

TİLAPİA (*Oreochromis niloticus*)'LARDA OKSİTETRASİKLIN (OTC)'NİN FARMAKOKİNETİK ARAŞTIRMALARI

ARGUN AKİF ÖZAK

İBRAHİM CENGİZLER

Çukurova Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi 01330 Balcalı, ADANA

ÖZET

Bu çalışma, ortalama boyları 20.59 ± 0.83 cm ve ortalama canlı ağırlıkları 150.66 ± 0.82 g olan yetiştiriciliği yapılan tilapia (*Oreochromis niloticus*)'larda Tetrasiklin grubu bir antibiyotik olan Oksitetrasiklin'in, 75 mg/kg canlı ağırlığa denk olacak dozda hazırlanan solüsyonun balığın midesine tek doz olarak enjeksiyonundan sonra farmakokinetik parametreler ve serum, kas, karaciğer, gonad dokularındaki antibiyotik düzeylerinin günlere bağlı olarak belirlenmesi amacı ile yapılmıştır. Oksitetrasiklin düzeyleri yüksek performanslı sıvı kromatografi cihazı (HPLC) ile belirlenmiştir. Oksitetrasiklin serum seviyeleri iki kompartmanlı dışa açık modele göre hesaplanmıştır. Biyolojik yarı ömür ($t_{1/2}$) değerleri dokulara göre sıralandığında serum için $t_{1/2}$ 21.1 saat, kas için $t_{1/2}$ 72.8 saat, karaciğer için $t_{1/2}$ 80.5 saat ve gonad için $t_{1/2}$ 73.5 saat olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Oksitetrasiklin, farmakokinetik, tilapia (*Oreochromis niloticus*), HPLC. Pharmacokinetic Study of Oxytetracycline in Cultured Tilapia (*Oreochromis niloticus*)

ABSTRACT

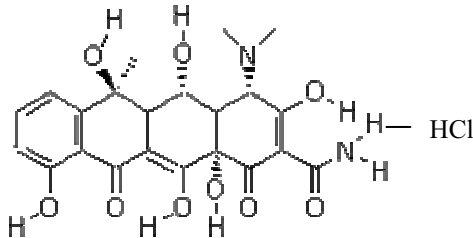
The aim of this study was to determine the pharmacokinetic properties and tissue levels of the antibacterial agent Oxytetracycline which is belong to the group known as Tetracycline's were studied after the solutions containing a quantity of oxytetracycline corresponding 75 mg/kg body weight were placed in the stomach of the cultured Tilapia (*Oreochromis niloticus*) using a syringe. The average body weight was 150.66 ± 0.82 g and average body length was 20.59 ± 0.83 cm. The examined tissues were plasma, muscle, liver and gonads. Oxytetracycline levels were determined by High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Two compartmental method were used to determine the oxytetracycline levels. Biological half life ($t_{1/2}$) for serum was 21.1 h, muscle 72.8 h, liver 80.5 h and for gonads 73.5 hours.

Keywords : Oxytetracycline, pharmacokinetic, tilapia (*Oreochromis niloticus*), HPLC.

GİRİŞ

Ülkemizde yapılan balık yetiştiriciliği, son 20 yılda oldukça hızlı bir gelişme göstermiş olup ülke ekonomimiz açısından da önemli bir sektör haline gelmiştir. Ancak yetiştiriciliği yapılan balıkların değişik patojenlere maruz kalmaları ve buna bağlı olarak oluşan balık ölümleri su ürünleri yetiştiriciliğinde önemli bir sorundur. Balık ölümlerine neden olan patojenleri, bakteriyel, virütik, parazitik ve mantar hastalıkları olmak üzere başlıca 4 grup altında toplayabiliriz. Bu 4 grup patojenden en fazla ekonomik kayıplara neden olan mikroorganizmalar bakterilerdir. Su ürünleri yetiştiriciliğinde, bakteriyel hastalıkların tedavisinde farklı antibiyotik grupları kullanılmakta olup daha çok geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmektedir.

Oksitetrasiklin.HCl dünyada ve ülkemizde ki su ürünleri işletmelerinde bakteriyel hastalıkların tedavisinde oldukça yaygın kullanılan Tetraksiklin'ler grubuna dahil geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Oksitetrasiklin .HCl'in kimyasal formülü ve yapısı Şekil 1. de verilmiştir.



Şekil 1. Oksitetrasiklin .HCl'in kimyasal formülü ($C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot HCl$) ve yapısı

Figure 1. Chemical formulation and structure of Oxytetracycline HCl.

Oksitetrasiklin.HCl balıklardaki bakteriyel hastalıklara karşı oldukça etkili bir antibiyotik olmasına karşın, insan kullanımını açısından çeşitli yan etkileri nedeni ile tercih edilmemiştir.

