T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SAĞLIKLI VE SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU OLAN KUZULARDA MELOKSİKAM İLE TEK VE EŞZAMANLI UYGULAMAYI TAKİBEN DANOFLOKSASİNİN FARMAKOKİNETİĞİ

Mehmet Nihat URAL

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Kamil ÜNEY

KONYA-2020

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SAĞLIKLI VE SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU OLAN KUZULARDA MELOKSİKAM İLE TEK VE EŞZAMANLI UYGULAMAYI TAKİBEN DANOFLOKSASİNİN FARMAKOKİNETİĞİ

Mehmet Nihat URAL

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Kamil ÜNEY

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 17202070 proje numarası ile desteklenmiştir

KONYA-2020

ÖNSÖZ

Koyunlarda yaygın olarak görülen solunum yolu enfeksiyonları, kuzu ölümlerinin en önemli nedenlerinden biridir ve önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Solunum yolu enfeksiyonlarının etiyolojisinde bakteriler, virüsler, mikoplazmalar ve parazitler gibi birden çok enfeksiyöz etkenin yanısıra konakçının savunma sisteminin zayıflaması, uygunsuz havalandırma koşulları, stres, kötü bakım ve besleme şartları gibi çevresel etkenlerde önemlidir. Koyunların solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik ilaçların kullanımı önerilmektedir.

Antibiyotik tedavisinin amacı enfeksiyon bölgesinde bulunan mikroorganizmaları ortadan kaldırmaktır. Bu amaca ulaşmak için uygun antibiyotik seçilmeli ve ilaç dozu doğru bir şekilde ayarlanmalıdır. Enfeksiyona bağlı yangısal ve ağrılı durumlarda antibiyotiklerle non-steroid anti-inflamatuar ilaçların eş zamanlı kullanımı önerilmektedir. Ancak, iki ilacın eş zamanlı kullanımı durumunda dozaj rejiminin yeniden düzenlenmesini gerekli kılabilecek etkileşimler meydana gelebilir. Bakteriler üzerindeki etkisi konsantrasyona bağlı olan danofloksasin gibi ilaçların kan konsantrasyonundaki azalma tedavide başarısızlığa yol açarken, artma toksik etkilerin oluşmasına neden olabilir.

Literatürde doğal solunum yolu enfeksiyonu olan kuzularda meloksikam uygulamasının danofloksasinin farmakokinetiği üzerine etkisiyle ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Biz, bu çalışmada danofloksasin ve meloksikam arasındaki farmakokinetik etkileşim yönünün, solunum sistemi enfeksiyonunun neden olduğu sistemik yangısal cevapla değişeceği ve elde edilecek sonuçların danofloksasinin akılcı kullanımına katkı sağlayacağı hipotezinden yola çıkarak; sağlıklı ve solunum sistemi enfeksiyonu olan kuzularda tek başına ve meloksikam ile eşzamanlı uygulamayı takiben danofloksasinin farmakokinetiğini belirlemeyi, solunum sistemi enfeksiyonu olan kuzulardan bakterilerin izolasyonu ve MİK değerlerini tespit etmeyi ve MİK değerleri ve bu çalışmadan elde edilen farmakokinetik veriler kullanılarak danofloksasinin farmakokinetik/farmakodinamik parametrelerinin belirlenmesini amaçladık.

Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 17202070 proje numarası ile desteklenen bu araştırmanın gerçekleşmesinde bilimsel

yardım ve desteklerini esirgemeyen başta danışmanım Prof.Dr. Kamil ÜNEY olmak üzere Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Bünyamin TRAŞ, değerli hocalarım Prof.Dr. Ahmet Levent BAŞ, Prof.Dr. Halis UĞUZ, Prof.Dr. Muammer ELMAS, Prof.Dr. Enver YAZAR, Doç.Dr. Ayşe ER, Doç.Dr. Burak DİK, Arş.Gör.Dr. Emre BAHÇIVAN, Dr. Hatice Eser FAKI, Arş.Gör. Tuğba Melike PARLAK ve Veteriner Hekim Rahmi CANBAR'a, tezimin deneysel uygulama kısmını gerçekleştirdiğim işletme sahibi Mustafa SÜTÇÜ'ye, Veteriner Hekim Hasan YILDIZ ve Veteriner Hekim Ergün KAYAALP'e, tez çalışması süresince desteğini esirgemeyen eşim Dilek URAL, kızım Elif URAL ve oğlum Uras URAL'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**
ÖZET ..... **viii**
SUMMARY ..... **ix**
1. GİRİŞ **1**
1.1. Kuzularda Solunum Sistemi Hastalıkları 3
1.2. Bakteriyel Pnömoni 5
1.2.1. *Mannheimia haemolytica* 5
1.2.2. *Pasteurella multocida* 6
1.2.3. *Mycoplasma* türleri 6
1.2.4. *Histophilus somni* 7
1.2.5. *Bordetella parapertussis* 7
1.2.6. *Streptococcus zooepidemicus* 7
1.2.7. *Erysipelothrix rhusiopathiae* 8
1.2.8. Diğer Potansiyel Bakteriyel Etkenler 8
1.3. Tedavi 8
1.4. Korunma 11
1.5. Florokinolonlar 12
1.5.1. Danofloksasin 15
1.6. Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar 17
1.6.1. Meloksikam 20
1.6.2. Solunum Yolu Enfeksiyonlarında NSAİİ'lerin Kullanılması 21
2. GEREÇ VE YÖNTEM **24**
2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 24
2.2. Hayvan Materyali 24
2.3. Klinik Muayene ve Grupların Oluşturulması 24
2.4. Farmakokinetik Çalışma 26
2.4.1. İlaç Uygulamaları ve Örnekleme 26
2.4.2. HPLC ve Kromatografik Şartlar 26
2.4.3. Metot Validasyonu 27
2.4.4. Farmakokinetik ve İstatistiksel Analiz 27
2.5. Mikrobiyolojik Analizler 28
2.5.1. Bronkoalveoler Lavaj Sıvısı Örneklerinin Toplanması 28

2.5.2. İzolasyon ve İdentifikasyon 29
2.5.3. Minimum İnhibitör Konsantrasyonun Belirlenmesi 29
2.6. Farmakokinetik/Farmakodinamik İlişki 30
3. BULGULAR 31
3.1. Farmakokinetik Parametreler 31
3.2. Bakteri İzolasyon, İdentifikasyon ve MİK Sonuçları 32
3.3. Farmakokinetik/Farmakodinamik İlişki 34
4. TARTIŞMA 35
4.1. Klinik Bulgular ve Skorlama 35
4.2. Farmakokinetik Parametreler 36
4.3. Farmakokinetik/Farmakodinamik İlişki 42
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 45
6. KAYNAKLAR 47
7. EKLER 57
EK-A: Etik Kurul Kararı 57
8. TURNİTİN RAPORU 58
9. ÖZGEÇMİŞ 67

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP	Akut faz proteinleri
BAL	Bronkoalveolar lavaj
BCRP	Meme kanseri direnç proteini
BRD	Bovine Respiratory Disease
C_{doruk}	Doruk plazma konsantrasyonu
CL_T/F	Total vücut klirensi
CLSI	The Clinical & Laboratory Standards Institute
COX	Siklooksijenaz
CYP	Sitokrom P450
dk	Dakika
DNA	Deoksiribo nükleik asit
EAA	Eğri altında kalan alan
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
F	Biyoyararlanım
FD	Farmakodinamik
FK	Farmakokinetik
g	Gram
HD	Danofloksasinin tek uygulandığı hasta grup
HDM	Danofloksasin ve meloksikamın eşzamanlı uygulandığı hasta grup
HO	Harmonik ortalama
HPLC	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
İM	İntramuskuler
İV	İntravenöz
kg	Kilogram
L	Litre
LKT	Lökotoksin
LPS	Lipopolisakkarit
LLOQ	En düşük hesaplanabilir limit
LPS	Lipopolisakkarit
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon
MRP2	Multidrug resistance-associated protein 2

MRT	Ortalama kalış süresi
nm	Nanometre
NSAİİ	Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
PAE	Postantibiyotik etki
PALE	Postantibiyotik lökosit etkisi
PELF	Pulmoner epitelyal döşeyici sıvı
PGD_2	Prostaglandin D_2
PGE_2	Prostaglandin E_2
$PGF_{2\alpha}$	Prostaglandin $F_{2\alpha}$
PGI_2	Prostaglandin I_2
PI-3	Parainfluenza virüs tip-3
pKa	Asitlik sabiti Ka'nın negatif logaritması
P-gp	P-glikoprotein
rpm	Revolutions per minute
°C	Santigrat derece
SC	Subkutan
SD	Danofloksasinin tek uygulandığı sağlıklı grup
SDM	Danofloksasin ve meloksikamın eşzamanlı uygulandığı sağlıklı grup
sn	Saniye
$t_{1/2\lambda z}$	Terminal eliminasyon yarılanma ömrü
TNF	Tümör nekroz faktörü
TXA_2	Tromboksan A_2
Vd_{alan}	Dağılım hacmi
λz	Eliminasyon hız sabitesi

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sağlıklı ve Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Kuzularda Meloksikam ile Tek ve Eşzamanlı Uygulamayı Takiben Danofloksasinin Farmakokinetiği

Mehmet Nihat URAL

Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2020

Bu çalışmada sağlıklı ve solunum sistemi enfeksiyonu olan kuzularda (Kıvırcık ırkı, 3-4 aylık) tek ve meloksikam (MLX) ile eşzamanlı uygulamayı takiben danofloksasinin (DAN) farmakokinetiğinin belirlenmesi amaçlandı. Çalışma öncesinde kuzular solunum yolu enfeksiyonu yönünden klinik olarak muayene edildi. Etken izolasyonu için hasta kuzulardan bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı alındı. DAN farmakokinetiği, sağlıklı ve hasta olduğu tespit edilen kuzular üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma, sağlıklı kuzulara DAN'ın tek uygulandığı SD (n=6) ve MLX ile DAN'nin eşzamanlı uygulandığı SDM (n=6), hasta kuzulara DAN'ın tek uygulandığı HD (n=7) ve MLX ile DAN'ın eşzamanlı uygulandığı HDM (n=7) olmak üzere toplam 4 grup üzerinde gerçekleştirildi. Kuzulara DAN (6 mg/kg) ve MLX (1 mg/kg) subkutan (SC) yolla uygulandı. Plazma DAN konsantrasyonları, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi-UV kullanılarak ölçüldü ve bölmesiz metot kullanılarak analiz edildi. DAN, sağlıklı ve hasta kuzuları içeren tüm gruplarda benzer yarılanma ömrü ve ortalama kalış süresi sergiledi. Total klirens ve dağılım hacmi, MLX uygulaması (SDM ve HDM) ve enfeksiyonun etkisi (HD ve HDM) ile önemli oranda azaldı. Hasta kuzulara MLX uygulaması (HDM) SD grup ile karşılaştırıldığında DAN'ın doruk plazma konsantrasyonunu önemli oranda artırdı. Eğri altında kalan alan (EAA), MLX uygulanan hem sağlıklı (SDM) hem de hasta kuzularda (HDM) önemli oranda arttı. BAL sıvısı örneklerinden *M. haemolytica, E. coli* ve *Strep. spp.* suşları izole edildi. DAN hasta kuzularda 6 mg/kg dozda SC yolla tek ve MLX ile eşzamanlı uygulamayı takiben, minimum inhibitör konsantrasyon ($MİK_{90}$) değeri 0,25 µg/mL olan duyarlı *M. haemolytica* ve MİK değeri ≤0,125 µg/mL olan duyarlı *E. coli* izolatları için ideal $EAA_{0\text{-}24}$/MİK (>56) ve C_{doruk}/MİK (>8) değerlerini sağladı. Hasta kuzularda meloksikam uygulaması, DAN'ın terapötik etkisini artırabilir. Ancak, bu çalışmada DAN'ın MLX ile farmakokinetik etkileşiminin sınırlı hasta üzerinde tek doz uygulamada belirlenmesi ve sınırlı etken izolasyonu nedeniyle, farmakokinetik ve farmakodinamik verilerin daha geniş bir hasta popülasyonu üzerinde tekrarlı uygulama ile elde edilecek verilerle belirlenmesi, DAN'ın akılcı kullanımına katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler; Danofloksasin; farmakokinetik; farmakodinamik; meloksikam; solunum yolu enfeksiyonları

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Pharmacokinetics of Danofloxacin Following Single and Co-administration with Meloxicam in Lambs with Healthy and Respiratory Tract Infections

Mehmet Nihat URAL

Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology

PhD THESIS / KONYA-2020

The aim of this study was to determine the pharmacokinetics of danofloxacin (DAN) administered alone and simultaneously with meloxicam (MLX) in lambs (Kıvırcık breed aged 3-4 months) with healthy and respiratory tract infections. Before the study, lambs were screened clinically for respiratory tract infection. Bronchoalveolar lavage (BAL) fluid was taken from the sick lambs for the bacterial isolation. DAN pharmacokinetics were performed on randomly selected lambs with healthy and sick. The study was carried out on a total of 4 groups: SD (healthy, n=6) and HD (sick, n=7) groups where DAN was administered only, and SDM (healthy, n=6) and HDM (sick, n=7) groups where DAN and MLX were administered simultaneously. DAN (6 mg/kg) and MLX (1 mg/kg) were administered subcutaneously to lambs. Plasma DAN concentrations were measured using high performance liquid chromatography-UV and analyzed using the non-compartmental method. DAN exhibited similar the elimination half-life and mean residence time in all groups including healthy and sick lambs. Total clearance and volume of distribution significantly reduced with MLX administration (SDM and HDM) and the effect of infection (HD and HDM). MLX administration (HDM) to sick lambs significantly increased the maximum plasma concentration (C_{max}) of DAN compared to SD group. *M haemolytica, E. coli* and *Strep. spp.* strains were isolated from BAL fluid samples. In this study, DAN provided optimum values of AUC_{0-24}/MIC (>56) and C_{max}/MIC (>8) for susceptible *M. haemolytica* isolates with a MIC_{90} value of 0,25 µg/mL and susceptible *E. coli* isolates with a MIC value of ≤0,125 µg/mL. MLX administration in sick lambs may increase the therapeutic effect of DAN. However, in this study, the pharmacokinetic interaction of DAN with MLX was determined on a limited number of sick lambs after a single dose of drug administration. In addition, the bacteral isolation was limited. Therefore, the determination of pharmacokinetic and pharmacodynamic data after repeated drug administration on a larger population of sick lambs will contribute to the rational use of DAN.

Key Words; Danofloxacin; meloxicam; respiratory tract infection; pharmacokinetics; pharmacodynamics.

1. GİRİŞ

Koyun yetiştiriciliğinin yapıldığı tüm ülkelerde yaygın olarak görülen solunum yolu hastalıkları, konakçının immün sistemi ve fizyolojik durumu, virüs, bakteri, mikoplazma gibi çoklu ajanlar ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimleri içeren bir hastalık kompleksi olarak kabul edilir. Düşük canlı ağırlık artışı, tedavi masrafları ve ölüme bağlı olarak ciddi mali kayıplara neden olur (Goodwin ve ark 2004, Lacasta ve ark 2008, Scott 2011). Koyun pnömonilerinde en sık izole edilen bakteriyel etkenler *Pasteurella multocida (P. multocida)* ve *Mannheimia haemolytica (M. haemolytica)*'dır. Bu etkenlerin neden olduğu pastörellozlar, dünya çapında büyük ekonomik etkiye sahip olmalarının yanı sıra hayvan refahı bakımından da önemli bir yere sahiptir. Kuzulardan en fazla izole ve identifiye edilen etken olan *M. haemolytica,* genellikle pnömoni ile birlikte pleuritise ve perikardite yol açmaktadır (Ok ve ark 2005, Odugbo ve ark 2006, Tel ve Keskin 2010).

Akut pnömoniye bağlı olarak meydana gelen ölümlerde daha fazla ölümü önlemek, kronik nonprogresif pnömoninin etkilerini azaltmak ve sürünün geri kalanını tedavi etmek amacıyla antibiyotik ilaçlar kullanılmaktadır. Hasta koyunların hızlı bir şekilde tespit edilmesi antibiyotik tedavisinin başarılı olması için oldukça önemlidir (Goodwin-Ray 2006, Scott 2011). Enfeksiyon tedavisi için uygun antibiyotiğin seçilmesinde; enfektif mikroorganizma, mikroorganizmanın antibiyotiğe karşı duyarlılığı, enfeksiyon bölgesi ve antibiyotiğin bu bölgeye penetrasyonu, lokal faktörler (oksijen, pH, bakteri inokulumu vs.), konakçı faktörleri, potansiyel yan etkiler ve direnç gelişme potansiyeli gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmalı ve doğru antibiyotiğin seçilmesini takiben en uygun dozaj rejimini belirlemek amacıyla farmakokinetik ve farmakodinamik prensipler kullanılmalıdır (Estes 1998, Ulldemolins ve ark 2010).

Veteriner hekimlikte kullanılmak için geliştirilmiş, üçüncü nesil sentetik bir florokinolon olan danofloksasinin sığır, tavuk ve domuzlarda solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımı onaylanmıştır (McKellar ve ark 1998, EMEA 2002). Akciğer dokusunda ulaştığı konsantrasyon, plazma konsantrasyonundan 4-5 kat fazladır ve *P. multocida*, *M. haemolytica* ve *Histophilus somni (H. somni)* gibi patojenlere karşı etkinliği yüksektir (Giles ve ark 1991, Friis 1993, Papich 2015).

Danofloksasin lipit çözünürlüğünün yüksek olması, plazma protein proteinlerine düşük oranda bağlanması ve ATP'ye bağımlı taşıt proteinlerinin substratı olması gibi özellikleri nedeniyle koyun ve keçilerde oldukça geniş bir dağılım hacmine sahiptir (Atef ve ark 2001, Schrickx ve Fink-Gremmels 2007). Deneysel koyun pnömonisi çalışmalarında klinik etkinliği belirlenmiştir (Godinho ve ark 2007).

Oksikam grubu enolik asit türevi non-steroid anti-inflamatuar bir ilaç olan meloksikam sığırlarda akut solunum yolu enfeksiyonları ile akut mastitis olgularında antibiyotik tedavisine destekleyici olarak kullanılmaktadır (EMEA 1997, Davies ve Skjodt 1999). Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda'da koyunların ağrı ve yangılı durumlarının tedavisi için kullanımı onaylanmıştır (Sim 2016). Siklooksigenaz-2 (COX-2) enzimini inhibe etmek suretiyle prostaglandin (PG) sentezini baskılayarak ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı giderici etki gösteren meloksikamın, solunum sistemi enfeksiyonlarında COX-2 enzimi inhibisyonunun yanı sıra proinflamatuar etki gösteren bir sitokin olan tümör nekroz faktörü (TNF)'nün sentezini de azaltarak daha güçlü bir anti-inflamatuar etki gösterdiği tespit edilmiştir (Bednarek ve ark 2003, Curry ve ark 2005).

Pulmoner enfeksiyonlarda, konağın aşırı inflamatuar tepkisi hastalığın patogenezinde önemli rol oynar (Ramírez-Romero ve ark 2001). Bu nedenle pnömoni tedavisinde inflamasyonun zararlı etkilerine karşı NSAİİ'lerin kullanımı önerilir (Lockwood ve ark 2003, Lekeux 2007). Solunum sistemi enfeksiyonlarında tek başına antibakteriyel tedaviye kıyasla antibiyotikler ile kombine olarak non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ)'ların kullanılması durumunda klinik bulguların daha hızlı iyileştiği rapor edilmiştir (Lockwood ve ark 2003, Bednarek ve ark 2005, Friton ve ark 2005). Ancak, solunum sistemi hastalıklarında meydana gelen patofizyolojik değişiklikler ve tedavi sırasında eşzamanlı ilaç uygulamalarından kaynaklanan antimikrobiyal ilaç-NSAİİ etkileşimleri, antimikrobiyal ilaçların farmakokinetiğinde öngörülemeyen değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç gelişmesine, istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına ve ilaç maruziyetinin suboptimal seviyede kalmasına yol açarak enfeksiyon tedavisinin başarısız olmasına yol açabilir (Roberts ve ark 2012, Jager ve ark 2016). Sağlıklı hayvanlarda NSAİİ'ler ile eşzamanlı kullanımın, antibiyotiklerin farmakokinetiği üzerindeki etkilerinin incelendiği ve değişken sonuçların belirlendiği çok sayıda çalışma bulunmasına

rağmen (Ogino ve ark 2005, Ogino ve Arai 2007, Abo-EL-Sooud ve Al-Anati 2011, Baroni ve ark 2011, Altan ve ark 2020, Tekeli ve ark 2020) hastalık durumunda yapılan çalışmalar sınırlıdır (Koc ve ark 2015). Bu çalışmada danofloksasin ve meloksikam arasındaki farmakokinetik etkileşim yönünün, kuzularda solunum sistemi enfeksiyonunun neden olduğu sistemik yangısal cevapla değişeceği ve elde edilecek sonuçların danofloksasinin akılcı kullanımına katkı sağlayacağı hipotezinden yola çıkılarak; 1) sağlıklı ve solunum sistemi enfeksiyonu olan kuzularda tek başına ve meloksikam (1 mg/kg, SC) ile eşzamanlı uygulamayı takiben danofloksasinin (6 mg/kg, SC) farmakokinetiğinin belirlenmesi, 2) solunum sistemi enfeksiyonu olan kuzulardan bakterilerin izolasyonu ve MİK değerlerinin belirlenmesi ve 3) MİK değerleri ve bu çalışmadan elde edilen farmakokinetik veriler kullanılarak danofloksasinin farmakokinetik (FK) / farmakodinamik (FD) parametrelerinin belirlenmesi amaçlandı.

1.1. Kuzularda Solunum Sistemi Hastalıkları

Konakçı, çevresel faktörler ve çeşitli mikroorganizmaların etkileşimi ile meydana gelen ve koyun yetiştiriciliğinde yaygın olarak görülen solunum yolu hastalıkları alt ve üst solunum yolu hastalıkları olmak üzere iki kategoriye ayrılır (Lacasta ve ark 2008, Chakraborty ve ark 2014). Esas olarak sinüs, burun delikleri ve burun boşluğu ile sınırlı kalan ve insidansı düşük olan nazal miyazis, enzootik nazal tümörler, nazal yabancı cisimler ve rinitis gibi hastalıklar üst solunum yolu hastalıklarını oluştururken; bakteriyel, viral, mikotik ve paraziter pnömoniler, akciğer apseleri, aspirasyon pnömonisi, *Maedi-visna* gibi kronik viral hastalıklar alt solunum yolu enfeksiyonlarını oluşturur (Bell 2008, Chakraborty ve ark 2014). Koyunlarda solunum yolu hastalıklarının seyir ve şiddetine göre sınıflandırılması Tablo 1.1'de gösterilmiştir. Koyunlarda solunum yolu hastalıklarının oluşmasına yol açan yönetimsel faktörler ile pnömoniye yatkın hale getirebilecek doğal faktörler şunları içerir:

- Aşırı kalabalık,
- Kötü havalandırma,
- Yüksek çevresel amonyak seviyelerine ve nem artışına yol açan kirli yataklar,
- Nakil,

- Yetersiz beslenme,
- Eşzamanlı hastalık,
- Hem strese hem de bağıl neme katkıda bulunan hava koşullarında / sıcaklıktaki aşırı uçlar,
- Genetik,
- Cinsiyet (erkekler muhtemelen dişilerden daha hassastır),
- Yaş (kuzular yetişkinlerden daha hassastır) (Bell 2008).

Solunum sistemi hastalıkları her yaşta ve ırktaki koyunları etkileyebilir. Ancak kuzularda akut bakteriyel ve viral pnömoni en çok, maternal antikor titrelerinin azalması nedeniyle üç ila on iki aylık yaştakilerde daha yaygın görülür. Alt solunum yolları enfeksiyonları başlangıçta tek bir ajanın neden olduğu bir durum olarak başlamış olsa da, birçok vaka hem bakteriyel hem de viral bileşenlerin birlikte rol aldığı hastalık kompleksi şeklinde seyreder, ikincil enfeksiyonların ortaya çıkması nedeniyle hastalığın teşhisi karmaşık hale gelir (Bell 2008, Pugh ve Baird 2012).

