

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KİLİS KEÇİLERİNDE GELENEKSEL VE UZUN
ETKİLİ OKSİTETRASİKLİN MÜSTAHAZARLARININ
FARMAKOKİNETİĞİ**

İbrahim AKTAŞ

FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. Ender YARSAN

2016-ANKARA

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Kilis Keçilerinde Geleneksel ve Uzun Etkili Oksitetrasiklin Müstahzarlarının Farmakokinetiği” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: İbrahim AKTAŞ

Tarih: 02.06.2016

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında
İbrahim AKTAŞ tarafından hazırlanan

“Kilis Keçilerinde Geleneksel ve Uzun Etkili Oksitetrasiklin Müstahzarlarının
Farmakokinetiği” adlı tez çalışması

aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 02.06.2016

İmza

Prof.Dr. Ahmet DOĞANAY
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Parazitoloji Anabilim Dalı
Jüri Başkanı

İmza

Prof.Dr. Ender YARSAN
Ankara Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim
Dalı
Danışman

İmza

Prof.Dr. Murat KANBUR
Erciyes Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim
Dalı

Üye

İmza

Doç.Dr. Levent ALTINTAŞ
Ankara Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı
Raportör

İmza

Prof.Dr. Dinç EŞŞİZ
Kırıkkale Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı
Üye

Tez hakkında alınan Jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Prof.Dr. K. Zafer KARAER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü V.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul Ve Onay	iii
İçindekiler	iii
Önsöz	vi
Simgeler Ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	ix
Çizelgeler	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Oksitetrasiklin	2
1.1.1. Tarihçesi	3
1.1.2. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	3
1.1.3. Farmakokinetik	4
1.1.3.1. Verilme Yolları ve Emilme	4
1.1.3.2. Dağılıma	5
1.1.3.3. Doku ve Organlara Nüfuz Etme	5
1.1.3.4. Biyotransformasyon (BT)	5
1.1.3.5. Yarı Ömür	6
1.1.3.6. Atılma	6
1.1.4. Yan Etkileri	6
1.1.5. Farmakodinami	6
1.1.5.1. Etki Şekli	6
1.1.5.2. Etkili Plazma Yoğunluğu	7
1.1.5.3. Etkisi ve Etki Spektrumu ile Kullanım Alanları	7
1.1.6. Farmasötik Şekiller	8
1.1.7. Sağaltım Dozu	9
1.1.8. Mikroorganizma Direnci	9
1.1.9. Uzun Etkili (Long Acting, LA) Formülasyonlar	9
1.1.10. Kalıntı	10
2. GEREÇ ve YÖNTEM	11
2.1. Gereç	11
2.1.1. Kullanılan İlaç Müstahzarları	11
2.1.1.1. Primavilin	11
2.1.1.2. Primavilin LA	11
2.1.2. Kullanılan Cihazlar	11

2.1.3. Kullanılan Malzemeler	11
2.1.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler	12
2.1.5. Hayvan Materyali	12
2.2. Yöntem	13
2.2.1. Etik	13
2.2.2. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deney Protokolü	13
2.2.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Analize Hazırlanması	14
2.2.3.1. Plazma Örneklerinden Oksitetrasiklinin Ekstraksiyonu	14
2.2.3.2. Ara Çözeltilerin Hazırlanması	15
2.2.3.3. Mobil Fazın Hazırlanması	15
2.2.4. Oksitetrasiklin HCl Standart Solüsyonlarının Hazırlanması ve HPLC Cihazına Enjeksiyonu	15
2.2.5. Geri Kazanım (Recovery) Oranının Belirlenmesi	16
2.2.5.1. Auto Sampler için Cihaz Şartları	16
2.2.5.2. Pompa için Cihaz Şartları	16
2.2.5.3. Dedektör için Cihaz Şartları	17
2.2.6. Farmakokinetik ve İstatiksel Analiz Bilgileri	17
3. BULGULAR	19
4. TARTIŞMA	37
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	44
ÖZET	46
SUMMARY	47
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	53

ÖNSÖZ

Çalışma kapsamında, veteriner hekimliğinde yaygın şekilde kullanılan ilaçlardan birisi olan ve geniş etki spektrumlu bir antibakteriyel ilaç olan Oksitetrasiklinin geleneksel ve uzun etkili farmasötik şekillerinin Kilis keçilerine farklı yollardan (damar içi ve kas içi) uygulama sonrası farmakokinetiğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Kilis keçileri ülkemize özgü bir keçi ırkı olup; hayvan türlerine ya da ırklarına göre bir ilacın farmakokineğinin belirlenmesi son derece önemlidir. Bir ilacın etkinliği, dozu ve dozaj rejimi üzerinde önemli unsurlardan birisi de tür ve ırk faktörüdür. Dolayısıyla ülkemiz açısından ekonomik bir değeri olması nedeniyle Kilis keçilerinde bu yönde bir çalışmanın yapılması planlanmıştır. İlaç olarak seçilen oksitetrasiklin de veteriner hekimlikte yaygın şekilde kullanılan geniş etki spektrumlu bir antibiyotiktir. Söz konusu ilaç geleneksel ve uzun etkili şekilleriyle uygulama alanı bulur. Bu düşüncelerle oksitetrasiklinin Kilis keçilerindeki farmakokinetik değerleri belirlenmiş ve böylece farklı farmasötik şekillere sahip oksitetrasiklin müstahzarlarının klinik yararlılığı değerlendirilmiştir.

Doktora eğitimin sırasında üzerime emeği geçen öncelikle Danışman Hocam Sayın Prof.Dr. Ender YARSAN'a, Tez İzleme Komitesi Üyeleri Prof.Dr. Ahmet DOĞANAY ve Doç.Dr. Levent ALTINTAŞ'a; Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine; İdari Personeline; Araştırma Görevlileri Farah Gönül AYDIN, Hidayet TUTUN ve Sedat SEVİN'e şükranlarımı sunuyorum. Bununla birlikte analitik çalışmaların gerçekleştirilmesinde emeği geçen Dr. Ozan ÇAKIR'a ve farmakokinetik hesaplamalarda destek olan Prof.Dr. Cengiz GÖKBULUT'a da içtenlikle teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

Aminoasil-tRNA	Kendine özgü amino asit bağlanmış taşıyıcı RNA
AUCINF_{obs}	Son gözlenen konsantrasyona dayanan dozlama zamanından sonsuza ekspolare olan eğrinin altındaki alan
AUC_{last}	Dozlama zamanında son ölçülebilir konsantrasyona kadar eğrinin altındaki alan
AUMC	Moment eğrisi altındaki alan
AUMCINF_{obs}	Son gözlenen konsantrasyona dayalı sonsuza ekspolare edilen ilk moment eğrisinin altında kalan alan
AUMC_{last}	Dozlama zamanından son ölçülebilir konsantrasyona kadar moment eğrinin altındaki alan
BOS	Beyin ve omurilik sıvısı
BT	Biyotransformasyon
C₀	Başlangıç konsantrasyonu
CaEDTA	Kalsiyum Etilen diamin tetraasetik asit
CL_{F_obs}	Fraksiyon dozu ile gözlenen vücut klirensi, ekstravasküler verilme için gözlenen total vücut klirensini ifade eder. F emilen dozun fraksiyonunu gösterir
CL_{obs}	Gözlenen Total Vücut klirensi, ekstravasküler verilme için gözlenen total vücut klirensi
CRD	Kronik solunum sistemi hastalığı
DA	Deri altı
Dİ	Damar içi
EAA	Eğrinin altında kalan alan
EM	Etkisiz madde miktarı
GF	Güven faktörü
HPLC	Yüksek basınç sıvı kromatografisi
IBK	İnfeksiyöz bovin keratokonjiktivit
KGA	Kabul edilebilir günlük alım
Kİ	Kas içi
LA	Uzun etkili, Long action
m-KGA	Mikrobiyolojik kabul edilebilir günlük alım

MRTINF_{obs}	Sonsuza ekstrapole edilen gözlenen ortalama kalış süresi.
OKS	Ortalama kalış zamanı
OKS_{son}	Dozlama zamanından son ölçülebilir konsantrasyon zamanından Ortalama kalış süresi
OTC-HCL	Oksitetrasiklin hidroklorür
PDA	Photo diodearray dedektör
T_{1/2λz}	Terminal yarı ömür
T_{doruk}	Doruk konsantrasyona ulaşma süresi
T_{son}	Doruk plazma yoğunluğundaki zaman
V_d	Dağılım hacmi
V_d	Dağılım hacmi
V_{SS_obs}	Denge durumu (SS MRTING) dağılım hacmi. Plazma kararlı durumda ilaç yoğunluğu –zaman eğrisine göre hesaplanan görünür dağılım hacmidir
V_{Z_F_obs}	Terminal fazda gözlenen dağılım hacmi, F eşittir emilen doz fraksiyonuna
V_{Z_obs}	Terminal faza dayalı gözlenen dağılım hacmi
Y_{doruk}	Maksimum konsantrasyon (doruk)
Y_{son}	Son konsantrasyon

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. İllere göre keçi sayısı (baş)	1
Şekil 1.2. Oksitetrasiklinin yapısı	4
Şekil 3.1. Oksitetrasiklinin 0,05 µg/mL yoğunluğundaki standart kromatogramı	19
Şekil 3.2. Oksitetrasiklinin 0,1 µg/mL yoğunluğundaki standart kromatogramı	20
Şekil 3.3. Oksitetrasiklinin 0,2 µg/mL yoğunluğundaki standart kromatogramı	21
Şekil 3.4. Oksitetrasiklinin 0,4 µg/mL yoğunluğundaki standart kromatogramı	22
Şekil 3.5. Oksitetrasiklinin 0,8 µg/mL yoğunluğundaki standart kromatogramı	23
Şekil 3.6. Negatif plazma örneği kromatogramı	24
Şekil 3.7. Oksitetrasiklin standardı (0,2 µg/mL) eklenmiş plazma örneği kromatogramı	25
Şekil 3.8. Oksitetrasiklin standart yoğunluklarından çizilen kalibrasyon eğrisi	26
Grafik 3.1. Primavilinin Grup 1'deki keçilere damar içi 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunluğu-zaman eğrisi	30
Grafik 3.2. Primavilin LA'nın Grup 2'deki keçilere kas içi 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunluğu-zaman eğrisi	32
Grafik 3.3. Primavilin'nin Grup 3'deki keçilere kas içi 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunluğu-zaman eğrisi	34
Grafik 3.4. Primavilin damar içi, Primavilin LA kas içi ve Primavilin kas içi yolla 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunluğu-zaman eğrisilerinin karşılaştırılması	36

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Oksitetrasiklinin keçi hastalıklarının sağaltımında kullanımı	8
Çizelge 1.2. Oksitetrasiklinin gıda üretilen hayvanlarda maksimum kalıntı limit (MRL)'leri	10
Çizelge 2.1. Hayvan canlı ağırlıkları ve gruplandırılması	14
Çizelge 2.2. HPLC Cihazı pompa şartları	17
Çizelge 3.1. Primavilin ve Primavilin LA'nın keçilerde kinetik parametrelerinin karşılaştırılması (20 mg/kg dozda)	26
Çizelge 3.2. Primavilin'nin Grup 1'deki keçilerde damar içi yolla 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunlukları	29
Çizelge 3.3. Primavilin LA'nin Grup 2'deki keçilerde kas içi yolla 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunlukları	31
Çizelge 3.4. Primavilin'nin Grup 3'deki keçilerde kas içi yolla 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunlukları	33
Çizelge 3.5. Primavilin ve Primavilin LA'nın keçilerde zamana göre plazma yoğunluklarının karşılaştırılması (20 mg/kg dozda)	35

1. GİRİŞ

Keçi, kaba yemleri değerlendiren, bakım ve beslenmesi kolay, arazi şartlarının zor olduğu dağlık ve ormanlık alanlarda da yetiştirilebilen, et, süt ve tiftik gibi ürünleri ile ekonomiye katkısı olan bir çiftlik hayvanıdır. Ülkemizde keçi yetiştiriciliği her ne kadar tüm bölgelerimizde yapıyor olsa da daha çok Akdeniz, Ege, Doğu Anadolu ve Güney Doğu Anadolu Bölgeleri ön plandadır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)'nun 2010 yılı verilerinde ülkemizde 5 128 285 olan keçi sayısı (Akşit, 2011), Haziran 2015 itibari ile 10 836 000'a ulaşmış ve beş yılda bu sayı ikiye katlanmış olup (TÜİK, 2015a); bunun nedenin tüketicilerin özellikle keçi ürünlerine gösterdikleri artan ilgileri olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde illere göre keçi sayısı Şekil 1.1'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. İllere göre keçi sayısı (baş) (TÜİK 2015b).