Tetrasiklinler grubuna dahil antibiyotiklerin yan etkilerini Kayaalp (1992), gastrointestinal sistemdeki yan etkileri, dişlerde ve kemiklerde diskolorasyon (renk bozukluğu), karaciğer üzerine toksik etki, böbrekle ilgili yan etkiler, alerjik belirtiler, fotosensibilizasyon, beyin pseudotümörü, hematolojik bozukluklar, santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler ve gebelerde fötüs ile ilgili toksik etkilerden başka katabolik asidoz oluşumunu bildirmiştir. Yine Kayaalp (1992), gebelik sırasında uzun süre tetrasiklin verilmesinin, fötüsün kemiklerinde ve süt dişlerinde renklenmeye ilave olarak gelişme bozukluklarına ve deformitelere de yol açabileceğini bildirmiştir.

İnsan sağlığı açısından çok sayıda yan etkileri bulunan bu antibiyotik grubunun balık hastalıklarının tedavisinde kullanılması oldukça dikkat edilmesi gereken bir konudur. Oksitetrasiklin.HCl ile tedavi edilmiş balıkların arınma süresini tamamlamadan insan tüketimine sunulması bu antibiyotik grubunun insan vücuduna geçmesi ve böylece yukarıda belirtilen yan etkilerin oluşmasına neden olabilmektedir. Balıklarda kullanılan bir medikamentin uygulandıktan sonra kaç günde maksimum düzeye çıktığı ve balık vücudundan kaç gün sonra atıldığını saptamak ancak farmakokinetik inceleme ile olanaklı olmaktadır.

Balıklarda arınma sürelerinin tespiti ile ilgili çalışmalar, yaygın olarak kullanımı nedeniyle daha çok oksitetrasiklin üzerinde yoğunlaşmış olsa da diğer antibiyotik grupları ve kemoterapötiklerin arınma süreleri ile ilgili çalışmalarda vardır. Grondel ve ark.(1987), sazanlara farklı yollarla verilen oksitetrasiklinin farmakokinetiği ve dokulara yayılımını araştırmışlardır. Rogstad ve ark.(1991), gökkuşuğu alabalıklarında oksitetrasiklini farmakokinetik yönden incelemişlerdir. Diğer bir çalışmada ise yine oksitetrasiklin uygulanmış gökkuşuğu alabalığı, amago salmon ve Sarıkuyruk'ta farmakokinetik inceleme yapılmış olup arınma süreleri saptanmıştır (Uno ve ark.,1992). Çizgili levreklerin kas dokusunda oksitetrasiklin birikimi Xu ve ark.(1994) tarafından incelenmiştir. Fribourgh ve ark.(1969), mavi ve kanal kedi balıklarının dokularında oksitetrasiklin birikimlerini incelemişlerdir. Başka bir çalışmada ise ultraviyole detektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografi cihazı kullanılarak gökkuşuğu alabalıklarında oksitetrasiklinin plazmadaki düzeyleri saptanmıştır (Iversen ve ark.,1989). Kusser ve Newman (1990), balık dokularında oksitetrasiklin birikimini hassas bir biyodeny yöntemi kullanarak, yüksek performanslı sıvı kromatografi cihazından elde ettikleri sonuçlarla karşılaştırmışlardır. Elema ve ark.(1996), denizde yetiştirilen atlantik salmon (*Salmo salar*)'da oksitetrasiklinin oral yolla uygulanımındaki biyoyararlanımını araştırmışlardır. Malvisi ve ark.(1996), deniz levreği (*Dicentrarchus labrax*) ve çipura (*Sparus aurata*)'lara oral yolla 75 mg/kg dozunda 14 gün boyunca oksitetrasiklin uygulamışlar ve dokulardaki dağılımını ve birikimini incelemişlerdir. Araştırmada yüksek performanslı sıvı kromatografi cihazı kullanılmış ve sonuçlara göre, çipura'larda kas dokusunda 20 gün sonra 0.1 µg/kg düzeyinde oksitetrasiklin saptamışlardır. Ancak araştırmada kullanılan levreklerin bir kısmı deneme sırasında öldüğü için eser miktarda oksitetrasikline rastlamışlardır. Zheng ve ark.(1994), yüksek performanslı sıvı kromatografi cihazı kullanarak yaptıkları çalışmada, chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*)'nun kas, karaciğer ve deri dokularındaki diğer bir antimikrobiyal olan Romet-30 un dağılımı incelenmiştir.

Bu araştırma ülkemizde de yetiştiriciliği yapılan Tilapia (*Oreochromis niloticus*)'larda bakteriyel hastalıklara karşı kullanılan Oksitetrasiklin.HCl'in farmakokinetik yönden incelenmesi amacı ile kurgulanmıştır.