Tablo 1.1. Koyunlarda solunum yolu hastalıklarının seyir ve şiddetine göre sınıflandırılması (Chakraborty ve ark 2014).

Akut	**Kronik**	**Progresif**
Mavi Dil	Mikoplazmozis	Maedi-Visna
Peste des petits ruminants	Verminöz pnömoni	Caprine arthritis encephalitis virus,
Pastörellozis	Nazal miyazis	Kazeöz lenfadenitis,
Parainfluenza	Enzootik nazal tümörler	Pulmoner adenomatozis.

Pnömoni, akciğer parankim dokusunun inflamasyonudur. Klinik olarak solunum hızında artış, solunum derinliği ve karakterinde değişiklikler, öksürük ve oskültasyonda anormal nefes sesleri ile kendini gösterir (Radostits ve ark 2006). Kuzu pnömonilerine neden olan başlıca bakteriyel etkenler *M. haemolytica, P. multocida, Mycoplasma ovipneumoniae (M. ovipneumoniae), Mycoplasma argininii (M. argininii), Mycoplasma bovis (M. bovis), Mycoplasma agalactiae (M. agalactiae), Bibersteinia trehalosi, Bordetella parapertussis (B. parapertussis), Histophilus somni (H. somni), Chlamydophila abortus (C. abortus), Chlamydophila pecorum (C. pecorum), Streptococcus zooepidemicus (S. zooepidemicus), Erysipelothrix rhusiopathiae (E. rhusiopathiae), Escherichia coli (E. coli), Aspergillus* türleri, *Streptococcus* türleri, *Klebsiella* türleri, *Pseudomonas* türleri, *Neisseria* türleri iken,

başlıca viral etkenler *Parainfluenza virus* tip 3 (*PI-3*), *Ovine adenovirus, Respiratory syncytial virüs, Reovirus* tip 1, 2 ve 3, *Ovine herpesvirus* tip 1 ve 2, *Caprine herpesvirus* tip 1, *Bovine herpesvirus* tip 1 ve 5'dir. Paraziter pnömonilere sıklıkla *Dictyocaulus filaria, Protostrongylus rufescens, Muellerius capillaris* gibi etkenler yol açar. *Arcanobacterium pyogenes, Staphylococcus aureus (S. aureus), Fusobacterium necrophorum, Actinobacillus lignieresii* ve *Corynebacterium pseudotuberculosis* gibi etkenler de akciğer apselerine neden olarak kuzu pnömonilerinin etiyolojisinde rol oynamaktadır. Kuzuların alt solunum sisteminde en sık görülen enfeksiyon tipleri akut ve kronik enzootik pnömonidir. Akut enzootik pnömoniye başlıca *M. haemolytica*'nın, kronik enzootik pnömoniye ise *M. ovipneumoniae* ve özellikle *PI-3* ile birlikte çeşitli viral enfeksiyon etkenlerinin sebep olduğu bildirilmiştir (Ettorre ve ark 2007, Bell 2008).

1.2. Bakteriyel Pnömoni

1.2.1. *Mannheimia haemolytica*

Geviş getiren hayvanlarda üst solunum sisteminin normal florasının bir parçasını oluşturan *M. haemolytica* gram-negatif, aerobik, hareketsiz ve spor oluşturmayan çubuk şekilli bir bakteridir. Akut pnömonik pastörellozis ve kronik nonprogresif pnömoninin temel bakteriyel etkeni olan *M. haemolytica*'nın biyotip A ve biyotip T olmak üzere iki biyotipi bulunmaktadır. Biyotip A, genç kuzularda septisemi ve her yaştaki koyunlarda pnömonilere neden olurken biyotip T ise genellikle genç yetişkinlerde üst sindirim sistemi ve akciğerleri etkileyen enfeksiyonlara neden olur (Gilmour 1980, Alley 2002, Tabatabaei ve Abdollahi 2018). *M. haemolytica* lipopolisakkarit (LPS), lökotoksin (LKT), nöraminidaz, kapsüler polisakkarit ve proteazlar gibi çeşitli virülans faktörlerine sahiptir (Iovane ve ark 1998). *M. haemolytica*'nın her serotipi, makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler tarafından fagositozu önlemek için karakteristik bir polisakkarit kapsül üretir. Hücre kapsülü, patojenik bakterilerin patojenitesinde ve enfeksiyonun oluşmasında hayati rol oynayan önemli bir virülans faktörüdür (Mohamed ve Abdelsalam 2008). Enfeksiyon kaynağı genellikle taşıyıcı yetişkinler olmakla birlikte etken çevrede, altlıklar ve suda uzun süre canlı kalabilir. *M. haemolytica* enfeksiyonları genellikle ilkbahar ve yaz aylarında, özellikle de mayıs ve temmuz arasında, daha özel olarak da sonbahar ve kış

aylarında yaygındır (Bell 2008). Klinik belirtiler değişkenlik gösterir. Hafif vakalarda öksürük ve okülonazal akıntı gözlenirken, şiddetli vakalarda 40,4-42 °C ateş, iştahsızlık, hiperpne, dispne, seröz gözyaşı-burun akıntısı, oskültasyonda patolojik sesler ve ani ölümler görülebilir. Tedavi edilmeyen hayvanlarda hastalığın klinik seyri genellikle 12 saat içerisinde ölümle sonuçlanırken, bazı hayvanlar üç gün kadar hayatta kalabilirler. Kronik vakalarda, iyileşmeyi takiben hastalık tekrarlayabilir ve hayvanlarda gelişme geriliği görülebilir. Hastalık küçük kuzularda sıklıkla akciğer tutulumu olan bir septisemiye neden olmaktadır. Kuzularda morbidite %40'a kadar çıkabilirken ölüm oranı genellikle %5-10 arasındadır (Brogden ve ark 1998, Radostits ve ark 2006, Bell 2008).

1.2.2. *Pasteurella multocida*

Koyunlarda pnömonik ve septisemik pastörelloza neden olan *P. multocida,* gram-negatif bir bakteridir. Pasteurella türleri genellikle ağız boşluğunun, nazofarenks ve üst solunum yollarının normal florasının bir parçası olarak bulunur. Pnömonik pastörelloz, esas olarak pulmoner savunma mekanizmaları zayıf olan hayvanlarda görülen bir hastalıktır. Koyunların fiziksel strese veya elverişsiz ortam koşullarına maruz kalması hastalığın gelişmesinde önemli rol oynar. Kuzuların etkene karşı daha duyarlı olması nedeniyle enfeksiyonlar daha ciddi seyreder. Enfekte hayvanlarda, yüksek ateş, nefes darlığı, öksürük, köpük ve burun akıntısı gibi klinik belirtiler görülür (Mohamed ve Abdelsalam 2008, Fernandez ve ark 2018).

1.2.3. *Mycoplasma* türleri

Koyunlarda mikoplazma pnömonilerinin başlıca etkeni genellikle subklinik interstisyel bronkopnömoniye yol açan *M. ovipneumoniae*'dir. *M. arginini*, *M. bovis* ve *M. agalactiae'*da koyunlarda solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olabilen diğer etkenlerdir. Genç kuzularda akut hastalık görülmesine rağmen, toklularda ve yetişkinlerde ise genellikle kronik bir enfeksiyon bulunur. Mikoplazma pnömonilerinde klinik belirtiler kronik, kalıcı ve rektal prolapsusa yol açabilen bir öksürük, gözyaşı akıntısı ve altı ay veya daha uzun süre boyunca potansiyel olarak devam eden mukopurülent burun akıntısı içerir. Hastalar genellikle ateşsizdir, ancak akut vakalarda yüksek ateş bulunabilir. Sekonder *M. haemolytica* enfeksiyonu bulunması durumunda klinik belirtiler daha şiddetli seyreder. Kuzularda beş haftalık

yaştan itibaren klinik bulgular görülebilir. Hastalıktan etkilenen hayvan sayısı başlangıçta az olsa da, birkaç hafta sonra sürünün geneline yayılabilir. Hastalık çoğunlukla teşhis edilemez ve ölüm oranı düşüktür, ancak kuzularda gelişme geriliğine yol açabilir (Goodwin-Ray 2006, Bell 2008).

1.2.4. *Histophilus somni*

H. somni, sığırlarda ve koyunlarda trombotik meningoensefalit, plörit, polisinovit, artrit, bronkopnömoni, septisemi, miyokardit, orta kulak iltihabı gibi çeşitli klinik sendromlar ile ortaya çıkan ve histofiloz olarak adlandırılan bir hastalık kompleksine neden olan gram negatif bir bakteridir. DNA hibridizasyon çalışmaları neticesinde *Histophilus somnus*, *Histophilus ovis* ve *Haemophilus agni* 16S rRNA ve rpoB genlerinin sekanslanması temelinde tek bir tür olan *H. somni* olarak kabul edilmiştir. *H. somni*'nin koyun suşu, sığır ve keçileri enfekte edebilirken sığır suşu koyunları enfekte edemez (Walker ve ark 1985, Angen ve ark 2003, Bell 2008, Headley ve ark 2018).

1.2.5. *Bordetella parapertussis*

B. parapertussis türü insanlarda enfeksiyona neden olan *B. parapertussis hu* (Bpp hu) ve sadece koyunlardan izole edilen *B. parapertussis ov* (Bpp ov) olmak üzere genetik olarak farklı iki soydan oluşur. Bpp hu insanlarda boğmacaya neden olurken, Bpp ov hem sağlıklı hem de kronik nonprogresif pnömonili koyun akciğerlerinden izole edilmiştir (Chen ve ark 1988, Porter ve ark 1994). *B. parapertussis* alveolar makrofajlar ile bronşiyol ve alveollerin epitel hücrelerine zarar vererek kuzularda hafif bir pireksi, bronkopnömoni ve trakeobronşitise yol açar. *B. parapertussis* enfeksiyonlarının trakea epitelinde meydana getirdiği hasar, sekonder *M. haemolytica* enfeksiyonlarına yol açabilir (Chen ve ark 1988, Bell 2008).

1.2.6. *Streptococcus zooepidemicus*

S. zooepidemicus, esas olarak atları etkileyen, üst solunum yolu, uterus, göbek ve yaralarda hastalıklara neden olan bir hayvan patojenidir (Lindmark ve ark 2001). İneklerde mastitise, tavşan ve domuz gibi diğer hayvanlarda ise septisemiye neden olabilir (Efstratiou ve ark 1994). Koyunlarda fibrinöz perikardit, fibrinöz plörit ve

pnömoniye neden olur. *S. zooepidemicus*'un neden olduğu enfeksiyonların genel semptomları arasında pireksi, mukopürülan nazal akıntı ve nefes darlığı bulunur (Stevenson 1974).

1.2.7. *Erysipelothrix rhusiopathiae*

E. rhusiopathiae doğada yaygın olarak görülen ve koyun, at, sığır, tavuk, hindi, köpek, kedi gibi evcil hayvanlar ile yengeç ve balık gibi deniz hayvanlarında bulunan gram pozitif çubuk şeklinde patojen bir bakteridir (Wang ve ark 2002). *E. rhusiopathiae*, fakültatif hücre içi patojendir ve fagositik hücrelerde çoğalır. Koyunlarda en yaygın klinik bulgu, tipik olarak 2-6 aylık kuzularda görülen poliartrittir. Bunun yanında kutanöz enfeksiyon, endokardit, pnömoni ve septisemiye neden olur (Ersdal ve ark 2015).

1.2.8. Diğer Potansiyel Bakteriyel Etkenler

Koyunlarda yukarıda belirtilen primer etkenlerin dışında; *E. coli, Streptococcus* türleri, *Klebsiella* türleri, *Pseudomonas* türleri ve *Neisseria* türleri/*Neisseria cuniculi* gibi oportunistik bakterilerinde solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olduğu bildirilmiştir (Bell 2008).

1.3. Tedavi

Solunum sistemi hastalıkları genellikle anormal sekresyon ve eksüdat üretimi ile karakterizedir. Tedavide temel ilke sekresyon miktarını ve viskozitesini azaltmak ve atılmasını kolaylaştırmaktır. Bunun yanı sıra kanın yeterli oksijenlenmesi ve karbondioksit atılımı sağlanmalı, pulmoner inflamasyon hafifletilmeli, enfeksiyöz etkenler etkili bir şekilde tedavi edilmeli, bronkokonstrüksiyon giderilmeli ve solunum gazlarının taşınmasına yönelik destekleyici bakım sağlanmalıdır. Solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde; antitusifler, antimikrobiyaller, bronkodilatörler, diüretikler ve ekspektoranlar kullanılmaktadır (Radostits ve ark 2006, Kuehn 2013).

Sığırların solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde temel terapötik strateji, patojenlere karşı etkili bir antibiyotik ve inflamasyonun zararlı etkilerine karşı bir NSAİİ'nin birlikte kullanıldığı bir tedavi protokolünden oluşmaktadır (Lekeux 2007). Ancak küçük ruminantlarda solunum sistemi enfeksiyonlarının sağaltımında

antibiyotik ve NSAİİ'nin birlikte kullanıldığı bir tedavi protokolü bulunmamakla birlikte solunum sistemi dışındaki organ veya sistemlerin enfeksiyonlarında yapılan çalışmaların sonuçlarından elde edilen verilerde; solunum sistemi enfeksiyonlarında NSAİİ'lerin kullanılmasının faydalı olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Scott 2011). Enfekte hayvanlarda NSAİİ'lerin antibiyotiklerle birlikte kullanılmasının serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırdığı, fosforilasyonu inhibe ettiği, kininlerin salınımını ve proteoglikan bozulmasını bloke ettiği ayrıca nötrofillerin göçünü önlediği tespit edilmiştir (Wernicki ve ark 2018).

Sığırların solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik ve NSAİİ'ler ile birlikte vitamin E ve C gibi antioksidanların uygulanmasının oksidatif stres ve inflamatuar sürecin gelişimini etkili bir şekilde sınırlandırdığı ve hastalığa karşı direncin artmasına neden olduğu gösterilmiştir (Urban-Chmiel ve ark 2015). Vitamin E uygulamasının, proinflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe ederek, akut faz proteinlerinin üretimini azaltarak ve akciğerlerdeki epitel hücrelerinin inflamatuar tepkisini zayıflatarak inflamatuar prosesi inhibe edebileceği tespit edilmiştir. Vitamin E ve C gibi antioksidanların uygulanmalarından elde edilen bulguların, etkili bir adjuvan tedavinin geliştirilmesi için yol gösterici olabileceği düşünülmektedir (Ekstrand-Hammarström ve ark 2007). Vitamin E ve C dışında vitamin D'nin de enfeksiyon sağaltımında adjuvan tedavi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (Rehman 1994, Ni Cheallaigh ve ark 2011). Solunum yolu enfeksiyonlarında bronş epitelinde kathelisidin sentezinin azaldığı ve bu durumu düzeltmek için vitamin D kullanılabileceği belirtilmiştir (Yim ve ark 2007). Hastalık nedeniyle azalan yem tüketimi nedeniyle hasta hayvanların beslenmesinde protein ve enerji oranının artırılmasının yanı sıra yukarıda belirtilen vitaminler haricinde vitamin A, Zn, Cu, Fe ve I takviyesi yapılması tavsiye edilmektedir (Edwards 2010).

Mukolitikler balgamın viskozitesini düşürerek balgamın daha kolay atılmasını sağlar. Bromheksinin solunum yolu tıkanıklığını ve inatçı mukus birikimini azaltarak, gaz alışverişini iyileştirmesinin yanında, mukoza geçirgenliğini değiştirerek akciğer dokusunda antibiyotik ilaçların konsantrasyonlarını artırabileceği ifade edilmiştir (Cusack ve ark 2003). Bronkodilatörler, pulmoner ödem ve inflamasyonun neden olduğu azalmış tidal hacmi önleyerek ve pulmoner lezyonlu hayvanlarda gaz alışverişini artırarak klinik belirtilerin şiddetini azaltmada değerli olabilir (Cusack ve

ark 2003). Teofilin ve aminofilin gibi metilksantinler, sığır (ve muhtemelen köpekler) dışındaki türlerde etkili bronkodilatörlerdir; bununla birlikte bu ilaçların terapötik indeksleri nispeten dardır ve β2-agonistlerinden daha az etkilidirler (Kuehn 2013). β2-agonistlerinden klenbuterol, atlarda ve sığırlarda 0.8 µg/kg dozunda kullanılabilir (EMEA 2000).

Yapılan deneysel enfeksiyon ve saha çalışmalarında koyun pnömonisi vakalarından izole edilen bakteri ve mikoplazmalara karşı çeşitli antibiyotiklerin duyarlılıkları test edilmiştir. Gürbüz ve Şahin (2003), tarafından yapılan çalışmada 106 pnömonik koyun akciğerinden izole edilen 29 *M. haemolytica* izolatının tamamının danofloksasin, enrofloksasin, sefuroksim sodyum ve sülfametoksazol-trimetoprim'e, %96,5'inin gentamisin'e, %93,3'ünün streptomisin ve tetrasiklin'e, %89,5'inin kanamisin'e, %83'ünün eritromisin'e duyarlı olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada suşların tamamının ampisilin'e, %83'ünün oksitetrasiklin'e ve %82,4'ünün amoksisilin-klavulanik asit'e direnç gösterdiği belirlenmiştir. Öztürk ve Çorlu (2006), tarafından 150 pnömonik akciğer örneğinin 38'inden bakteri izolasyonu yapılmış, izole edilen 17 *Pasteurella spp*. izolatının tamamının amoksisilin-klavulanik asit, enrofloksasin ve florfenikol'e, % 94,1'inin ampisilin ve danofloksasin'e, % 88,2'sinin okstetrasiklin'e duyarlı olduğu, 17 suşun tümünün spektinomisin, gentamisin ve linkomisin'e, % 82,4'ünün ise streptomisin'e dirençli olduğu tespit edilmiştir. Tel ve Kesin (2010), tarafından yapılan araştırmada ise 240 pnömonik koyun akciğerinden identifiye edilen toplam 30 *M. haemolytica* izolatının tümünün sülfametoksazol-trimetoprim ve norfloksasin'e, %97'sinin gentamisin ve streptomisin'e, %87'sinin tetrasiklin'e, %30'unun amoksisilin'e duyarlı olduğu tespit edilmiş, suşların %70'inin amoksisilin'e, %40'ının ampisiline, %13'ünün tetrasikline, %3'ünün ise gentamisin ve streptomisine direnç gösterdiği belirlenmiştir (Gürbüz ve Şahin 2003, Öztürk ve Çorlu 2006, Tel ve Keskin 2010).

Gilmour ve ark (1982) tarafından yapılan deneysel enfeksiyon çalışmasında; spesifik patojen içermeyen kuzulardan oluşan bir gruba, aerosol yol ile *M. haemolytica*'ya maruz bırakılmadan 24 saat önce, diğer gruba ise maruziyetten 24 saat sonra 20 mg/kg dozunda uzun etkili oksitetrasiklin uygulaması yapılmış ve benzer şekilde enfekte olan ancak tedavi edilmeyen kuzular ile karşılaştırma yapılmıştır. Maruziyet öncesi ilaç uygulaması yapılan kuzularda pnömoni belirtilerinin ortaya

çıkması ve kuzu ölümlerinin geciktiği, enfeksiyon sonrası tedavi edilen gruptaki kuzularda tespit edilen akciğer lezyonlarının ise tedavi edilmeyen kuzulardakilere göre anlamlı derecede daha az olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda oksitetrasiklin uygulamasının *M. haemolytica* enfeksiyonlarında etkili olduğu ve enfeksiyon sonrası uygulandığında daha iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir (Gilmour ve ark 1982).

Sarginson ve Scott (1995) tarafından İngiltere'de yapılan bir saha çalışmasında; 5 haftalık yaştaki 188 kuzundan oluşan bir sürüde 1 haftalık süre içerisinde 8 kuzunun ölümüne neden olan ve septisemik pastörelloz olduğu düşünülen bir salgında kuzuların yarısına SC yolla 10 mg/kg tek doz tilmikosin uygulaması, diğer yarısına ise İM yolla 20 mg/kg tek doz oksitetrasiklin uygulaması yapılmıştır. Her iki kuzu grubunda da 2 gün içerisinde klinik iyileşme meydana geldiği ve günlük canlı ağırlık artışlarında hızlı bir artış olduğu tespit edilmiştir (Sargison ve Scott 1995). Pastörelloz tedavisi için en yaygın kullanılan antibiyotik, 10 mg/kg dozunda yavaş İV enjeksiyonla tatbik edilen oksitetrasiklindir. Bu ilk uygulamayı takiben 10 mg/kg dozda ardışık 3 ila 4 gün boyunca İM uygulama veya tek doz 20 mg/kg uzun etkili oksitetrasiklin uygulamasının etkili olduğu ifade edilmiştir. Yapılan çalışmalarda sığırlarda solunum sistemi hastalıklarının tedavisi için kullanılan tilmikosin (5-10 mg/kg, SC, tek doz), florfenikol (20 mg/kg, İM, 48 saat ara ile 2 kez), danofloksasin (6 mg/kg, SC, tek doz) gibi lisanslı antimikrobiyal ilaçların koyunlarda da etkili olabildiği gösterilmiştir (Naccari ve ark 2001, Godinho ve ark 2007, Scott 2011).

1.4. Korunma

Her yaştaki koyunlarda pnömoni oluşmasına geniş ölçüde enfeksiyöz ajanlarla birlikte uygun olmayan fiziksel ortam ve fizyolojik stresin bir arada bulunması neden olur. Koyunların solunum sistemi hastalıklarının önlenmesi ve kontrolü için; ahırlar yeterince havalandırılmalı, strese neden olan ıslak ve rüzgârlı yerlerden kaçınılmalıdır. Genç ve yetişkin hayvanlar aynı alanda bulundurulmamalı, hayvanlar yaşına, büyüklüğüne ve menşeine göre gruplandırılmalıdır. Sürüye yeni katılacak hayvanlara mutlaka karantina uygulanmalıdır (Bell 2008, Scott 2011).

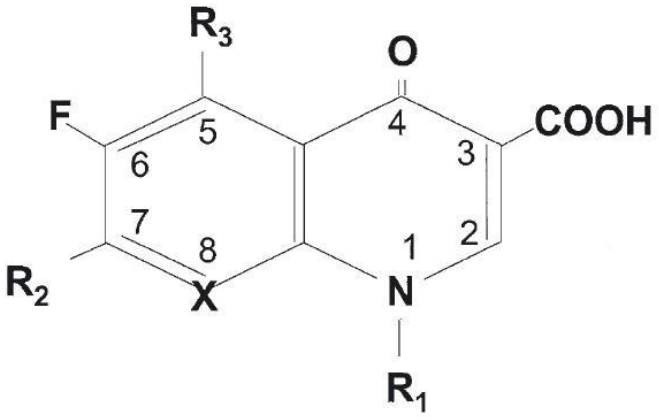
Koyunlarda solunum sistemi hastalıklarına yol açan etkenlere karşı aşı uygulamalarının koruyuculuğu ile ilgili farklı bildirimler bulunmaktadır. *PI-3* aşısının yeterli koruma sağlamadığı ve pnömoni insidensinde önemli bir düşüşe yol açmadığı

bildirilmiştir. *M. haemolytica*'nın ise çok çeşitli serotiplerinin bulunması nedeniyle aşı içerisinde bulunmayan serotiplerin oluşturduğu enfeksiyonlara karşı yeterince koruma sağlayamayabileceği ifade edilmektedir. *M. haemolytica'*nın neden olduğu pnömonilere karşı kuzulamadan 4-6 hafta önce koyunlarda aşılama yapmak, kuzuların yaşamın ilk 3-4 haftası için kolostrumdan antikor koruması elde etmesini sağlar. Kolostral antikorların, aktif bağışıklık gelişimini etkilemesi nedeniyle üç haftalık yaştan önce aşı uygulaması önerilmez. Hastalığın görülme riskinin arttığı üç haftalık yaşta uygulanan ilk aşılamanın ardından 4-6 hafta sonra ikinci dozun uygulanması ve hastalık için risk faktörlerinin bulunmasına bağlı olarak, her altı veya on iki ayda bir aşı tekrarı yapılması önerilmektedir (Lehmkuhl ve Cutlip 1985, Bell 2008, Scott 2011, Gonzalez ve ark 2013, Lacasta ve ark 2015).