Keçi sütleri büyüme hormonu, antibiyotik ve diğer kirletici kalıntıları içermediği; insan sütüne benzerliği, serum proteinleri ve bağışıklık faktörlerini fazla miktarda içermesi; yetersiz beslenen kişiler ve inek sütüne alerjisi olanlar için seçenek oluşturduğu için hasta ve bebek beslenmesinde tercih edilir. Ayrıca keçi sütüne has

özellikler dolayısı ile peynir, dondurma, tuzlu yoğurt gibi bazı süt ürünlerinin üretiminde de kullanılır (Çelik ve Olfaz, 2015).

Kilis keçisi Kıl keçisi ile Halep keçisinin melezidir. Kılları genellikle siyah olmasına karşın; kahverengi, kızıl kahve, gri ve alaca da olabilir. Irk olarak irice ve uzun vücutludur. Dişilerde memeler gelişmiş olup, sütü görünümdeydir (Alizadehasl ve Ünal, 2011). Yerli ırklar arasında süt verimi en yüksek olandır. Tekelerin canlı ağırlığı 60-90 kg, dişilerin 45-65 kg arasındadır. Laktasyon süresi 210-260 gündür. Günlük 1,5-2,5 kg, bir laktasyon döneminde 300-400 kg süt verir (Paksoy ve İriadam, 2012). Başta Kilis olmak üzere, Gaziantep ve Hatay'da yetiştirilir. Ülkemizde sayılarının 60-70 bin baş civarında olduğu düşünülmektedir (Aksoy ve Kaya, 2007).

Oksitetrasiklin hayvanların sindirim ve solunum sistemi hastalıklarında ,kullanılan, oksijenli ortamda üreyebilen, gram pozitif ve negatif bakteriler ile Ricketsia, Mykoplasma ve Chlamydia türlerine etki gösteren geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Farklı çözücülerle hazırlanan uzun etkili (long action, LA) formülasyonları 3-5 gün aralıklarla uygulama kolaylığı dolayısı ile yaygın olarak kullanılır (Koç, 2009).

İlacın farmakodinamik ve farmakokinetik genel özellikleri çalışılmış ve ortaya konmuştur (Craigmill ve ark., 2000; Yar ve ark., 2000; Bowden, 2001; Rule ve ark., 2001; Payne ve ark., 2002; Koç, 2009). Ancak ilacın etkinliğinde önemli bir unsur olarak kabul edilen tür ve ırk faktörleri göz önüne alındığında; bu ilaçların ülkemize özgü popülasyonlar da çalışılması da son derece faydalı olacaktır. Bu düşünceden hareketle; tez çalışmasında elde edilen verilerin bilimsel anlamda değerli olacağı düşünülmektedir.

1.1. Oksitetrasiklin

Tetrasiklin antibiyotiklerin bir üyesidir. Her ne kadar kullanıldığı zaman içerisinde etkisine direnç gösteren bakteriler ortaya çıkmışsa da, geniş etki spektrumlu

olması nedeni ile ülkemizde hayvan sağlığında en sık kullanılan antibiyotiklerden birisidir (Kaya, 2007).

1.1.1. Tarihçesi

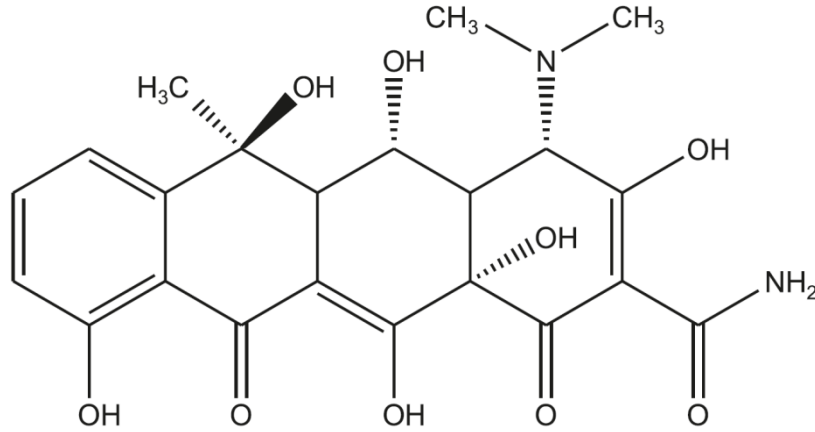
Tetrasiklin antibiyotikler ilk olarak Benjamin Dugger tarafından 1940'lı yılların ortasında altın renkli *Streptomyces aureofaciens* fermantasyonu ile keşfedilmiştir (Fuoco, 2012). Bu grubun bir üyesi olan Oksitetrasiklin ise Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 11 araştırmacı tarafından dünya üzerinde toprak örneklerinden elde edilen 100 000 mantar türünden 75 farklı antibiyotik üreten mantarlar üzerinde yapılan çalışmalarla elde edilmiştir. Bu araştırmalar sonucunda Finlay 1950 yılında *Streptomyces rimosus* mantar türünden elde ettiği oksitetrasiklin molekülüne Terramisin® ismini vermiştir (Özdemir, 2003).

Biyosentez yolu ile elde edilen tetrasiklinler birinci nesil olarak adlandırılırlar. Bunlar arasında tetrasiklin, klortetrasiklin, oksitetrasiklin ve demeklosik in gibi üyeler bulunur. İkinci nesil tetrasiklinler yarı sentetik olarak elde edilmiş olup, doksisiklin, limesiklin, meklosiklin, metasiklin, minosiklin ve rolitetrasiklin gibi üyeleri içinde barındırır. Üçüncü nesil olanlar ise tamamen sentetik olarak üretilmiş olup, bu gruba tigesiklin örnek verilebilir. Tigesiklin diğer tetrasiklin grup üyelerinden farklı olup, bazı araştırmacılar tarafından glisilsiklin adı verilen yeni gir grup adı altında da sınıflandırılır (Fuoco, 2012).

1.1.2. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Oksitetrasiklin kimyasal olarak 4 halkalı hidroksinaftasen çekirdek ve bu çekirdeğe bağlı karboksamid grubundan oluşan bir maddedir. Belirtilen çekirdek asetat gruplarının birleşmesi ile şekillenmiştir. Asit ve bazlarla tuz oluşturabilme (amfoter) özelliğine sahiptir (Kater, 2006). Yapısında hem negatif, hem de pozitif yük barındırma özelliğine sahip olup (zwitteriyon), pH 3,3'te pozitif (katyonik) formu, pH

7,7'de negatif (anyonik) formu şeklinde iyonize olmaktadır. Oksitetrasiklinin n-oktanol/su dağılım katsayısı pH 3,9'da zwitteriyon özelliği dolayısı ile en yüksek değer olan 9.078 olarak ölçülmüştür (Schmidt ve ark., 2007). Sağaltımda asit tuzları şeklinde kullanılmakta olup, en çok hidroklorür (HCl) tuzu (terramisin ®) tercih edilmektedir. Oksitetrasiklin HCl su ve organik çözücülerde kolayca çözünen sarı renkli, acı, kristal yapıda bir tozdur. Sudaki çözeltileri (10 mg/mL) şiddetli asidik pH'da olup, bazik ortamlarda su ile kloro-5-salisilik aside hidrolize olur. Baz ve tuz şeklinde 2 yıl saklanabilir. Suda çözüldükten sonra hızlı bir şekilde etkisini kaybeder. Asidik çözeltileri dayanıklıdır ve pH 4'de, buzdolabı şartlarında 2 hafta dayanırken, pH 8'de hızla parçalanır. Yükseltgeyici maddelere, sıcak ve neme olduğundan daha dayanıklıdır (Kaya, 2002). Oksitetrasiklininin kimyasal formülü Şekil 1.2'de gösterilmiştir.



Şekil 1.2. Oksitetrasiklinin yapısı (Zakeri ve Wright, 2008).

1.1.3. Farmakokinetik

1.1.3.1. Verilme Yolları ve Emilme

Oksitetrasiklin HCl tuzu halinde vücuda tüm yollarla uygulanabilir. Memeli bağırsağından kolay emilirken, kanatlılarda emilim kısıtlıdır. Geviş getiren

hayvanların ön mide florası nedeni ile ağızdan verildiğinde etkisini kaybeder. Bu nedenle sistemik etki için parenteral yollar tercih edilir (Özdemir, 2003). Sindirim sisteminden özellikle ince bağırsağın ilk bölümünden % 60-80 oranında emilir. Gıda ile birlikte alınması emilim oranını azaltır. (Chong ve ark., 2002). Özellikle süt ve süt ürünleri, kaolin, pektin, Mg, Al ve Fe içeren maddelerle birlikte alındığında emilim oranı % 50'nin altına düşer. Ağızdan uygulama sonrası et yiyen hayvanlarda 2-4 saat, diğerlerinde 2-8 saat sonra en yüksek kan yoğunluğuna ulaşır. Etkili kan yoğunluğunu 6 saat süre ile korur. Bir gün içerisinde en düşük seviyeye iner. Bundan dolayı sağaltımda doz günde 2 ya da 4'e bölünerek uygulanmalıdır (Kaya, 2007).

1.1.3.2. Dağılım

Tüm vücut kesimlerine dağıldığından dağılım hacmi (Vd) büyüktür. Ancak beyin - omurilik sıvısına kolay geçemeyip, bu kesimlerde yoğunluğu düşüktür. Dağılım hacmi sığırlarda 0.8-1 L/kg, atlarda 1-1.4 L/g, küçük hayvanlarda ise 2 L/kg dolayındadır (Chong ve ark., 2002; Kaya, 2007).

1.1.3.3. Doku ve Organlara Nüfuz Etme

Oksitetrasiklin, sistemik olarak uygulandığında hayvan dokularında hücreler arası sıvıya hızlı bir şekilde geçer. Ayrıca kan - beyin bariyeri ve plasentayı da geçme özelliğine sahiptir (Achenbach, 2000). Karaciğer, böbrek, dalak ve akciğer gibi iç organlarda; kemiklerin büyüme kısımlarında birikir. Göz, eklem sıvısı süt ve yumurtaya geçer (Kaya, 2007).

1.1.3.4. Biyotransformasyon (BT)

Oksitetrasiklin karaciğerde metabolize edildikten sonra en fazla tetrasikline dönüştürülerek, büyük oranda safra ve idrarla vücuttan uzaklaştırılır (Kaya, 2007; Ebadi, 2008).

1.1.3.5. Yarı Ömür

İnsanlarda oksitetrasiklinin yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 9,2 saat olarak ölçülmüştür (Agwuh ve MacGowan, 2006). Bu değer 5-7 haftalık buzağılarda 10 saat, sığırlarda 4,1 saat olarak bildirilmiştir (Reiche, 1983). Oksitetrasiklin ağızdan uygulama sonrası atlarda $t_{1/2}$ değeri 10,5 saat, koyun ve keçide 3,6 saat, kedi ve köpekte 4-6 saat arası belirtilmiştir. Uzun etkili formülasyonlarının sığırlarda $t_{1/2}$ değeri 36,9 saat olarak tespit edilmiştir (Kaya, 2007).

1.1.3.6. Atılma

Oksitetrasiklin böbreklerden glomerular süzülme ile vücuttan atılır. Ancak dokulara fazla oranda dağıldığında ve karaciğer-bağırsak dolanımına girmesi durumunda vücutta uzun süre kalır (Baggot, 2001). Sığırlarda % 85-76 oranında böbrekler aracılığı ile atılımı gerçekleştirilir. Çok az miktarda (% 2) da safra ile çıkarılır (IPCS, 2015).

1.1.4. Yan Etkileri

Gevişen hayvanlarda rumen mikroflorası üzerine olumsuz etkisi dolayısı ile ağız yolu ile kullanılmaz. Aynı durum atlarda bağırsak florası için geçerlidir. Kas içi uygulama şişme ile sonuçlanır. Hızlı damar içi enjeksiyon kalp damar bozuklukları ve koma ile sonuçlanabilir. Gebelerde ve genç hayvanlarda kullanımı diş ve kemiklerde renk bozukluğu ve iskelet sisteminde gelişme geriliğine neden olur (Michalova ve ark., 2004).

1.1.5. Farmakodinami

1.1.5.1. Etki Şekli

Basit difüzyon ve aktif taşıma ile bakteri hücrelerine giren oksitetrasiklin ve diğer tetrasiklin antibiyotikler dönüşümlü olarak bakteri ribozomunun 30S alt birimine bağlanır. Bunun neticesinde aminoasidi bağlamış olan tRNA (aminasil-tRNA) ribozoma bağlanmaz ve protein sentezi engellenerek bakterinin üremesi ve gelişmesi yavaşlar (bakteriyostatik etki). Bunun yanı sıra hücre zarının yapısını değiştirip, nükleotit ve diğer bakteriyel yapıların hücreden dışarıya çıkmasını engelleyip baskılayıcı etki gösterir (Taşova, 2010).

1.1.5.2. Etkili Plazma Yoğunluğu

Oksitetrasiklin bakteriyostatik etkili bir ilaç olduğu için tedavide etkili kan yoğunluğunun altına düşülmemesi önem taşır. Etkili kan yoğunluğu 0,5-1 µg/kg arasındadır. Bu amaçla normal formülasyonları tekrar eden dozlar halinde uygulanarak bu seviyeye ulaşılsa da, klinik olarak pratik olmadığı için uzun etkili formülasyonları geliştirilmiştir (Kaya 2007; Kaya ve ark., 2001).

