

1-1-2003

Pharmacokinetics of Oxytetracycline in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Following Administration of Medicated Feed

İDRİS TÜREL

GÜRDAL DAĞOĞLU

ORHAN YILMAZ

ERTUĞRUL KANKAYA

FAZIL ŞEN

Follow this and additional works at: <https://journals.tubitak.gov.tr/veterinary>



Part of the [Animal Sciences Commons](#), and the [Veterinary Medicine Commons](#)

Recommended Citation

TÜREL, İDRİS; DAĞOĞLU, GÜRDAL; YILMAZ, ORHAN; KANKAYA, ERTUĞRUL; and ŞEN, FAZIL (2003)
"Pharmacokinetics of Oxytetracycline in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Following Administration
of Medicated Feed," *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*: Vol. 27: No. 1, Article 30. Available
at: <https://journals.tubitak.gov.tr/veterinary/vol27/iss1/30>

This Article is brought to you for free and open access by TÜBİTAK Academic Journals. It has been accepted for
inclusion in Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences by an authorized editor of TÜBİTAK Academic
Journals. For more information, please contact academic.publications@tubitak.gov.tr.

Yem İçerisinde Uygulanan Oksitetrasiklinin Alabalıklardaki (*Oncorhynchus mykiss*) Farmakokinetiği*

İdris TÜREL, Gürdal DAĞOĞLU, Orhan YILMAZ

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

Ertuğrul KANKAYA, Fazıl ŞEN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Su Ürünleri Bölümü, Van - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 04.01.2002

Özet: Oksitetrasiklinin (OTC) farmakokinetiği, 10,5 °C sıcaklıktaki tatlı suda yaşayan alabalıklarda araştırıldı. Yetmiş balıktan oluşan gruba 5 mg/kg dozda oksitetrasiklin damar içi (D.İ.) yolla verildi. Yüzbeş balıktan oluşan diğer grup, bir kez 100 mg/kg dozda OTC içeren yemle beslendi. OTC plazma yoğunlukları yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile tesbit edildi. Farmakokinetik parametreler, D.İ. ve ağız yoluyla OTC uygulamaları için dağılım yarı ömürlerini (sırasıyla 0,907 saat ve 16,058 saat) ve atılma yarı ömürlerini (sırasıyla 33,5 saat ve 27 saat) veren iki bölmeli açık modele göre belirlendi. Oksitetrasiklinin D.İ. uygulamasından sonra hesaplanan diğer parametreler, eğri altındaki alan (EAA: $145,078 \pm 4,45 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{saat}^{-1}$) ve ilacın ortalama kalış süresidir (OKS: $40,604 \pm 1,150$ saat). Ağız yoluyla uygulamayı takiben EAA $34,46 \pm 1,189 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{saat}^{-1}$ ve OKS $59,272 \pm 1,541$ saat, Y_{dorum} $0,577 \mu\text{g}/\text{ml}$ ve T_{dorum} 36 saat olarak hesaplandı. Oksitetrasiklinin alabalıklardaki ağız yoluyla biyoyararlanımının (F) % 1,187 olduğu bulundu.

Anahtar Sözcükler: Alabalık, oksitetrasiklin, farmakokinetik, ağız yoluyla biyoyararlanım.

Pharmacokinetics of Oxytetracycline in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Following Administration of Medicated Feed

Abstract: The pharmacokinetics of oxytetracycline (OTC) were investigated in rainbow trout in freshwater at 10.5 °C. A group of 70 fish received OTC, an intravascular injection (i.v.) of 5 mg/kg body weight. Another group of 105 fish were fed medicated feed containing a dose of 100 mg/kg body weight. OTC plasma concentrations were determined by high performance liquid chromatography. The pharmacokinetic parameters were described by a two-compartment open model giving distribution half-lives of 0.907 h and 16.058 h, and elimination half-lives of 33.5 h and 27 h for i.v. and oral administration of OTC, respectively. After i.v. administration of OTC, other pharmacokinetic parameters estimated were the area under the curve (AUC: $145.078 \pm 4.45 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) and mean residence time (MRT: 40.604 ± 1.150 h). Following oral administration, AUC was $34.46 \pm 1.189 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; MRT was 59.272 ± 1.541 h; C_{max} was $0.577 \mu\text{g}/\text{ml}$ and T_{max} was 36 h. The oral bioavailability (F) of OTC in rainbow trout was found to be only 1.187%.