Koyunlarda solunum sistemi enfeksiyonlarına karşı etkinliği kesin olarak kanıtlanamamış olsa da uzun etkili oksitetrasiklin ve tilmikosin gibi metaflaksik antibiyotik uygulamaları yapılabilir (Scott 2011).

1.5. Florokinolonlar

Florokinolonların bir antibiyotik sınıfı olarak doğması, 1960'ların başlarında idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılan ve florlanmamış bir ajan olan nalidiksik asidin keşfedilmesine dayanmaktadır (Wolfson ve Hooper 1989). Nalidiksik asit gram-negatif etkinliği ve idrar konsantrasyonunun iyi olması sebebiyle idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılmışsa da sistemik enfeksiyonlarda uygun bir seçenek olamamıştır (Appelbaum ve Hunter 2000). 1978 yılında kinolon halkasına C-6 poziyonunda florin eklenmesiyle ilk florokinolon olan norfloksasin elde edilmiştir. 1980'li yıllarda ilacın temel yapısında yapılan değişikliklerle floro ve piperazin türevlerinin geliştirilmesi, kinolonların yaygın olarak klinik kullanıma girmesine imkan sağlamıştır. İlacın C-6 pozisyonuna flor eklenmesiyle DNA giraz inhibisyonu ve artmış bakteri içi penetrasyonla birlikte gram-pozitif antibakteriyel aktivite sağlamıştır. C-7 pozisyonuna eklenen piperazin grubu ise ilacın aerop gram-negatif bakterilere ve stafilokoklara karşı etkinliğini artırmıştır (Andriole 2005). Kinolonların temel yapısı Şekil 1.1'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Kinolonların temel yapısı. Antibakteriyel etkinlik için gerekli özellikler 6. pozisyonda florin, 4. pozisyonda keton ve 3. pozisyonda karboksildir. 1. pozisyona siklopropil, etil veya flüorofenil ve 7. pozisyona piperazin eklenmesi, antibakteriyel etki spektrumunu artırır (Riviere ve Papich 2009).

Kinolonlar, bakteriyel DNA giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV enzimlerini inhibe ederek etki gösterirler. DNA giraz ve topoizomeraz IV yapısal olarak birbirine benzeyen, her ikisi de iki alt ünitenin tekrarından oluşan tetramerik proteinlerdir. Topoizomeraz II; DNA replikasyonu, rekombinasyonu ve onarımında görev alırken, topoizomeraz IV replikasyonda oluşan DNA iplikçiklerinin birbirinden ayrılarak yavru hücrelere geçmelerine yardımcı olur. DNA giraz, Gyr A ve Gyr B; topoizomeraz IV ise Par C ve Par E alt ünitelerinden oluşmuştur. Bu iki enzimin işlevleri, daha çok *E. coli* ve *S. aureus*'ta çalışılmıştır. Florokinolonlar her iki proteine de bağlanmalarına rağmen, gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerdeki öncelikli hedefleri birbirinden farklıdır. *E. coli*'de DNA giraz, *S aureus*'ta ise topoizomeraz IV öncelikli hedeftir. Ancak C-8 pozisyonunda metoksi grubu taşıyan yeni florokinolonların birincil hedefinin gram-pozitiflerde de DNA giraz olduğu bildirilmektedir (Brown 1996, Peterson 2001, Ruiz 2003).

Florokinolonlar, *Enterobacteriaceae, Actinobacillus pleuropneumoniae, H. somni, M. haemolytica* ve *Pasteurella spp*. dahil olmak üzere, çok çeşitli aerobik gram-negatif bakterilere karşı *in vitro* olarak mükemmel aktiviteye sahiptir. Ayrıca *Bordetella bronchiseptica, Brucella spp., Chlamydia / Chlamydophila spp., Mycoplasma spp.* ve *Ureaplasma*'ya karşı da aktiftirler (Giguère ve Dowling 2013).

Florokinolonların fizikokimyasal özellikleri nedeniyle dokulara dağılımı çok iyidir ve oldukça geniş bir dağılım hacmine sahiptir. Genel olarak interstisyel sıvı, cilt ve kemiklerdeki florokinolon konsantrasyonları, serumda elde edilen düzeyin %35-

100'ü oranında bulunurken, bronş ve prostat salgılarındaki konsantrasyonları serum konsantrasyonlarının 2-3 katı olabilir. Beyin omurilik sıvısına penetrasyon, serum konsantrasyonunun yaklaşık %25'idir (Sarkozy 2001). Florokinolonlar akciğer dokusuna çok iyi nüfuz eder. Çoğu antibiyotiğin, bronşiyal sekresyonlardaki konsantrasyonları serum seviyelerini geçmez, örneğin aminoglikozidler akciğerde serum seviyelerinin sadece %30-40'ına ulaşırken beta laktamlarda bu oran %50 seviyesindedir. Ancak enrofloksasinin akciğer dokusunda ulaştığı konsantrasyon, plazma konsantrasyonundan 1,5 kat, danofloksasinin ise 4-5 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Scheer 1987, Giles ve ark 1991, Friis 1993, Drusano ve ark 1998). Kinolonların sınıflandırılması Tablo 1.2'de gösterilmiştir.

Tablo 1.2. Kinolonların sınıflandırılması (Andriole 2005, Van Bambeke ve ark 2005, Zhang ve ark 2018)

1. Kuşak Kinolonlar	2. Kuşak Kinolonlar	3. Kuşak Kinolonlar[b]	4. Kuşak Kinolonlar[c]
Nalidiksik asit	Norfloksasin	Levofloksasin	Trovafloksasin
Oksolinik asit	Pefloksasin	Sparfloksasin	Moksifloksasin
Sinoksasin	Enoksasin	Gatifloksasin	Gemifloksasin
Piromidik asit	Siprofloksasin[a]	Grepafloksasin	
Pipemidik asit	Lomefloksasin	Danofloksasin	
Flumekuin	Ofloksasin		

a: *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı en etkin kinolon.
b: *Streptococcus pneumoniae* ve anaeroplara karşı daha etkili kinolon grubu.
c: *Streptococcus pneumoniae* ve anaeroplara karşı en etkili kinolon grubu.

Florokinolonlar karaciğerdeki metabolizma veya renal atılım ile elimine olma dereceleri bakımından büyük ölçüde farklılık gösterir. Metabolizmaları temel olarak 3-karboksilik grubundaki glukuronidlerin konjugasyonu ile olur. Piperazin halkası kolayca metabolize edilir bu da antimikrobiyal aktivitenin azalmasına neden olur. Eliminasyon hem renal hem de renal olmayan yollardan meydana gelir, ancak florokinolonların çoğunun primer eliminasyon yolu glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile böbrek yoluyla yapılır (Sharma ve ark 2009).

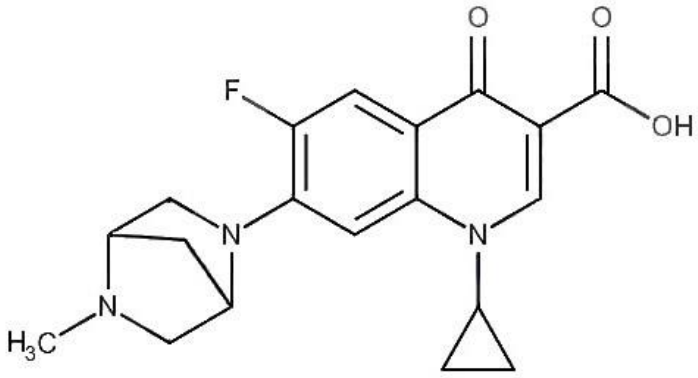
Florokinolonların önemli bir farmakodinamik özelliği de postantibiyotik etki (PAE) göstermeleridir. Bir antimikrobiyal ilacın üremeyi durduran konsantrasyonlarına maruz kalan bir bakterinin, antibiyotik ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra hemen antibiyotik ilaca maruz kalmamış bakteri gibi üremeye başlayamamasına yol açan kalıcı antibiyotik etkisi postantibiyotik etki (PAE) olarak

tanımlanır. Tüm antibiyotikler duyarlı gram pozitif patojenlere karşı *in vitro* PAE üretmesine rağmen, florokinolonlar gram negatif basillere karşı uzun süreli PAE sergiler (Zhanel ve Noreddin 2001). Florokinolonların PAE'leri hem gram pozitif hem de gram negatif izolatlar için genellikle 1,5-2,5 saat arasındadır. Bu kalıcı antibakteriyel aktivite fenomeni, ilacın konsantrasyonu MİK'in altına düştüğünde önemli hale gelir (Cars ve Odenholt-Tornqvist 1993). Florokinolonların antibiyotik sonrası dönemde antimikrobiyal etkilerinin devam etmesi için; antibiyotik sonrası dönemde ortaya çıkan bakterilerin lökosit fagositozuna duyarlılığında gözlenen karakteristik artışı şeklinde tanımlanan postantibiyotik lökosit etkisi (PALE) de öneme sahiptir. Bu bakteriyel duyarlılık, gram negatif basiller için florokinolonların PAE süresini iki katına çıkarır (Craig 1998, Zhanel ve Noreddin 2001). Genel olarak bu farmakodinamik özellikler, florokinolonların daha az sıklıkta dozlanmasına izin verir, çünkü serum ve doku konsantrasyonları MİK'in altına düşse bile uzun süreli aktivite, bakteri üremesini önler. Florokinolonların konsantrasyona bağlı öldürme ve doza bağlı kalıcı etkiler gibi farmakodinamik özellikleri, patojenin hızlı bir şekilde ortadan kaldırılmasına ve dirençli mutantların seçiminin en aza indirilmesine yol açar (Zhanel ve Noreddin 2001).

1.5.1. Danofloksasin

Kimyasal yapısı CP-76, 136; 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4oxo-7-[(1S, 4S)-5-methyl-2,5-diazabicyclo-(2.2.1) hept-2-2yl]-3-quinolone carboxylic acid şeklinde tanımlanır (Atef ve ark 2001). Veteriner hekimlikte kullanılmak için geliştirilmiş, üçüncü nesil sentetik bir florokinolondur (McKellar ve ark 1998, Zhang ve ark 2018). Danofloksasin, diğer florokinolonlar gibi, gram negatif basiller, özellikle *Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella, Salmonella)* ile *Staphylococcus* gibi bazı gram-pozitif koklar dahil olmak üzere geniş bir bakteri spektrumuna karşı etkinliğe sahiptir (Papich 2015). Danofloksasinin antimikrobiyal aktivitesi, mikrobiyal DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerinin inhibisyonuna dayanır. İnhibe edici etki, enzimatik sürecin ikinci basamağında gerçekleşir ve DNA'nın ayrılma ve yeniden birleşme fonksiyonlarını engeller. Danofloksasin, enzim ve DNA arasında kararlı bir kompleks oluşturur. Bu durum DNA replikasyonunun ve transkripsiyonunun kesilmesine neden olur. Bakterisidal etki, durağan büyüme fazındaki bakteriler

üzerinde de gözlenir (DEFRA 2020). Danofloksasinin kimyasal yapısı Şekil 1.2'de gösterilmiştir.



Şekil 1.2. Danofloksasinin kimyasal yapısı (McKellar ve ark 1998).

Danofloksasinin farmakokinetiği domuz (Yang ve ark 2019), tavşan (Fernández-Varón ve ark 2007), at (Lopez ve ark 2015), sığır (Aliabadi ve Lees 2003c), keçi (Atef ve ark 2001, Escudero ve ark 2007) ve koyun (Shem-Tov ve ark 1997, McKellar ve ark 1998, Aliabadi ve ark 2003a, Escudero ve ark 2007, Karademir ve ark 2015) gibi birçok hayvan türünde araştırılmıştır. Belirtilen türlerde danofloksasinin 1.25-6 mg/kg dozlarda uygulamayı takiben hızlı emilim, geniş dağılım hacmi, uzun eliminasyon yarı ömrü ve yüksek doku penetrasyonu gibi değerli farmakokinetik özellikleri belirlenmiştir.

Danofloksasin İM ve SC uygulamadan sonra hızlı bir şekilde emilerek 1-2 saat içerisinde doruk konsantrasyona ulaşır ve her iki yolla uygulanmanın da biyoyararlanımı iyidir. Koyunlara 6 mg/kg dozda, SC yolla uygulama sonrası biyoyararlanım %93,6, pik konsantrasyona ulaşma zamanı 1,63 saat ve yarılanma ömrü 3,07 saat olarak belirlenmiştir. Akciğer, bronş mukozası ve bronşiyal sekresyonlarda yüksek konsantrasyonlara ulaşır (Giles ve ark 1991, TerHune ve ark 2005, Escudero ve ark 2007). Danofloksasinin akciğerde yüksek konsantrasyonlara ulaşmasına ATP bağımlı taşıyıcı proteinler ailesine ait olan BCRP, MRP2 ve P-gp taşıyıcı proteinleri neden olur (Heitzman 1998, Fernandez ve ark 2004, Schrickx ve Fink-Gremmels 2007, Marquez ve Van Bambeke 2011).

Danofloksasin önceleri sığırlarda bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi için 1,25 mg/kg'lık bir dozda uygulanmıştır (Giles ve ark 1991). Ancak dozaj

rejimlerinin rasyonel tasarımında konsantrasyona bağlı aktivite kavramından yararlanmak için, hem deneysel çalışmalarda hem de sahada yapılan araştırmalarda 6 mg/kg dozda danofloksasin kullanımı araştırılmış ve *M. haemolytica* kaynaklı solunum sistemi enfeksiyonlarına karşı yüksek bir *in vivo* etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Lees ve Aliabadi 2002, Sarasola ve ark 2002, Rowan ve ark 2004). Danofloksasinin *M. haemolytica* ve *P. multocida*'nın sebep olduğu sığır solunum yolu hastalıklarının tedavisinde SC yolla 6 mg/kg dozda uygulanması önerilmektedir (TerHune ve ark 2005).

Danofloksasinin buzağılardaki güvenlik çalışmaları 6 gün boyunca 10, 20 ve 30 mg/kg'lık tek dozlar ve 3 gün boyunca 18, 24 ve 60 mg/kg'lık tek dozlar uygulanarak yapılmıştır. Danofloksasinin 6 gün süreyle 10 ve 20 mg/kg dozlarında ve 3 gün süreyle 18 ve 24 mg/kg dozlarında uygulanması sonucunda klinik toksisite belirtisi gözlenmediği rapor edilmiştir. Ancak 6 gün süresince 30 mg/kg dozunda uygulandığında klinik olarak iştahsızlık, geçici topallık (2/6), ataksi (2/6), titreme (2/6), nistagmus (1/6), ekzoftalmi (1/6) ve yatma (2/6) görülmüştür. Danofloksasinin 3 gün boyunca 60 mg/kg dozda uygulanmasını takiben 4 hayvandan birinde ise yatma ve depresyon görüldüğü bildirilmiştir. Tüm dozlarda uygulama sonrası enjeksiyon bölgesinde şişlik oluştuğu rapor edilmiştir (DailyMed 2019).

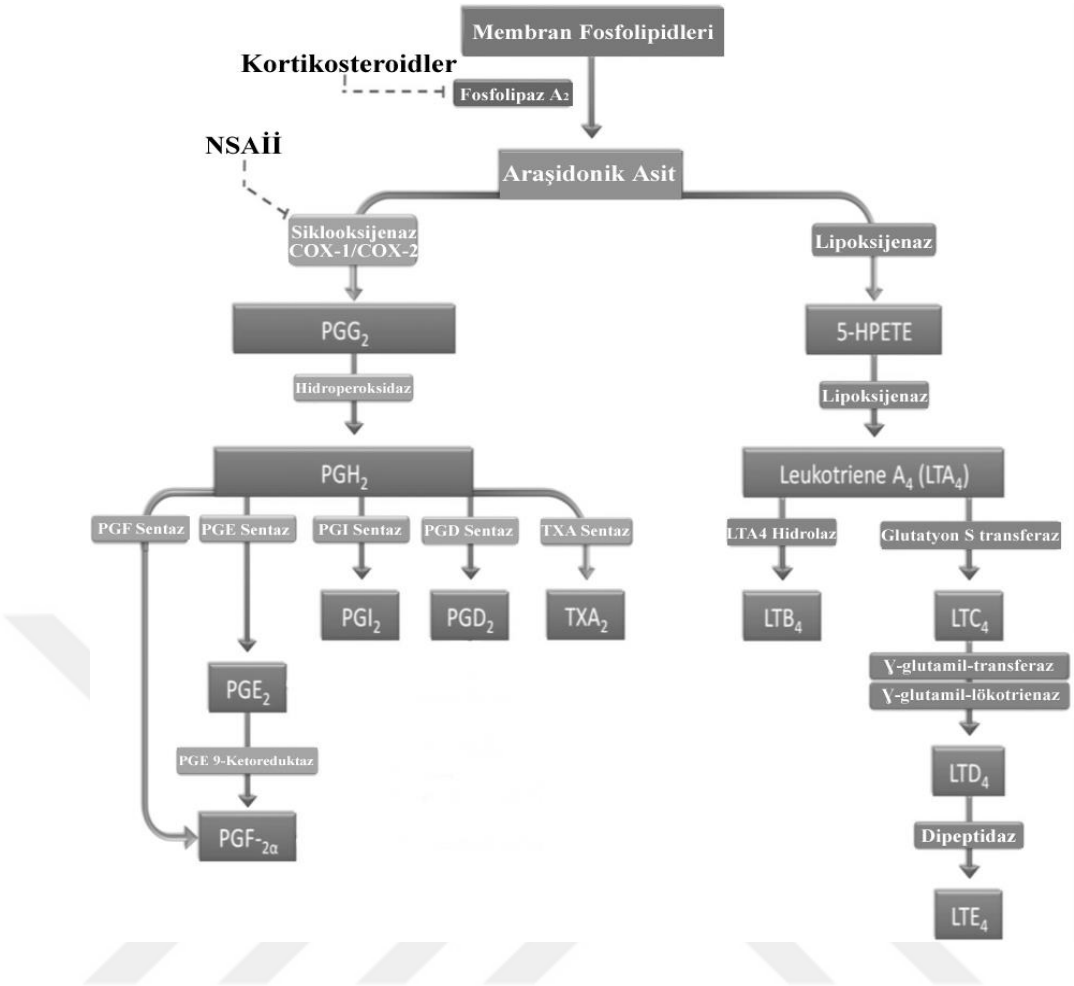
1.6. Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuar etki gösteren ilaçlardır. "Non-steroid" ifadesi bu ilaçları benzer etkiler gösteren steroidlerden ayırmak için kullanılır. Merkezi ve periferik ağrı medyatörlerini hedef alan NSAİİ'ler beşeri hekimlikte olduğu kadar veteriner hekimlikte de yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. 1990'lardan itibaren yeni NSAİİ'lerin piyasaya sürülmesiyle veteriner pratikte kullanımı önemli ölçüde artmıştır (Lascelles ve ark 2005, Buer 2014).

NSAİİ'ler vücutta yangı, ateş ve ağrı olaylarında rol oynayan lipid kökenli otakoidlerden olan PG'lerin sentezinden sorumlu siklooksijenaz (COX) enziminin etkisini engelleyerek ya da ona bağlanarak etki gösterirler (Curry ve ark 2005, Ricciotti ve FitzGerald 2011).

COX enziminin; yapısal (COX-1) ve indüklenebilir (COX-2) olmak üzere iki farklı izoformunun olduğu gösterilmiştir. COX-1 damar endoteli, monositler, gastrointestinal epitel hücreleri ve trombositler dahil olmak üzere çoğu hücre ve dokuda bulunur. COX-1 izoenzimi PGE_2 ve PGI_2 aracılığı ile gastrik mukozanın korunması ve renal kan akımının düzenlenmesi, tromboksan A_2 aracılığı ile trombosit agregasyonu gibi birçok fizyolojik olayda önemli rol oynamaktadır. Buna karşılık COX-2 ise sinir, reprodüktif ve böbrek gibi sadece birkaç dokuda yapısal olarak bulunur. Yangısal reaksiyonlarda dokularda indüklenerek ortaya çıkan bir enzimdir. Yangı, ateş ve ağrıyı oluşturan PG'lerin üretiminde rol alır (Simmons ve ark 2004, Lascelles ve ark 2005, Rao ve Knaus 2008, Brune ve Patrignani 2015).

İnflamasyona neden olan uyaranlar, hücre membranında yer alan fosfolipidlerden fosfolipaz A_2 enzimi aracılığı ile araşidonik asit oluşumuna neden olur. Yirmi karbonlu doymamış bir yağ asidi olan araşidonik asid tüm eikozanoidlerin (prostanoidlerin) kaynağını oluşturmaktadır. Araşidonik asid COX izoenzimleri ile önce PGG_2'ye sonra PGH_2'ye dönüşür; daha sonra bir dizi ardışık reaksiyon ile PGD_2, PGE_2, $PGF_2\alpha$, PGI_2 ve tromboksan A_2 (TXA_2) üretimi gerçekleşir. NSAİİ'ler COX izoenzimini inhibe ederek yangıya aracılık eden bu COX ürünlerinin sentezini azaltır. Glukokortikoidler ise NSAİİ'lerden farklı olarak fosfolipaz A_2 enzimi üzerine inhibitör etki göstererek, COX ürünleri ile birlikte, lipooksijenaz (LOX) ürünlerinin sentezini de azaltırlar. Bu sayede daha güçlü anti-inflamatuar etki gösterirler (Rao ve Knaus 2008, Kim ve ark 2010, Ricciotti ve FitzGerald 2011, Brune ve Patrignani 2015). Membran fosfolipitlerinden eikozanoid sentezinin basamakları Şekil 1.3'te gösterilmiştir.

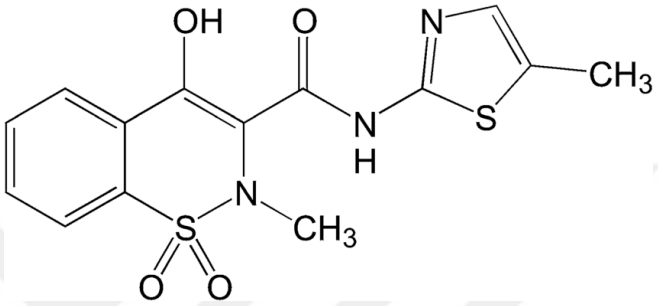


Şekil 1.3. Membran fosfolipitlerinden eikozanoid sentezinin basamakları (Kim ve ark 2010).

NSAİİ'lerin zayıf asidik nitelikteki kimyasal yapıları nedeniyle oral uygulamayı takiben emilimleri iyidir. Plazma proteinlerine çok yüksek oranda bağlanırlar ve kanda serbest ilaç miktarı nisbeten düşüktür. Terapötik öneme sahip olan ilacın serbest fraksiyonu olduğundan, anormal serum albümin konsantrasyonlarına sahip hayvanlarda dozajın dikkatli bir şekilde ayarlanması gerekir. Hipoalbüminemik hayvanlara, normal doz verildiğinde toksisite oluşabilir, ancak ilacın serbest fraksiyonu hızla metabolize edildiği veya atıldığı için bu durum çoğu zaman bir sorun teşkil etmez. Bu gruptaki ilaçların çoğu, karaciğerde metabolize edildikten sonra böbreklerden idrar yolu ile atılırlar. Dağılım hacimlerinin ve metabolizmalarının yaşa bağlı olarak farklılıklar göstermesi nedeniyle yavrularda ve yaşlı hayvanlarda önemli miktarlarda doz azaltımı gerekebilir (Brater 1988, Curry ve ark 2005).