1.1.5.3. Etkisi ve Etki Spektrumu ile Kullanım Alanları

Oksitetrasiklin ve diğer tetrasiklin antibiyotikler veteriner hekimlikte sindirim sistemi, solunum sistemi, deri, iskelet ve kas sistemi, üreme ve boşaltım sisteminin bakteriyel hastalıkları ile sepsis tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Michalova ve ark., 2004). Oksitetrasiklin gram pozitif bakterilere daha fazla olmak üzere gram negatif bakteriler, riketsiya, mikoplazma, spiroket ve aktinomiset gibi mikroorganizmalara etkiyen geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (Özdemir, 2003). Oksitetrasiklinin *Cor. equi*, *Strep. zooepidemicus* ve *Actinobacillus* enfeksiyonlarının tedavisinde oldukça etkin, *Staph.aureus*, *E.coli* ve *Salmonella* türleri için orta derecede etkili; *Ps.aeruginosa* enfeksiyonlarında ise yetersizdir (Koç, 2009). Oksitetrasiklinin keçi hastalıklarının sağaltımında kullanımı Çizelge 1.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.1. Oksitetrasiklinin keçi hastalıklarının sağaltımında kullanımı (Yarsan ve ark., 2014).

Sistem ve Uygulama Alanı	Hastalık	Etken
Solunum sistemi	Bronkopnömoni	Pasteurella spp Mycoplasma spp Corynebacterium spp
	Pleuropnömoni	<i>P.haemolitica</i>
Sindirim sistemi	Terminal ileitis	Campylobacter spp
	Rumen asidozu	Campylobacter spp
Böbrek ve İdrar Yolları	Leptospirosis	Leptospira spp
Üreme Sistemi	Retensiyosekundinarum	<i>E.coli</i> , <i>Fusobacterium</i> spp
	Puerperalsepsis (Lohusa humması)	<i>E.coli</i> , <i>Fusobacterium</i> spp
	Endometritispuerperalis, Abort	<i>C.fetus</i> Chlamidia spp Salmonella spp Coxiella spp <i>L.monocytogenes</i>
	Ameliyatlarda koruyucu tedavi	
	Mastitis	<i>P.haemolitica</i>
Merkezi Sinir Sistemi	Ensefalitis	<i>L.monocytogenes</i>
İskelet ve Kaslar	Artritis	<i>E.necroforum</i>
	Phlegmonadigitalis	<i>F.necroforum</i>
Deri	Ülseratifdermatoz	Çeşitli etkenler
	Eksudatif dermatit	<i>D.congolensis</i>
	Gazlı gangren	Clostridium spp
Göz	Enfeksiyözkeratokonjunktivitis	<i>M.conjunctivae</i>
	Folikülerkonjunktivitis	<i>C.psittaci</i>
Kan	Septisemi	<i>L.monocytogenes</i> <i>P.haemolitica</i> <i>E.coli</i>

1.1.6. Farmasötik Şekiller

Oksitetrasiklin ülkemizde saf baz, dihidrat ve hidroklorür tuzu halinde enjeksiyonluk ve ağızdan kullanıma uygun çözelti, ağızdan kullanıma uygun çözelti tozu, ilaçlı yem katkı maddesi, deri için haricen kullanıma uygun sprey, merhem, uterus içi kullanıma uygun tablet formülasyonlarında 114 adet hazır müstahzar olarak ruhsatlandırılarak, satışa sunulmuştur (GTHB, 2015).

1.1.7. Sağaltım Dozu

Oksitetrasiklin kas içi ve damar içi yolla at, köpek, kedi, sığır, koyun ve keçiye 2-10 mg/kg günlük dozda uygulanır. Sığır, koyun ve keçiye uzun etkili müstahzarları 20 mg/kg 2-4 gün arayla veya 30 mg/kg 6'şar günlük aralıklarla uygulanır. Buzağılara ağız yolu ile 10-30 mg/kg günlük, köpeklere ağızda 25 mg/kg günde iki kez verilir. Kanatlı içme suyuna 7-27 g/100 litre oranında eklenerek uygulanır (Bishop, 2005).

1.1.8. Mikroorganizma Direnci

Tetrasiklinlere karşı direnç keşfedilmelerinden hemen sonra meydana gelmiş olup, ilk direnç geliştiren bakteri *Shigella dysenteriae*'dir. Direnç mekanizmaları arasında antibiyotiğin etkin taşıma ile dışarı atılması, bakteriyel ribozomun antibiyotiğin etkisine karşı korunması, antibiyotiğin enzimatik yolla parçalanması sayılabilir. Ayrıca ribozomal RNA (rRNA) mutasyonu, çoklu ilaç taşıma sistemleri veya geçirgen bariyerlerin çeşitli bakterilere karşı direnç mekanizmalarına olduğu gibi tetrasiklin direncine de aracılık etmesi direnç mekanizmalarına eklenebilir. Bakterilerde oksitetrasiklin direncine aracılık eden üç, tüm tetrasiklinlerin direncine aracılık edenler için ise 33 farklı gen tespit edilmiştir (Michalova ve ark., 2004). Oksitetrasikline karşı gelişen direnç diğer grup yeleri olan tetrasiklin, klortetrasiklin ve doksisisikline karşı da gelişir (apraz direnç). Tetrasiklinlere karşı dirençli gram negatif bakteriler benzer şekilde etki gösteren kloramfenikole de direnç gösterebilmektedir (Yarsan, 2012).

1.1.9. Uzun Etkili (Long Acting, LA) Formülasyonlar

Uzun etkili formülasyonlar hayvanlarda tedavi yada kontrol amacı ile 3-4 gün arası sistemik olarak kullanıldığında yeterli ve kontrollü antibiyotik seviyesi sağlar (Kikivi ve ark., 2001). Bu formülasyonlar akut hastalıkların yanı sıra kronik hastalıkların tedavisinde de kullanılır (Hassan ve ark., 2008). Oksitetrasiklinin LA

formülasyonlarını elde etmek için bileşimine kalsiyum ve magnezyum bileşikleri, 2-pirrolidon, polivinil pirrolidon, polietilen glikol, 2-piperidon gibi maddeler katılır. Formülasyondaki bu maddeler antibiyotiğin emilimini ve dolayısı ile atılımını yavaşlatarak etki süresini uzatırlar (Özdemir, 2003).

1.1.10. Kalıntı

Oksitetrasiklinin bağırsak mikroflorası için insanlarda kabul edilebilir günlük alım (KGA) değeri 0-0.003 mg/kg canlı ağırlık olarak tespit edilmiştir. Bir insan için herhangi bir etkinin görülmediği değer (None Observed Effect Level) 2 mg/kg birey/gün olarak belirlenmiştir (IPCS, 1998).

Oksitetrasiklinin normal formülasyonlarının ilaç kalıntı arınma süresi (İKAS) tedavi süresince ve son ilaç uygulamasından sonra 22 gün, LA formülasyonlar için ise 28 gündür. Bu süreler geçmeden sığır, koyun ve keçiler kesime gönderilmemelidir. Normal formülasyonları için tedavi süresince ve son ilaç uygulamasından sonra 8 gün (16 sağım) LA formülasyonları için ise 12 gün (24 sağım) süreyle elde edilen inek, koyun ve keçi sütü tüketime sunulmamalıdır. Sütteki ilaç kalıntı arınma süresinin uzun olması nedeniyle; insan tüketimi için süt elde edilen sığır, koyun ve keçilere uygulanması tavsiye edilmez (Vilsan, 2015).

Çizelge 1.2. Oksitetrasiklinin gıda üretilen hayvanlarda maksimum kalıntı limit (MRL)'leri (GTHB, 2012).

Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	MRL (µg/kg)	Hedef Organ
Oksitetrasiklin ve 4-epimerleri toplamı	Gıda üretilen / üreten bütün türler	100	Kas
		300	Karaciğer
		600	Böbrek
		100	Süt
		200	Yumurta

Bu çalışmanın amacı Kilis keçilerinde geleneksel ve uzun etkili oksitetrasiklin müstahzarlarının kas içi ve damar içi yolla uygulanmasından sonra farmakokinetik parametrelerin incelenmesidir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Kullanılan İlaç Müstahzarları

2.1.1.1. Primavilin

Mililitresinde 0,1 g oksitetrasiklin baza eşit oranda oksitetrasiklin hidroklorür tuzu vardır. Kahverengi 50 ve 100 mL'lik şişelerde satışı sunulmuştur (Vilsan, 2015).

2.1.1.2. Primavilin LA

Mililitresinde 0,2 g oksitetrasiklin baza eşit ölçüde oksitetrasiklin dihidrat tuzu içermektedir. Kahverengi 50, 100 ve 250 mL şişelerde satılmaktadır (Vilsan, 2015).

2.1.2. Kullanılan Cihazlar

- **HPLC cihazı:** Thermo Finnigan Surveyor HPLC Sistemi
- **Vorteks:** Heidolph Reaxcontrol
- **Ultrasonik banyo:** SonorexBondelin
- **Santrifüj:** Hettich U320R
- **Hassas terazi:** Mettler-Toledo AG204
- **Saf Su Sistemi:** Millipore Milli-Q Plus - Ultra Pure Water System

2.1.3. Kullanılan Malzemeler

- **EDTA'lı kan tüpü:** 3 ml, 5,4 mg (BD Vacutainer, Cat No: 368857)
- **Mezür:** 100, 250 ml, 500 ml dereceli mezür
- **Otomatik pipet:** 10-100 µl, 20-250 µl, 100-1000 µl ve 500-5000 µl (Eppendorf)
- **Vida kapaklı şişe:** 2 ml Agillent (PartNumber: 5182-0554)
- **Polipropilen santrifüj tüpü:** 15 ml (İsolab)
- Spatül
- Mobil faz süzme aparatı, 0,45 µM filtre kâğıdı ve pompa
- 100 ml'lik şilifli kapaklı balon joje
- Mobil faz şişeleri (Schott)

2.1.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- **Oksitetrasiklin hidroklorür standardı:** Dr Ehrenstorfer Lot: 10708
- **Çinko klorür:** Merck Lot: I596130
- **Sodyum sülfat:** Merck Lot: A0252449
- **Asetonitril:** Merck Lot: I596130
- **Amonyak:** % 32 Merck Lot: B0769826
- **Hidroklorik asit :** % 37 Merck Lot: Z246818
- **Metanol:** Merck Lot: I600607
- **Okzalik asit dihidrat:** Merck Katalog: 1004950100 Cas: 6153-56-6
- **Deiyonize su**

2.1.5. Hayvan Materyali

Araştırmada deneme hayvanı olarak 12-13 aylık, ağırlıkları 20-40 kg arasında değişen erkek, parazit yükü olmayan sağlıklı toplam 21 adet keçi kullanıldı. Kilis köylerindeki aile işletmelerinden temin edilen sağlıklı keçiler, çalışmaya başlamadan önce bir hafta süreyle ortama alışmaları sağlandı. Hayvanlara su ad libitum olarak verildi. Yem (antibiyotik katkısı içermeyen kuru ot, mercimek samanı ve arpa) ihtiyaçları ise günde iki defa olmak üzere karşılandı. Hayvanları birbirinden ayırt

etmek için her bir hayvan sprey boya kullanılarak numaralandırıldı. Her grupta 7 hayvan gelecek şekilde 3 grup oluşturularak farmakokinetik çalışmada kullanıldı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Etik

Çalışmanın etik kurulu ilkelerine uygunluğu, Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Adana Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü Yerel Etik Kurulu Başkanlığının 22.05.2014 tarih ve 29 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

2.2.2. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deney Protokolü

Denemeye alınan hayvanlar her grupta 7 hayvan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Hayvanların canlı ağırlıkları ve gruplara ayrılması Çizelge 2.1’de gösterildi.

Grup 1’deki hayvanlara 100 mg/mL yoğunluğunda oksitetrasiklin içeren Primavilin Enjektabl Solüsyon (Vilsan, Türkiye) 20 mg/kg dozda *Vena jugularis*’ten Dİ yolla uygulanmıştır. Kullanılan ilacın imal tarihi/seri no: 03.2014 1/04, son kullanma tarihi: 02-2016, Ruhsat tarih ve no:01.08.2001-10/958’dir.

Grup 2’deki hayvanlara 100 mg/mL yoğunluğunda oksitetrasiklin içeren Primavilin Enjektabl Solüsyon (Vilsan, Türkiye) 20 mg/kg oksitetrasiklin dozunda *Musculus semitendinosus*’tan kas içi yolla uygulanmıştır. Kullanılan ilacın imal tarihi/seri no: 03.2014 1/04, son kullanma tarihi: 02-2016, Ruhsat tarih ve no:01.08.2001-10/958’dir.