Key Words: Rainbow trout, oxytetracycline, pharmacokinetic, oral bioavailability.

Giriş

Günümüzde insanların karşılaştığı en önemli problemlerden birisi de beslenme yetersizliğidir. Bu nedenle, yeni gıda kaynakları araştırılmaktadır. Gıda maddesi açığının kapatılması için deniz ürünlerinin değerlendirilmesi ve bu ürünlerin gıda olarak kullanılması için yoğun çalışmalar sürdürülmektedir.

Kültür balıkçılığı 25 milyon ton üretim kapasitesi ile en hızlı gelişen bir sektör olmasına rağmen, verimliliği sınırlandıran ana unsur, patojen mikroorganizmalardan

kaynaklanan bakteriyel hastalıklardır. Stres koşullarına bağlı olarak ciddi ekonomik kayıplara yol açan bu hastalıkların kontrol altına alınması için, Amerika'daki Besin ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından kullanımı önerilen çok az sayıda antibakteriyel ilaç (oksitetrasiklin, sülfamerazin ve ormetoprim-sülfadimetoksin kombinasyonu) bulunmasına karşın, son yıllarda kültür balıkçılığı ve ilaç sanayiinin gelişimine paralel olarak değişik balık türlerinde hastalıkların kontrolü amacıyla yeni ilaçlar da kullanıma girmiştir (1-5).

* Bu çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 98 - VF - 074)

Oksitetrasiklin (6-9), sistemik balık hastalıklarının, özellikle *Aeromonas hydrophila*'nın neden olduğu bakteriyel hemorajik septisemi (10-14), *Edwardsiella ictaluri*'den ileri gelen bakteriyel septisemi (14,15), *Yersinia ruckeri*'nin meydana getirdiği enterik kırmızı ağız hastalığı (10,11,14-16), β -hemolitik ve hemolitik olmayan streptokokal hastalıklar (10-11), *Vibrio anguillarum*'un neden olduğu vibriyoz (3,10-12,14,16,17), *Aeromonas salmonicida* tarafından oluşturulan frunkulosis (9,14-17), *Cytophage columnaris*'den ileri gelen kolumnaris hastalığı (14-16), *Aeromonas liquefaciens*'in meydana getirdiği bakteriyel yüzgeç hastalığı (14) ve *Haemophilus piscium*'un neden olduğu ülser hastalığı (3,10,11) gibi bakteriyel hastalıkların sağaltımında kullanılır. Oksitetrasiklin yaygın olarak yem içerisinde 3-14 gün süreyle 50-100 mg/kg balık/gün dozda ağız yoluyla (7,8,18,19) uygulanmaktadır. Bununla birlikte ülkemiz koşullarında yetiştirilen balıklarda, bu önemli ilacın emilimi, dağılımı ve atılımı hakkında oldukça az şey bilinmektedir.

Yapılan bu çalışmada alabalıklara yem içerisinde 100 mg/kg balık dozunda ağız yoluyla verilen oksitetrasiklinin biyoyararlanımı ve farmakokinetiğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Canlı materyal: Araştırmada Van'daki yerel bir alabalık çiftliğinden alınan 9 aylık ve ortalama 350 ± 50 gram ağırlığında toplam 175 adet alabalık kullanıldı. Balıklar su sıcaklığı $10,5 \pm 0,5$ °C dolayında, pH'sı 8,2 olan ve klorsuz musluk suyuyla sürekli devir-dayım yapan 500 litre kapasiteli 15 adet fiber-glas tankta 7'şerli gruplar halinde tutuldu. Bir haftalık alıştırma süresini takiben tartımlar yapıldı.