MATERYAL VE YÖNTEM

Araştırmada kullanılan Cichlidae familyasına ait Tilapia (*Oreochromis niloticus*)'lar Çukurova Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi'nin Tatlısu balıkları araştırma istasyonundan sağlanmış olup, araştırma bu istasyonda gerçekleştirilmiştir. Deney süresince kullanılan Tilapia (*Oreochromis niloticus*)'lar deney grubunda 68 ve kontrol grubunda 68 adet olmak üzere toplam 136 adet olarak 4x1x1 m ölçülerindeki iki ayrı, ince-uzun beton havuzlarda tutulmuştur. Kullanılan balıklar ortalama boyları 20.59±0.83 cm ve ortalama ağırlıkları 150.66±0.82 gr olan bireylerden oluşmuştur. Deney boyunca ortalama su sıcaklığının 19.2±0.71°C olduğu belirlenmiştir.

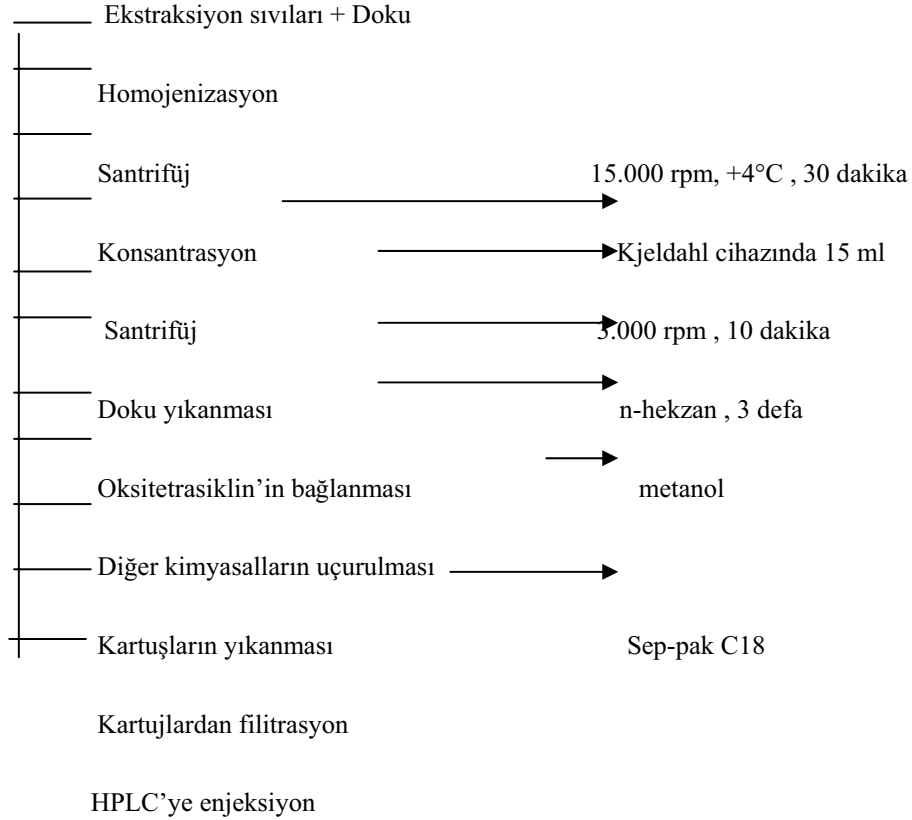
Oksitetrasiklin.HCl Sigma Chemicals Co (St. Louis , MO. , U.S.A.), adlı firmadan temin edilmiştir ve Sep-pak C18 Cartridge , Waters Assoc (Milford , MA. , U.S.A.) adlı firmadan alınmıştır. Doku homojenizasyonunda kullanılan kimyasallar triklorasetik asit , disodyum etilendiamintetraasetat (EDTA) Carlo Erba Reagenti s.r.l montedison group tarafından sağlanmıştır. E. Merck Chemichals tarafından üretilen n-hekzan kullanılmış olup, diğer kimyasallar analitik ve yüksek performanslı sıvı kromatografi cihazında kullanılan kimyasallardır.

Balıklar araştırmadan önce makroskobik ve mikroskobik olarak sağlık kontrolünden geçirilip sağlıklı bireylerin ilaç uygulamasından 3 gün önce aç bırakılmışlardır. 75 mg/kg canlı ağırlık dozunda tartılan ilaçlar 1 ml distile suda çözülerek solüsyon haline getirilmiş ve ayrı ayrı hazırlanan solüsyonlar 1 ml'lik B. D Plastipak marka enjektöre çekilmiştir.

Balıklara ilaç uygulaması tek tek ve iğnesiz olarak kullanılan enjektör yardımı ile yapılmıştır. Enjektör, pensle ağız açılan balığın farinks bölgesini geçinceye kadar içeri sokulmuş ve buradan solüsyon enjekte edilmiştir. İlaç uygulamasının birinci gününde 0.5 , 1 , 3 , 6 , 9 , 12 , 24 saatte bir 4'er balıktan kan, kas, karaciğer ve gonad dokuları alınmıştır. Diğer günlerde ise sırası ile 2 , 3 , 5 , 8 , 12 , 16 , 20 , 24 , 28 ve 33. günler olmak üzere toplam 17 defa örnekleme yapılmıştır. Balıkların kuyruk sapının kesilmesi ile dorsal aorta'dan alınan kan 10ml'lik cam tüplerde toplanmış ve balık kanları alındıkları gün santrifüj edilerek serumları elde edilmiştir. Dissekte edilen balıklardan kas, karaciğer ve gonad dokuları alınıp analiz edilinceye kadar -20°Cde tutulmuşlardır.