Grup 3’deki hayvanlara 200 mg/mL yoğunluğunda oksitetrasiklin içeren depo etkili enjektabl solüsyon olan Primavlin LA (Vilsan Türkiye), 20 mg/kg oksitetrasiklin dozunda *Musculus semitendinosus*’tan kas içi yolla uygulandı. Kullanılan ilacın imal

tarihi/seri no: 01.2014 1/02, son kullanma tarihi: 12-2015, Ruhsat tarih ve no:12.03.1997-8/803'tür.

Çizelge 2.1. Hayvan canlı ağırlıkları ve gruplandırılması.

1. Grup		2. Grup		3. Grup	
No	Ağırlık (kg)	No	Ağırlık (kg)	No	Ağırlık (kg)
1	39	1	26	1	40
2	32	2	25	2	31
3	26	3	25	3	34
4	31	4	23	4	31
5	30	5	23	5	26
6	24	6	22	6	22
7	25	7	21	7	24
ORT: 29,57		ORT: 23,57		ORT: 29,71	

2.2.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Analize Hazırlanması

İlacın verilmesini takiben Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'teki hayvanlardan Ca EDTA'lı tüplere 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72 ve 96 saatlerde 5 mL kan alındı. Laboratuvara soğuk zincir altında nakledilmiştir. Tüpler aynı gün içerisinde, 5000 dev/dk'da 15 dakika santrifüj (Hettich U320R) edildikten sonra elde edilen plazmalar otomatik pipet ile üzerleri etiketli plastik tüplere (ependorf; Katologno: L111540, İtalya) aktarıldı. Örnekler üzerine hangi keçiden ve hangi zamanda alındığını belirten etiketler yapıştırılmış ve analizleri gerçekleştirilinceye kadar -18 °C'de derin dondurucuda saklandı.

Plazma örneklerinden oksitetrasiklin analizinde ve HPLC cihazına uygulanmasında Chamberlain (1995) bildirdiği yöntemden yararlanıldı.

2.2.3.1. Plazma Örneklerinden Oksitetrasiklinin Ekstraksiyonu

Analiz için ilk olarak plazma örneklerinden proteinsiz sulu çözeltiler elde edilmiş ve ardından organik çözücü ile ekstraksiyon gerçekleştirildi. Bu amaçla ilk olarak kullanılacak cam malzemeler su ve deterjanla yıkanıp, kurutulduktan sonra herhangi bir ilaç kalıntısı bulaşmasına karşı asetonla geçirilerek kullanıma hazır hale

getirildi. Bir santrifüj tüpüne 250 µL plazma örneği alınarak üzerine 0,25 mL çöktürme reaktifi (1 N çinko klorür çözeltisi (metanol ile hazırlanmış)) eklenmiş ve vorteks aracılığı ile 30 sn homojen hale getirildi. Homojenizasyon sonrası +4°C'de 4000 dev/dk'da 10 dk santrifüj edildi, daha sonra üst faz vialer alınarak HPLC sistemine enjekte edildi.

2.2.3.2. Ara Çözeltilerin Hazırlanması

- **1 N HCl çözeltisi:** % 37'lik HCl çözeltisinden 83,3 mL alındı ve deiyonize su ile 1 L'ye tamamlanmıştır.
- **0.1 N metanolik HCl çözeltisi:** 1 N HCl çözeltisinden 100 mL alındı ve metanol ile 1 L'ye tamamlanmıştır.
- **% 15 Metanol-Su çözeltisi:** 150 mL metanol alındı ve deiyonize su ile 1 L'ye tamamlandı.
- **1 N Çinko Klorür:** 1 N çinko klorür 1 L metanol ile çözdürüldü.

2.2.3.3. Mobil Fazın Hazırlanması

0,02 N Okzalik asit dihidrat çözeltisi deiyonize su ile 1 L hazırlandı. Ultrasonik banyoda 3 dk bekletilerek tam olarak çözünmesi sağlandı. Çözelti 0,45 nm'lik süzgeç kâğıdı ile süzüldü. Üzerine 0,6 mL %32'lik amonyak çözeltisi ilave edilmiştir. Hazırlanan çözeltilerden 800 mL alınıp, üzerine 200 mL asetonitril (ACN) eklendi. Çalkalanarak iyice karışması sağlandı. Ultrasonik banyoda 15 dk bekletilerek mobil faz hazır hale getirildi.

2.2.4. Oksitetrasiklin HCl Standart Solüsyonlarının Hazırlanması ve HPLC Cihazına Enjeksiyonu

HPLC-PDA cihazında kalibrasyon eğrilerinin çizdirilmesi için OTC-HCl (Potens %92.8) referans standardından 0.1 N metanolik-HCl ile stok standart

hazırlandı. Çalışma standartları % 15 metanol - % 85 su çözeltisi ile seyreltildi. Standartlar 0,0125, 0,025, 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8, 1,6, 3,2, 6,4, 12,8, 25 ve 50 µg/mL yoğunlukta hazırlandı. Tespit limiti (Limit of Detection, LOD) ve hesaplama limiti (Limit of Quantification, LOQ) hesaplanmıştır.

2.2.5. Geri Kazanım (Recovery) Oranının Belirlenmesi

Geri kazanım oranını belirlemek amacıyla 2 µg/mL yoğunluğunda standart solüsyon hazırlandı. Bu standart solüsyondan 25 µL alınarak oksitetrasiklin içermeyen 250 µL negatif plazma üzerine eklenerek ekstraksiyonu sonrası analiz edildi. Bu işlem 2 kez tekrarlandı.

Geri kazanım çalışmalarında HPLC cihaz şartları aşağıda belirtilmiştir:

2.2.5.1. Auto Sampler için Cihaz Şartları

- **Enjeksiyon hacmi:** 100 µL
- **Autosampler sıcaklığı:** 15-25 °C
- **Kolon sıcaklığı:** 15-25 °C
- **Kolon:** 150 mm x 4,6 mm x 5 µm (Phenomenex synergi Max RP)

2.2.5.2. Pompa için Cihaz Şartları

HPLC cihazı pompa şartları izokratik olarak ayarlanmış ve Çizelge 2.2'de gösterilmiştir.

- **Akış hızı:** 0,7 ml / dakika
- **Süre:** 12 dakika

Çizelge 2.2. HPLC Cihazı pompa şartları.

Zaman (dk)	Mobil faz (okzalikasıit+ACN) %	Akış hızı (mL/dk)
0.01	100	0.7
12	100	0.7

2.2.5.3. Dedektör için Cihaz Şartları

- **Dedektör:** Photo Diode Array (PDA) dedektör
- **Dalga boyu:** 371 nm

2.2.6. Farmakokinetik ve İstatiksel Analiz Bilgileri

Analiz işlemi tamamlandıktan sonra bireysel olarak plazma yoğunluk-zaman grafikleri çizilerek farmakokinetik yazılım programı (WinNonlin, 5.0, Pharsight, USA) yardımı ile farmakokinetik parametreler hesaplandı. Kas içi ilaç uygulanan gruplardaki her bir hayvan için farmakokinetik parametreler ‘damar dışı uygulama’ ve ‘bölmesiz model’ kullanılarak; damar içi ilaç uygulanan gruplardaki her bir hayvan için de farmakokinetik parametreler ‘damar içi uygulama’ ve ‘bölmesiz model’ kullanılarak analiz edildiler. Doruk plazma yoğunluğu (Y_{doruk}) ve doruk plazma yoğunluğuna ulaşma zamanı (T_{doruk}) her hayvan için konsantrasyon-zaman eğrisinden belirlendi. Plazma yoğunluk-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) ve ilk-moment eğrisi altında kalan alan (EMAA) yamuk metoduna göre, ortalama kalış süresi (OKS);

$$\text{OKS} = \text{EAA} / \text{EMAA}$$

Termal yarı-ömür ($T_{1/2\lambda z}$) ise aşağıdaki eşitliğe göre hesaplandı.

$$T_{1/2\lambda z} = - \ln(2) / \lambda z$$

Burada λz , plazma yoğunluk-zaman eğrisi terminal (logaritmik doğrusal) kısmının birinci derece oran sabitini temsil eder. Oksitetrasiklinin biyoyararlanımı da

kas içi yolla uygulama sonrası hesaplanan EAA ile damar içi yol sonrasında hesaplanan EAA değerinin oranlanması ile aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

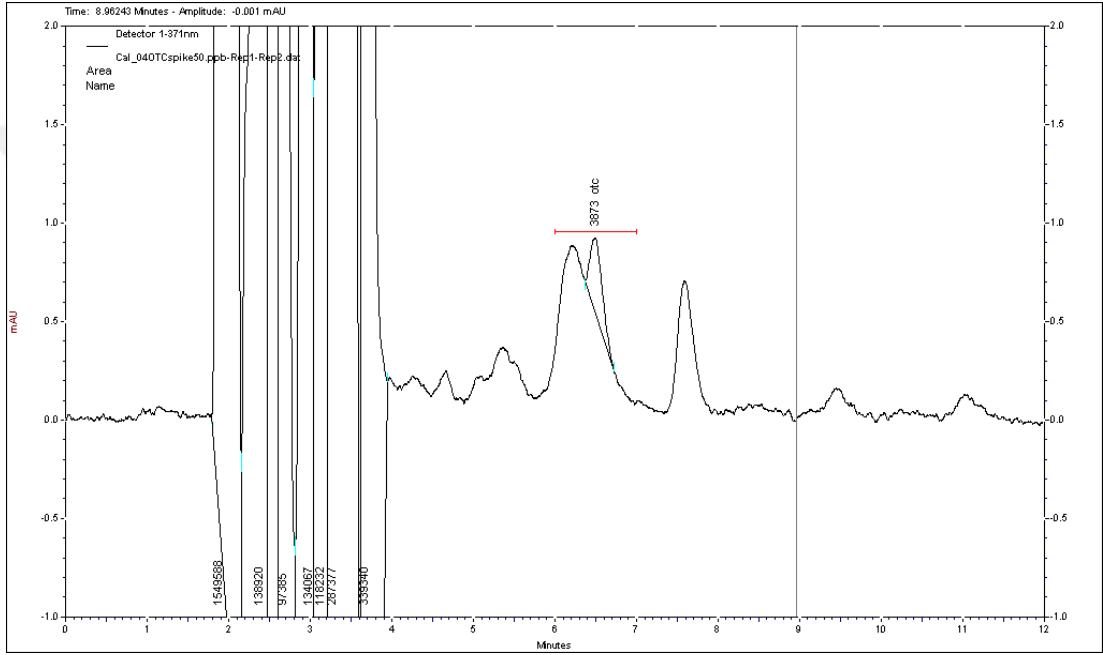
$$(\%) F = (EAA_{im}/EAA_{iv}) \times 100$$

Farmakokinetik parametreler ortalama (\pm standart sapma, SS) olarak gösterildi. Ortalama farmakokinetik parametreler istatistiksel olarak tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılarak Primavilin damar içi, Primavilin LA kas içi ve Primavilin kas içi gruplar arasındaki farklılıklar Duncan testi ile hesaplandı. Ortalama değerler $p < 0.05$ altında olduğunda istatistiksel olarak farklı kabul edildi.



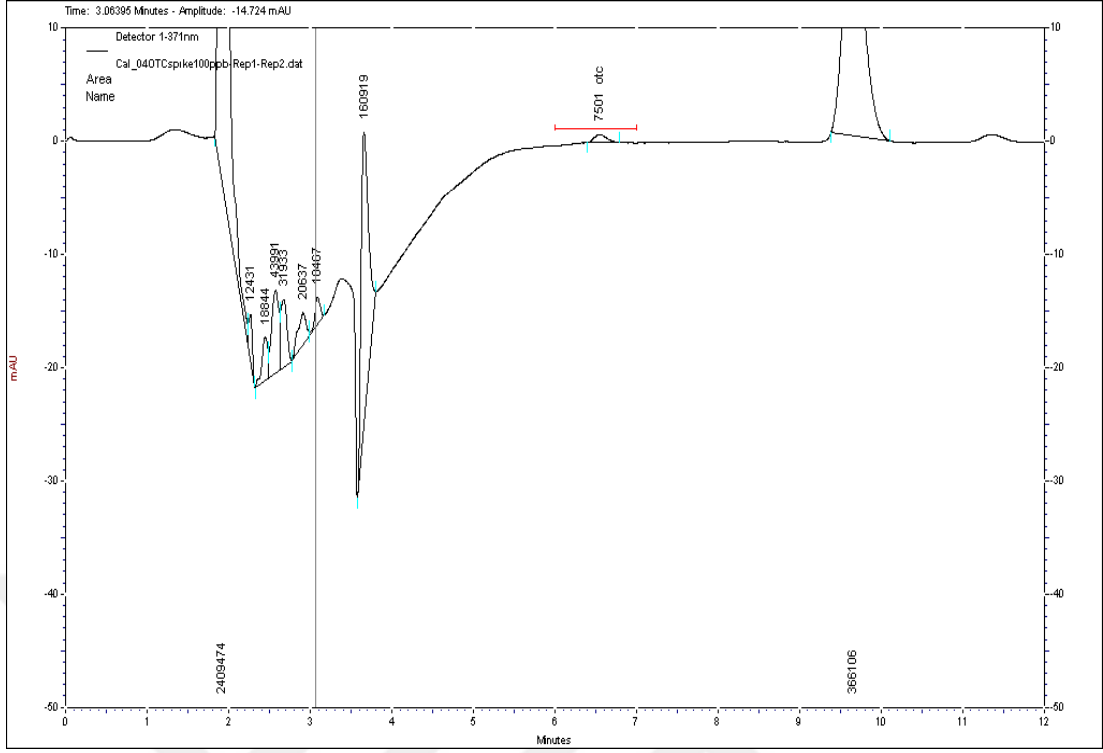
3. BULGULAR

Oksitetrasiklinin plazma yoğunluğunu hesaplamak için kalibrasyon eğrilerinin hazırlanmasında kullanılan 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8 µg/mL yoğunluğundaki standartların HPLC-PDA cihaz kromatogramları sırası ile Şekil 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 ve 3.5'te gösterilmiştir.