İlaç uygulaması:

Ağız yolu: Balıkların (n = 105) vücut ağırlıklarının % 1'i oranında yem tükettiği (6) göz önüne alınarak, öğütülmüş yemlere 100 mg/kg vücut ağırlığı dozda saf (% 97) oksitetrasiklin hidroklorür (Pfizer, Türkiye) ilave edildi ve yemler pelet haline getirildi. İlaç uygulamasından önce balıklar 3 gün aç bırakıldı (2,6). Oksitetrasiklin içeren yemlerle tek doz besleme yapıldı. Bu uygulamadan 2 gün sonra, ticari alabalık pelet yemiyle (Pınar Balık Yemi, Pelet No: 3) beslemeye devam edildi.

Damar içi: Pfizer Firmasından sağlanan saf oksitetrasiklin HCl'ün (% 97) D.İ. uygulama için

formülasyonu % 0,9 NaCl solüsyonu içinde çözdürülerek yapıldı. Bu uygulama grubuna (n = 70) 5 mg/kg dozda oksitetrasiklin HCl, kaudal venaya enjekte edildi.

Kan örneklerinin alınması: Her kan alınma saati için 7'şer balık olmak üzere ilaçlı yemlerin verilmesinden sonraki 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168 ve 192. saatlerde (18), D.İ. uygulamadan sonra ise 0.5, 1, 2, 4, 6, 10, 18, 24, 48 ve 96. saatlerde kan örnekleri kaudal venlerden heparinli (6,7) tüplere alındı. Kan örnekleri 2000 rpm'de 5 dakikalık santrifüjden sonra elde edilen plazmalar, Eppendorf mikrosantrifüj tüplerine alınarak analizleri yapılanaya kadar -20 °C'de saklandı.

Oksitetrasiklin analizi: Plazmadaki proteinleri çöktürmek için örneklere 1/5 oranında trifloroasetik asit eklenerek 14000 rpm'de santrifüj edildi (9,15,18). Plazma örneklerinin oksitetrasiklin yoğunlukları HPLC yöntemiyle belirlendi. HPLC'nin (Cecil 1100 serie) çalışma koşulları:

Dedektör: UV, 353 nm

Kolon: C8 İnertsil (4 mm x 1.25 cm)

Mobil faz: 0,02 M okzalik asid: metanol: N,N-dimetilformamid (90: 5: 5)

Akış hızı: 1,60 ml/dk

Standart oksitetrasiklin: 10 ng/µl

Oksitetrasiklinin tutulma zamanı: 7,3

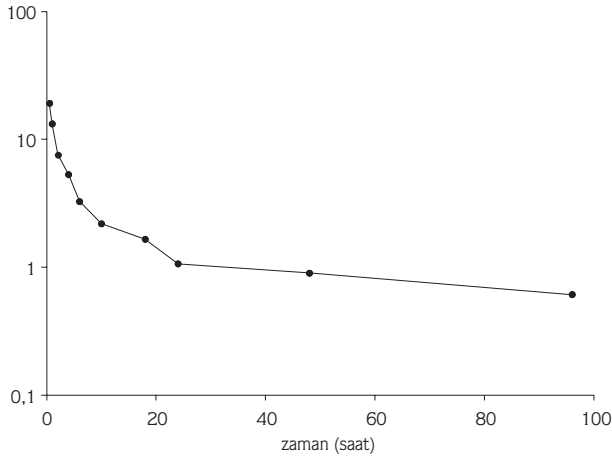
İnjesiyon hacmi: 20 µl

Farmakokinetik analiz: Farmakokinetik parametreler her hayvan için iki bölmeli açık modele göre PKCALC bilgisayar programı (20) ile hesaplandı. İstatistik hesaplamaları SPSS bilgisayar programı ile yapıldı.