Oksitetrasiklin miktarının belirlenmesi Ueno ve ark.(1989)'nın metoduna göre yapılmıştır.10 gr kas, 1.5 ml serum, 1.93±0.22 g karaciğer ve 0.88±0.15 g gonad dokuları 200 ml'lik beherlere konarak 30 ml, %0.5 disodyummetilendiamintetra asetat (EDTA) içeren %5'lik triklorasetik asit eklenmiştir.

Dokular ayrı ayrı Heidolph marka homojenizatörde 2 dakika kadar homojenize edilmiştir. Daha sonra 15.000 rpm devirli Heraeus marka santrifüj cihazında +4°C'de 30 dakika santrifüj edililerek, üst tarafta kalan sıvı Genex marka otomatik pipetle alınmış ve vakumlu ortamlarda 35°C'de 300 ml'lik Kjeldahl cihazında 15 ml'ye konsantre edilmiştir. Konsantre edilen solüsyon ağzı tıpalı santrifüj tüplerine alınıp 5 ml n-hekzan eklenmiştir. 3 dakika kadar elde çalkalandıktan sonra, 10 dakika 3.000 rpm'de santrifüj edilmiş ve santrifüj sonrası organik tabaka atılarak n-hekzan uygulaması üç defa tekrarlanmıştır. 20 ml metanol, 20 ml su, 10 ml %5'lik EDTA ile ön ıslatma yapılmış ve daha sonra 30 ml su ile yıkanarak Waters marka Sep-pak C18 kartuşlar hazırlanmıştır. Doku sıvıları sıvı kromatografi cihazına enjekte edilmeden önce filtre amacı ile Sep-pak C18 kartuşlardan geçirilmiştir. Metanol ile tutulan oksitetrasiklin birikimi diğer kimyasalların uçurulması yöntemi ile elde edilmiş ve birikim, 1 ml asetonitril-su (3:7) karışımı ile yüksek performanslı sıvı kromatografi cihazına (HPLC)'ye enjekte edilmiştir. Doku ekstraksiyon metodu Şekil 2'de şematize edilmiştir.



Şekil 2 Doku ekstraksiyon metodu

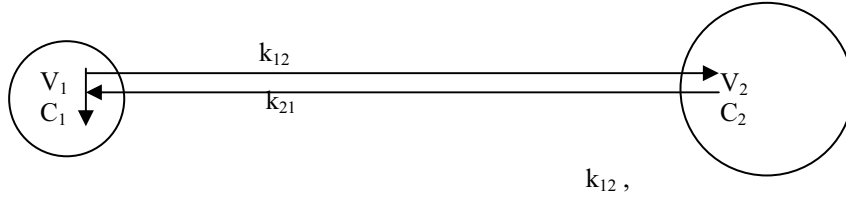
Figure 2. Extraction method of tissue

Kullanılan HPLC sistemi, Hewlett Packard HP 1100 Serisi olup bu seriye ait u.v. detektörlerdir. Dalga boyu 360 nm, hassasiyet 0.004 AUFS, Kolon tipi C18 (25 cm X 4 mm I.D., Hewlett Packard), sıcaklık 24.2°C, mobil faz, metanol-asetonitril-0.2 M okzalik asit (1:1:3.5), pH 1.73, kolondan akış hızı 1 ml/dk ve enjeksiyon hacmi 20 µl olarak HPLC çalışma özellikleri ayarlanmıştır.

Uno ve ark.(1992), antibiyotik konsantrasyonunun zamana bağlı olarak belirlenmesinde kullanılan en uygun farmakokinetik analiz metodunun çok kompartmanlı modellerden biri olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada kullanılan farmakokinetik analiz 2 kompartmanlı emilmeli modele göre hesaplanmıştır. İki kompartmanlı emilmeli modelde, balık vücudunun iki kompartmandan oluştuğu varsayılmaktadır. Bu kompartmanlar ufak sanal hacimli santral kompartman ve daha büyük sanal hacimli periferik kompartmandan oluşmaktadır. Santral kompartman, plazma, böbrek ve karaciğer gibi fazla kanlanan organların interstisyel sıvı hacminden, yani hücreler arası sıvı hacminden oluşmaktadır. Periferik kompartman, adipöz dokular ve iskelet kasları gibi az kanlanan organların interstisyel sıvı hacminden oluşmaktadır. Absorbe edilen ilaç ilk önce santral kompartmana verilir ve buradan atılır. Periferik kompartmanda ilaç dışarı atılmaz, bu kompartman depo görevi görür. İki kompartman arasında ilaç iki yönde serbest difüzyona uğrar ve bu difüzyonlar da eliminasyonun birinci dereceden kinetiğine uyar. İki kompartmanlı dışa açık model aşağıdaki Şekil 3'de şematize edilmiştir.