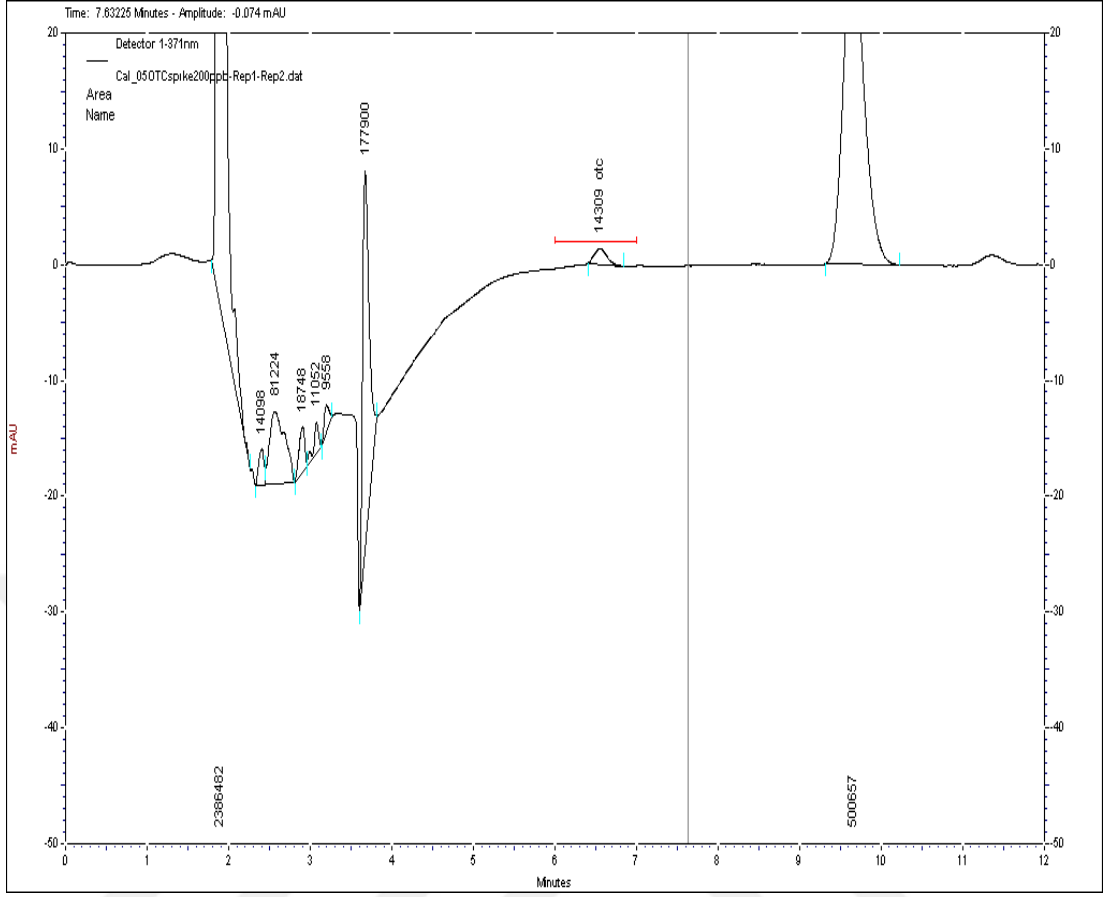


Şekil 3.1. Oksitetrasiklinin 0,05 µg/mL yoğunluğundaki standart kromatogramı.

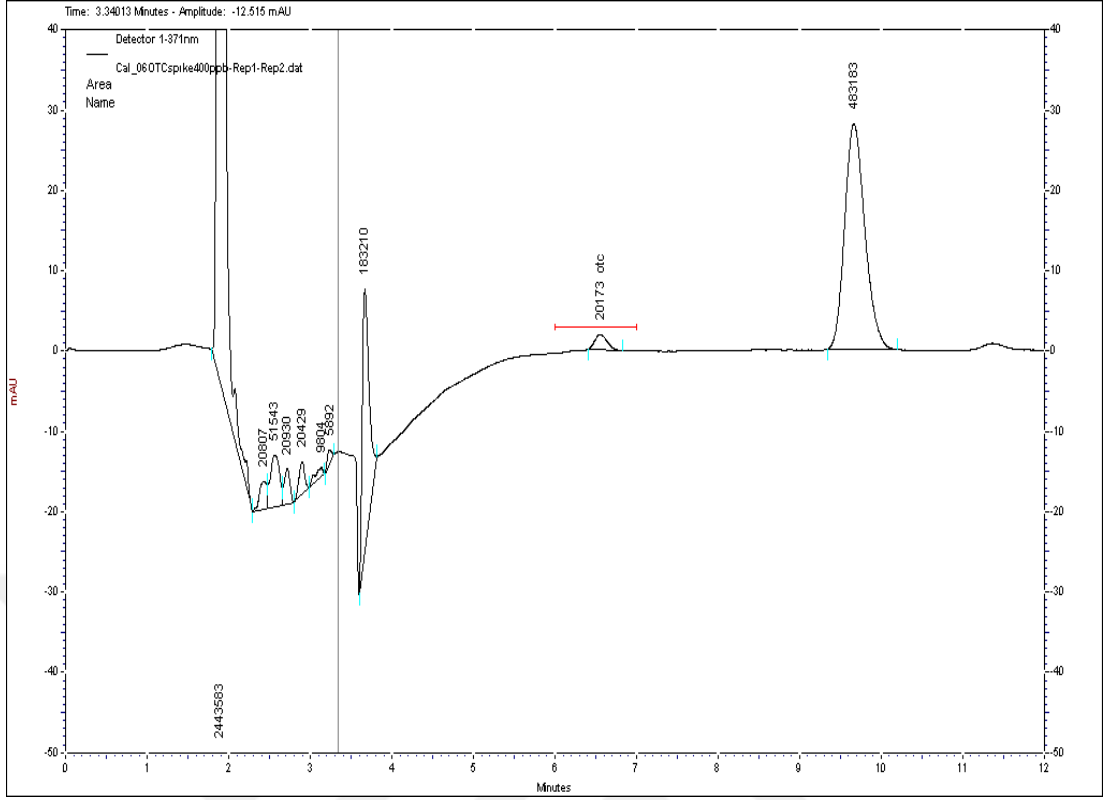
OTC için alıkonulma zamanı 6,4 dakika bulundu.



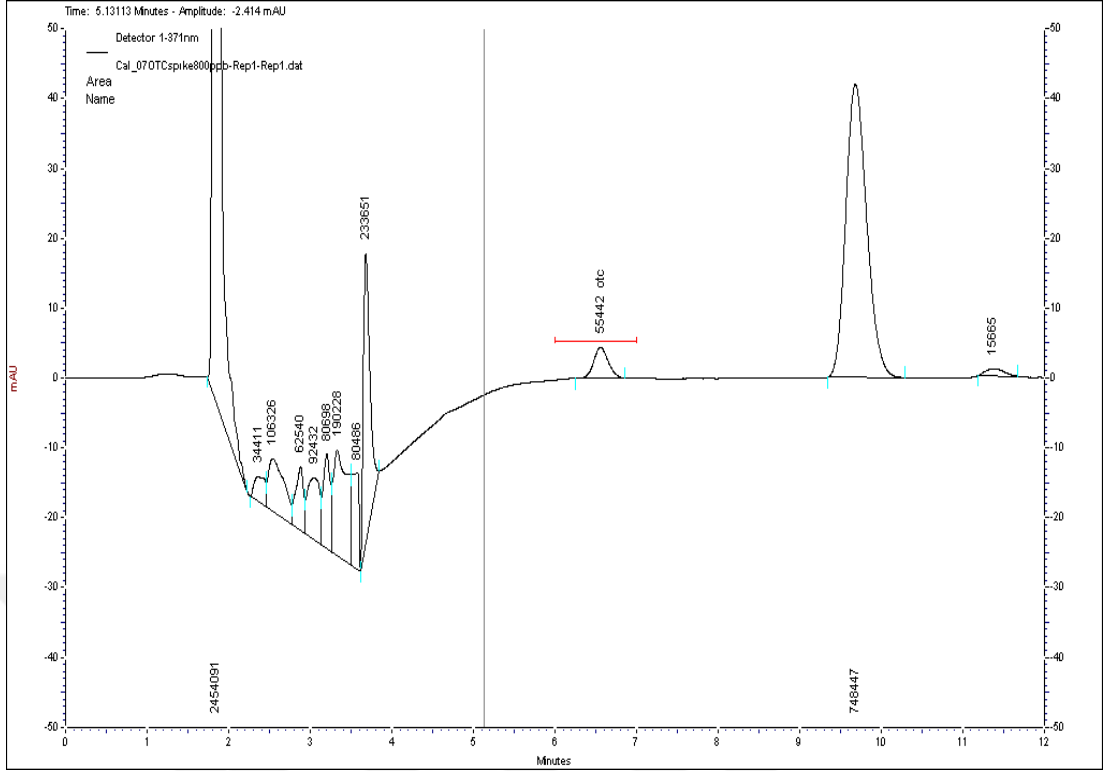
Şekil 3.2. Oksitetrasiklinin 0,1 µg/mL yoğunluğundaki standart kromatogramı.



Şekil 3.3. Oksitetrasiklinin 0,2 µg/mL yoğunluğundaki standart kromatogramı.



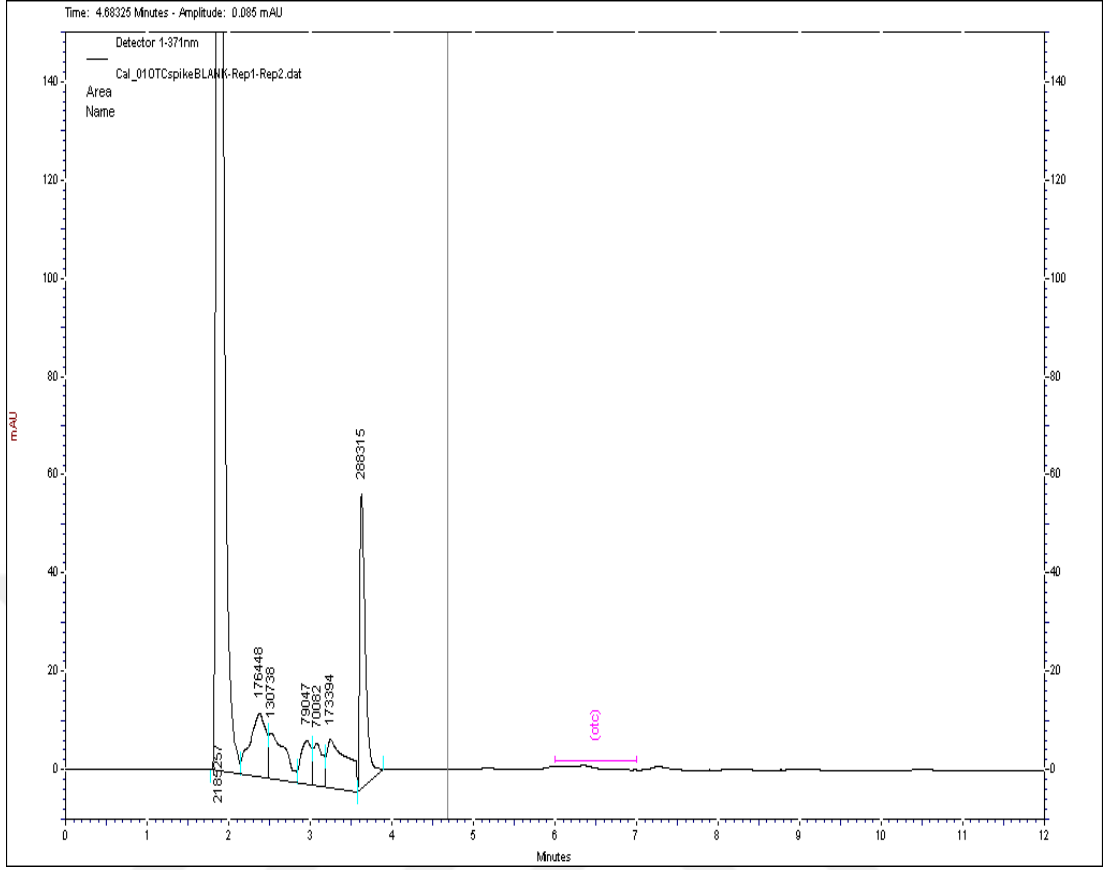
Şekil 3.4. Oksitetrasiklinin 0,4 µg/mL yoğunluğundaki standart kromatogramı.