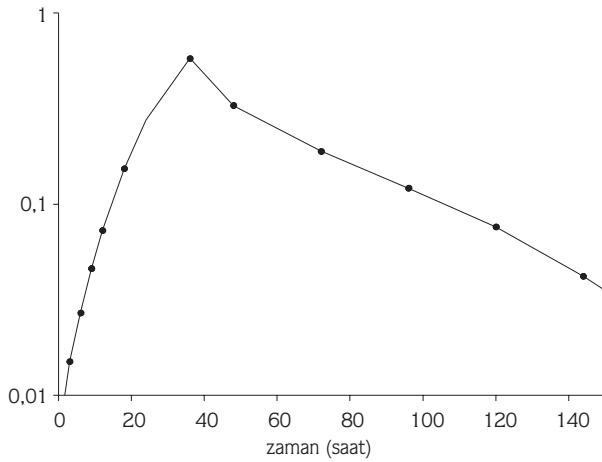
Bulgular

Metodun plazmadaki oksitetrasiklin belirleme sınırı 0.001 µg/ml ve geri kazanım yaklaşık % 100 olarak belirlendi. Oksitetrasiklinin zamana karşı plazma yoğunluk eğrileri Şekil 1 (D.İ.) ve Şekil 2'de (ağız yolu) sunuldu.

Ağız yoluyla uygulamayı takiben ilacın doruk yoğunluğunun (Y_{dorum}) 0,577 µg/ml, bu yoğunluğa çıkmak için geçen sürenin (T_{dorum}) ise 36 saat olduğu belirlendi. Emilme yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$) $16,058 \pm 0,394$ saat, atılma yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$) $27,003 \pm 0,767$ saat, eğri altındaki alan (EAA) $34,460 \pm 1,19$ µg.ml⁻¹.saat⁻¹ ve ortalama kalış



Şekil 1. Damar içi uygulanan oksitetrasiklinin zamana karşı plazma yoğunluk eğrisi.



Şekil 2. Ağız yoluyla uygulanan oksitetrasiklinin zamana karşı plazma yoğunluk eğrisi.

süresi (OKS) $59,273 \pm 1,542$ saat olarak hesaplandı. Oksitetrasiklinin alabalıklardaki oral biyoyararlanımının % 1,187 olduğu bulundu. İntravenöz uygulamadan sonra $t_{1/2\alpha}$ $0,9071 \pm 0,04$ saat; $t_{1/2\beta}$, $33,513 \pm 0,886$ saat; EAA, $145,079 \pm 4,454 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{saat}^{-1}$; OKS, $40,604 \pm 1,150$ saat olarak belirlendi (Tablo 1). Alabalıklara ağız yolu ve D.İ. uygulanan oksitetrasiklinin dağılıma yarı ömürleri ($t_{1/2\alpha}$), EAA ve OKS değerleri arasında farkın önemli olduğu bulundu ($p < 0,05$).

Tartışma

Alabalıklara ağız yoluyla uygulanan oksitetrasiklinin biyoyararlanımının çok düşük olması değişik faktörler bağlı olmaktadır. Sindirim kanalında bulunan besinlerde serbest iyon halindeki Ca, Mg, Fe ve Al gibi polikatyonik (ağır) metal içerikleri, bu yoldan verilen tetrasiklinlerle durağan kompleks oluşturduklarından tetrasiklinlerin emilmeleri gecikir ve ağız yoluyla biyoyararlanım düşük olur (21). Aynı zamanda oksitetrasiklinin emilimi, balık bağırsağındaki uygun olmayan pH nedeniyle de azalmaktadır. Örneğin alabalıkların bağırsak pH'sı 9,5 olup, bu pH'da oksitetrasiklinin sadece küçük bir kısmı iyonize olmamış halde bulunmaktadır (7,22). İlacın dozunun ise ağız yoluyla biyoyararlanımı doz artışları ile orantılı olarak etkilemediği, fakat etkili kan yoğunluklarının süresini uzattığı bildirilmektedir (23).