1.6.1. Meloksikam

Kimyasal yapısı 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide şeklinde tanımlanır. Oksikam grubu enolik asit türevi NSAİİ'dir. Meloksikamın kimyasal yapısı şekil 1.4'te gösterilmiştir. Selektif COX-2 inhibitörü olan meloksikam COX-2 spesifik değildir. Terapötik dozlarda selektif COX-2 inhibisyonu yaparken artan dozlarda bu özelliğinin azaldığı bildirilmiştir (Davies ve Skjodt 1999, Curry ve ark 2005).



Şekil 1.4. Meloksikamın kimyasal yapısı (Ngawhirunpat ve ark 2009).

Meloksikam, sığırlarda akut solunum yolu enfeksiyonları ile akut mastitis olgularında antibiyotik tedavisine destekleyici olarak, ishal tedavilerinde rehidrasyon terapisi ile birlikte klinik belirtileri azaltmak için, domuzlarda enfeksiyöz olmayan lokomotor sistem hastalıkları ile puerperal septisemi ve tokseminin (mastitis, metritis ve agalaksiya sendromu) tedavisinde antibiyotik tedavisine destekleyici olarak, atlarda yumuşak doku lezyonları ve kronik iskelet-kas sistemi hastalıklarında görülen yangı ve ağrılı durumların tedavisinde, tavşanlarda post operatif ağrının azaltılması, keçilerde akut solunum yolu enfeksiyonları ile akut mastitis olgularında antibiyotik tedavisine destekleyici olarak lisanslı şekilde kullanılmaktadır (EMEA 1997, 1998, 2000, 2006). Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda'da koyunlarda ağrılı ve yangılı durumların tedavisinde kullanılması onaylanmıştır (Sim 2016). Köpek ve kedilerde akut ve kronik iskelet-kas hastalıklarında oluşan ağrı ve inflamasyonun giderilmesi ile post operatif ağrı ve inflamasyonun tedavisi için kullanılmaktadır (Doig ve ark 2000, Curry ve ark 2005, Lehr ve ark 2010).

Meloksikam gastrointestinal kanaldan iyi bir şekilde emilir ve gıdalar ilacın emilimini etkilemez. Başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda

(%99) bağlanır. Meloksikam, büyük ölçüde karaciğerde 4 inaktif metabolite metabolize edilerek dışkı ve idrar yolu ile vücuttan atılır. Ortalama eliminasyon yarı-ömrü 13 ila 20 saat civarındadır (Türck ve ark 1996, Davies ve Skjodt 1999, Gates ve ark 2005). Koyunlarda 1 mg/kg dozunda SC yolla uygulama sonrası 4,6 saat, İM yolla uygulama sonrası ise 2 saat içerisinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır; yarılanma ömrü SC yolla uygulama sonrası 10,8 saat iken, İM yolla uygulama sonrası 12,6 saattir (Woodland ve ark 2019). Meloksikam; emiliminin iyi olması, yarılanma ömrünün uzun olması ve biyoyararlanımının yüksek olması gibi farmakokinetik özellikleri nedeniyle hayvanlarda kullanım için ideal ve uygun bir ilaçtır (Busch ve ark 1998).

1.6.2. Solunum Yolu Enfeksiyonlarında NSAİİ'lerin Kullanılması

Solunum yolu enfeksiyonlarında, lökositler akciğerlerde toplanarak fagositik temizleme yoluyla istilacı organizmaları uzaklaştırmaya yardımcı olur. Bununla birlikte, bazı durumlarda, normal inflamatuar yanıt, savunmacı olduğu kadar yıkıcı da olabilir. Akut solunum yolu enfeksiyonları, konumundan bağımsız şekilde, histolojik olarak protein eksüdasyonu, proteinli dökuntüler ve çok sayıda nötrofil ile karakterize edilir. Nötrofil akışı, istilacı bir organizmaya karşı konağın doğal savunmasının bir parçası olmasına rağmen, son zamanlarda nötrofillerin pulmoner hücreler ve interstisyel dokular üzerinde yıkıcı etkilerinin olabileceği görüşüne yol açmıştır. Bu yıkıcı potansiyelin kaynağı, azurofil granüllerinde sentezlenen ve proteolitik bir enzim olan nötrofil elastazdır. Bu enzimin bronşiyal epiteli sıyırdığı, siliyer atımını azalttığı, aşırı mukus salgılanmasını uyardığı, mukus retensiyonuna, bakteriyel proliferasyona ve tekrarlayan enfeksiyonlara yol açtığı tespit edilmiştir. Nötrofil elastaz ayrıca epitel hücrelerde interlökin-8 salgılanmasını uyarır ve daha fazla nötrofil alımına yol açan diğer kemoatraktan bölünme ürünleri üretir. Aynı zamanda nötrofil üzerindeki ana opsonofagositik reseptöre zarar vererek ve immünoglobulinlerin etkinliğini zayıflatarak konakçı savunmasını da bozar. Solunum yolu enfeksiyonlarında meydana gelen yangısal reaksiyon normal iyileşme sürecinin bir parçası olsa da, aşırı reaksiyon iyileşmeyi zayıflatabilir ve solunum yollarına ciddi şekilde zarar verebilir. Yangısal reaksiyonun, zararlı ajanın elimine edilmesi, hasarlı dokunun izole edilmesi ve bu dokunun kontrol edilmesi ile sınırlandırılması en uygun seçenektir (Stockley 1995, Cone 2001, Lekeux 2006).

Yangısal reaksiyonlar sırasında yapısal bir enzim olan COX-1 enziminin aktivitesi 2-3 kat artarken, indüklenebilir form olan COX-2 enziminin aktivitesi 20 kattan daha fazla artış gösterebilir. Endotoksinler, monositlerde ve alveolar makrofajlarda COX-2 sentezinin en güçlü indükleyicisidirler. Ayrıca, interferon (IFN) ve TNF gibi proinflamatuar sitokinler, makrofajlarda COX-2'yi ve endotel hücrelerinde IL-1'i indükleyebilir (Endo ve ark 1998). TNF, kollajenaz aktivitesi ile PGE_2 üretimini uyarır ve yangısal reaksiyonlarda bağ dokusunun tahrip edilmesi ve yeniden yapılandırılmasından sorumludur. Ayrıca TNF'nin, COX-2 aktivitesinin indüksiyonu ve prostanoid sentezi yoluyla proinflamatuar etki gösterdiği tespit edilmiştir (Vassalli 1992, Takashiba ve ark 1995, Frölich 1997). NSAİİ'lerin solunum yolu ile ilişkili inflamatuar süreçlerde, fibroblastların çoğalmasına ve kollajen birikimine neden olan toksik peroksit salınımını azalttığı, ayrıca akciğer makrofajlarında nitrik oksit sentaz üretiminin artmasını engelleyerek, bu hücrelerin bronşiyal mukoza üzerindeki tahrip edici etkisini zayıflattığı tespit edilmiştir. NSAİİ'lerin antitoksik aktivitesi malondialdehit (MDA) üretiminin inhibe edilmesine dayanmaktadır (Wernicki ve ark 2018).

NSAİİ'lerin sitokin üretimini etkileyebildiği ve bazı anti-inflamatuar etkilerini monosit/makrofaj kaynaklı yangı mediatörlerini baskılanması yoluyla ortaya çıkarabildiği gösterilmiştir. Örneğin, aspirinin fare makrofajlarında TNF üretimini inhibe ettiği tespit edilmiştir (Shackelford ve ark 1997). Bednarek ve ark (2003) tarafından enzootik bronkopnömonili buzağılar üzerinde yapılan çalışmada üç eşit grup oluşturulmuş, birinci gruba oksitetrasiklin ve meloksikam, ikinci gruba oksitetrasiklin ve flumetazon, üçüncü gruba ise (kontrol) sadece oksitetrasiklin uygulanmıştır. Birinci gruptaki hayvanların, diğer gruplara kıyasla, klinik hastalık indeksi skorunda (öksürük, burun akıntısı, dispne, depresyon ve anoreksi) iyileşme ve daha hızlı bir normalizasyon ile belirgin şekilde daha hızlı sonuç verdiği tespit edilmiştir (Bednarek ve ark 2003).

Tüm araşidonik asit ürünlerini inhibe eden steroidlerin aksine, NSAİİ'ler COX inhibitörleri olarak daha dar bir anti-inflamatuar spektruma sahiptir. Ancak NSAİİ'lerin daha dar olan spektrumlarını büyük ölçüde telafi eden daha geniş bir güvenlik payı vardır. NSAİİ'ler esas olarak PG'lerin biyosentezini inhibe etmek için hareket eder. Ayrıca kallikrein aktivitesini ve kinin oluşumunu inhibe ederler ve aynı

zamanda kininlerin, PG'lerin ve yavaş reaksiyona giren anafilaksi maddesinin (SRS-A) doku etkilerini farmakolojik olarak antagonize ederler (Bednarek ve ark 2012). NSAİİ'lerin pnömonik buzağılarda deneysel koşullarda gaz değişimini geliştirme kabiliyetlerinin bulunduğu gösterilmiştir (Van de Weerdt ve ark 1999). Sığırların solunum yolu hastalıklarında NSAİİ tedavisinin yararlarını gösteren çok sayıda saha çalışması da bulunmaktadır (Bednarek ve ark 2003, Lockwood ve ark 2003, Bednarek ve ark 2005, Weingarten 2009).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Danofloksasin standardı (≥98%, analitik saflıkta) Sigma-Aldrich (St. Louis, Mo., USA)'den temin edildi. Analitik saflıkta asetonitril (ACN), trietilamin ve ortofosforik asit VWR Chemicals (France)'dan sağlandı. Danofloksasin mesilat (Advocin 180, 180 mg/mL enjeksiyonluk çözelti, Zoetis, Fransa) ve meloksikam (Maxicam X4, 20 mg/mL enjeksiyonluk çözelti, Sanovel, Türkiye)'ın parenteral formülasyonları SC uygulamalar için kullanıldı.

2.2. Hayvan Materyali

Deneysel uygulamalara başlamadan önce Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'na yapılan başvuru sonrasında tüm çalışma sürecinde hayvanlar üzerinde gerçekleştirilecek işlemlerin Etik Kurul Yönergesi'ne uygunluğuna dair rapor (No: 2018/02) alındı. Çalışma, uygulama yapılmasından önceki son bir aylık sürede herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamış sağlıklı ve solunum yolu enfeksiyonu tespit edilen kuzular üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma süresince kuzular günde iki kez ticari yemle beslendi (CP-5621, Ankara) ve kuzuların kuru ot, kuru yonca ve suya *ad libitum* ulaşmaları sağlandı.

2.3. Klinik Muayene ve Grupların Oluşturulması

Çalışma öncesinde kuzu yetiştiriciliği yapan farklı işletmeler solunum yolu enfeksiyonunun varlığı yönünden tarandı. Enfeksiyon belirlenen işletme (TR4223131, Kadınhanı/Konya) bünyesindeki kuzular (Kıvırcık ırkı, 3-4 aylık, n=174) çalışma öncesinde iştah, öksürük, burun ve gözde akıntı varlığı, solunum sayısı artışı, rektal sıcaklık ve akciğer sesleri yönünden muayene edildi. Hastalığın ve şiddetinin belirlenmesinde Tablo 2.1'de sunulan klinik skorlama parametreleri kullanıldı (Christodoulopoulos ve ark 2002). Klinik muayene sonucu sağlıklı olduğu belirlenen kuzular (n=76) temiz farklı bir ağıla alındı ve 7 gün boyunca klinik olarak gözlemlendi. Klinik gözlemi takiben sağlıklı olduğu belirlenen kuzulardan da rastgele 12 kuzu seçilerek her birinde 6 kuzu olan 20 m^2'lik iki ağıl bölmesine konuldu. Bu kuzuların numaralandırılması yağlı boya kullanılarak yapıldı.

Tablo 2.1. Kuzularda klinik muayene ile solunum yolu enfeksiyonunun tespitinde kullanılan skorlama parametreleri (Christodoulopoulos ve ark 2002).

Klinik Parametreler	Skor "0"	Skor "1"	Skor "2"	Skor "3"
Burun akıntısı	Akıntı yok	Az seröz akıntı var	Bol seröz akıntı var	Mukopurulent akıntı var
Gözde akıntı	Akıntı yok	Az seröz akıntı var	Bol seröz akıntı var	Purulent akıntı var
Akciğer oskültasyon bulguları	Anormal ses yok	Çoğunlukla anteroventral sesler olmak üzere anormal sesler duyulabilir	Akciğer alanının tamamında anormal sesler duyulabilir	
Genel klinik değerlendirme	Klinik bulgu yok	En az bir adet Skor "1" bulunması	En az üç adet Skor "1" bulunması	En az iki adet Skor "1" ve bir adet Skor "2" bulunması

Solunum yolu enfeksiyonu tespit edilen kuzular (n=98) ise klinik skorlarına (skor 1-3) göre farklı bölmelere alındı ve yağlı boya kullanılarak numaralandırmaları yapıldı. Bu kuzulardan solunum yolu enfeksiyonuna neden olan etkenlerin izolasyon ve identifikasyonu amacıyla bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı örnekleri alındı. Hasta kuzularda ortalama %46 oranında artmış solunum sayısı (>48 solunum/dk) ve artmış rektal ısı (>40 °C) ile %48'inde öksürük, %42'sinde burun akıntısı, %27'sinde gözde akıntı ve %92'sinde akciğer oskültasyonunda anormal sesler belirlendi.

Klinik skorlama sonucu skor 3, öksürük, artmış solunum sayısı (>55 solunum/dk) ve artmış rektal ısı (>40,5 ^{o}C) tespit edilen kuzulardan ise rastgele 14 kuzu seçilerek her birinde 7 kuzu olan 20 m^2'lik iki ağıl bölmesine konuldu. Klinik muayene sonucu sağlıklı (n=12) ve solunum yolu enfeksiyonu tespit edilen (n=14) ve ayrı bölmelere konulan bu kuzular danofloksasin farmakokinetiğini belirlemek için 4 gruba ayrıldı. Bu gruplarda yer alan hayvanların yaş, vücut ağırlığı, rektal ısı ve solunum sayıları Tablo 2.2'de sunuldu.

Tablo 2.2. Farmakokinetik çalışma için belirlenen sağlıklı ve solunum yolu enfeksiyonu olan kuzuların yaş, vücut ağırlığı, rektal ısı ve solunum sayısı bulguları (ortalama±SS).

Parametre	**SD**	**SDM**	**HD**	**HDM**
Yaş (ay)	3,20±0,23	3,25±0,36	3,50±0,30	3,54±0,51
Vücut ağırlığı (kg)	27,50±3,03	28,17±3,27	28,86±3,08	27,86±3,44
Rektal ısı (^{o}C)	39,77±0,15	39,93±0,12	41,01±0,22	41,04±0,22
Solunum sayısı (/dk)	42,17±3,63	42,83±2,79	61,00±3,27	62,43±3,46

SD; danofloksasin uygulanan sağlıklı grup, SDM; danofloksasin ve meloksikam uygulanan sağlıklı grup, HD; danofloksasin uygulanan hasta grup, HDM; danofloksasin ve meloksikam uygulanan hasta grup.

2.4. Farmakokinetik Çalışma

2.4.1. İlaç Uygulamaları ve Örnekleme

Klinik muayene sonucu sağlıklı ve solunum yolu enfeksiyonu tespit edilen kuzular danofloksasin farmakokinetiğini belirlemek için 4 gruba ayrıldı. Bu amaçla, grup 1 (SD, n=6)'de sağlıklı kuzulara sadece danofloksasin, grup 2 (SDM, n=6)'de sağlıklı kuzulara danofloksasin ve meloksikam, grup 3 (HD, n=7)'de hasta kuzulara sadece danofloksasin ve grup 4 (HDM, n=7)'de ise hasta kuzulara danofloksasin ve meloksikam uygulandı. Kuzulara danofloksasin (6 mg/kg, sol ön kol arkası) ve meloksikam (1 mg/kg, sağ ön kol arkası) SC yolla eşzamanlı olarak enjekte edildi. Kan örnekleri (2 mL) 0. ve ilaç uygulamalarını takip eden 15., 30. ve 45. dakikalar ile 1., 2., 4., 6., 8., 10., 12., 18., 24. ve 48. saatlerde önceden sol *V. jugularis'e* yerleştirilmiş intraketler yardımıyla toplandı. Lityum heparin içeren tüplere toplanmış olan kan örnekleri bir saat içinde 3,000 *g*'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Elde edilen plazmalar analiz zamanına kadar -70 ^{o}C'de saklandı.

2.4.2. HPLC ve Kromatografik Şartlar

Danofloksasinin plazma konsantrasyonu, protein denatürasyonunu içeren metot (Real ve ark 2011, Ruennarong ve ark 2015) kullanılarak yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC)-UV sistemi (Shimadzu, Tokyo, Japonya) ile analiz edildi. Analizde pompa (LC-20AT), degasser (DGU-14A), ultraviyole dedektör (SPD-10A UV-VIS), autosampler (SIL-20A), kolon fırını (CTO-10A) ve CBM-20A kontrol cihazı içeren HPLC sistemi kullanıldı. Plazma örneklerinin 200 µL'si 2 mL'lik tüplere aktarıldı. Proteinlerin denatürasyonunu sağlamak amacıyla 200 µL asetonitril eklenerek 30 sn vorteksle karıştırıldı ve 15 ^{o}C'de 10,000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen üst fazın 20 µL'si HPLC-UV sisteme enjekte edildi. Kromatografik ayrım Gemini™ C18 kolon (250 x 4,6 mm; ID, 5 µm; Phenomenex) kullanılarak gerçekleştirildi. Kolon fırını ve otosampler sıcaklıkları sırasıyla 30 °C ve 22 °C'de tutuldu. Mobil faz olarak suda hazırlanan %0,4 ortofosforik asit (%0,4 trietilamin) ve ACN (87:13, v/v) kullanıldı. Mobil faz akış hızı 1 mL/dakika ve UV dalga boyu 278 nm'ye ayarlandı. HPLC sistem kontrolü ve veri analizi LC solution (Shimadzu Corporation, Analytical and Measuring Instruments Division, Kyoto, Japan) software programı ile yapıldı.

2.4.3. Metot Validasyonu

Metot, kuzu plazmasında danofloksasin konsantrasyonunun tayini için özgünlük, doğrusallık, geri kazanım, duyarlılık (en düşük hesaplanabilir limit), kesinlik ve gerçeklik yönünden valide edildi. Özgünlük, blank kuzu örnekleri kullanılarak kromatogramda danofloksasinin alıkonma zamanında plazma kaynaklı pikler yönünden değerlendirilerek belirlendi. Kromatogram üzerinde danofloksasinin alıkonma zamanında plazma kaynaklı pikler gözlenmedi. Stok solüsyon (200 µg/mL) danofloksasin analitik standardının suda çözdürülmesi ile hazırlandı. Stok solüsyon, çalışma ve kalibrasyon standartlarını (0,04-10 µg/mL) hazırlamak için dilüe edildi. Doğrusallığın tayini için çalışma ve kalibrasyon standartlarının (0,04-10 µg/mL) konsantrasyon-pik alan şeklinde kalibrasyon eğrileri çizildi ve korelasyon katsayıları hesaplandı. Çalışma ve kalibrasyon standartlarının korelasyon katsayıları sırasıyla >0,9995 ve >0,9993 olarak belirlendi. Danofloksasinin kuzu plazma örneklerinde hazırlanan kalite kontrol örnekleri (0,05; 0,5 ve 5 µg/mL) metodun geri kazanım, kesinlik ve gerçeklik değerlerini belirlemede kullanıldı. Geri kazanım, kalite kontrol örneklerinin (0,05; 0,5 ve 5 µg/mL) herhangi bir numune gibi analiz edilmesini takiben belirlenen pik alanlarının, standartların pik alanları ile karşılaştırılması ile belirlendi. Geri kazanım, kalite kontrol örnekleri için >%91 olarak tespit edildi. En düşük hesaplanabilir limit (LLOQ), kalibrasyon standardının en düşük konsantrasyonu olarak kabul edildi. LLOQ, %20'den küçük varyasyon katsayısı ve ±%15'lik bias ile 0,04 µg/mL'idi. Metodun gün içi ve günler arası kesinliği ve gerçekliği düşük (0,05 µg/mL), orta (0,5 µg/mL) ve yüksek (5 µg/mL) düzeylerde hazırlanan kalite kontrol örneklerinin 5 tekrarlı analizinin 5 farklı günde tekrar edilmesi ile belirlendi. Tüm kalite kontrol örneklerinde hesaplanan danofloksasin konsantrasyonları üzerinden kesinlik için % varyasyon katsayısı, gerçeklik için % bias değerleri hesaplandı. Gün içi ve günler arası kesinlik için hesaplanan % varyasyon katsayısı <%7,9, gün içi ve günler arası gerçeklik için hesaplanan bias ±%5,3'idi.

2.4.4. Farmakokinetik ve İstatistiksel Analiz

WinNonlin 6.1.0.173 (Pharsight Corporation, Scientific Consulting Inc., North Carolina, USA) programı, her kuzu için danofloksasinin plazma konsantrasyon-zaman eğrisini çizmek ve non-compartmental (bölmesiz) metot yoluyla farmakokinetik

parametreleri hesaplamak için kullanıldı. Danofloksasinin SC uygulamasını takiben eliminasyon hız sabiti (λz), terminal eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2\lambda z}$), eğri altında kalan alan (EAA), total vücut klerensi (Cl_T/F), dağılım hacmi (Vd_{alan}/F), birinci moment eğrisi altında kalan alan (EMAA) ve ortalama kalış süresi (MRT)'ni içeren farmakokinetik parametreleri hesaplandı. EAA, linear/log yöntemle tayin edildi. λz, terminal fazın doğrusallık gösteren kısmından doğrusal regresyon analizi ile belirlendi. $t_{1/2\lambda Z}$, 0,693/ λz, MRT ise EMAA/EAA eşitlikleri kullanılarak hesaplandı. Doruk konsantrasyon (C_{doruk}) ve doruk konsantrasyona ulaşma zamanı (T_{doruk}) danofloksasinin her kuzu için çizilen bireysel plazma konsantrasyon-zaman eğrileri üzerinden direkt bakı ile tayin edildi.

Farmakokinetik değerler ortalama±SS (standart sapma) olarak sunuldu. $t_{1/2\lambda z}$ ve MRT değerleri için harmonik ortalama hesaplandı. Bu parametrelerin gruplar arası farklılıklarının belirlenmesinde Mann Whitney U 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.). Veri analizinde güven aralığı %95, önemlilik sınırı ise $P<0,05$ olarak kabul edildi.

2.5. Mikrobiyolojik Analizler

2.5.1. Bronkoalveoler Lavaj Sıvısı Örneklerinin Toplanması

Solunum yolu enfeksiyonu olan hasta kuzularda enfeksiyona neden olan etkenlerin izolasyon ve identifikasyonu amacıyla klinik skorlama sonuçları skor 1, 2 ve 3'e dahil olan 98 adet kuzudan BAL sıvısı örneği alındı. BAL sıvısı alımında trans-nazal yöntem kullanıldı. BAL sıvısı alma işlemi öncesi kuzuların burun delikleri alkollü bir pamukla temizlendi. Kuzunun baş ve boyun ekstensiyonu sağlanarak tek kullanımlık steril nazogastrik sonda (3,33 mm*1210 mm, Bıçakcılar, İstanbul) transnazal olarak trakea içerisinde zayıf bir dirençle karşılaşıncaya kadar ilerletildi. Tekrarlayan öksürük refleksinin görülmesiyle karina bölgesine ulaşıldığının anlaşılmasını takiben sonda 1-2 cm geri çekilerek, sondanın ucuna yerleştirilen enjektör yardımıyla 10 mL steril serum fizyolojik (%0,9 NaCl) trakea içi verilerek hemen geri aspire edildi. Alınan BAL sıvıları (1-2 mL) mikrobiyolojik analize kadar

4 °C'de tutuldu. Mikrobiyolojik izolasyon işlemine örnek alımını takiben 12 saat içinde başlandı.