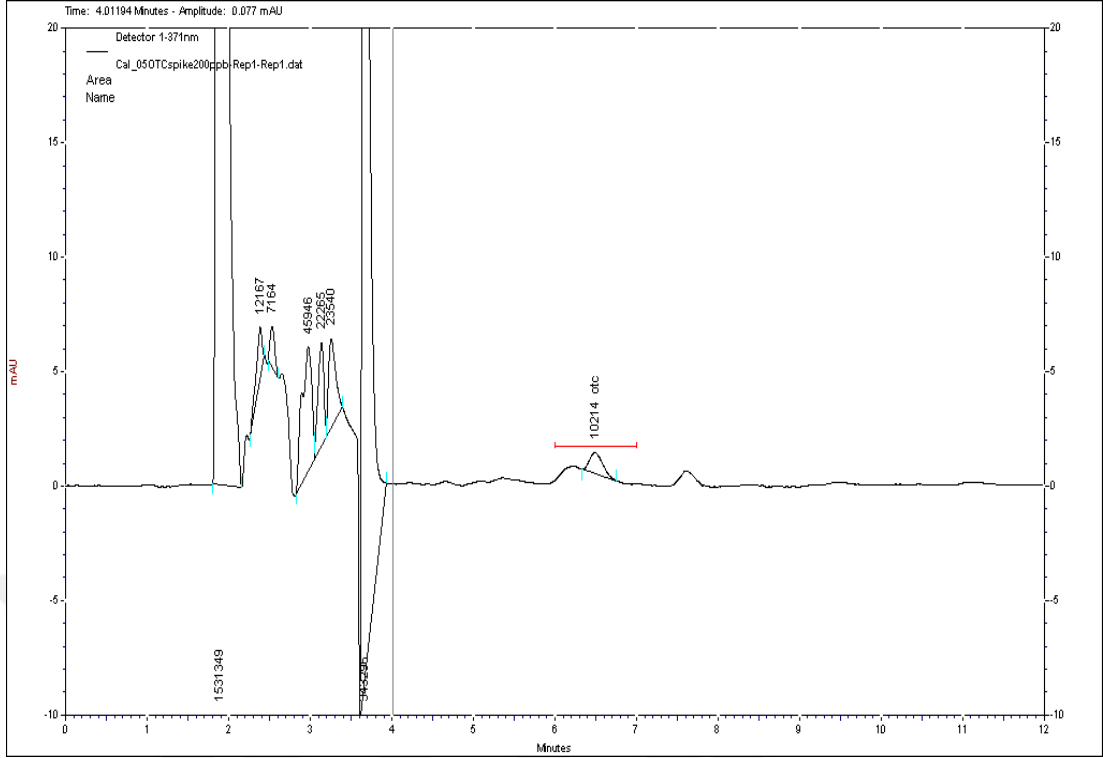
Şekil 3.5. Oksitetrasiklinin 0,8 µg/mL yoğunluğundaki standart kromatogramı.

Tespit limiti (limit of detection, LOD) 0,0125 µg/mL ve hesaplama limiti (limit of quantification, LOQ) 0,025 µg/mL olarak ölçüldü.

Oksitetrasiklinin plazmada miktarının hesaplanması amacı ile deneysel olarak geri alım değerinin hesaplamasında kullanılan negatif plazma örneğinin kromatogramı Şekil 3.6'da, 0,2 µg/mL yoğunluğunda oksitetrasiklin standardı eklenmiş plazma örneğinin kromatogramı Şekil 3.7'de gösterilmiştir.



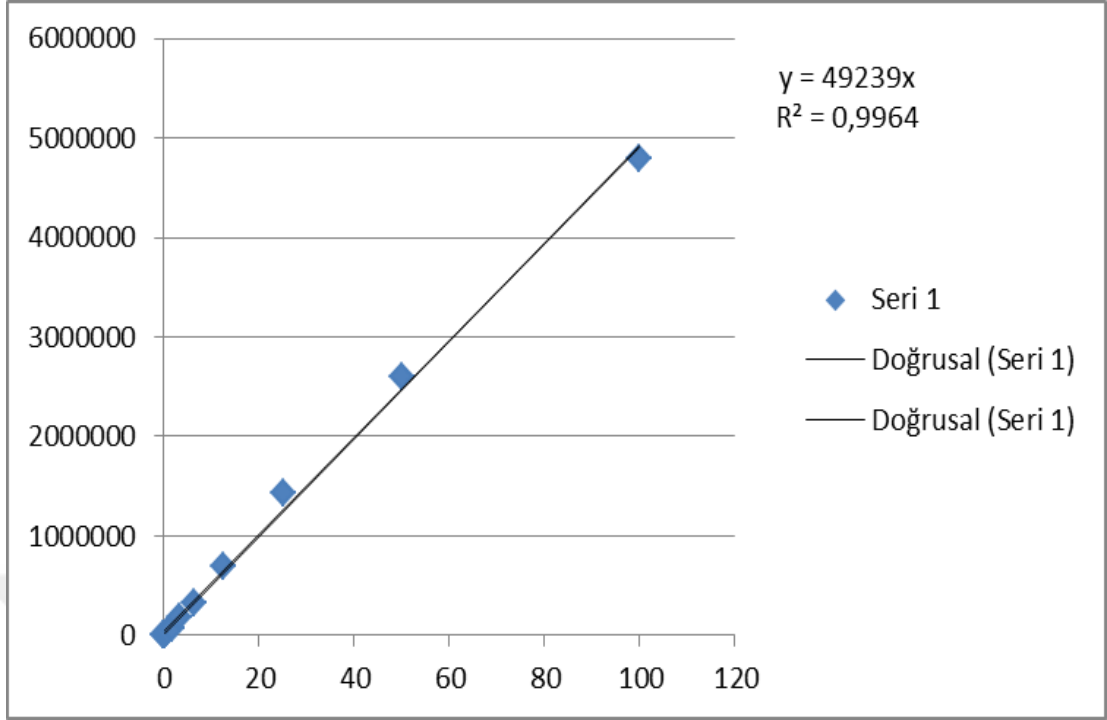
Şekil 3.6. Negatif plazma örneği kromatogramı.



Şekil 3.7. Oksitetrasiklin standardı (0,2 µg/mL) eklenmiş plazma örneği kromatogramı.

Analizler sonucu geri kazanım oranı ortalama % 91,12 olarak belirlenmiştir.

Oksitetrasiklinin 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4, 12.8, 25 ve 50 µg/mL yoğunlukta standartları ile çizdirilen kalibrasyon eğrisi, eğrinin korelasyon katsayısı (r^2) ve plazma örneklerinden oksitetrasiklin yoğunluklarının hesaplanmasında kullanılan formül ($y=49239x$) Şekil 3.8’de gösterilmiştir.



Şekil 3.8. Oksitetrasiklin standart yoğunluklarından çizilen kalibrasyon eğrisi

Yapılan çalışmaya göre Primavilin'in damar içi ve kas içi ve Primavilin LA'nın kas içi 20 mg/kg dozunda keçilere verilmesinden sonra elde edilen kinetik parametrelerin karşılaştırılması Çizelge 3.1'de gösterildi.

Çizelge 3.1. Primavilin ve Primavilin LA'nın keçilerde kinetik parametrelerinin karşılaştırılması (20 mg/kg dozda).

Kinetik Parametreler	Primavilin Damar içi	Primavilin LA Kas içi	Primavilin Kas içi
$T_{1/2\lambda z}$ (s)	10,84 ± 3,20 ^a (7,75 - 17,36)	27,96 ± 11,66 ^b (20,76 - 54,09)	10,47 ± 1,30 ^a (8,36 - 12,33)
T_{doruk} (s)	-	0,60±0,28 ^b (0,25-1)	0,46±0,09 ^a (0,25-0,50)
Y_{doruk} (µg/ml)	-	8,72±2,47 (5,99-13,11)	13,57±5,83 (5,93-21,01)
T_{son} (s)	58,28±4,53 ^b (48-60)	89,14±11,71 ^a (96-72)	70,29±4,54 ^c (60-72)
Y_{son} (µg/ml)	0,04±0,16 ^a (0,2-0,7)	0,23±0,08 ^b (0,14-0,34)	0,04±0,12 ^a (0,03-0,06)
AUClast (µg.s/ml)	115,37±29,22 ^b (65,17-154,99)	87,35±10,91 ^a (68,81-99,73)	80,21±12,71 ^a (64,19-97,31)
AUCINF_obs (µg.s/ml)	115,98±29,12 ^b (65,94-155,24)	96,44±9,49 ^a (84,04-108,74)	80,86±12,76 ^a (64,55-98,17)
AUMClast			

	514,41±185,70 ^a (245,83-723,98)	2238,24±334,87 ^c (1856,45-2724,56)	1070,53±167,03 ^b (803,36-1270,31)
AUMCINF_obs	560,34±186,42 ^a (311,87-777,82)	3447,33±663,57 ^c (2773,29-4708,75)	1126,26±177,65 ^b (834,15-1344,90)
OKS_{son} (s)	4,37±0,89 ^a (3,10-5,79)	25,66±2,35 ^c (21,94-28,40)	13,41±1,53 ^b (11,09-15,78)
MRTINF_obs (s)	4,79±0,95 ^a (3,33-6,18)	36,10±8,71 ^c (29,66-55,27)	14,00±1,66 ^b (11,42-16,27)
CO	85,97 ± 19,54 (52,40-112,76)	-	-
Vz_F_obs	-	8,61 ± 4,40 (6,17-18,30)	3,82 ± 0,82 (2,76 - 4,8)
Cl_F_obs	-	0,20 ± 0,02 (0,19 - 0,23)	0,25 ± 0,03 (0,20 - 0,30)
Vz_obs	3,06 ± 2,03 (1,52 - 7,60)	-	-
Cl_obs	0,18 ± 0,05 (0,13 - 0,30)	-	-
Vss_obs	0,88 ± 0,29 (0,56 - 1,43)	-	-
F (%)	-	%83,15	%69,71

Değerler ortalama ± standart sapmayı ifade eder. (a,b,c) aynı satırda gruplar arasındaki farklılıkları gösterir, $p<0.05$.

Primavilin LA (kas içi) ile Primavilin'i (kas içi ve damar içi) keçilere 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben kinetik parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılıklar ($p<0,005$) görüldü (Çizelge 3.1).

Grup 2'deki keçilerde Primavilin LA'nın yarılanma ömrü ($T_{1/2}$: $27,96 \pm 11,66$ saat) diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha uzundur ($P<0.05$). Yarılanma ömrü bakımından Primavilin damar içi ($10,84 \pm 3,20$ saat) ve kas içi ($10,47 \pm 1,30$ saat) uygulamalarında istatistiki açıdan herhangi önemli bir fark gözlenmedi (Çizelge 3.1).

Primavilin kas içi ($13,57 \pm 5,83$ µg/ml) ve Primavilin LA kas içi ($8,72 \pm 2,47$ µg/ml) verilen keçilerde doruk plazma yoğunluklarında (Y_{doruk}) önemli bir fark olmamasına rağmen Primavilin damar içi uygulama diğer iki gruptan istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Çizelge 3.1).

Primavilin LA keçilerde kas içi (grup 2 T_{doruk}: 0,60 ± 0,28 saat) uygulamada diğer iki gruba göre (grup 1 T_{doruk}: 0,28 ± 0,09; grup 3 T_{doruk}: 0,46 ± 0,09 saat) T_{doruk} seviyesi istatistiki açıdan yüksek bulundu (p<0,05) (Çizelge 3.1).

İlacın plazmada en son belirlenebildiği zaman (T_{son}) grup 1'de 58,28 ± 4,53 saat, grup 2'de 89,14 ± 11,71 saat ve grup 3'te 70,29 ± 4,54 saattir. Tüm gruplar T_{son} parametresi bakımında birbirinden istatistiki olarak farklıdır (p<0,05). Primavilin LA kas içi uygulanan keçilerin kanında en uzun süre kalan Oksitetrasiklin uygulaması olmuştur (Çizelge 3.1).

Eğrinin altında kalan alan (EAA) Primavilin damar içi uygulanan grup 1 (115,98 ± 29,12 µg.s/ml) ile diğer iki grup (grup 2: 96,44 ± 9,49; grup 3: 80,86 ± 12,76) mukayese edildiğinde istatistiksel olarak daha büyük olduğu belirlendi (p<0,05) (Çizelge 3.1).