Santral kompartman

Periferik kompartman



- k_{21} ve k_e : Birinci derece hız sabitleri.
 V_1 : Santral kompartmanın sanal hacmi.
 V_2 : Periferik kompartmanın sanal hacmi.
 C_1 : Santral kompartmandaki ilaç konsantrasyonu.
 C_2 : Periferik kompartmandaki ilaç konsantrasyonu.

Şekil 3. İki kompartmanlı dışarıya açık model

Figure 3. Two compartment open model

Bu modelde D dozundaki ilacın uygulanma bitimini başlangıç zamanı (t_0) kabul edersek ;

t_0 'da $C_1 = D / V_1$ ve $C_2 = 0$ 'dır.

C_1 'in t anındaki değerini hesaplamak için aşağıdaki denklem kullanılır.

$$C_1 = A.e^{-\alpha.t} + B.e^{-\beta.t}$$

Denklemden ;

$\alpha = kd$ = Dağılım döneminin başlangıçtaki eğimi,

$k_e = \beta$ = Total eliminasyon hız sabitini, aynı zamanda eliminasyon döneminin eğimini gösterir.

B = Başlangıçtaki ilaç konsantrasyonu

$C_1 = t_0$ anındaki, yani başlangıçtaki gerçek ilaç konsantrasyonu ($C_1 = A + B$)

A = Herhangi bir andaki ilaç konsantrasyonudur ve $A = C_1 - B$ formülü ile bulunur.

Herhangi bir andaki ilaç konsantrasyonunun yarıya inmesi için geçen zaman $T_{1/2}$ ile gösterilir ve $T_{1/2} = \ln_2/k_e$ formülü ile hesaplanır.

K_e = eliminasyon hız sabiti olup önceki formülde bulunan β değerine eşittir.

$K_e = \beta$ ise $t_{1/2} = \ln_2 / \beta$ şeklinde de yazılabilir.

BULGULAR

Tek dozda direk mideye solüsyon halinde gönderilerek yapılan uygulama sonrasında dokudaki oksitetrasiklin miktarları saptanmıştır. İlaç uygulamasından 0.5 saat sonra tüm dokularda oksitetrasiklin'e rastlanmıştır.

Dokulardaki en yüksek oksitetrasiklin değerleri sırasıyla serumda 6 saat sonra 1.11 $\mu\text{g/ml}$, kasta 1 saat sonra 0.61 $\mu\text{g/g}$ ve gonadlarda 3 saat sonra 0.52 $\mu\text{g/g}$ olarak saptanmıştır. İlaç uygulamasından 8 gün sonra serumda , 16 gün sonra kasta, 24 gün sonra karaciğerde, 18 gün sonra gonadlarda saptanamayacak miktarlara düştüğü görülmüştür. Dokulardaki zamana bağlı oksitetrasiklin miktarları tablo 1'de, Tilapia (*Oreochromis niloticus*)'ya ait biyolojik yarı ömür değerleri tablo 2. de verilmiştir.

Tablo 1. 75 mg/kg* tek doz uygulamadan sonra Tilapia (*Oreochromis niloticus*) dokularındaki zamana bağlı oksitetrasiklin seviyeleri.

Table 1. Time dependent oxytetracycline levels on Tilapia tissues after application of 75 mg/kg dose

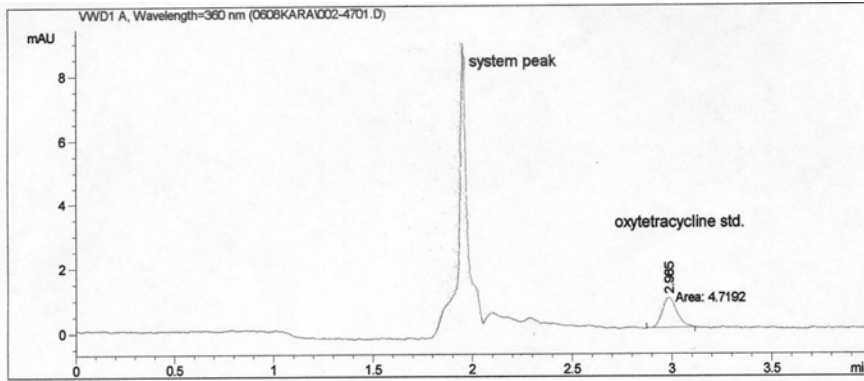
Uygulama sonrası zaman	Serum	Kas	Karaciğer	Gonad
<u>Yarı ömür</u>	Serum	<u>Kas</u>	Karaciğer	<u>Gonad</u>
T _{1/2} (saat)	21.1	72.8	80.5	73.5
0.5 saat	0.26**	0.20	4.13	0.22
1 saat	0.29	0.61	10.7	0.43
3 saat	0.41	0.48	12.1	0.52
6 saat	1.11	0.28	6.23	0.38
9 saat	0.36	0.23	6.02	0.31
12 saat	0.28	0.19	5.16	0.23
24 saat	0.23	0.16	5.02	0.12
2 gün	0.19	0.15	4.86	0.09
3 gün	0.09	0.09	4.11	0.07
5 gün	0.06	0.06	3.01	0.03
8 gün	—***	0.06	2.14	0.03
12 gün	—	0.03	1.09	—
16 gün	—	—	0.12	—
20 gün	—	—	0.03	—
24 gün	—	—	—	—
28 gün	—	—	—	—
33 gün	—	—	—	—