Oksitetrasiklinin balıklardaki farmakokinetiğini değiştiren faktörlerden biri de içinde buldukları suyun sıcaklığıdır. Değişik sıcaklıklarda tutulan alabalıklarda

Parametreler	Birim	D.İ.	Ağız yolu
Su ısısı	°C	10,5	10,5
Doz	mg/kg	5	100
EAA _{total}	$\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{saat}^{-1}$	$145,079 \pm 4,454$	$34,460 \pm 1,190$
Alfa	saat ⁻¹	$0,78 \pm 0,04$	$4,23 \pm 0,096$
Beta	saat ⁻¹	$1,98 \pm 0,04$	$2,554 \pm 0,076$
$t_{1/2\alpha}$	saat	$0,9071 \pm 0,04$	$16,058 \pm 0,394$
$t_{1/2\beta}$	saat	$33,513 \pm 0,886$	$27,003 \pm 0,767$
OKS	saat	$40,604 \pm 1,150$	$59,273 \pm 1,542$
Y_{dorum}	$\mu\text{g}/\text{ml}$		0,577
T_{dorum}	saat		36
F	(%)		1,187

Tablo 1. Ağız yolu ve Damar içi uygulanan oksitetrasiklinin alabalıklardaki farmakokinetik parametrelere ait değerler.

oksitetrasiklinin yarı ömrü 10 °C'de 81.5-130 saat (24,25), 19 °C'de 76 saat (25), 16 °C'de 60.3 saat (23), 12 °C'de 89.5 saat (26), 11 °C'de 94.2 saat (6) olarak bildirilmiştir. Su sıcaklığının ilacın farmakokinetiğine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, alabalıklara ağız yoluyla oksitetrasiklin uygulamasından sonra T_{doruk} değerleri ile serum yarı ömürleri sırasıyla, 16 °C'de tutulan balıklarda 1 saat ve 4.8 gün, 10 °C'de 12 saat ve 6.1 gün, 5 °C'de 24 saat ve 8.9 gün olarak bulunmuştur (27). Su sıcaklığının 10,5 °C olduğu bu çalışmada ise T_{doruk} değeri 36 saat ve $t_{1/2\beta}$ değeri 27 saat olarak bulunmuştur.

Ülkemiz koşullarında gerçekleştirilen bu çalışmada oksitetrasiklinin alabalıklardaki oral biyoyararlanımı % 1,187 olarak bulunmuştur. Bu değer, değişik araştırmacıların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Cravedi ve ark. (28) alabalıklara ağız yoluyla uygulanan oksitetrasiklinin % 10'dan daha azının, Rogstad ve ark. (9) jelatin kapsül içinde oral uygulanan oksitetrasiklinin sadece % 2,6'sının emildiğini belirlemişlerdir. Björklund ve Bylund (23) biyoyararlanımın % 5,6 olduğunu; Nouws ve ark. (25) ise yem içerisinde verilen oksitetrasiklinin biyoyararlanımının % 1,25 olduğunu belirlemişlerdir. Abedini ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada bulunan % 30,3'lük değer bu kadar yüksek olmasının nedeni, oksitetrasiklinin metanolde çözdürülerek kapsül içinde verilmesine bağlanmaktadır.

Oksitetrasiklinin en küçük etkili kan yoğunluğu ortalama 0,5 µg/ml olarak belirtilse de, balık

patojenlerine göre oksitetrasiklinin en küçük etkili kan yoğunlukları büyük dağılım göstermektedir: *Aeromonas salmonicida* için 0,25 µg/ml, *A. liquefaciens* için 0,5 µg/ml, *Pseudomonas fluorescens* için 5 µg/ml, *Flexibacter columnaris* için 8 µg/ml dir (19). Bu çalışmada ağız yoluyla uygulanan 100 mg/kg doz, 36. saatte 0,577 µg/ml düzeyde en yüksek plazma oksitetrasiklin yoğunluğuna ulaşmış ve ardından düşmeye başlamıştır (Şekil 2). Oksitetrasiklinin yeme karıştırılarak uygulamasının kolaylığına karşın, tek doz oral uygulama sonucu plazmada ortaya çıkan çok düşük oksitetrasiklin düzeyi, sağaltıcı etki oluşturmayacaktır. Ancak sabah-akşam yemlerle tekrarlanan uygulamalarla etkili plazma yoğunluğunun sağlanabileceği düşünülmektedir.