Keçilere 20 mg/kg dozda kas içi yolla uygulanan Primavilin LA'nın ve Primavilin'nin biyoyararlanımı sırasıyla %83,15 ve %69,71 olarak hesaplandı (Çizelge 3.1).

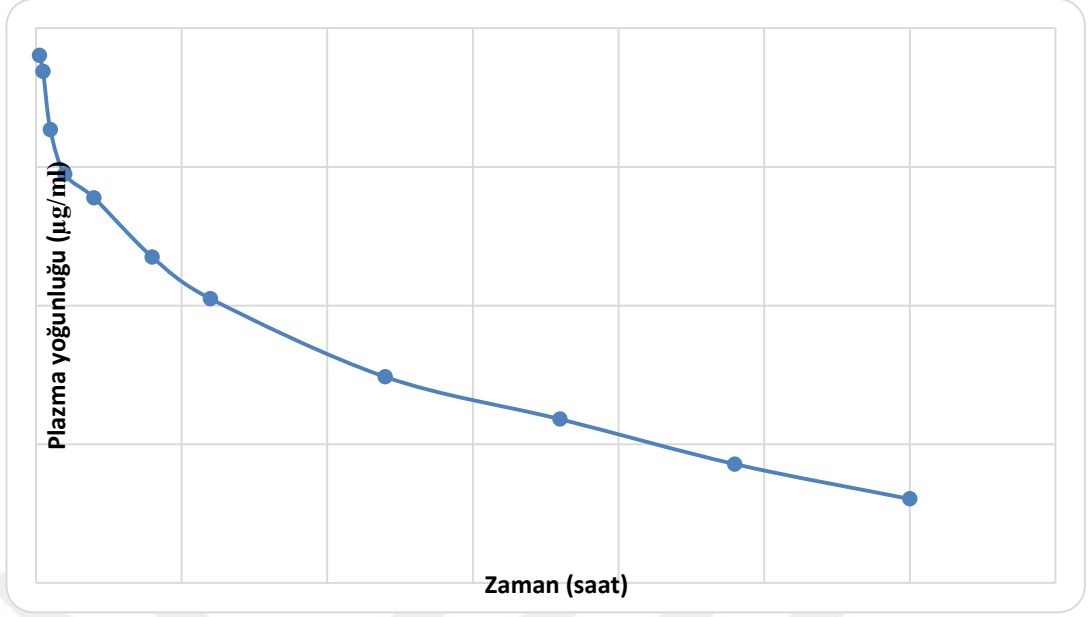
Analizler sonucunda Primavilin'nin keçilere damar içi yolla 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları Çizelge 3.2'de gösterildi.

Çizelge 3.2. Primavilin'nin Grup 1'deki keçilerde damar içi yolla 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunlukları.

Zaman (Saat)	1	2	3	4	5	6	7	Ortalama	Standart sapma
0,25	70,000	70,105	52,397	68,937	78,649	58,881	45,707	63,525	11,591
0,5	61,194	47,065	57,662	52,697	54,899	41,687	26,491	48,814	11,803
1	14,919	45,194	26,359	10,037	14,664	9,577	8,742	18,499	13,218
2	10,841	11,011	5,466	9,025	11,047	9,600	4,998	8,855	2,593
4	8,805	7,297	3,670	6,327	5,745	7,013	2,957	5,973	2,059
8	3,028	2,461	1,131	3,289	1,641	3,050	1,033	2,233	0,955
12	1,646		0,727	1,609	1,059	1,196	0,478	1,119	0,467
24	0,324	0,432	0,185	0,520	0,242	0,306	0,131	0,306	0,136
36	0,163	0,229	0,063	0,219	0,163	0,156	0,067	0,151	0,065
48	0,060	0,077	0,035	0,134	0,066	0,088	0,042	0,072	0,033
60	0,038	0,021		0,050	0,030	0,072	0,031	0,040	0,018
72								-	-
96								-	-

Primavilin'in damar içi uygulamasını takiben 0,25-96. saatlere kadar örnek alınmasına rağmen ilaç molekülü 0,25-60. saatler arasında tespit edilirken (Çizelge 3.2) kas içi uygulamayı takiben ilaç molekülü 0,25-72. saatler arasında tespit edildi (Çizelge 3.4). Primavilin LA kas içi uygulamasını takiben 0,25-96. saatler arasında tespit edildi (Çizelge 3.3). Keçi gruplarında bazı hayvanların plazmasında Primavilin damar içi uygulamasından sonra bir hayvanda 12. saatte, kas içi uygulamasından sonra da biri 12. saat diğeri 8. saatte ilaç tespit edilemedi. Ayrıca, Primavilin LA kas içi uygulanmasından sonra bir keçinin plazmasından 48. saatte yapılan ölçümde ilaç tespit edilemedi.

Primavilin'in keçilere damar içi yolla 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben doğrusal plazma yoğunluk-zaman eğrisi Grafik 3.1'de gösterildi.



Grafik 3.1. Primavilinin Grup 1'deki keçilere damar içi 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunluğu-zaman eğrisi.

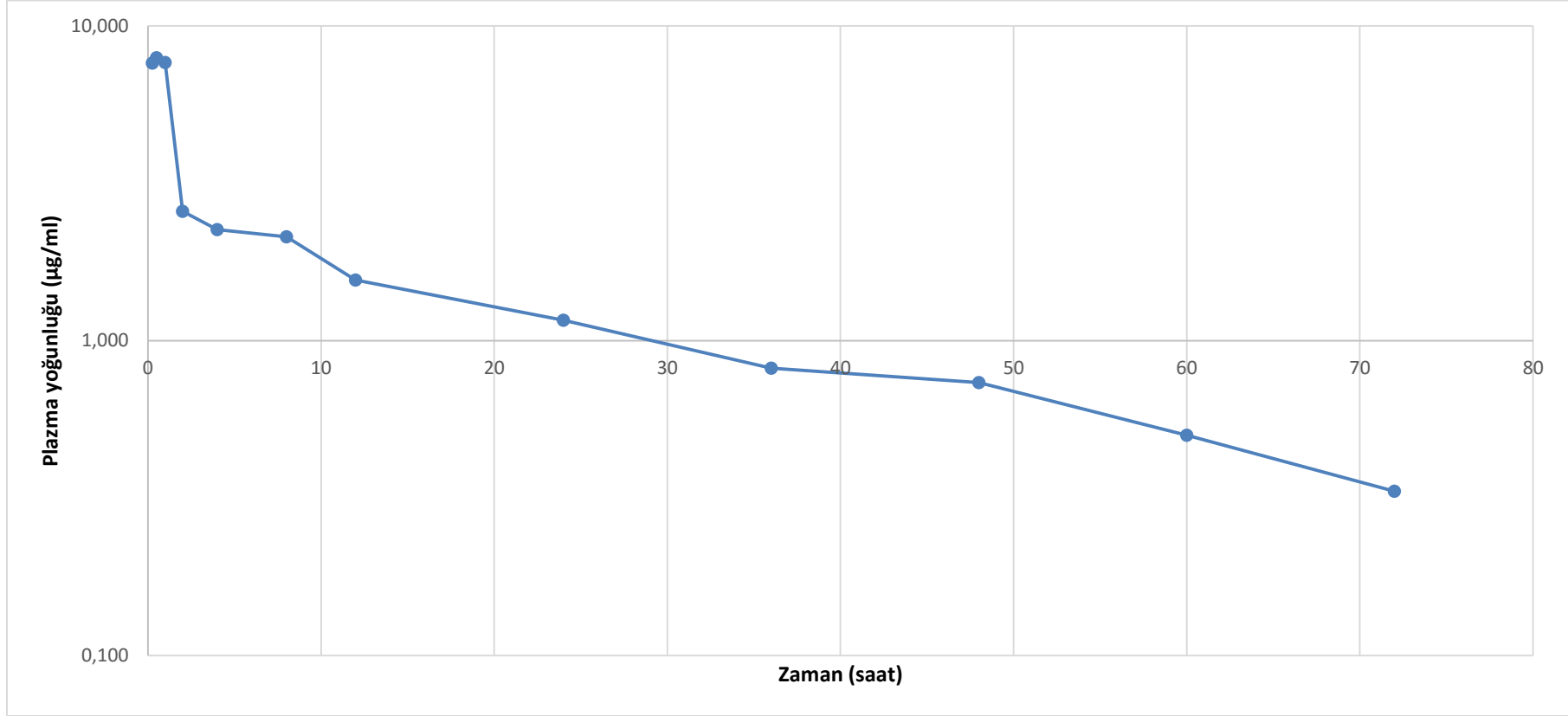
Analizler sonucunda Primavilin LA'nın keçilere kas içi yolla 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları Çizelge 3.3'de gösterildi.

Çizelge 3.3. Primavilin LA'nin Grup 2'deki keçilerde kas içi yolla 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunlukları (µg/ml).

Zaman (Saat)	1	2	3	4	5	6	7	Ortalama	Standart Sapma
0,25	4,633	7,197	12,523	10,840	6,510	5,820	5,800	7,618	2,924
0,5	7,879	7,974	13,111	9,079	4,761	5,893	6,692	7,913	2,704
1	5,019	7,942	11,050	8,995	8,563	5,991	5,996	7,651	2,110
2	2,655	2,820	1,864	2,894	2,494	2,079	3,227	2,576	0,475
4	2,429	2,449	1,716	2,430	2,205	1,901	2,627	2,251	0,330
8	2,151	2,431	1,397	2,173	2,365	1,438	3,010	2,138	0,568
12	1,819	2,187	0,688	1,672	1,873	0,965	1,699	1,558	0,533
24	1,303	1,124	0,561	1,128	1,447	1,362	1,215	1,163	0,291
36	0,829	0,776	0,512	0,722	1,161	0,810	0,917	0,818	0,197
48		0,748	0,506	0,608	0,789	0,854	0,908	0,735	0,152
60	0,672	0,570	0,486	0,464	0,387	0,442	0,487	0,501	0,093
72	0,333	0,335	0,341	0,288	0,357	0,260	0,416	0,333	0,050
96			0,210	0,149	0,272	0,144	0,176	0,190	0,053

Primavilin LA'nın keçilere kas içi yolla 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben doğrusal plazma yoğunluk-zaman eğrisi Grafik 3.2'de gösterildi.





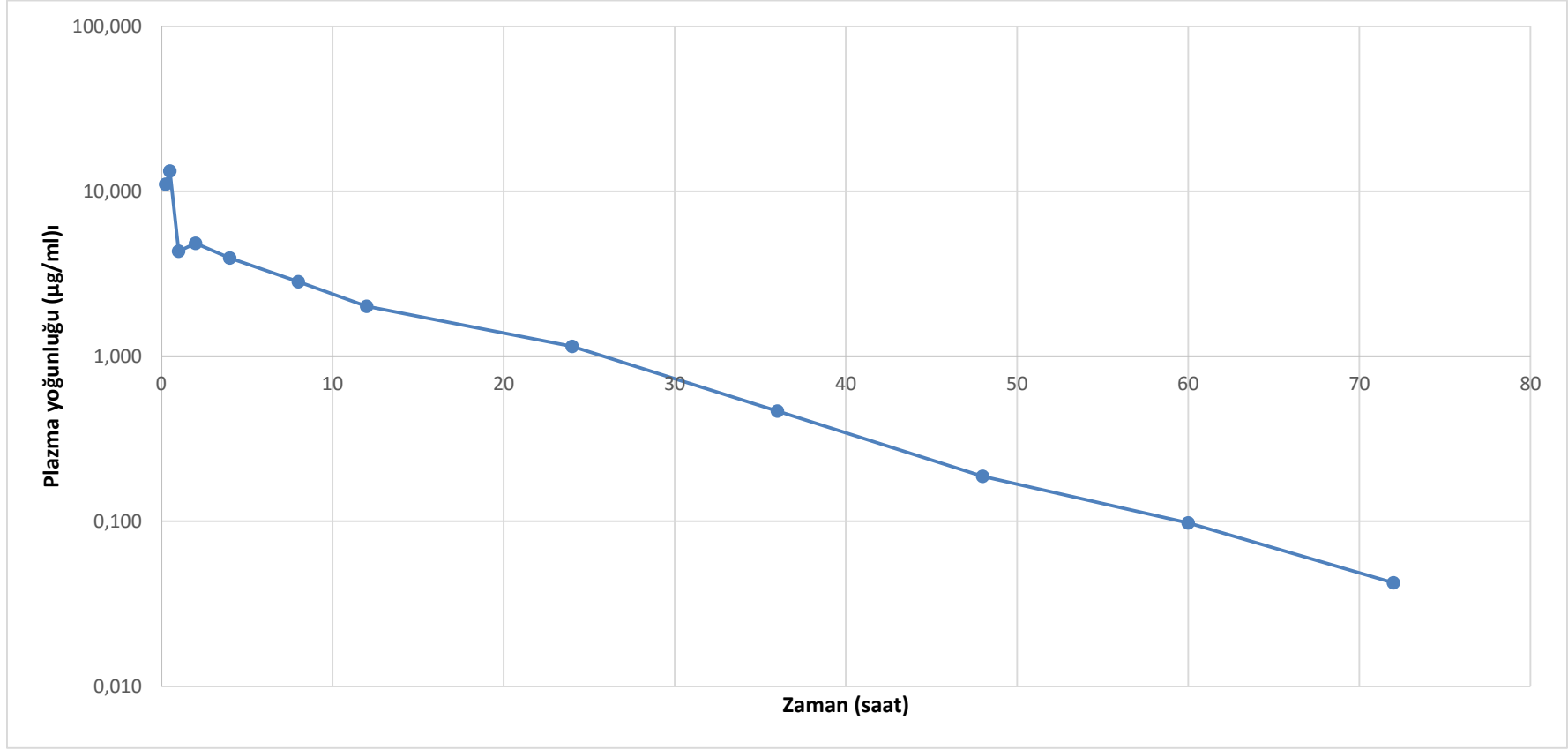
Grafik 3.2. Primavilin LA'nın Grup 2'deki keçilere kas içi 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunluğu-zaman eğrisi.