2.5.2. İzolasyon ve İdentifikasyon

Kuzulardan alınan BAL sıvısı örneklerinden %5 koyun kanlı agar ve MacConkey agar (Merck, Almanya) pleytlerine doğrudan sürme yöntemi ile ekimler yapıldı. Pleytler 37 °C de 24-48 saat aerobik olarak inkübe edildi. Mycoplasma spp. izolasyonu için örneklerden Mycoplasma selektif agar (Mycoplasma agar base, Oxoid, CM0401+ Mycoplasma selective supplement G, Oxoid, SR0059C) besi yeri ekim yapıldı. Mycoplasma agar pleytleri %5 CO_2'li ortamda 37°C de 2-7 gün inkübe edildi. Mycoplasma selektif agar pleytleri inkübasyonun 2. gününden sonra günlük olarak mikroskopta ×40 büyütmede incelenerek üreme yönünden değerlendirildi. İzole edilen bakteriler koloni morfolojisi, üreme özellikleri ve biyokimyasal testler ile identifiye edildi (Quinn ve ark 2011). İzole edilen suşlar antimikrobial duyarlılık testleri için -80 °C de saklandı.

2.5.3. Minimum İnhibitör Konsantrasyonun Belirlenmesi

Bu çalışmada solunum yolu enfeksiyonu bulunan kuzulardan izole edilen bakterilerde danofloksasinin MİK değerlerini belirlemek için Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü'nün Broth mikrodilüsyon metodu kullanıldı. Broth mikrodilüsyon testi, CLSI'nın M7-A9 (Standard ve Edition 2012) dokümanında belirtildiği şekilde Mueller Hinton Broth (Merck, Almanya) sıvı besi yerinde uygulandı.

İzole edilen bakteri suşlarının stok süspansiyonu 0,5 Mc Farland $1x10^8$ CFU (koloni oluşturan ünite) /mL olarak hazırlandı ve Mueller Hinton Broth ile $1x10^7$ CFU (koloni oluşturan ünite) /mL olacak şekilde dilüe edildi. Danofloksasinin 0,016-16 µg/mL konsantrasyon aralığında seri dilüsyonu hazırlandı ve 96 oyuklu steril mikroplatelere 50 µl danofloksasin çözeltisi ve 50 µl bakteri süspansiyonu konularak 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. Bakteri üremesini gözle görünür şekilde engelleyen en düşük ilaç konsantrasyonu, MİK olarak kabul edildi. Kontrol suşları olarak *E. coli* ATCC 25922 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 kullanıldı.

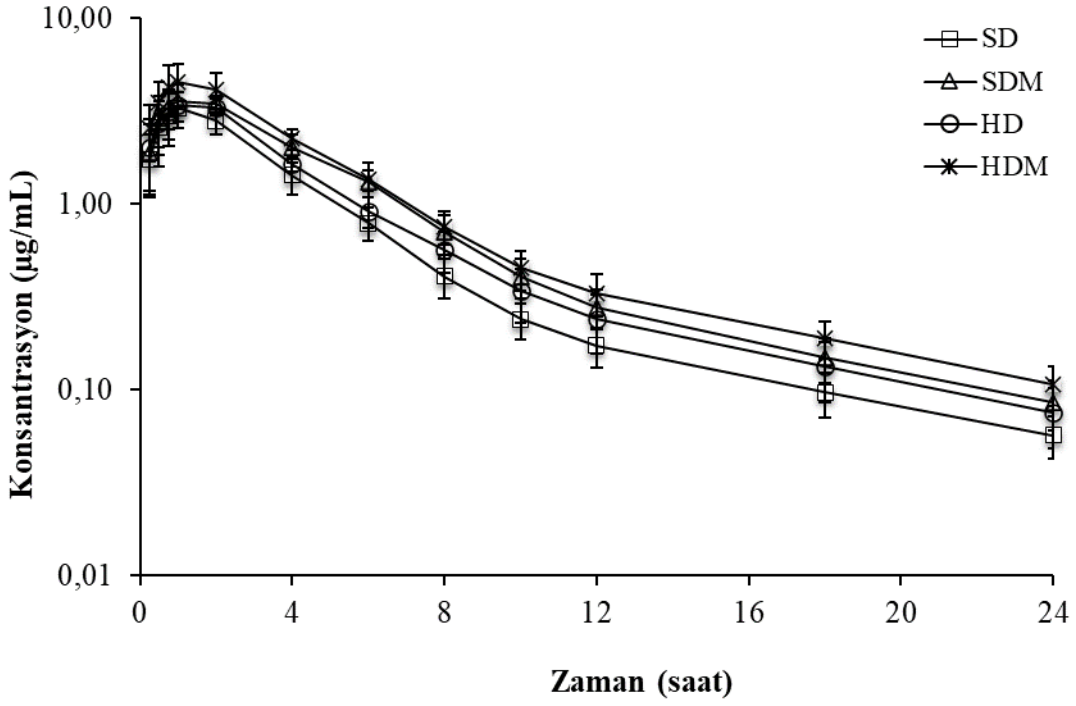
2.6. Farmakokinetik/Farmakodinamik İlişki

Danofloksasinin duyarlı patojenlere karşı inhibe edici aktivitesi veya etkisinin belirlenmesinde kullanılan FK/FD parametreler C_{doruk}/MİK ve $EAA_{0–24}$/MİK oranlarıdır (Aliabadi ve Lees 2001, Aliabadi ve ark 2003a, Aliabadi ve ark 2003b, Haritova ve ark 2006). Bu çalışmada, HD ve HDM gruplarında danofloksasin uygulamasını takiben elde edilen farmakokinetik veriler ve solunum sistemi enfeksiyonu olan kuzulardan izole edilen bakteri suşları için tespit edilen MİK değerleri kullanılarak C_{doruk}/MİK ve $EAA_{0–24}$/MİK oranları hesaplandı.

3. BULGULAR

3.1. Farmakokinetik Parametreler

Bu çalışmada sağlıklı ve solunum yolu enfeksiyonu olan kuzularda tek ve meloksikam (1 mg/kg, SC) ile eşzamanlı uygulamayı takiben danofloksasinin (6 mg/kg, SC) yarı-logaritmik plazma konsantrasyon-zaman eğrileri Şekil 3.1'de sunuldu. Danofloksasin, 6 mg/kg dozda SC uygulamayı takiben ilk gözlemsel nokta için (15. dk) SD, SDM, HD ve HDM gruplarında sırasıyla 1,72±0,64; 1,90±0,77; 2,01±0,84 ve 2,56±0,85 µg/mL'lik konsantrasyon sergiledi. Bunu takiben danofloksasin 24. saatte SD, SDM, HD ve HDM gruplarında sırasıyla 0,057±0,015; 0,086±0,026; 0,075±0,027 ve 0,108±0,026 µg/mL'lik konsantrasyona düştü.



Şekil 3.1. Sağlıklı ve solunum yolu enfeksiyonu olan kuzularda tek ve meloksikam (1 mg/kg, SC) ile eşzamanlı uygulamayı takiben danofloksasinin (6 mg/kg, SC) yarı-logaritmik plazma konsansantrasyon-zaman eğrileri (ortalama±SS). SD (n=6); danofloksasin uygulanan sağlıklı grup, SDM (n=6); danofloksasin ve meloksikam uygulanan sağlıklı grup, HD (n=7); danofloksasin uygulanan hasta grup, HDM (n=7); danofloksasin ve meloksikam uygulanan hasta grup.

Sağlıklı ve solunum yolu enfeksiyonu olan kuzularda tek ve meloksikam ile eşzamanlı uygulamayı takiben danofloksasinin farmakokinetik parametreleri Tablo 3.1'de sunuldu. Danofloksasin sağlıklı ve hasta kuzuları içeren tüm gruplarda benzer

$t_{1/2\lambda z}$ ve MRT sergiledi (P>0,05). Ancak, danofloksasinin Cl_T/F ve Vd_{alan}/F değerlerinde gruplar arasında önemli farklılıklar belirlendi (P<0,05). Cl_T/F ve Vd_{alan}/F değerleri meloksikam uygulaması (SDM ve HDM) ve enfeksiyonun etkisi (HD ve HDM) ile önemli oranda azaldı (P<0,05). Danofloksasin SD, SDM, HD ve HDM gruplarında sırasıyla ortalama 1,08; 1,33; 1,43 ve 1,36 saatlik T_{doruk} (P>0,05) ile 3,42; 3,76; 3,64 ve 4,72 µg/mL'lik C_{doruk}'a ulaştı (P<0,05). Özellikle hasta kuzulara meloksikam uygulaması (HDM) SD grup ile karşılaştırıldığında danofloksasinin C_{doruk}'unu önemli oranda artırdı (P<0,05). EAA, tek danofloksasin alan sağlıklı ve hasta gruplar ile karşılaştırıldığında meloksikam uygulanan hem sağlıklı (SDM) hem de hasta kuzularda (HDM) önemli oranda arttı (P<0,05).

Tablo 3.1. Sağlıklı ve solunum yolu enfeksiyonu olan kuzularda tek ve meloksikam (1 mg/kg, SC) ile eşzamanlı uygulamayı takiben danofloksasinin (6 mg/kg, SC) farmakokinetik parametreleri (ortalama±SS).

Parametre	SD	SDM	HD	HDM
$t_{1/2\lambda z}$ (saat) (HO)	6,93±0,83	6,38±1,10	6,01±1,00	6,67±0,90
Cl_T/F (L/saat/kg)	0,46±0,05^{a}	0,33±0,03^{bc}	0,39±0,04^{b}	0,28±0,03^{c}
Vd_{alan}/F (L/kg)	4,60±0,69^{a}	3,09±0,71^{b}	3,39±0,53^{b}	2,79±0,56^{b}
$C_{doruk}/EAA_{0-\infty}$ (1/saat)	0,26±0,04	0,20±0,04	0,24±0,05	0,22±0,03
T_{doruk} (saat)	1,08±0,47	1,33±0,52	1,43±0,53	1,36±0,61
C_{doruk} (µg/mL)	3,42±0,69^{b}	3,76±0,50^{ab}	3,64±0,52^{ab}	4,72±1,19^{a}
EAA_{0-24} (saat*µg/mL)	12,74±1,43^{c}	17,77±1,92^{ab}	15,05±1,56^{bc}	20,38±2,78^{a}
$EAA_{0-\infty}$ (saat*µg/mL)	13,33±1,47^{c}	18,60±1,94^{ab}	15,73±1,81^{bc}	21,45±2,84^{a}
MRT (saat) (HO)	5,38±0,82	5,76±0,87	5,43±1,06	5,96±0,92

$^{a.b,c}$Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel açıdan farklıdır (P<0,05).
$t_{1/2\lambda z}$: terminal eliminasyon yarılanma ömrü, Cl_T/F: total vücut klerensi, Vd_{alan}/F: dağılım hacmi, T_{doruk}: doruk konsantrasyona ulaşma süresi, C_{doruk}: doruk konsantrasyon, EAA: eğri altında kalan alan, MRT: ortalama kalış süresi, HO: Harmonik ortalama. SD (n=6): danofloksasin uygulanan sağlıklı grup, SDM (n=6): danofloksasin ve meloksikam uygulanan sağlıklı grup, HD (n=7): danofloksasin uygulanan hasta grup, HDM (n=7): danofloksasin ve meloksikam uygulanan hasta grup.

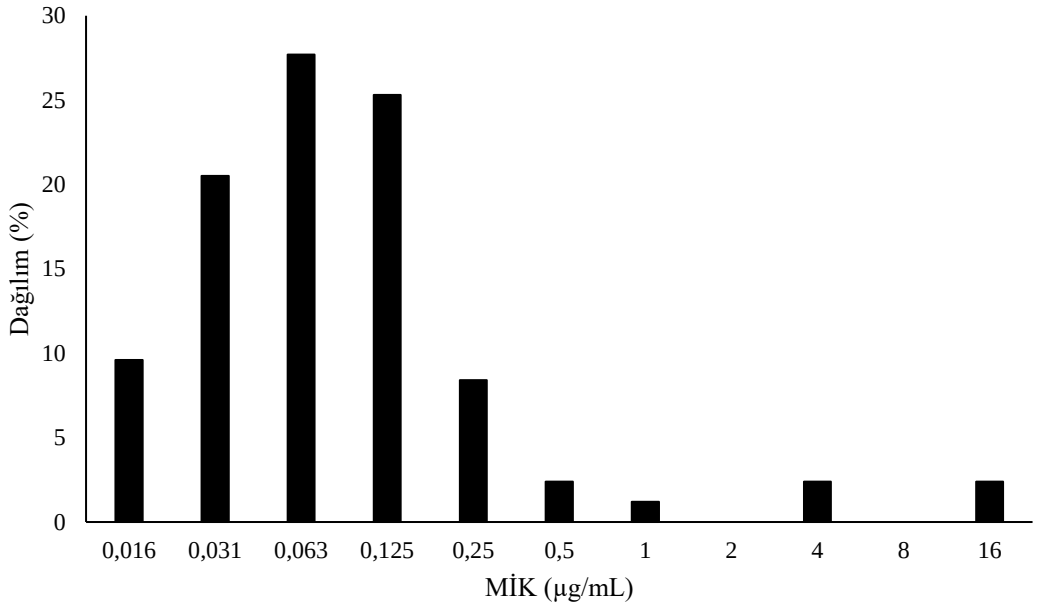
3.2. Bakteri İzolasyon, İdentifikasyon ve MİK Sonuçları

Hasta kuzulardan alınan BAL sıvısı örneklerinde *M. haemolytica* (n=83), *E. coli* (n=6) ve *Strep. spp*. (n=3) suşları izole ve identifiye edildi. Mycoplasma kültürlerine yapılan BAL sıvısı ekimlerinde hiçbir üreme belirlenmedi.

Bu çalışmada, solunum yolu enfeksiyonu bulunan kuzulardan izole edilen 83 adet *M. haemolytica* izolatı için danofloksasinin MİK değerlerinin 0,016 ile >16

µg/mL aralığında olduğu belirlendi. Danofloksasinin koyunlardan izole edilen *M. haemolytica*'ya yönelik CLSI sınır MİK değerleri olmadığından sığırlardan izole edilen *M. haemolytica* için belirlenen sınır değerleri esas alınarak; MİK ≤ 0,25 µg/mL duyarlı, MİK değeri 0,5 µg/mL orta duyarlı, MİK ≥ 1 µg/mL dirençli olarak kabul edildi (CLSI 2015, Sweeney ve ark 2017). İzole edilen *M. haemolytica* izolatlarının danofloksasine %91,6'sının duyarlı (≤0,25 µg/mL), %2,4'ünün orta duyarlı (0,5 µg/mL) ve %6'sının dirençli (≥1 µg/mL) olduğu tespit edildi. Solunum sistemi enfeksiyonu olan kuzuların bronkoalveoler lavaj sıvısı örneklerinden izole edilen 83 *M. haemolytica* izolatında danofloksasinin MİK değerlerinin (µg/mL) yüzde dağılımı Şekil 3.2'de gösterilmiştir. MİK dağılım sayılarının 0,016; 0,031; 0,063; 0,125; 0,25; 0,5; 1; 4 ve >16 µg/mL konsantrasyonları için sırasıyla 8 (%9,6), 17 (%20,5), 23 (%27,7), 21 (%25,3), 7 (%8,4), 2 (%2,4), 1 (%1,2), 2 (%2,4) ve 2 (%2,4) olduğu belirlendi. İzole edilen *M. haemolytica* izolatlarında danofloksasinin $MİK_{50}$ değeri 0,063 µg/mL, $MİK_{90}$ değeri ise 0,25 µg/mL'idi.

BAL sıvı örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *Strep. spp*. suşları için danofloksasinin MİK değerleri sırasıyla 0,063-0,125 µg/mL ve >16 µg/mL olarak belirlendi. Danofloksasinin *E. coli* ve *Strep. spp*. suşları için sınır değerleri tanımlanmamıştır. Ancak, domuzlardan izole edilen *E. coli* izolatları için danofloksasinin sadece duyarlılık sınır değeri (≤8 µg/mL) belirlenmiştir (Yang ve ark 2019). Bu sınır değer temel alındığında kuzulardan izole edilen tüm *E. coli* izolatlarının danofloksasine duyarlı olduğu tespit edildi. Yetersiz izolat sayısından kaynaklı olarak *E. coli* ve *Strep. spp*. suşları için $MİK_{90}$ değeri belirlenemedi.



Şekil 3.2. Solunum sistemi enfeksiyonu olan kuzuların bronkoalveoler lavaj sıvısı örneklerinden izole edilen 83 *M. haemolytica* izolatında danofloksasinin MİK değerlerinin (µg/mL) yüzde dağılımı. MİK; minimum inhibitör konsantrasyon.

3.3. Farmakokinetik/Farmakodinamik İlişki

HD ve HDM gruplarında danofloksasinin 6 mg/kg dozda uygulamasını takiben elde edilen farmakokinetik verileri ve *M. haemolytica* için belirlenen $MİK_{90}$ değeri (0,25 µg/mL) kullanılarak hesaplanan $EAA_{0\text{-}24}/MİK_{90}$ oranı sırasıyla 60,20±5,79 ve 81,52±10,29, $C_{doruk}/MİK_{90}$ oranı ise sırasıyla 14,55±1,92 ve 18,86±4,35 olarak belirlendi. MİK değeri 0,125 µg/mL olan *E. coli* izolatları için $EAA_{0\text{-}24}/MİK$ oranı sırasıyla 120,41±11,57 ve 163,04±20,54, $C_{doruk}/MİK$ oranı ise sırasıyla 29,10±3,83 ve 37,73±8,79 olarak belirlendi. MİK değeri >16 µg/mL olduğu için *Strep. spp*. izolatlarına yönelik FK/FD parametreler hesaplanmadı.

4. TARTIŞMA

4.1. Klinik Bulgular ve Skorlama

Solunum sistemi enfeksiyonlarında klinik belirtilerin şiddetinin gözlemlenmesi ve puanlanması hastalığın yönetim sürecinde büyük öneme sahiptir. Klinik puanlama sistemleri pahalı ekipman veya teşhis yöntemlerine gerek olmaksızın hastalardan hızla toplanılabilen bilgileri kullanarak hastalığın şiddetini belirlemeye yardımcı olur ve tedavi planının hazırlanması için nesnel bir yol sağlar. Puanlama sistemlerinde, klinik belirtilere sayısal değerler atanarak hastanın toplam skoru belirlenir. Elde edilen toplam skor, risk veya hastalık olasılığını gösterir. Solunum sistemi enfeksiyonlarında görülen yaygın klinik belirtiler; ateş, iştahsızlık, burun akıntısı (seröz veya mukoid), öksürme, hapşırma, nefes almada zorluk belirtileri (dispne) ve oskültasyonda anormal akciğer seslerinin duyulmasıdır (Love ve ark 2014, Jesse ve ark 2019, Maier ve ark 2019). Bu klinik belirtilerden yararlanarak oluşturulan farklı puanlama sistemleri bulunmaktadır. Büyük ruminatlarda çok sayıda farklı puanlama sistemi bulunmakta iken küçük ruminatlarda bu sayı oldukça azdır. Bu çalışmada Christodoulopoulos ve ark (2002) tarafından kullanılan puanlama sisteminden yararlanıldı. Bu puanlama sisteminde burun akıntısı, göz akıntısı, akciğer oskültasyon bulguları ve genel klinik değerlendirme olmak üzere 4 parametre, belirtilerin şiddetine göre skor 0, 1, 2 ve 3 olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada danofloksasin farmakokinetiğinin belirlenmesi amacıyla sağlıklı grupların oluşturulmasında ‘‘skor 0’’ olan kuzular kullanılırken; hasta grupların oluşturulmasında ise öksürük, burun ve gözde akıntı varlığı, oskültasyonda anormal akciğer sesleri duyulması gibi solunum yolu enfeksiyonu belirtileri gösteren ‘‘skor 3’’ olan kuzular kullanıldı. Klinik skorlamaya ek olarak vücut ısısı ve solunum sayısı da değerlendirildi. Kuzularda solunum yolu enfeksiyonlarında vücut sıcaklığının 40,4 °C’nin üzerine yükseldiği ve solunum sayısının arttığı bildirilmiştir (Brogden ve ark 1998, Bell 2008, Scott 2011). Bu çalışmada klinik skorlama değeri 0 olan sağlıklı kuzuların vücut sıcaklıklarının 39,6-40,0 °C, skorlama değeri 3 olan kuzuların ise vücut sıcaklıklarının 40,7-41,3 °C olduğu tespit edildi. Ayrıca, skorlama değeri 3 olan kuzuların tümü öksürük ve artmış solunum sayısı (57-67 solunum/dk) semptomları gösterdi.

4.2. Farmakokinetik Parametreler

Bu çalışma, doğal solunum sistemi enfeksiyonu olan kuzularda eşzamanlı meloksikam uygulamasının, danofloksasinin farmakokinetik parametreleri üzerindeki etkilerinin incelendiği ilk araştırmadır. Kuzularda alt solunum yolu enfeksiyonları başlangıçta tek bir ajanın neden olduğu bir durum olarak başlamış olsa da, birçok vakada hem bakteriyel hem de viral etkenler birlikte rol oynar; ikincil enfeksiyonlar da hastalığın patogenezine katkı sağlar (Bell 2008, Pugh ve Baird 2012). Bu çalışmada kuzularda pnömoniye neden olan etken izolasyonu sadece bakteriyel açıdan analiz edildi; ana bakteriyel etken olarak *M. haemolytica* belirlendi ve danofloksasinin farmakokinetiği üzerine enfeksiyon etkisinde sadece *M. haemolytica*'nın sistemik etkileri yorumlandı. Ancak, viral ve diğer etkenlerin neden olduğu sistemik fizyopatolojik etkiler (Wonganan ve ark 2009, Ranjan ve ark 2011)'de danofloksasin farmakokinetiğinde belirlenen değişikliklere katkı sağlayabilir.

Danofloksasinin ilk olarak sığırlarda 1,25 mg/kg dozda 3-5 gün süreyle İV/İM yolla uygulanması önerilirken, konsantrasyona bağlı aktivite kavramından yararlanmak için tek doz veya 48 saat arayla SC yolla 6 mg/kg dozda uygulanmasının *M. haemolytica* kaynaklı solunum enfeksiyonlarına karşı daha yüksek *in vivo* etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Sarasola ve ark 2002, Rowan ve ark 2004). Koyunlarda ise danofloksasinin FK/FD modelleme ile 0.25 µg/mL'lik MİK değerine sahip *M. haemolytica* izolatlarına karşı optimal dozunun 6 mg/kg olduğu belirlenmiş (Aliabadi ve ark 2003a, Escudero ve ark 2007) ve kuzularda *M. haemolytica* kaynaklı deneysel enfeksiyon çalışmalarında klinik etkinliği gösterilmiştir (Godinho ve ark 2007). Bu çalışmada, kuzulara uygulanan danofloksasinin uygulama yolu (SC) ve dozu (6 mg/kg) rapor edilen çalışmalar temel alınarak belirlendi (Aliabadi ve ark 2003a, Escudero ve ark 2007, Godinho ve ark 2007). Meloksikam ise koyunlarda onaylanmış dozda (1 mg/kg) uygulandı (Sim 2016).

Bu çalışmada, danofloksasin sağlıklı ve hasta kuzuları içeren tüm gruplarda benzer $t_{1/2\lambda z}$ sergiledi ($P>0,05$). Eliminasyon yarılanma ömrü, ilacın Vd ve Cl'deki değişimlerden etkilenen hibrit bir parametredir (Toutain ve Bousquet-Mélou 2004). Bu çalışmada, danofloksasinin Vd_{alan}/F ve Cl_T/F değerleri meloksikam uygulaması (SDM ve HDM) ve enfeksiyonun etkisi (HD ve HDM) ile önemli oranda azaldı.

Ancak, danofloksasinin hem Vd_{alan}/F hem de Cl_T/F değerlerinde belirlenen azalma yönündeki değişimler tüm gruplarda benzer $t_{1/2\lambda z}$ görülmesinin nedeni olabilir. Bu sonuçlar, florokinolonlarda Cl_T ve Vd değerinin azaldığı ancak $t_{1/2}$ değerinin değişmediği çalışmaların sonuçları ile de uyumludur (Elmas ve ark 2006, Abo-EL-Sooud ve Al-Anati 2011).