Düşük emilme düzeyi nedeniyle, uygulanan oksitetrasiklinin büyük bir kısmı dışkı yoluyla değişmemiş biçimde vücudu terkeder. Bunun sonucunda su ortamında dirençli bakteri gelişimi, balıkların immun sistemini baskılama gibi istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Ayrıca emilen ilacın yavaş atılması da tüketime sunulmadan önceki bekletme süresinin uzamasına yol açar. Biyoyararlanımı artırmak amacıyla katyon düzeyinin en az olduğu özel yemlerle uygulamalar yapılabilir ya da kas içi gibi farklı uygulama yollarına gidilebilir. İlacın farmakokinetik, immunolojik ve çevresel etkileri temel alındığında, balık hastalıklarının sağaltımında oksitetrasiklin yanında yüksek biyoyararlanıma sahip, yeterli dağılıma ve kısa yarı ömre sahip farklı antibakteriyel madde seçenekleri de düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Dağoğlu, G., Keleş, O., Özkan, O.: Alabalıklarda (*Oncorhynchus mykiss*) yemlerle verilen enrofloksasinin serum ve dokulardaki düzeylerinin incelenmesi. Y.Y.Ü. Vet. Fak. Derg. 2000; 11 (1): 1-4.
2. Ueno, R., Uno, K., Aoki, T.: Pharmacokinetics of sulphamonomethoxine in cultured yellowtail after oral administration. Food Res. Int. 1994; 27: 33-37.
3. Carignan, G., Carrier, K., Sved, S.: Assay of oxytetracycline residues in Salmon muscle by liquid chromatography with ultraviolet detection. J. AOAC Int. 1993; 76 (2): 325-328.
4. Lunestad, B.T., Samuelsen, O.B., Fjelde, S., Ervik, A.: Photostability of eight antibacterial agents in seawater. Aquaculture 1995; 134: 217-225.
5. Ueno, R., Sangrungruang, K., Miyakawa, M.: A simplified method for the determination of several fish drugs in edible fish and shrimp by high-performance liquid chromatography. Food Res. Int. 1999; 32: 629-633.
6. Abedini, S., Namdari, R., Law, F.C.P.: Comparative pharmacokinetics and bioavailability of tetracycline in rainbow trout and chinook salmon. Aquaculture 1998; 162: 23-32.
7. Haug, T., Hals, P.A.: Pharmacokinetics of oxytetracycline in Arctic charr (*Salvelinus alpinus* L.) in freshwater at low temperature. Aquaculture 2000; 186: 175-191.
8. Namdari, R., Abedini, S., Law, F.C.P.: Tissue distribution and elimination of oxytetracycline in seawater chinook and coho salmon following medicated-feed treatment. Aquaculture 1996; 144: 27-38.
9. Rogstad, A., Hormazabal, V., Ellingsen, O.F., Rasmussen, K.E.: Pharmacokinetic study of oxytetracycline in fish. I. Absorption, distribution and accumulation in rainbow trout in freshwater. Aquaculture 1991; 96: 219-226.
10. Aoyama, R.G., McErlane, K.M., Erber, H.: High-performance liquid chromatographic analysis of oxytetracycline in chinook salmon following administration of medicated feed. J. Chromatog. 1991; 588: 181-186.