*Su sıcaklığı 19.2 °C ** µg / ml *** Saptanamadı.

Tablo 2. Tilapia (*Oreochromis niloticus*)'ya ait biyolojik yarı ömür değerleri.
Table 2. Biological half-life times for Tilapia (*Oreochromis niloticus*)

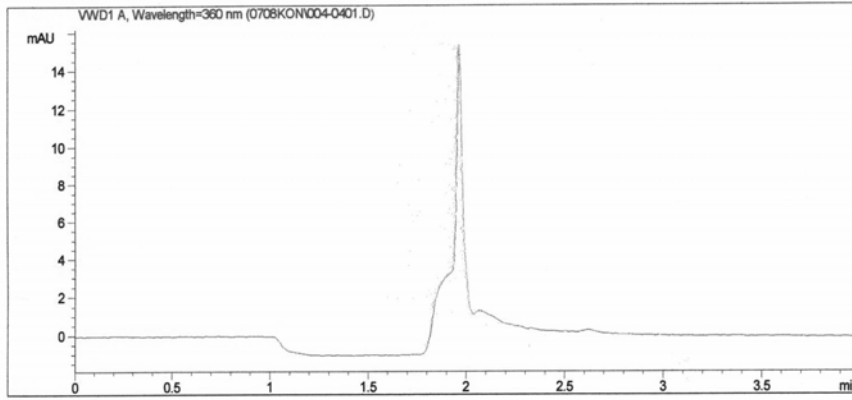
Kalibrasyon amacı ile 0.1 ppm, 0.3 ppm, 0.5 ppm, 1 ppm, 1.5 ppm ve 2 ppm oksitetrasiklin yüksek performanslı sıvı kromatografi cihazına enjekte edilerek standart oksitetrasiklin kromatogramları elde edilmiştir. Bu kalibrasyon işlemi her zaman dilimine ait doku sıvılarının analizinden önce yapılmıştır. Örnek olarak karaciğer dokularının analizinden önce kalibrasyon amacı ile 0.3ppm oksitetrasiklin'in yüksek performanslı sıvı kromatografi cihazına enjeksiyonundan

sonra elde edilen standart oksitetrasiklin kromatogramı Şekil 4'de verilmiştir.



Şekil 4. 0.3 ppm standart oksitetrasiklin kromatogramı.
Figure 4. 0.3 ppm standart oxytetracycline chromatogram

Deney başlangıcından 6 saat sonra kontrol gurubundan alınan karaciğer dokusundaki oksitetrasiklin miktarını belirleyen kromatogram Şekil 5'de verilmiştir.



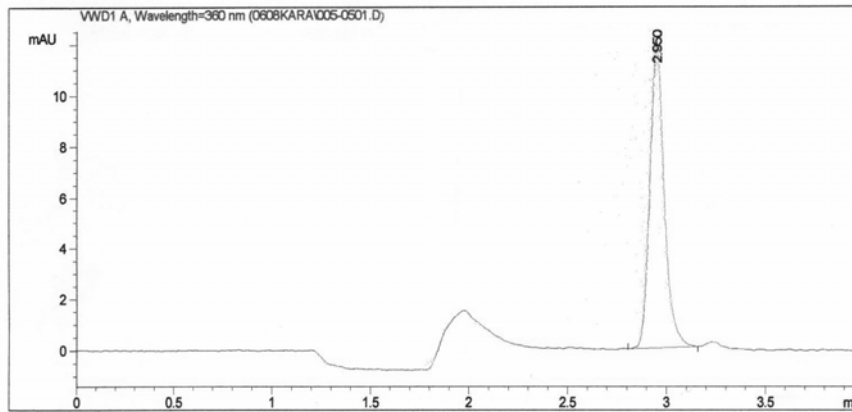
Şekil 5. Deney başlangıcından 6 saat sonra kontrol gurubundan alınan karaciğer dokusundaki oksitetrasiklin kromotogramı.

Figure 5. Liver oxytetracycline chromatogram on control group 6 hours after the experiment application.