Bu çalışmada danofloksasin Cl_T/F'i, meloksikam uygulaması (SDM ve HDM) ve enfeksiyonun etkisi (HD ve HDM) ile önemli oranda azaldı. Danofloksasin Cl_T/F'inin, SDM (0,33±0,03 L/saat/kg) grubunda SD (0,46±0,05 L/saat/kg) grubuna göre ve HDM (0,28±0,03 L/saat/kg) grubunda HD (0,39±0,04 L/saat/kg) grubuna göre anlamlı derecede düşük olması, eşzamanlı uygulama durumunda danofloksasinin meloksikam ile etkileştiğini göstermektedir. Danofloksasin atılımı, idrar ve dışkıda yaklaşık eşit miktarda gerçekleşir; yaklaşık %80'i değişmeden atılırken %20'si ise faz-II reaksiyonları sonucu meydana gelen desmetildanofloksasin, danofloksasin-N-oksit ve danofloksasinin β-glukuronid konjugatı şeklinde atılmaktadır (EMEA 1998). Meloksikamın atılımı ise sıçanlarda ve farelerde ağırlıklı olarak idrar yoluyla (%70) gerçekleşirken insanlarda, mini piglerde ve sığırlarda idrar ile dışkı arasında eşit miktarda gerçekleşir. Karaciğerde önemli oranda faz-I ve düşük oranda faz-II reaksiyonları yoluyla metabolize edilen meloksikamın % 10'u değişmeden idrarla atılır (Davies ve Skjodt 1999, EMEA 2006, Tevell Åberg ve ark 2009). Bu veriler, danofloksasin ve meloksikam etkileşiminde öncelikle böbreklerden olmak üzere atılım düzeyinde etkileşimin daha olası olduğunu göstermektedir. NSAİİ'lerin normal böbrek fonksiyonunun korunmasında rol alan vazodilatör etkili PGE_2 ve PGI_2'nin sentezini inhibe ederek renal kan akışını ve glomerüler filtrasyon hızını azalttığı bilinmektedir (Ejaz ve ark 2004, Kim 2008). PG'ler böbreklerde hem COX-1 hem de COX-2 enzimleri tarafından sentezlenir. Selektif COX-2 inhibitörlerinin renal hemodinamik üzerinde kantitatif ve kalitatif olarak seçici olmayan NSAİİ'lere benzer etkileri olduğu gösterilmiştir (Gambaro ve Perazella 2003, Pehlivan ve ark 2010). Selektif COX-2 inhibitörü olan meloksikamın danofloksasinin Cl_T/F'inin üzerindeki etkisi, renal kan akışını ve glomerüler filtrasyon hızını azaltması ile ilişkili olabilir.

Meloksikam ABC taşıyıcı ailesinden BCRP'nin substratıdır (Gates ve ark 2005, Garcia-Lino ve ark 2020). Danofloksasin ise BCRP'ye ek olarak P-gp ve MRP2 substratıdır (Heitzman 1998, Fernandez ve ark 2004, Schrickx ve Fink-Gremmels

2007, Marquez ve Van Bambeke 2011). ABC taşıyıcıları ile ilgili ilaç-ilaç etkileşimleri; taşıyıcının bağlanma bölgeleri için ilaçlar arasında görülen yarışma ya da belirli bir ilaca maruziyet sonrası ABC taşıyıcısının ekspresyon seviyesinde meydana gelen değişiklik şeklinde olmak üzere iki ana mekanizma yoluyla şekillenir (Marquez ve Van Bambeke 2011). Taşıyıcı seviyesinde substrat etkileşimine örnek olarak digoksin, kinidin ve verapamil arasındaki etkileşim gösterilebilir. Digoksinin kendisi gibi P-gp substratı olan kinidin veya verapamil ile birlikte uygulanması durumunda toplam vücut klirensinin azaldığı rapor edilmiştir (Chan ve ark 2004). Koyunlarda ivermektinin BCRP aracılı etkileşim ile danofloksasinin süte geçişini azalttığı (%40) gösterilmiştir (Real ve ark 2011). BCRP için bir substrat olan ancak P-gp veya MRP2 için olmayan siprofloksasin, danofloksasinin salgılanmasını ve emilimini azaltmıştır (Schrickx ve Fink-Gremmels 2007). Bu çalışmada meloksikam alan gruplarda (SDM ve HDM) danofloksasinin Cl_T/F'inde görülen azalma, barsak, safra kanalı ve proksimal tubül hücreleri gibi atılım yollarında, meloksikamın BCRP'ye yönelik yarışmalı etkileşimine bağlı olarak danofloksasin atılımının sınırlandırılmasından kaynaklanmış olabilir.

Bu çalışmada danofloksasin Cl_T/F'inin, HD (0,39±0,04 L/saat/kg) grubunda SD (0,46±0,05 L/saat/kg) grubuna göre önemli derecede ve HDM (0,28±0,03 L/saat/kg) grubunda SDM (0,33±0,03 L/saat/kg) grubuna göre istatistiksel önemli olmayan azalması da enfeksiyonun etkisini göstermektedir. Bu bulgular, solunum yolu enfeksiyonlarında danofloksasin, marbofloksasin ve tilmikosinin Cl_T/F'inin azaldığını gösterir diğer çalışmalar ile de uyumludur (Ismail ve El-Kattan 2007, Soliman ve Ayad 2014, Xiao ve ark 2018, Mzyk ve ark 2019). İlaçların sistemik klerensi, özellikle atılım organlarına kan akışı, ilacın plazma proteinlerine bağlanma oranı ve metabolik enzimlerin aktivitesi gibi çeşitli faktörlerden etkilenir; bunların her biri sepsis ve septik şoktan etkilenebilir ve ilacın atılımını ve karaciğerdeki metabolizmasını değiştirerek klirensin azalmasına yol açabilir (De Paepe ve ark 2002, Martinez ve Modric 2010). Kuzularda *M. haemolytica*'nın neden olduğu pnönomilerin IL-1β, TNFα ve IL-8 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımına yol açtığı rapor edilmiştir (Redondo ve ark 2011). Pro-inflamatuar sitokinlerin çeşitli sitokrom P450 ve faz II enzimlerinin aktivitelerini ve P-gp, BCRP ve MRP2 gibi ilaç farmakokinetiğinde önemli rol oynayan taşıyıcı proteinlerin ekspresyonu ve fonksiyonunu azalttığı belirlenmiştir

(Fernandez ve ark 2004, Kalitsky-Szirtes ve ark 2004, Poller ve ark 2010, Mimche ve ark 2014). Bu durumun hasta hayvanlarda danofloksasinin sistemik klirensinde ve bağırsak lümenine salgılanmasında meydana gelen azalmaların nedeni olabileceği ifade edilmiştir (Lindecrona ve ark 2000, Schrickx ve Fink-Gremmels 2007). Bu çalışmada, HD grubunda danofloksasin Cl_T/F'inde görülen önemli azalmaya, enfeksiyona bağlı atılım organlarındaki kan akımı değişiklikleri ile faz II enzimlerinin ve P-gp, BCRP ve MRP2 taşıyıcılarının fonksiyonlarının azalması neden olabilir.

Bu çalışmada danofloksasinin Vd_{alan}/F değeri, SDM (3,09±0,71 L/kg), HD (3,39±0,53 L/kg) ve HDM (2,79±0,56 L/kg) gruplarında SD (4,60±0,69 L/kg) grup ile karşılaştırıldığında önemli oranda azaldı. Elde edilen bu veriler, danofloksasinin Vd_{alan}/F'inin meloksikam ile eşzamanlı uygulamada (SDM ve HDM) ve enfeksiyon mevcudiyetinde (HD ve HDM) azaldığını göstermektedir. Benzer şekilde, sağlıklı hayvanlarda çeşitli NSAİİ uygulamalarında bazı florokinolon grubu antibiyotiklerin (Abo-EL-Sooud ve Al-Anati 2011, Altan ve ark 2020) ve sistemik yangı durumlarında da enrofloksasin ve moksifloksasinin (Elmas ve ark 2006, Sadariya ve ark 2014) Vd'sinin azaldığı belirlenmiştir. Meloksikam plazma proteinlerine yüksek oranda (köpeklerde %96, buzağılarda %98) bağlanırken, danofloksasin ise düşük oranda (keçilerde %13, sığırlarda %49) bağlanır (Friis 1993, Atef ve ark 2001, EMEA 2006). Meloksikamın plazma proteinlerine yüksek bağlanma oranı, danofloksasinin plazma proteinlerine bağlanma oranını azaltabilir. Danofloksasinin plazma proteinlerine bağlanmasındaki azalmanın Vd'yi artırması beklenebilir. Bununla birlikte hem enfeksiyon hem de meloksikam ile eşzamanlı uygulamadan kaynaklanan eliminasyon azalmasına bağlı olarak danofloksasinin plazma konsantrasyonundaki artış, Vd_{alan}/F'in düşük hesaplamasına neden olabilir. SDM, HD ve HDM gruplarında Vd_{alan}/F'deki azalmanın diğer bir nedeni olarak P-gp, MRP2 ve BCRP substratı olan danofloksasinin vücut dağılımının meloksikam ve enfeksiyona bağlı sınırlandırılması gösterilebilir (Heitzman 1998, Fernandez ve ark 2004, Schrickx ve Fink-Gremmels 2007, Marquez ve Van Bambeke 2011). Danofloksasinin akciğer, bronş mukozası ve bronşiyal sekresyonlarda plazma konsantrasyonundan dört kat, sütte ise on kat daha yüksek düzeye ulaştığı bildirilmiştir (Giles ve ark 1991, Shem-Tov ve ark 1997, Escudero ve ark 2007). Danofloksasinin akciğer dokusunda ve sütte yüksek konsantrasyonlara ulaşmasında özellikle BCRP olmak üzere P-gp ve MRP2 sorumludur (Heitzman 1998,

Fernandez ve ark 2004, Schrickx ve Fink-Gremmels 2007, Marquez ve Van Bambeke 2011). BCRP substratı olan meloksikamın (Gates ve ark 2005, Garcia-Lino ve ark 2020) özellikle akciğer gibi yüksek oranda birikim gösteren dokulara danofloksasin geçişi ve atılımını yarışmalı etkisi ile sınırlandırması, SDM ve HDM gruplarında Vd_{alan}/F'deki azalmanın nedeni olabilir. HD ve HDM gruplarında ise pro-inflamatuar sitokinlerin P-gp, BCRP ve MRP2 gibi taşıyıcı proteinlerin ekspresyonu ve fonksiyonunu azaltması (Fernandez ve ark 2004, Kalitsky-Szirtes ve ark 2004, Poller ve ark 2010, Mimche ve ark 2014) danofloksasinin vücutta dağılımını (Vd_{alan}/F) sınırlandırabilir.

Bu çalışmada özellikle HD grubunda SD grubuna göre danofloksasinin Vd_{alan}/F'inde belirlenen azalma, enfeksiyona bağlı vücutta şekillenen hemodinamik cevapların katkısını da göstermektedir. İlaçların dokulara dağılımı; kalp debisi, bölgesel kan akışı, doku membranlarının geçirgenliği, plazma proteinlerine bağlanma oranı, ilacın yağda çözünürlüğü, ortamın pH'sı ve ilacın pKa'sı gibi birçok faktöre bağlıdır (De Paepe ve ark 2002, Boucher ve ark 2006). Pnömoninin neden olduğu solunum asidozuna bağlı olarak özellikle plazma, akciğer ve bronşiyal sıvı pH'larında meydana gelen değişikliklerin danofloksasinin iyonize kısmının artmasına bağlı olarak lipofilikliğinde azalmaya yol açabileceği ve bu azalmanın, danofloksasinin doku kompartmanına hareketini kısıtlayarak dağılım hacminin azalmasına neden olabileceği bildirilmiştir (Mzyk ve ark 2019). Ancak, danofloksasinin amfoterik özellikte olması asidik pH koşullarında doku dağılımının hangi yönde (artma-azalma) olacağının tahminini zorlaştırır (Mzyk ve ark 2019). Vücut sıcaklığında meydana gelen değişimlerin de ilaçların dağılımını etkileyebileceği bildirilmiştir. Ateşli hayvanlarda ilaçların dağılım hacminde meydana gelen azalmadan dolaşım depresyonu sorumludur (Abdullah ve Baggot 1986, Blatteis ve ark 1988). Ateşin neden olduğu akut faz tepkisi, α1-asit glikoprotein dahil olmak üzere akut faz hepatik proteinlerin sentezini içerir. Plazma düzeyi artan akut faz proteinleri bazı ilaçları bağlayarak dağılım hacimlerinde azalmaya neden olabilir (Bregante ve ark 2000). Ancak, bu çalışmada hasta kuzularda akut faz hepatik proteinlerin danofloksasin dağılımı üzerine etkisi, ilacın plazma proteinlerine düşük oranda bağlanması nedeniyle önemsiz kalabilir.

Uygulama noktalarından ilaçların emilimi hızı ve oranı bölgesel kan akış hızını etkileyen septisemi ve septik şok gibi durumlardan etkilenir (De Paepe ve ark 2002,

Charlton ve Thompson 2018). *M. haemolytica* kaynaklı pnömonilerde sistemik yangısal cevabın geliştiği bildirilmiştir (Redondo ve ark 2011). Bu çalışmada, pnömonili kuzularda enfeksiyonun sistemik etkilerini gösteren vücut ısısı artışı belirlendi. Bu nedenle, hasta kuzularda SC uygulamayı takiben danofloksasinin emilim hızı ve oranının değişmesi beklenebilir. Ancak, bu çalışmada ilacın uygulama noktasından emilim hızını değerlendirmek için kullanılan C_{doruk}/EAA ve T_{doruk} parametreleri (Endrenyi ve ark 1991) gruplar arasında benzerdi. Septisemi, erken dönemde doku perfüzyonunun arttığı hiperdinamik faz ve ilerleyen zamanda azalan doku perfüzyonunun görüldüğü hipodinamik faz şeklinde bifazik hemodinamik cevap ile seyreder (Yang ve ark 2002). Koyunlarda danofloksasinin uygulama noktasından emilimi hızlıdır (McKellar ve ark 1998, Aliabadi ve ark 2003a). Bu çalışmada, hasta kuzularda sepsisin hangi fazda olduğu ile ilgili bir değerlendirme yapılmadı. Ancak, hasta kuzulara danofloksasin uygulamasının sepsisin iki hemodinamik faz geçiş döneminde yapılmış olma olasılığı ve koyunlarda danofloksasin emiliminin hızlı olması, ilaç emilim hızının değişmemesinin nedeni olabilir.

Bu çalışmada, danofloksasin SD, SDM, HD ve HDM gruplarında sırasıyla ortalama 3,42; 3,76; 3,64 ve 4,72 µg/mL'lik C_{doruk}'a ulaştı. Hasta kuzulara meloksikam uygulaması (HDM) SD grup ile karşılaştırıldığında danofloksasinin C_{doruk}'unu önemli oranda artırdı ($P<0,05$). EAA, tek danofloksasin alan sağlıklı ve hasta gruplar ile karşılaştırıldığında meloksikam uygulanan hem sağlıklı (SDM) hem de hasta kuzularda (HDM) önemli oranda arttı ($P<0,05$). Bir ilacın biyoyararlanımı, Cl ve Vd'si, C_{doruk}ve EAA değerinin şekillenmesine katkıda bulunur (Duan 2010, Lea-Henry ve ark 2018). Koyunlarda SC uygulamayı takiben danofloksasinin biyoyararlanımı (%94) yüksektir (McKellar ve ark 1998, Aliabadi ve ark 2003a). Bu çalışmada, hastalığın (HDM) ve meloksikam (SDM ve HDM) uygulamasının neden olduğu azalmış Vd_{alan}/F ve Cl_T/F, yüksek C_{doruk} ve EAA değerlerinin şekillenmesine neden olmuş olabilir. Benzer şekilde yüksek C_{doruk} ve/veya EAA, solunum yolu enfeksiyonu bulunan buzağılarda danofloksasin (Mzyk ve ark 2019) ve NSAİİ'ler ile eşzamanlı uygulanan çeşitli florokinolonlar için de rapor edilmiştir (Ogino ve ark 2005). Danofloksasinin farmakokinetiği 1,25-10 mg/kg dozlarda SC uygulamayı takiben lineerdir. Danofloksasinin buzağılarda 10 ve 20 mg/kg dozlarda 6 gün ve 18 ve 24 mg/kg dozlarda 3 gün uygulanmasını takiben hiçbir toksik etkiye neden olmadığı rapor

edilmiştir (DailyMed 2019). Bu çalışmada HDM grubunda 6 mg/kg dozda danofloksasin uygulaması, terapötik aralık içinde görülen yüksek C_{doruk} değeri ile sonuçlandı. Bu durum, HDM grubunda danofloksasinin terapötik etkinliğini artırabilir.

Bu çalışmada danofloksasin, kuzulara 6 mg/kg dozda tek enjeksiyon olarak uygulandı. Ancak, solunum sistemi enfeksiyonlarında danofloksasinin 3-5 gün süreyle tekrarlayan dozlarda kullanımı önerilir (Jackson ve ark 1990). Tekrarlanan ilaç uygulamalarında ise ilaç, kararlı duruma ulaşıncaya kadar vücutta kademeli olarak birikebilir (Van Rossum 1968). Danofloksasinin vücuttan eliminasyonu hızlı olduğundan, 48 saatlik doz aralığı ile etikette önerilen dozda (1,25 mg/kg) uygulandığında ihmal edilebilir bir birikime neden olduğu bildirilmiştir (USP 2007). Bu çalışmada 6 mg/kg dozda uygulamayı takiben danofloksasinin $t_{1/2\lambda z}$ ve MRT'si, sağlıklı ve hasta kuzular arasında benzer olmasına rağmen, meloksikam uygulanan hasta kuzularda C_{doruk} ve EAA parametrelerinde görülen belirgin artış, dokularda ilaç birikim riskini artırabilir; bu durumda daha uzun bir kesim öncesi bekletme süresini gerekli kılabilir.

4.3. Farmakokinetik/Farmakodinamik İlişki

Konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösteren antibiyotikler olan florokinolonların etkinliğini gösteren FK/FD parametreler $EAA_{0\text{-}24}$/MİK ve C_{doruk}/MİK oranlarıdır (Lode ve ark 1998, Giguère ve Dowling 2013). Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde ideal bakterisidal etki elde etmek ve direncin ortaya çıkma riskini azaltmak için $EAA_{0\text{-}24}$/MİK oranının ≥100-125 ve C_{doruk}/MİK oranının ≥ 8-10 olması gereklidir (Toutain ve ark 2002, Sidhu ve ark 2010). Yapılan *in vitro* çalışmalarda C_{doruk}/ MİK oranının >3 elde edildiği florokinolon dozajlarının bakteri sayısında %99'luk bir azalmaya neden olduğu, C_{doruk}/ MİK oranının ≥ 8 elde edildiği dozajlarının ise dirençli bakterilerin ortaya çıkmasını önlemek için yeterli olduğu gösterilmiştir (Blaser ve ark 1987). Mevcut çalışmada, $EAA_{0\text{-}24}$/MİK ve C_{doruk}/MİK değerleri sadece HD ve HDM grupları için hesaplandı. Solunum yolu enfeksiyonu olan kuzulardan izole edilen ve MİK değeri 0,125 µg/mL olan duyarlı *E. coli* izolatları için danofloksasinin $EAA_{0\text{-}24}$/MİK oranı sırasıyla 120,41±11,57 ve 163,04±20,54, C_{doruk}/MİK oranı ise sırasıyla 29,10±3,83 ve

37,73±8,79 olarak belirlendi. Danofloksasin 6 mg/kg dozda SC uygulamayı takiben HD ve HDM gruplarında ideal EAA_{0-24}/MİK ve C_{doruk}/MİK oranlarını sağladı.

Danofloksasinin *M. haemolytica*'ya yönelik CLSI duyarlılık sınır MİK değeri ≤0,25 µg/mL'dir (Sweeney ve ark 2017). Bu çalışmada solunum yolu enfeksiyonu bulunan kuzulardan izole edilen *M. haemolytica* izolatları için danofloksasinin $MİK_{90}$ değeri 0.25 µg/mL olarak belirlendi. HD ve HDM gruplarında, danofloksasinin 6 mg/kg dozda uygulamasını takiben elde edilen farmakokinetik verileri ve *M. haemolytica* için belirlenen $MİK_{90}$ değeri (0,25 µg/mL) kullanılarak hesaplanan $EAA_{0-24}/MİK_{90}$ oranı sırasıyla 60,20±5,79 ve 81,52±10,29, $C_{doruk}/MİK_{90}$ oranı ise sırasıyla 14,55±1,92 ve 18,86±4,35 olarak belirlendi. Danofloksasinin 6 mg/kg dozda uygulamayı takiben ideal C_{doruk}/ $MİK_{90}$ değerini (≥ 8-10) sağladığı, ancak EAA_{0-24}/ $MİK_{90}$ oranına (≥125) ulaşmadığı belirlendi. Ancak, yapılan çalışmalarda optimal $EAA_{0-24}/MİK_{90}$ değerinin mutlak bir değer olmadığı, *M haemolytica*'nın bakteriyel eliminasyonunu sağlayabilen danofloksasinin $EAA_{0-24}/MİK_{90}$ değerinin 125 saatten 2-4 kat daha düşük olduğu bildirilmiştir (Jackson ve ark 1990, Aliabadi ve Lees 2001, Aliabadi ve ark 2003a, Aliabadi ve ark 2003b). Danofloksasinin koyunlardan izole edilen *M. haemolytica* izolatlarının eliminasyonu için gerekli ideal *ex vivo* ve *in vivo* EAA_{0-24}/MİK değerlerinin sırasıyla 28,7 saat ve 55,9 saat olduğu rapor edilmiştir (Aliabadi ve ark 2003a). Bu veriler temel alınarak değerlendirildiğinde ise danofloksasin, HD ve HDM gruplarında MİK değeri ≤0,25 µg/mL olan *M. haemolytica* izolatları için ideal *in vivo* $EAA_{0-24}/MİK_{90}$ oranını (55,9 saat) sağladı. Ayrıca, akciğerlerde ve bronşiyal mukoza yüzeyindeki danofloksasinin konsantrasyonunun plazmada elde edilenden sırasıyla yaklaşık 5 ve 3 kat daha yüksek konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir (Friis 1993). Bu nedenle, mevcut çalışmada HD grubundaki kuzuların bronş ve akciğerlerinde sağlanabilecek danofloksasin konsantrasyonu, ekstraselüler yerleşimi olan *M haemolytica*'nın eliminasyonu için gerekli MİK değerlerini büyük ölçüde aşabilir. Ancak, HDM grubunda meloksikamın BCRP düzeyinde danofloksasin ile etkileşimi, akciğerlerde ve bronşiyal mukoza yüzeyinde danofloksasin konsantrasyonunun azalması ile sonuçlanabilir ya da akciğer dokusunda enfeksiyonun neden olduğu kapiller geçirgenlik artışı ile değişmeyebilir (TerHune ve ark 2005, Mzyk ve ark 2019).