11. Kaya, S.: Tetrasiklinler, Veteriner Uygulamalı Farmakoloji Cilt II, Ankara, Medisan Yayınevi, Yayın No 28, 1997.
12. Mohney, L.L., Williams, R.R., Bell, T.A., Lightner, D.V.: Residues of oxytetracycline in cultured juvenile blue shrimp, *Penaeus stylirostris* (Crustacea: Decapod), fed medicated feed for 14 days. *Aquaculture* 1997; 149: 193-202.
13. Long, A.R., Hsieh, L.C., Malbrough, M.S., Short, C.R., Barker, S.A.: Matrix solid phase dispersion isolation and liquid chromatographic determination of oxytetracycline in catfish (*Ictalurus punctatus*) muscle tissue. *J. AOAC Int.* 1990; 73 (6): 864-867.
14. Doi, A.M., Stoskopf, M.K., Lewbart, G.A.: Pharmacokinetics of oxytetracycline in the red pacu (*Colossoma brachypomum*) following different routes of administration. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1998; 21 (5): 364-368.
15. Iversen, B., Aanesrud, A., Kolstad, A.K.: Determination of tetracycline in plasma from rainbow trout using high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. Chromatog.* 1989; 493: 217-221.
16. Malvisi, J., Rocca, G.D., Anfossi, P., Giorgetti, G.: Tissue distribution and residue depletion of oxytetracycline in sea bream (*Sparus aurata*) and sea bass (*Dicentrarchus labrax*) after oral administration. *Aquaculture* 1996; 147: 159-168.
17. Uno, K.: Pharmacokinetic study of oxytetracycline in healthy and vibriosis-infected ayu (*Plecoglossus altivelis*). *Aquaculture* 1996; 143: 33-42.
18. Elema, M.O., Hoff, K.A., Kristensen, H.G.: Bioavailability of oxytetracycline from medicated feed administered to Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) in seawater. *Aquaculture* 1996; 143: 7-14.
19. Grondel, J.L., Nouws, J.F.M., De Jong, M., Schutte, A.R., Driessens, F.: Pharmacokinetics and tissue distribution of oxytetracycline in carp, *Cyprinus carpio* L. following different routes of administration. *J. Fish Dis.* 1987; 10: 153-163.
20. Wagner, I.G.: *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*. 1st ed., Hamilton, Illinois, Drug Intelligence Publications Inc., 1975.
21. Şanlı, Y.: *Veteriner Klinik Farmakoloji ve İlaçla Sağaltım Seçenekleri*. 3. baskı, Ankara, Özkan matbaacılık, 1999.
22. Dauble, D.D., Curtis, L.R.: Influence of digestive processes on the absorption and fate of quinoline ingested by rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ. Toxicol. Chem.* 1990; 9: 505-512.
23. Björklund, H.V., Bylund, G.: Comparative pharmacokinetics and bioavailability of oxolinic acid and oxytetracycline in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Xenobiotica* 1991; 21: 1511-1520.
24. Black, W.D., Ferguson, H.W., Byrne, P., Claxton, M.J.: Pharmacokinetic and tissue distribution study of oxytetracycline in rainbow trout following bolus intravenous administration. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1991; 14: 351-358.
25. Nouws, J.F.M., Grondel, J.L., Boon, J.H., Van Ginneken, V.J.T.: Pharmacokinetics of antimicrobials in some freshwater species. *Chemotherapy in Aquaculture: From Theory to Reality*, Symposium, 12-15 March 1991. Paris, Office International des Epizooties, 437-447, 1992.
26. Grondel, J.L., Nouws, J.F.M., Schutte, A.R., Driessens, F.: Comparative pharmacokinetics of oxytetracycline in rainbow trout, *Salmo gairdneri* and African catfish, *Clarias gariepinus*. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1989; 12: 157-162.
27. Björklund, H.V., Bylund, G.: Temperature-related absorption and excretion of oxytetracycline in rainbow trout (*Salmo gairdneri* R.). *Aquaculture* 1990; 84: 363-372.
28. Cravedi, J.P., Choubert, G., Delous, G.: Digestibility of chloramphenicol, oxolinic acid and oxytetracycline in rainbow trout and influence of these antibiotics on lipid digestibility. *Aquaculture* 1987; 60: 133-141.