İlaç enjeksiyonundan 6 saat sonra deney gurubundan alınan karaciğer dokusundaki oksitetrasiklin miktarını belirleyen kromotogram Şekil 6'de verilmiştir.

Şekil 6. Deney başlangıcından 6 saat sonra deney grubundan alınan karaciğer dokusundaki oksitetrasiklin miktarını belirleyen kromotogram.

Figure 6. Liver oxytetracycline chromatogram on experimental group 6 hours after the drug administration.



Ueno ve ark.(1989), tetrasiklin grubu antibiyotiklerin yiyeceklerde ve et dokularındaki miktarlarının saptanmasının yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) cihazında geri faz (RP)'in kullanılarak yapıldığını bildirmektedirler. Yapılan bu çalışmada da tetrasiklin grubuna dahil bir antibiyotik olan oksitetrasiklin'in kullanılmasından dolayı analizler geri faz (RP) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Yüksek performanslı sıvı kromatografi cihazında geri faz kullanılarak yapılan analizlerden yukarıda örnek olarak verilmiş kromotogramlarda oksitetrasiklin analiz değerleri Tablo 3'de verilmiştir.

Gruplar	Pik	Kolon terk süresi Dakika	Pik genişliği	Pik alanı
0.3ppm standart OTC	1	2.9	0.0854	4.719
Deney grubu	1	2.9	0.0794	61.328
Kontrol grubu	--	--	--	--

Tablo 3. Örnek kromotogramlarda oksitetrasiklin analiz değerleri.

Table 3. Oxytetracycline analyze value on sample chromatograms

TARTIŞMA

Bjorklund ve Bylund (1990), gökkuşuğu alabalığında 75 mg/kg dozdaki oral uygulama sonrasında serumdaki oksitetrasiklin'in biyolojik yarılanma ömrünü 5, 10, 16 °C'de ortalama 8.9, 6.1 ve 4.8 gün olarak bildirmişlerdir. Grondel ve ark.(1987), sazan plazmasında 20°C'de 60 mg/kg dozu intravenöz olarak uyguladıktan sonra biyolojik yarı ömrü 5.8 gün bulmuşlardır. Uno ve ark.(1992), Gökkuşuğu Alabalığı, Amago Salmon ve Sarı Kuyruk'ta yaptıkları bir çalışmada 100 mg/kg dozunda oksitetrasiklin'i oral yolla uygulayıp serum biyolojik yarı ömür değerlerini 1.0 , 0.7 ve 1.2 gün olarak bulmuşlardır. Yapılan bu çalışmada da Tilapia (*Oreochromis niloticus*)'ların dokularındaki oksitetrasiklin miktarlarının zamana bağlı değerleri saptanmış olup oksitetrasiklin'in oral yolla verilisinden 16 gün sonra kas dokusunda oksitetrasiklin bulunmadığı, ancak halen karaciğer dokusunda mevcut olduğu gözlenmiş olup, 24. günden itibaren karaciğerde de saptanamaz miktarlara düştüğü belirlenmiştir. Balıklar için uygulanan antibiyotiklerden arınma süreleri bu ilaçların verilis yollarının farklılığı ve aynı zamanda suyun sıcaklığına bağlı olarak da değişiklik gösterdiği yapılmış bir çok çalışma ile ortaya konmuştur. Örnek olarak alabalıklarda yapılan bir çalışmada 16,10,5 °C

'lerde 75 mg/kg canlı ağırlık dozunda oral yolla tek doz tedavi sonrasında serumdaki yarılanma süreleri 4.8 ± 1.3 , 6.1 ± 1.6 ve 8.9 ± 2.3 gün olarak saptanmış kas dokusundaki yarılanma ömürleri ise sıcaklık sırasına bağlı olarak 5.1 ± 0.8 , 5.9 ± 1.7 , 8.8 ± 3.9 gün ve karaciğer dokularındaki arınma süreleri sırasıyla 4.7 ± 0.9 ; 4.2 ± 0.5 ; 9.5 ± 2.1 gün olarak belirtilirken tamamen arınma süreleri ise 16°C 'de 37 gün, 10°C 'de 48 gün ve 5°C 'de 92 gün olarak belirtilmiştir ve arınma süresinin sıcaklık artışına bağlı olarak kısaldığı ortaya konmuştur (Treves-Brown,2000). Samulsen ve Ervik.(1997), Flumequine adlı antimikrobiyal ilacı intravenöz, intraperitoneal ve oral yolla Atlantik Halibut (*Hippoglossus hippoglossus*)'a 25 mg/kg tek doz olarak uygulamışlardır. Bu çalışmaya göre Flumequine oral olarak 240 saat sonra, 0.11 ± 0.03 ; intravenöz olarak 240 saat sonra 0.15 ± 0.03 ve intraperitoneal olarak 240 saat sonra 0.23 ± 0.08 µg/ml olarak belirlemişlerdir.Yaptığımız bu çalışmada ise su sıcaklığının $19.2 \pm 0.71^\circ\text{C}$ gibi yüksek bir düzeyde olmasının arınma süresini hızlandırdığı düşünülmektedir. Grondel ve ark.(1987), 20°C 'de damar içerisine(i.v) ve kas içerisine (i.m) oksitetrasiklin enjeksiyonu yaparak plazma konsantrasyonlarını oral yolla verildiğindeki plazma değerleri ile karşılaştırmışlar ve damar içine enjeksiyon yönteminin ilacın dağılım ve biyo-yararlanımı açısından daha etkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