Florokinolonların gram negatif bakterilere karşı antibiyotik sonrası dönemdeki etkilerinin sürdürülmesinde postantibiyotik etki ve postantibiyotik lökosit etkisi önemlidir (Zhanel ve Noreddin 2001). Postantibiyotik lökosit etkisi, gram negatif basiller için florokinolonların postantibiyotik etki süresini iki katına çıkarır (Craig 1998, Zhanel ve Noreddin 2001). Marbofloksasin ve enrofloksasinin *P. multocida* üzerindeki postantibiyotik etkisinin, 5-10 x MİK'na 2 saatlik maruziyette sırasıyla 4-9 saat ve 5-8 saat olduğu belirlenmiştir (Nedbalcova ve ark 2019). Danofloksasinin *M. haemolytica* ve *P. multocida* üzerine postantibiyotik etkisinin sırasıyla 2-2,3 saat ve 1,3-2,5 saat olduğu anekdot şeklinde rapor edilmiştir (Schaaf 1991); ancak postantibiyotik etki, ilaç konsantrasyonu ve maruziyet süresi ile ilişkilendirilmemiştir. Bu çalışmada danofloksasin 6 mg/kg dozda SC uygulamayı takiben HD ve HDM gruplarında sırasıyla 15. dk'da 2,01±0,84 ve 2,56±0,85 µg/mL ve 2. saatte ise 3,32±0,34 ve 4,13±0,90 µg/mL'lik konsantrasyon sergiledi. Bu konsantrasyonlar MİK değeri ≤0,25 µg/mL olan *M. haemolytica* izolatları için yaklaşık 2 saatlik süre için 8-12 kat daha yüksekti; hatta ilaç akciğer, bronş mukozası ve bronşiyal sekresyonlar gibi hedef dokularda çok daha yüksek düzeylere çıkabilir. Bu durumda danofloksasin, *M. haemolytica* üzerindeki postantibiyotik etkisini postantibiyotik lökosit etkisi de dikkate alınarak değerlendirildiğinde çok daha uzun sürdürebilir. Uzamış postantibiyotik etki de kuzularda MİK değeri ≤0,25 µg/mL olan *M. haemolytica* izolatlarının neden olduğu enfeksiyonlarda danofloksasinin geniş doz intervallerinde kullanımını sağlayabilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, kuzularda meloksikam uygulaması ve enfeksiyon mevcudiyeti, danofloksasinin $t_{1/2\lambda z}$'nü değiştirmeksizin, Vd_{alan}/F ve Cl_T/F'ni azalttı. Sağlıklı ve solunum yolu enfeksiyonu olan kuzularda meloksikam uygulaması plazma danofloksasin konsantrasyonunu artırdı. Solunum sistemi enfeksiyonu bulunan kuzularda, meloksikam uygulamasının danofloksasinin terapötik aralığı içinde plazma konsantrasyonunun artışına neden olması, daha iyi terapötik etki ile sonuçlanabilir; bununla birlikte terapötik etkideki artışın net tanımlanması, hedef dokudaki ilaç konsantrasyonunun ve şekillenen konsantrasyonun bakteriyel eradikasyon üzerine etkilerinin belirlenmesini de gerekli kılar. Ancak, tedavide danofloksasin uygulamalarının tekrarlayan dozlarda uygulanması gereklidir. Tekrarlayan dozlarda uygulama durumlarında da BCRP substratları olan meloksikam ve danofloksasin arasındaki farmakokinetik etkileşimin yönü tahmin edilemeyebilir. Bu nedenle solunum sistemi enfeksiyonu bulunan kuzularda, danofloksasin ve meloksikamın birlikte kullanımından önce tekrarlayan dozlarda uygulamayı takiben danofloksasin ve meloksikam farmakokinetiğinin belirlenmesi gereklidir. Ayrıca solunum sistemi enfeksiyonu olan kuzularda danofloksasinin farmakokinetiği yaş, ırk, cinsiyet, patojen mikroorganizmanın türü, eşzamanlı bulunan diğer hastalıklar gibi çeşitli faktörlerden de etkilenebilir. Bu nedenle daha fazla hasta sayısı üzerinde; torasik ultrason, solunum fonksiyon testleri, arteriyel kan gazı analizi gibi ileri teşhis yöntemleri kullanılarak, hem danofloksasinin hem de meloksikamın farmakokinetik profillerinin yanı sıra BAL sıvısı içerisindeki düzeylerinin de belirlendiği çalışmalar gereklidir.

Bu çalışma kapsamında solunum sistemi enfeksiyonuna neden olan bakteriyel etkenler olarak kuzuların BAL sıvısı örneklerinden *M. haemolytica*, *E. coli* ve *Strep. spp.* suşları izole edildi. İzole edilen M. haemolytica (n=83) ve E. coli (n=6) izolatlarının sırasıyla %91,6 ve %100' ünün danofloksasine duyarlı olduğu belirlendi. Solunum sistemi enfeksiyonu bulunan kuzularda 6 mg/kg dozda SC yolla tek ve meloksikam ile eşzamanlı uygulanmasını takiben danofloksasin, $MİK_{90}$ değeri 0,25 µg/mL olan *M. haemolytica* ve MİK değeri ≤0,125 µg/mL olan *E. coli* izolatları için ideal EAA_{0-24}/MİK (>56) ve C_{doruk}/MİK (>8) değerlerini sağladı. Ancak bu çalışmada tek bir işletme bünyesindeki sınırlı örnek üzerinde bakteriyel izolasyonun yapılması, izole edilen bakterilerin danofloksasine duyarlığını tam yansıtmayabilir. Bu nedenle

popülasyonu yansıtacak şekilde daha fazla izolat üzerinde danofloksasinin duyarlılığının ve FK/FD parametrelerinin belirlenmesi, danofloksasinin akılcı kullanımına katkı sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

Abdullah AS, Baggot J, 1986. Influence of induced disease states on the disposition kinetics of imidocarb in goats. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 9, 2, 192-7.

Abo-EL-Sooud K, Al-Anati L, 2011. Pharmacokinetic study of flunixin and its interaction with enrofloxacin after intramuscular administration in calves. Veterinary world, 4, 10.

Aliabadi FS, Ali BH, Landoni M, Lees P, 2003b. Pharmacokinetics and PK-PD modelling of danofloxacin in camel serum and tissue cage fluids. The Veterinary Journal, 165, 2, 104-18.

Aliabadi FS, Landoni MF, Lees P, 2003a. Pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and PK-PD integration of danofloxacin in sheep biological fluids. Antimicrobial agents and chemotherapy, 47, 2, 626-35.

Aliabadi FS, Lees P, 2001. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of danofloxacin in serum and tissue fluids of goats following intravenous and intramuscular administration. American journal of veterinary research, 62, 12, 1979-89.

Aliabadi FS, Lees P, 2003c. Pharmacokinetic–pharmacodynamic integration of danofloxacin in the calf. Research in veterinary science, 74, 3, 247-59.

Alley MR, 2002. Pneumonia in sheep in New Zealand: an overview. N Z Vet J, 50, 3 Suppl, 99-101.

Altan F, Corum O, Yildiz R, Eser Faki H, Ider M, Ok M, Uney 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.

Andriole VT, 2005. The quinolones: past, present, and future. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 41 Suppl 2, S113-9.

Angen O, Ahrens P, Kuhnert P, Christensen H, Mutters R, 2003. Proposal of Histophilus somni gen. nov., sp. nov. for the three species incertae sedis 'Haemophilus somnus', 'Haemophilus agni' and 'Histophilus ovis'. International journal of systematic and evolutionary microbiology, 53, Pt 5, 1449-56.

Appelbaum PC, Hunter PA, 2000. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. International journal of antimicrobial agents, 16, 1, 5-15.

Atef M, El-Gendi AY, Aziza, Amer MM, Abd El-Aty AM, 2001. Some pharmacokinetic data for danofloxacin in healthy goats. Veterinary research communications, 25, 5, 367-77.

Baroni E, Rubio S, Rodríguez C, De Lucas J, Fernández H, Andrés M, 2011. Pharmacokinetic interactions of marbofloxacin with anti-inflammatory drugs in buffalo calves. Veterinary Record.

Bednarek D, Kondracki M, Friton G, Trela T, Niemczuk K, 2005. Effect of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs on inflammatory markers in calves with experimentally-induced bronchopneumonia. Berliner und Munchener tierarztliche Wochenschrift, 118, 7-8, 305-8.

Bednarek D, Szymańska-Czerwińska M, Dudek K, 2012. Bovine respiratory syndrome (BRD) etiopathogenesis, diagnosis and control. A Bird's-Eye View of Veterinary Medicine. Dr. Carlos C. Perez-Marin (Ed.), 363-78.

Bednarek D, Zdzisinska B, Kondracki M, Kandefer-Szerszen M, 2003. Effect of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs in combination with long-acting oxytetracycline on non-specific immunity of calves suffering from enzootic bronchopneumonia. Vet Microbiol, 96, 1, 53-67.

Bell S, 2008. Respiratory disease in sheep. In practice, 30, 4, 200.

Bell S, 2008. Respiratory disease in sheep: 2. Treatment and control. In practice, 30, 5, 278-83.

Blatteis C, Hales J, Fawcett A, Mashburn Jr T, 1988. Fever and regional blood flows in wethers and parturient ewes. Journal of Applied Physiology, 65, 1, 165-72.

Boucher BA, Wood GC, Swanson JM, 2006. Pharmacokinetic changes in critical illness. Critical care clinics, 22, 2, 255-71.

Brater DC, 1988. Clinical pharmacology of NSAIDs. The Journal of Clinical Pharmacology, 28, 6, 518-23.

Bregante M, De Jong A, Aramayona J, Garcia M, Solans C, Rueda S, 2000. Protein binding of fluoroquinolones applied to livestock and companion animals. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 23, Suppl. 1, B16.

Brogden KA, Lehmkuhl HD, Cutlip RC, 1998. Pasteurella haemolytica complicated respiratory infections in sheep and goats. Veterinary research, 29, 3-4, 233-54.

Brown SA, 1996. Fluoroquinolones in animal health. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 19, 1, 1-14.

Brune K, Patrignani P, 2015. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. Journal of pain research, 8, 105.

Buer JK, 2014. Origins and impact of the term 'NSAID'. Inflammopharmacology, 22, 5, 263-7.

Busch U, Schmid J, Heinzel G, Schmaus H, Baierl J, Huber C, Roth W, 1998. Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. Drug metabolism and disposition, 26, 6, 576-84.

Cars O, Odenholt-Tornqvist I, 1993. The post-antibiotic sub-MIC effect in vitro and in vivo. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 31, suppl_D, 159-66.

Chakraborty S, Kumar A, Tiwari R, Rahal A, Malik Y, Dhama K, Pal A, Prasad M, 2014. Advances in diagnosis of respiratory diseases of small ruminants. Veterinary medicine international, 2014, 508304.

Chan LM, Lowes S, Hirst BH, 2004. The ABCs of drug transport in intestine and liver: efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability. European journal of pharmaceutical sciences, 21, 1, 25-51.

Charlton M, Thompson J, 2018. Pharmacokinetics in sepsis.

Chen W, Alley M, Manktelow B, 1988. Pneumonia in lambs inoculated with Bordetella parapertussis: clinical and pathological studies. New Zealand veterinary journal, 36, 3, 138-42.

Christodoulopoulos G, Warnick L, Papaioannou N, Fthenakis G, 2002. Tilmicosin administration to young lambs with respiratory infection: safety and efficacy considerations. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 25, 5, 393-7.

CLSI, 2015. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals: CLSI Supplement VET01S, 3rd ed.; Replaces VET01-S2, Clinical and Laboratory Standards Institute, p.

Cone JB, 2001. Inflammation. Am J Surg, 182, 6, 558-62.

Craig WA, 1998. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clinical infectious diseases, 1-10.

Curry SL, Cogar SM, Cook JL, 2005. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review. Journal of the American Animal Hospital Association, 41, 5, 298-309.

Cusack P, McMeniman N, Lean I, 2003. The medicine and epidemiology of bovine respiratory disease in feedlots. Australian Veterinary Journal, 81, 8, 480-7.

DailyMed. ADVOCIN-danofloxacin mesylate injection, solution Zoetis Inc., 2019. Erişim tarihi 01.12.2020. Erişim adresi, https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=d22c22fc-d530-423c-8d78-ca95fe195ba1&type=display.

Davies NM, Skjodt NM, 1999. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. Clinical pharmacokinetics, 36, 2, 115-26.

De Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA, 2002. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. Clinical pharmacokinetics, 41, 14, 1135-51.

DEFRA U, (2020). Summary of product characteristics, ADVOCIN 180, 180 mg/ml, Solution for Injection for Cattle. 2020.

Doig PA, Purbrick KA, Hare JE, McKeown DB, 2000. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. The Canadian Veterinary Journal, 41, 4, 296.

Drusano G, Labro M-T, Cars O, Mendes P, Shah P, Sörgel F, Weber W, 1998. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. Clinical microbiology and infection, 4, 2S27-2S41.

Duan JZ, 2010. Drug-drug interaction pattern recognition. Drugs in R & D, 10, 1, 9-24.

Edwards T, 2010. Control methods for bovine respiratory disease for feedlot cattle. Veterinary clinics: Food animal practice, 26, 2, 273-84.

Efstratiou A, Colman G, Hahn G, Timoney J, Boeufgras J, Monget D, 1994. Biochemical differences among human and animal streptococci of Lancefield group C or group G. Journal of medical microbiology, 41, 2, 145-8.

Ejaz P, Bhojani K, Joshi V, 2004. NSAIDs and kidney. JAPI, 52, 632-640, 371.

Ekstrand-Hammarström B, Österlund C, Lilliehöök B, Bucht A, 2007. Vitamin E down-modulates mitogen-activated protein kinases, nuclear factor-κB and inflammatory responses in lung epithelial cells. Clinical & Experimental Immunology, 147, 2, 359-69.

Elmas M, Yazar E, Uney K, Er A, 2006. Influence of Escherichia coli endotoxin-induced endotoxaemia on the pharmacokinetics of enrofloxacin after intravenous administration in rabbits. Journal of Veterinary Medicine Series A, 53, 8, 410-4.

EMEA, 1997. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit. Committee for Veterinary Medicinal Products Meloxicam Summary Report (1), London, UK. 1-7.

EMEA, 1998. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit. Committee for Veterinary Medicinal Products Danofloxacin (extension to pig) Summary Report (1), London, UK. 1-5.

EMEA, 2000. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit. Committee for Veterinary Medicinal Products Clenbuterol Summary Report (2), London, UK. 1-6.

EMEA, 2000. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit. Committee for Veterinary Medicinal Products Meloxicam (Extension to pigs)Summary Report (5), London, UK. 1-3.

EMEA, 2002. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit. Committee for Veterinary Medicinal Products Danofloxacin (extension to all food producing species) Summary Report (6), London, UK. 1-3.

EMEA, 2006. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit. Committee for Veterinary Medicinal Products Meloxicam (Extrapolation to rabbits and goats)Summary Report (7), London, UK. 1-9.

Endo T, Ogushi F, Kawano T, Sone S, 1998. Comparison of the regulations by Th2-type cytokines of the arachidonic-acid metabolic pathway in human alveolar macrophages and monocytes. American journal of respiratory cell and molecular biology, 19, 2, 300-7.

Endrenyi L, Fritsch S, Yan W, 1991. Cmax/AUC is a clearer measure than Cmax for absorption rates in investigations of bioequivalence. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 29, 10, 394-9.

Ersdal C, Jørgensen H, Lie K-I, 2015. Acute and chronic Erysipelothrix rhusiopathiae infection in lambs. Veterinary pathology, 52, 4, 635-43.

Escudero E, Cárceles C, Fernandez-Varon E, Marin P, Benchaoui H, 2007. Pharmacokinetics of danofloxacin 18% in lactating sheep and goats. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 30, 6, 572-7.

Estes L, 1998. Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents. Mayo Clinic proceedings, 73, 11, 1114-22.

Ettorre C, Sacchini F, Scacchia M, Della Salda L, 2007. Pneumonia of lambs in the Abruzzo region of Italy: anatomopathological and histopathological studies and localisation of Mycoplasma ovipneumoniae. Veterinaria italiana, 43, 1, 149-55.

Fernández-Varón E, Marin P, Escudero E, Vancraeynest D, Cárceles C, 2007. Pharmacokinetic–pharmacodynamic integration of danofloxacin after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration to rabbits. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 30, 1, 18-24.

Fernandez C, Buyse M, German-Fattal M, Gimenez F, 2004. Influence of the pro-inflammatory cytokines on P-glycoprotein expression and functionality. J Pharm Pharm Sci, 7, 3, 359-71.

Fernandez S, Galapero J, Gomez L, Perez C, Ramos A, Cid D, Garcia A, Rey J, 2018. Identification, capsular typing and virulence factors of Pasteurella multocida isolates from Merino lambs in Extremadura (Southwestern Spain). Veterinární Medicína, 63, 3, 117–24.

Friis C, 1993. Penetration of danofloxacin into the respiratory tract tissues and secretions in calves. American journal of veterinary research, 54, 7, 1122-7.

Friton G, Cajal C, Ramirez-Romero R, 2005. Long-term effects of meloxicam in the treatment of respiratory disease in fattening cattle. Veterinary Record, 156, 25, 809-11.

Frölich J, 1997. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. Trends in Pharmacological Sciences, 18, 1, 30-4.

Gambaro G, Perazella M, 2003. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. Journal of internal medicine, 253, 6, 643-52.

Garcia-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, 113924.

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.

Giguère S, Dowling PM, 2013. Fluoroquinolones. In: Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Eds: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM, 5.: Wiley, p. 295-314.

Giles CJ, Magonigle RA, Grimshaw WT, Tanner AC, Risk JE, Lynch MJ, Rice JR, 1991. Clinical pharmacokinetics of parenterally administered danofloxacin in cattle. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 14, 4, 400-10.

Gilmour N, Sharp J, Gilmour J, 1982. Effect of oxytetracycline therapy on experimentally induced pneumonic pasteurellosis in lambs. The Veterinary record, 111, 5, 97-9.

Gilmour NJ, 1980. Pasteurella haemolytica infections in sheep. The Veterinary quarterly, 2, 4, 191-8.

Godinho K, Benchaoui H, Tilt N, Ramage C, Quirie M, Donachie W, De La Puente-Redondo V, Rowan T, (2007). Efficacy of danofloxacin in the treatment of pneumonic pasteurellosis in specific pathogen-free lambs, British Medical Journal Publishing Group.

Gonzalez J, Lacasta D, Ferrer L, Figueras L, Abadie G, De las Heras M, 2013. Mannheimia haemolytica and Bibersteinia trehalosi serotypes isolated from lambs with ovine respiratory complex in Spain. Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society, 64, 3, 177-82.

Goodwin-Ray KA, 2006. Pneumonia and pleurisy in sheep : studies of prevalence, risk factors, vaccine efficacy and economic impact : a thesis presented in partial fulfilment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy at Massey University, Palmerston North, New Zealand, Doctoral, Massey University.

Goodwin K, Jackson R, Brown C, Davies P, Morris R, Perkins N, 2004. Pneumonic lesions in lambs in New Zealand: patterns of prevalence and effects on production. New Zealand veterinary journal, 52, 4, 175-9.

Gürbüz A, Şahin M, 2003. The isolation of Pasteurella haemolytica from pneumonic lungs of cattle and sheep and identification, biotyping and determination of the antibiotic susceptibility of the isolates. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 9, 2.

Haritova AM, Rusenova NV, Parvanov PR, Lashev LD, Fink-Gremmels J, 2006. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of danofloxacin in turkeys. Veterinary research communications, 30, 7, 775-89.

Headley SA, Pereira AHT, Balbo LC, Di Santia GW, Bracarense A, Filho L, Schade J, Okano W, Pereira PFV, Morotti F, Preto-Giordano LG, Marcasso RA, Alfieri AF, Lisboa JAN, Alfieri AA, 2018. Histophilus somni-associated syndromes in sheep from Southern Brazil. Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology], 49, 3, 591-600.

Heitzman J, (1998). Danofloxacin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods., Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO food and nutrition paper. 41/10: 23-37.

Iovane G, Galdiero M, Vitiello M, De Martino L, 1998. Effect of Pasteurella haemolytica outer membrane proteins on bovine neutrophils. FEMS immunology and medical microbiology, 20, 1, 29-36.

Ismail M, El-Kattan Y, 2007. Comparative pharmacokinetics of marbofloxacin in healthy and Mannheimia haemolytica infected calves. Research in veterinary science, 82, 3, 398-404.

Jackson J, Davidson J, Ter Hune T, Magonigle R. A dose response study of the fluoroquinolone, danofloxacin, against induced bovine pneumonic pasteurellosis. XVI World Buiatrics Congress, Salvador, Bahia, Brazil.

Jager NG, van Hest RM, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA, 2016. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. Expert Rev Clin Pharmacol, 1-19.

Jesse F, Mubin H, Hambali I, Mohd Lila M, Chung E, Abba Y, Bitrus A, Peter I, Norsidin M, 2019. Review on clinical management involving respiratory diseases in ruminants. Adv. Anim. Vet. Sci, 7, 4, 321-5.

Kalitsky-Szirtes J, Shayeganpour A, Brocks D, Piquette-Miller M, 2004. Suppression of drug-metabolizing enzymes and efflux transporters in the intestine of endotoxin-treated rats. Drug Metabolism and Disposition, 32, 1, 20-7.

Karademir U, Boyacioglu M, Kum C, Sekkin S, 2015. Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin, danofloxacin and marbofloxacin following intramuscular administration in sheep. Small Ruminant Research, 133, 108-11.

Kim G-H, 2008. Renal effects of prostaglandins and cyclooxygenase-2 inhibitors. Electrolyte & Blood Pressure, 6, 1, 35-41.

Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM, 2010. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. Survey of ophthalmology, 55, 2, 108-33.

Koc F, Atila A, Karakuş E, Üney K, 2015. Influences of flunixin and tenoxicam on the pharmacokinetics of florfenicol in lipopolysaccharide-induced endotoxemia. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences, 39, 2, 168-73.

Kuehn NF, Principles of Therapy of Respiratory Disease, 2013. Erişim tarihi 27.09.2020. Erişim adresi, https://www.msdvetmanual.com/respiratory-system/respiratory-system-introduction/principles-of-therapy-of-respiratory-disease.

Lacasta D, Ferrer L, Ramos J, González J, De las Heras M, 2008. Influence of climatic factors on the development of pneumonia in lambs. Small Ruminant Research, 80, 1-3, 28-32.

Lacasta D, Ferrer L, Ramos J, González J, Ortín A, Fthenakis G, 2015. Vaccination schedules in small ruminant farms. Veterinary microbiology, 181, 1-2, 34-46.

Lascelles BDX, McFarland JM, Swann H, 2005. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. Veterinary Therapeutics, 6, 3, 237.

Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, Sevastos J, Roberts DM, 2018. Clinical pharmacokinetics in kidney disease: Fundamental principles. Clinical journal of the American society of nephrology, 13, 7, 1085-95.

Lees P, Aliabadi FS, 2002. Rational dosing of antimicrobial drugs: animals versus humans. International journal of antimicrobial agents, 19, 4, 269-84.

Lehmkuhl H, Cutlip R, 1985. Protection from parainfluenza-3 virus and persistence of infectious bovine rhinotracheitis virus in sheep vaccinated with a modified live IBR-PI-3 vaccine. Canadian journal of comparative medicine, 49, 1, 58.

Lehr T, Narbe R, Jöns O, Kloft C, Staab A, 2010. Population pharmacokinetic modelling and simulation of single and multiple dose administration of meloxicam in cats. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 33, 3, 277-86.

Lekeux P, 2006. BRDC and the modulation of lung inflammation. Veterinary journal.

Lekeux P, 2007. A therapeutic strategy for treatment of the bovine respiratory disease complex: The rationale for the combination of a nonsteroidal anti-inflammatory drug with an antibiotic. Cattle Practice, 15, Part 2, 115-9.

Lindmark H, Nilsson M, Guss B, 2001. Comparison of the Fibronectin-Binding Protein FNE fromStreptococcus equi Subspecies equi with FNZ from S. equi Subspecies zooepidemicus Reveals a Major and Conserved Difference. Infection and immunity, 69, 5, 3159-63.

Lockwood P, Johnson J, Katz T, 2003. Clinical efficacy of flunixin, carprofen and ketoprofen as adjuncts to the antibacterial treatment of bovine respiratory disease. Veterinary record, 152, 13, 392-4.

Lopez B, Giguère S, Berghaus L, Mullins M, Davis J, 2015. Pharmacokinetics of danofloxacin and N-desmethyldanofloxacin in adult horses and their concentration in synovial fluid. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 38, 2, 123-9.

Love WJ, Lehenbauer TW, Kass PH, Van Eenennaam AL, Aly SS, 2014. Development of a novel clinical scoring system for on-farm diagnosis of bovine respiratory disease in pre-weaned dairy calves. PeerJ, 2, e238.

Maier GU, Rowe JD, Lehenbauer TW, Karle BM, Williams DR, Champagne JD, Aly SS, 2019. Development of a clinical scoring system for bovine respiratory disease in weaned dairy calves. Journal of dairy science, 102, 8, 7329-44.

Marquez B, Van Bambeke F, 2011. ABC multidrug transporters: target for modulation of drug pharmacokinetics and drug-drug interactions. Current drug targets, 12, 5, 600-20.

Martinez M, Modric S, 2010. Patient variation in veterinary medicine: part I. Influence of altered physiological states. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 33, 3, 213-26.

McKellar QA, Gibson IF, McCormack RZ, 1998. Pharmacokinetics and tissue disposition of danofloxacin in sheep. Biopharmaceutics & drug disposition, 19, 2, 123-9.

Mimche SM, Nyagode BA, Merrell MD, Lee C-M, Prasanphanich NS, Cummings RD, Morgan ET, 2014. Hepatic cytochrome P450s, phase II enzymes and nuclear receptors are downregulated in a Th2 environment during Schistosoma mansoni infection. Drug Metabolism and Disposition, 42, 1, 134-40.

Mohamed R, Abdelsalam E, 2008. A review on pneumonic pasteurellosis (respiratory mannheimiosis) with emphasis on pathogenesis, virulence mechanisms and predisposing factors. Bulgarian Journal of Veterinary Medicine, 11, 3, 139-60.

Mzyk DA, Bublitz CM, Martinez MN, Davis JL, Baynes RE, Smith GW, 2019. Impact of bovine respiratory disease on the pharmacokinetics of danofloxacin and tulathromycin in different ages of calves. PloS one, 14, 6.

Naccari F, Pellegrino M, Calò M, Licata P, Giofré F, Carli S, 2001. Effectiveness and kinetic behaviour of tilmicosin in the treatment of respiratory infections in sheep. Veterinary Record, 148, 25, 773-6.

Nedbalcova K, Zouharova M, Sperling D, 2019. Post-antibiotic effect of marbofloxacin, enrofloxacin and amoxicillin against selected respiratory pathogens of pigs. Veterinární medicína, 64, 2, 67-77.

Ngawhirunpat T, Opanasopit P, Rojanarata T, Akkaramongkolporn P, Ruktanonchai U, Supaphol P, 2009. Development of meloxicam-loaded electrospun polyvinyl alcohol mats as a transdermal therapeutic agent. Pharmaceutical development and technology, 14, 1, 73-82.

Ni Cheallaigh C, Keane J, Lavelle EC, Hope JC, Harris J, 2011. Autophagy in the immune response to tuberculosis: clinical perspectives. Clinical & Experimental Immunology, 164, 3, 291-300.

Odugbo M, Odama L, Umoh J, Lamorde A, 2006. Pasteurella multocida pneumonic infection in sheep: Prevalence, clinical and pathological studies. Small Ruminant Research, 66, 1-3, 273-7.

Ogino T, Arai T, 2007. Pharmacokinetic interactions of flunixin meglumine and enrofloxacin in ICR mice. Experimental animals, 56, 2, 79-84.

Ogino T, Mizuno Y, Ogata T, Takahashi Y, 2005. Pharmacokinetic interactions of flunixin meglumine and enrofloxacin in dogs. American journal of veterinary research, 66, 7, 1209-13.

Ok M, Güzelbekteş H, Şen İ, Coşkun A, 2005. Kuzularda deneysel olusturulan akut solunum sistemi enfeksiyonlarının teshisinde arteriyal kan gazlarının önemi. Vet Bil Derg., 21, 3-4, 119-25.

Öztürk D, Çorlu M, 2006. Pnömonili Kovun Akcigerlerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antibivotik Duvarlılıkları. Vet. BiL. Derg, 22, 1-2, 59.

Papich MG, 2015. Saunders handbook of veterinary drugs-e-book: small and large animal, Elsevier Health Sciences, p. 204-205.

Pehlivan B, Cuvaş Ö, Başar H, Bakir F, Üstün H, Dikmen B, 2010. Comparison of the effects of repeated dose treatments of lornoxicam and meloxicam on renal functions in rats. Turkish Journal of Medical Sciences, 40, 3, 371-6.

Peterson LR, 2001. Quinolone molecular structure-activity relationships: what we have learned about improving antimicrobial activity. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 33 Suppl 3, S180-6.

Poller B, Drewe J, Krähenbühl S, Huwyler J, Gutmann H, 2010. Regulation of BCRP (ABCG2) and P-glycoprotein (ABCB1) by cytokines in a model of the human blood–brain barrier. Cellular and molecular neurobiology, 30, 1, 63-70.

Porter JF, Connor K, Donachie W, 1994. Isolation and characterization of Bordetella parapertussis-like bacteria from ovine lungs. Microbiology, 140, 2, 255-61.

Pugh DG, Baird N, 2012. Sheep & Goat Medicine - E-Book, Elsevier Health Sciences, p.

Quinn PJ, Markey BK, Leonard FC, Hartigan P, Fanning S, Fitzpatrick E, 2011. Veterinary microbiology and microbial disease. In. Eds: John Wiley & Sons, p. 300-8.

Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD, 2006. Veterinary Medicine E-Book: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats, Elsevier Health Sciences, p.

Ramírez-Romero R, Brogden KA, Gallup JM, Sonea IM, Ackermann MR, 2001. Mast cell density and substance P-like immunoreactivity during the initiation and progression of lung lesions in ovineMannheimia (Pasteurella) haemolytica pneumonia. Microbial pathogenesis, 30, 6, 325-35.

Ranjan R, Roy BK, Ranjan A, Singh SK, 2011. Effect of E. coli endotoxin induced fever on the pharmacokinetic profile and dosage regimen of ceftriaxone in sheep (Ovis aries). Veterinarski arhiv, 81, 4, 423-32.

Rao P, Knaus EE, 2008. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 11, 2, 81-110s.

Real R, Egido E, Perez 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.

Redondo E, Gázquez A, García A, Vadillo S, Masot A, 2011. Dominant expression of interleukin-8 vs interleukin-1 β and tumour necrosis factor alpha in lungs of lambs experimentally infected with Mannheimia haemolytica. New Zealand Veterinary Journal, 59, 5, 225-32.

Rehman P, 1994. Sub-clinical rickets and recurrent infection. Journal of Tropical Pediatrics, 40, 1, 58.

Ricciotti E, FitzGerald GA, 2011. Prostaglandins and inflammation. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 31, 5, 986-1000.

Riviere JE, Papich MG, 2009. Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Wiley, p.

Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH, 2012. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. Br J Clin Pharmacol, 73, 1, 27-36.

Rowan T, Sunderland S, Smith D, Sarasola P, Giles C, 2004. Efficacy of danofloxacin in the treatment of respiratory disease in European cattle. Veterinary record, 154, 19, 585-9.

Ruennarong N, Wongpanit K, Sakulthaew C, Giorgi M, Kumagai S, Poapolathep A, Poapolathep S, 2015. Dispositions of enrofloxacin and its major metabolite ciprofloxacin in Thai swamp buffaloes. Journal of Veterinary Medical Science, 15-0464.

Ruiz J, 2003. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 51, 5, 1109-17.

Sadariya K, Patel J, Bhavsar S, Thaker A, 2014. Effect of Febrile Condition and Ketoprofen Co-administration on Pharmacokinetics of Moxifloxacin Following Intravenous Administration in Sheep. Israel Journal of Veterinary Medicine, 69, 2, 68-73.

Sarasola P, Lees P, AliAbadi FS, McKellar QA, Donachie W, Marr KA, Sunderland SJ, Rowan TG, 2002. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of danofloxacin administered by two dosing regimens in calves infected with Mannheimia (Pasteurella) haemolytica. Antimicrobial agents and chemotherapy, 46, 9, 3013-9.

Sargison N, Scott P, 1995. Evaluation of antibiotic treatment of respiratory disease, including suspected septicemic pasteurellosis in five-week-old lambs. Agri-Practice (USA).

Sarkozy G, 2001. Quinolones: a class of antimicrobial agents. Veterinarni Medicina-Praha, 46, 9/10, 257-74.

Schaaf T, 1991. Danofloxacin: a new fluoroquinolone for veterinary medicine.

Scheer M, 1987. Concentrations of active ingredient in the serum and in tissues after oral and parenteral administration of Baytril. VMR, Veterinary medical review.

Schrickx J, Fink-Gremmels J, 2007. Danofloxacin-mesylate is a substrate for ATP-dependent efflux transporters. British journal of pharmacology, 150, 4, 463-9.

Scott PR, 2011. Treatment and control of respiratory disease in sheep. The Veterinary clinics of North America. Food animal practice, 27, 1, 175-86.

Shackelford RE, Alford PB, Xue Y, Thai SF, Adams DO, Pizzo S, 1997. Aspirin inhibits tumor necrosis factoralpha gene expression in murine tissue macrophages. Molecular pharmacology, 52, 3, 421-9.

Sharma PC, Jain A, Jain S, 2009. Fluoroquinolone antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. Acta poloniae pharmaceutica, 66, 6, 587-604.

Shem-Tov M, Ziv G, Glickman A, Saran A, 1997. Pharmacokinetics and penetration of danofloxacin from the blood into the milk of ewes.

Sim T, Meloxicam product approved for sheep in Australia after world-first tri-lateral review., 2016. Erişim tarihi 29.07.2020. Erişim adresi, https://www.sheepcentral.com/meloxicam-product-approved-for-sheep-in-australia-after-world-first-tri-lateral-review/.

Simmons DL, Botting RM, Hla T, 2004. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacological reviews, 56, 3, 387-437.

Soliman AM, Ayad ARA, 2014. Pharmacokinetics and efficacy of tilmicosin in the treatment of Pasteurella haemolytica bronchopneumonia in calves. Pharmacology & Pharmacy, 2014.

Standard A, Edition N, 2012. CLSI document M07-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

Stevenson R, 1974. Streptococcus zooepidemicus infection in sheep. Canadian Journal of Comparative Medicine, 38, 3, 243.

Stockley RA, 1995. Role of inflammation in respiratory tract infections. The American journal of medicine, 99, 6, 8S-13S.

Sweeney MT, Papich MG, Watts JL, 2017. New interpretive criteria for danofloxacin antibacterial susceptibility testing against Mannheimia haemolytica and Pasteurella multocida associated with bovine respiratory disease. Journal of veterinary diagnostic investigation, 29, 2, 224-7.

Tabatabaei M, Abdollahi AF, 2018. Isolation and identification of Mannheimia haemolytica by culture and polymerase chain reaction from sheep's pulmonary samples in Shiraz, Iran. Veterinary world, 11, 5, 636-41.

Takashiba S, Van Dyke TE, Shapira L, Amar S, 1995. Lipopolysaccharide-inducible and salicylate-sensitive nuclear factor (s) on human tumor necrosis factor alpha promoter. Infection and immunity, 63, 4, 1529-34.

Tekeli IO, Turk E, Durna Corum D, Corum O, Kirgiz FC, Sakin F, Uney K, 2020. Effect of ketoprofen co-administration on pharmacokinetics of cefquinome following repeated administration in goats. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 43, 5, 440-7.

Tel OY, Keskin O, 2010. Koyun akciğerlerinden Pasteurella multocida ve Mannheimia haemolytica izolasyonu ve antibiyotiklere duyarlılığı. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 21, 1, 31-4.

TerHune TN, Skogerboe TL, Shostrom VK, Weigel DJ, 2005. Comparison of pharmacokinetics of danofloxacin and enrofloxacin in calves challenged with Mannheimia haemolytica. Am J Vet Res, 66, 2, 342-9.

Tevell Åberg A, Olsson C, Bondesson U, Hedeland M, 2009. A mass spectrometric study on meloxicam metabolism in horses and the fungus Cunninghamella elegans, and the relevance of this microbial system as a model of drug metabolism in the horse. Journal of mass spectrometry, 44, 7, 1026-37.

Toutain P-L, Bousquet-Mélou A, 2004. Plasma clearance. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 27, 6, 415-25.

Türck D, Roth W, Busch U, 1996. A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. Rheumatology, 35, suppl_1, 13-6.

Ulldemolins M, Roberts JA, Lipman J, 2010. Optimizing Antibiotic Use in the Intensive Care Unit. Clin Pulm Med, 17, 162-9.

Urban-Chmiel R, Stachura R, Hola P, Puchalski A, Dec M, Wernicki A, 2015. Effects of flunixin and florfenicol combined with vitamins E and/or C on selected immune mechanisms in cattle under conditions of adaptive stress. Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy, 59, 2, 295-301.

USP, 2007. United States Pharmacopeia Convention. Fluoroquinolones (Veterinary—Systemic).

Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM, 2005. Quinolones in 2005: an update. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 11, 4, 256-80.

Van de Weerdt M, Coghe J, Uystepruyst C, Deby-Dupont G, Lekeux P, 1999. Ketoprofen and phenylbutazone attenuation of PAF-induced lung inflammation in calves. The Veterinary Journal, 157, 1, 39-49.

Van Rossum J, 1968. Pharmacokinetics of accumulation. Journal of Pharmaceutical Sciences, 57, 12, 2162-5.

Vassalli P, 1992. The pathophysiology of tumor necrosis factors. Annual review of immunology, 10,1, 411-52.

Walker R, Biberstein E, Pritchett R, Kirkham C, 1985. Deoxyribonucleic acid relatedness among “Haemophilus somnus,”“Haemophilus agni,”“Histophilus ovis,”“Actinobacillus seminis,” and Haemophilus influenzae. International journal of systematic and evolutionary microbiology, 35, 1, 46-9.

Wang Q, Fidalgo S, Chang B, Mee B, Riley T, 2002. The detection and recovery of Erysipelothrix spp. in meat and abattoir samples in Western Australia. Journal of applied microbiology, 92, 5, 844-50.

Weingarten A, 2009. Mechanisms of action and the role of anti-pyretic and antiinflammatory intervention in the treatment of bovine respiratory disease. Getting it right the first time: best practices in BRD treatment. EBF Marseille, 6-15.

Wernicki A, Stachura R, Hola P, Puchalski A, Dec M, Stegierska D, Zurek A, Urban-Chmiel R, 2018. Efficacy of florfenicol and flunixin followed with vitamin E and/or C on selected oxidative and inflammatory mechanisms in young cattle under transport and adaptation stress. Medycyna Weterynaryjna, 74, 04.

Wolfson JS, Hooper DC, 1989. Fluoroquinolone antimicrobial agents. Clinical microbiology reviews, 2, 4, 378-424.

Wonganan P, Zamboni WC, Strychor S, Dekker JD, Croyle MA, 2009. Drug–virus interaction: effect of administration of recombinant adenoviruses on the pharmacokinetics of docetaxel in a rat model. Cancer gene therapy, 16, 5, 405-14.

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.

Xiao X, Lan W, Wang Y, Jiang L, Jiang Y, Wang Z, 2018. Comparative pharmacokinetics of danofloxacin in healthy and Pasteurella multocida infected ducks. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 41, 6, 912-8.

Yang Y, Zhang Y, Li J, Cheng P, Xiao T, Muhammad I, Yu H, Liu R, Zhang X, 2019. Susceptibility breakpoint for Danofloxacin against swine Escherichia coli. BMC veterinary research, 15, 1, 51.

Yim S, Dhawan P, Ragunath C, Christakos S, Diamond G, 2007. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. Journal of Cystic Fibrosis, 6, 6, 403-10.

Zhanel GG, Noreddin AM, 2001. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. Current opinion in pharmacology, 1, 5, 459-63.

Zhang L, Kang Z, Yao L, Gu X, Huang Z, Cai Q, Shen X, Ding H, 2018. Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Integration to Evaluate the Changes in Susceptibility of Actinobacillus pleuropneumoniae After Repeated Administration of Danofloxacin. Frontiers in microbiology, 9, 2445.

8. TURNİTİN RAPORU

SAĞLIKLI VE SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU OLAN KUZULARDA MELOKSİKAM İLE TEK VE EŞZAMANLI UYGULAMAYI TAKİBEN DANOFLOKSASİNİN FARMAKOKİNETİĞİ

Yazar Mehmet Nihat Ural

Gönderim Tarihi: 08-Ara-2020 11:59AM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1468510588
Dosya adı: E_ZAMANLI_UYGULAMAYI_TAK_BEN_DANOFLOKSAS_N_N_FARMAKOK_NET.docx (764.4K)
Kelime sayısı: 18604
Karakter sayısı: 125719

SAĞLIKLI VE SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU OLAN KUZULARDA MELOKSİKAM İLE TEK VE EŞZAMANLI UYGULAMAYI TAKİBEN DANOFLOKSASİNİN FARMAKOKİNETİĞİ

ORIJINALLIK RAPORU

%7	%6	%3	%2
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	www.floradergisi.org İnternet Kaynağı	%1
2	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
3	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
4	acikerisim.aku.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<%1
6	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
7	www.ichastaliklaridergisi.org İnternet Kaynağı	<%1
8	repository.up.ac.za	

	İnternet Kaynağı	<%1
9	www.selcuk.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
10	www.ivis.org İnternet Kaynağı	<%1
11	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
12	www.freepatentsonline.com İnternet Kaynağı	<%1
13	www.mdpi.com İnternet Kaynağı	<%1
14	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
15	Submitted to Yakın Doğu Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
16	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<%1
17	Submitted to Ondokuz Mayıs Universitesi Öğrenci Ödevi	<%1
18	studylibtr.com İnternet Kaynağı	<%1
19	www.toraks.org.tr İnternet Kaynağı	<%1

20	RAD, Abbas Yousef,, ÖZON, Ali and CESUR, Salih. "Geniş Spektrumlu β-laktamaz Üreten Escherichia coli'ye Karşı Dört Farklı Antibiyotiğin In Vitro Etkinliği", Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, 2012. Yayın	<%1
21	paperzz.com İnternet Kaynağı	<%1
22	YÜKSEKKAYA, Şerife, FINDIK, Duygu and ARSLAN, Uğur. "Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların idrarlarından izole edilen candida türlerinin moleküler epidemiyolojisi ve antifungal duyarlılıkları", Mikrobiyoloji Derneği, 2011. Yayın	<%1
23	OK, Mahmut, GÜZELBEKTEŞ, Hasan, ŞEN, İsmail and COŞKUN, Alparslan. "Kuzularda deneysel oluşturulan akut solunum sistemi enfeksiyonlarının teşhisinde arteriyal kan gazlarının önemi", Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 2005. Yayın	<%1
24	Submitted to Bülent Ecevit Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
25	Alysia M. Parker, Ankit Shukla, John K House, Mark S Hazelton, Katrina L Bosward, Branko Kokotovic, Paul A Sheehy. "Genetic	<%1

	characterization of Australian Mycoplasma bovis isolates through whole genome sequencing analysis", Veterinary Microbiology, 2016 Yayın	
26	ÖZYÜREK, Taha, USLU, Gülşah and YILMAZ, Koray. "REHBER YOLU OLUŞTURULMASINDA FARKLI EĞE SİSTEMLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI", Atatürk Üniversitesi, 2018. Yayın	<%1
27	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
28	abone.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<%1
29	www.omicsonline.org İnternet Kaynağı	<%1
30	tanjuyildon.tr.gg İnternet Kaynağı	<%1
31	ÖZTÜRK, Dilek and ÇORLU, Mehmet. "Pnömonili koyun akciğerlerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları", Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 2006. Yayın	<%1
32	www.os-ar.com İnternet Kaynağı	<%1

33	eurasianjvetsci.org İnternet Kaynağı	<%1
34	espace.library.uq.edu.au İnternet Kaynağı	<%1
35	KAYA, Mehmet Salih, BOZKAYA, Faruk, KÖSE, Mehmet, DURSUN, Şükrü, KIRBAŞ, Mesut, BÜLBÜL, Bülent, AYDİLEK, Nurettin, BAYRIL, Tahir and ATLI, Mehmet Osman. "Koyunlarda Maternal Plazmadan Fötal Cinsiyet Tayininde Fenol-Kloroform İzolasyon Metodu İle İki Farklı Ticari İzolasyon Kitinin Kullanılabilirliği", Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Eyyübiye Kampüsü 63200 Şanlıurfa, 2016. Yayın	<%1
36	ER, Ayşe and YAZAR, Enver. "Makrolid antibiyotiklerin lipopolisakkarit ile akciğer hasarı oluşturulan ratlarda kan yangı mediatörleri ve organ hasar belirteçlerine etkileri", Selçuk Üniv. Veteriner Fakültesi, 2010. Yayın	<%1
37	eprints.ucm.es İnternet Kaynağı	<%1
38	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
39	İLHAN, Ziya, KESKİN, Oktay, SAREYYÜPOĞLU, Barış, KÖKÇÜ, Lale and	<%1

	AKAN, Mehmet. "Bir sığırcılık işletmesinde Brucella abortus epidemisi", TUBITAK, 1999. Yayın	
40	ssi.shimadzu.com İnternet Kaynağı	<%1
41	Duygu Durna Corum, Orhan Corum, Feray Altan, Hatice Eser Faki, Emre Bahcivan, Ayse Er, Kamil Uney. "Pharmacokinetics of ceftriaxone following single ascending intravenous doses in sheep", Small Ruminant Research, 2018 Yayın	<%1
42	www.ilachakkinda.com İnternet Kaynağı	<%1
43	paperity.org İnternet Kaynağı	<%1
44	docplayer.nl İnternet Kaynağı	<%1
45	ÖZTÜRK, İbrahim and CİVELEK, Turan. "Burdur ve Isparta pneumonili koyunlardan izole edilen bakteriyel etkenler ve antibakteriyal duyarlılıkları", Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 2007. Yayın	<%1
46	bmcvetres.biomedcentral.com İnternet Kaynağı	<%1

47	www.tandfonline.com İnternet Kaynağı	<%1
48	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<%1
49	www.drkutsalkucukada.com İnternet Kaynağı	<%1
50	Kara, Zeliha, Narin Ozturk, Dilek Ozturk, and Alper Okyar. "ABC transporters: circadian rhythms and sex-related differences", Journal of Marmara University Institute of Health Sciences, 2013. Yayın	<%1
51	www.fdi.vt.edu İnternet Kaynağı	<%1
52	Devran Coskun, Orhan Corum, Enver Yazar. "Effect of supportive therapy on the pharmacokinetics of intravenous marbofloxacin in endotoxemic sheep", Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2020 Yayın	<%1
53	KARADEMİR, Ümit and BOYACIOĞLU, Murat. "Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kedi ve köpeklerde etkili ve güvenli kullanımı", Erciyes Üniversitesi, 2014. Yayın	<%1

acikerisim.deu.edu.tr

54	İnternet Kaynağı	<%1
55	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
56	www.nstjournal.org İnternet Kaynağı	<%1
57	EKİNCİ, Eylem Itır and GÜNAY, Osman. "Bazı semptom ve bulguların idrar yolu enfeksiyonu tanısındaki geçerliliğinin değerlendirilmesi", TUBITAK, 2004. Yayın	<%1
58	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<%1
59	K. M. MESSENGER. "Distribution of enrofloxacin and its active metabolite, using an in vivo ultrafiltration sampling technique after the injection of enrofloxacin to pigs : Enrofloxacin in pigs", Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 09/2011 Yayın	<%1
60	AK, Öznur, OLTAN, Nuray, ERSÖZ, Gülden and ÖZER, Serdar. "Steril bölgelerden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin ve eritromisin direnci", Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999. Yayın	<%1

Alıntıları çıkart Kapat Eşleşmeleri çıkar Kapat
Bibliyografyayı Çıkart üzerinde

9. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Konya'nın Hadim ilçesinde doğdu. İlk ve Orta öğrenimini Hadim Merkez İlköğretim okulunda, lise öğrenimini Karatay Cemil Keleşoğlu Lisesinde tamamladı. 2002 yılında girmiş olduğu Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ni 2007 yılında tamamladı. 2007-2016 tarihleri arasında Finike ve Elmalı İlçe Tarım ve Orman Müdürlüklerinde veteriner hekim olarak görev yaptı. Eylül 2016 tarihinden itibaren Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğünde görev yapmaktadır.