SONUÇ

Araştırmanın sonucuna göre yetiştiriliciliği yapılan Tilapia (*Oreochromis niloticus*)'larda rastlanan herhangi bir bakteriyel hastalığa karşı oksitetrasiklin uygulandığında tedaviden sonraki 24 gün tamamen arınma süresi olarak saptanmıştır. Bu güne kadar konuyla ilgili yapılmış çalışmalar incelendiğinde balıkların gonad dokusundaki oksitetrasiklin miktarlarının hiç incelenmediği görülmüştür. Yaptığımız bu çalışmada oksitetrasiklin'in tilapia'da gonad'lara da geçtiği saptanmıştır ancak balıkların yumurta gelişimi üzerinde olumlu veya olumsuz bir etki yapıp yapmadığı ise yeni bir araştırma konusudur.

KAYNAKLAR

- Bjorklund,H., Bylund.G.,1990. Temperature-related absorption and excretion of oxytetracycline in rainbow trout (*Salmo gairdneri* R.) Aquaculture, 84 : 363 – 372.
- Elema, M.O., Hoff, K.A., Kristensen, H.G.,1996. Bioavailability of oxytetracycline from medicated feed administered to Atlantic Salmon (*Salmo salar* L.) in seawater. Aquaculture, 143:7-14.
- Fribourgh,J.H., Robinson, J.A.,Meyer, F.P., 1969. Oxytetracycline residues in tissues of blue and channel catfishes, Technical Papers Of The Bureau Of Sport Fisheries And Wildlife, 38 : 2-7.
- Grondel, J. L., Nouws ,R.V., Dejong, M., Schutte, R., Driessens, F.,1987. Pharmacokinetics and tissue distribution of oxytetracycline in carp, *Cyprinus carpio* L. , following different routes of administration , Journal Of Fish Diseases , 10 :153-163.
- Iversen, B., Aanesrud, A., Kolstad, A.K .,1989. Determination of oxytetracycline in plasma from rainbow trout using hplc with ultraviolet detection , Journal Of Chromatography, 493 : 217-221.
- Kayaalp, O., 1992. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt 1 Feryal Matbaacılık , Ankara 1068s.
- Kusser, W.C., Newman, S.G.,1990. Detection of oxytetracycline residues in fish tissues using a sensitive bioassay , Journal of Fish Diseases , 13 : 545-548.
- Malvisi, J. , Rocca , G. , Anfossi , P. , Giogetti , G. , 1996 . Tissue distribution and residue depletion of oxytetracycline in sea bream (*Sparus aurata*) and sea bass (*Dicentrarchus labrax*) after oral administration, Aquaculture , 147 : 159 – 168.
- Rogstad, A., Hormazabal, V., Ellingsen, O.F., Rasmussen, K.E., 1991. Pharmacokinetic study of oxytetracycline in fish I.Absorption, distribution and accumulation in rainbow trout in freshwater, Aquaculture, 96 : 219 – 226.
- Samulsen, O.B., Ervik, A., 1997. Single dose pharmacokinetic study of flumequine after intravenous, intraperitoneal and oral administration to Atlantic Halibut (*Hippoglossus hippoglossus*) held in seawater at 9°C , Journal of Fish Diseases , 20 : 287 – 296.
- Treves-Brown, K.M., 2000. Applied fish pharmacology, Aquaculture Series 3 Kluwer Academic Publishers, 68 – 70.
- Ueno, R., Uno, K., Kubota, S.S., Horiguchi,Y., 1989. Determination of oxytetracycline in fish tissues by HPLC , Nippon Suisan Gakkaishi , 55(7) : 1273 - 1276.
- Uno , K., Aoki , T., Ueno , R., 1992. Pharmacokinetic study oxytetracycline in cultured rainbow trout, Amago Salmon and Yellowtail, Nippon Suisan Gakkaishi, 58(6) : 1151-1156.
- Xu, D., Rogers, W.A.,1994. Oxytetracycline residue in striped bass muscle, Journal Of Aquatic Animal Health , 6 : 349 – 354.
- Zheng, M., Liu, H., Hall, S.F., Kitts, D.D., McErlane, K.M.,1994. High performance liquid chromatographic analysis of romet-30 in Chinook Salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*) : wash – out time, tissue distribution in muscle liver and skin and metabolism of sulfadimethoxine, Journal Of Chromatography , 670 : 77-88 .