Analizler sonucunda Primavilin'nin keçilere kas içi yolla 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları Çizelge 3.4'de gösterildi.

Çizelge 3.4. Primavilin'nin Grup 3'deki keçilerde kas içi yolla 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunlukları.

Zaman (Saat)	1	2	3	4	5	6	7	Ortalama	Standart sapma
0,25	12,795	21,011	9,906	12,263	9,999	4,757	6,518	11,036	5,265
0,5	19,486	18,853	11,372	17,746	11,204	5,931	8,302	13,270	5,420
1	5,983	5,563	3,250	6,263	2,553	2,976	3,809	4,343	1,550
2	6,775	6,452	3,715	5,330	3,872	4,069	3,716	4,847	1,332
4	4,896	4,924	3,133	4,962	2,941	3,807	2,987	3,950	0,958
8	3,204	2,037	1,668	4,013		2,853	3,191	2,828	0,854
12	1,901		2,311	1,974	2,190	2,036	1,671	2,014	0,224
24	1,650	1,359	1,281	1,183	1,128	0,603	0,842	1,149	0,343
36	0,455	0,405	0,649	0,525	0,427	0,483	0,320	0,466	0,103
48	0,205	0,115	0,231	0,221	0,187	0,266	0,086	0,187	0,065
60	0,115	0,040	0,124	0,124	0,081	0,135	0,066	0,098	0,036
72	0,057	0,037	0,029	0,046	0,044	0,057	0,026	0,042	0,012
96	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Primavilin'in keçilere kas içi yolla 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben doğrusal plazma yoğunluk-zaman eğrisi Grafik 3.3'de gösterildi.



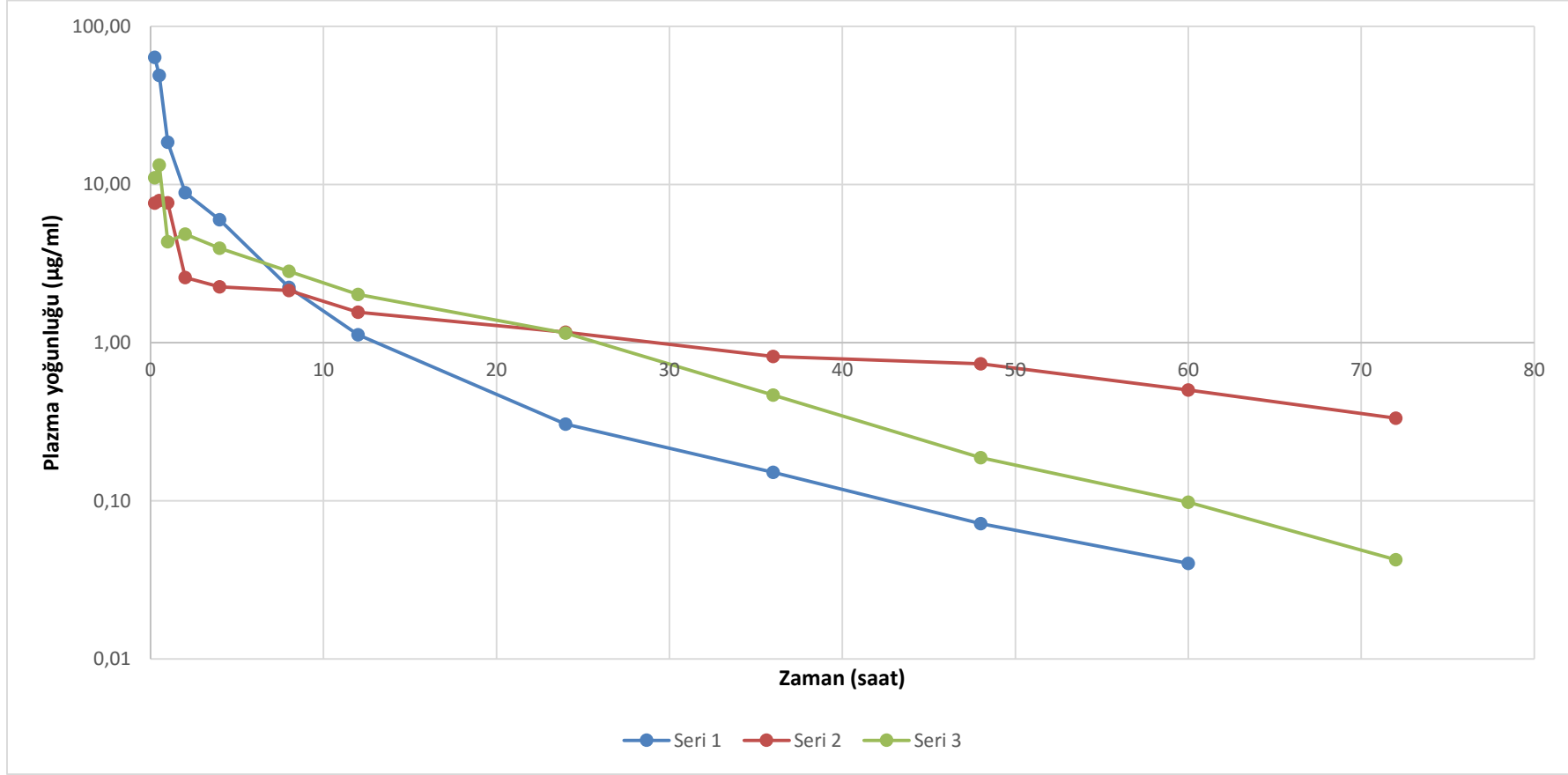
Grafik 3.3. Primavilin'nin Grup 3'deki keçilere kas içi 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunluğu-zaman eğrisi.

Keçilere 20 mg/kg dozda verilen Primavilin ve Primavilin LA'nın plazmada zamana göre yoğunluklarının gruplara göre karşılaştırılması Çizelge 3.5'te gösterildi.

Çizelge 3.5. Primavilin ve Primavilin LA'nın keçilerde zamana göre plazma yoğunluklarının karşılaştırılması (20 mg/kg dozda).

Zaman (Saat)	Primavilin (damar içi)	Primavilin LA (kas içi)	Primavilin (kas içi)
15 DK	63,51± 11,59 (45,70-78,64)	7,61±2,92 (4,63-12,52)	11,03±5,26 (4,75-12,01)
30 DK	48,80±11,80 (26,49-61,19)	7,9± 2,70 (4,76-13,11)	13,26±5,41 (5,93-19,48)
1	18,49±13,21 (8,74-45,19)	7,64±2,11 (5,01-11,05)	4,33±1,55 (2,55-6,26)
2	8,85±2,59 (4,99-11-04)	2,57±0,47 (1,86-3,22)	4,84±1,33 (3,71-6,77)
4	5,96±2,06 (2,95-8,80)	2,24±0,32 (1,71-2,62)	3,94±0,95 (2,94-4,96)
8	2,23±0,95 (1,03-3,28)	2,13±0,56 (1,39-3,00)	2,64±1,23 (0,31-4,01)
12	1,27±0,61 (0,47-2,27)	1,55±0,53 (0,68-2,18)	2,86±2,26 (1,67-7,97)
24	0,30±0,13 (0,13-0,51)	1,15±0,28 (0,56-1,44)	1,14±0,34 (0,60-1,65)
36	0,14±0,06 (0,06-0,22)	0,87±0,34 (0,51-1,61)	0,46±0,10 (0,31-0,64)
48	0,06±0,03 (0,03-0,13)	0,79±0,21 (0,50-1,17)	0,18±0,06 (0,08-0,26)
60	0,03±0,01 (0,02-0,07)	0,49±0,09 (0,38-0,67)	0,09±0,03 (0,04-0,13)
72	0,0000	0,32±0,05 (0,25-0,41)	0,03±0,01 (0,02-0,05)
96	0,0000	0,24±0,12 (0,14-0,47)	0,0000

Keçilere Primavilin'nin kas içi ve damar içi ve Primavilin LA'nın kas içi yolla 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben doğrusal plazma yoğunluk-zaman eğrileri Grafik 3.4'te bir arada gösterildi.



Grafik 3.4. Primavilin damar içi, Primavilin LA kas içi ve Primavilin kas içi yolla 20 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunluğu-zaman eğrisilerinin karşılaştırılması. Seri 1 (üçgen): Primavilin damar içi, Seri 2 (daire): Primavilin LA kas içi, Seri 3 (kare): Primavilin kas içi.

4. TARTIŞMA

Oksitetrasiklin gibi bakteriostatik ilaçlar uygulandığında ilacın serum değerleri sağaltım boyunca herhangi bir zaman etkili konsantrasyonun (0,5 µg/ml) altına düşmemelidir. Oksitetrasiklinin tekrarlayan dozlarının çok pratik olmayacağından uzun etkili formülasyonları yüksek kan değerlerini sağlamak ve birkaç gün boyunca etkili serum değerini korumak için geliştirilmiştir (Toutain ve Raynaud, 1983).

Oksitetrasiklinin geleneksel formülasyonu damar içi verildikten sonra farklı zamanlarda elde edilen plazma konsantrasyonu homojen bulundu. Oksitetrasiklin plazma konsantrasyon-zaman profili tüm hayvanlarda iki kompartmanlı açık modele göre biekspansiyonel esitliklik göstermiştir. Bu çalışmanın geleneksel OTC damar içi verilmesinden sonra elde edilen sonuçlar Kaya ve ark. (2001)'nin çalışmasında koyunlara geleneksel OTC'nin damar içi verilmesiyle elde edilen değerlere benzerdir.

Bu çalışmada grup 1'e 20 mg/kg miktarında damar içi yolla verilen geleneksel Oksitetrasiklin ilk 1/6 saate ölçülen plazma miktarı $63,51 \pm 11,59$ µg/ml'dir. Primavilin damar içi yolla verilmesini takiben ilk 12 saatte Oksitetrasiklinin etkili plazma yoğunluğunun (0,5 µg/ml) üzerinde seyir etti, ancak 12 saatten sonra plazma miktarı hızla düştü. 60. saatten sonra plazmada tespit edilebilir miktarın altına düştü. Doruk plazma ilaç konsantrasyonuna (Y_{doruk}) $0,28 \pm 0,09$ saatte ulaştı ve $64,27 \pm 10,89$ µg/ml olarak ölçüldü. Yarılanma ömrü ($T_{1/2}$) $10,84 \pm 3,20$ saat, eğrinin altındaki alan (EAA) $115 \pm 29,12$ µg/ml/saat, ortalama kalış süresi (OKS) $4,79 \pm 0,95$ saat, T_{son} $58,28 \pm 4,53$ saat, başlangıç konsantrasyonu (C_0) $85,97 \pm 19,54$ µg/ml olarak ölçüldü.

Keçilerde yapılan farmakokinetik bir çalışmada 10 mg/kg dozda damar içi verilen geleneksel oksitetrasiklin etkili plazma yoğunluğuna 4 saatte ulaşmış ve Y_{doruk} değeri $34,50 \pm 1,65$ µg/ml olarak hesaplanmıştır. Yarılanma süresi $T_{1/2\beta}$ $1,11 \pm 0,05$ saat, eğrinin altında kalan AUC $27,69 \pm 3,01$ µg/ml/saat, V_c $0,28 \pm 0,03$ L/kg, $V_{d\text{area}}$ $0,59 \pm 0,06$ L/kg, Kararlı durum dağılım hacmi, $V_{d\text{ss}}$ $0,51 \pm 0,05$ L/kg, Vücut klirensi

Cl_b $369,67 \pm 35,21$ ml/kg/saat olarak hesaplanmıştır (Mandal ve ark., 1992). Nubian keçilerinde 5 mg/kg dozunda damar içi geleneksel oksitetrasiklin verildikten sonra farmakokinetik parametrelerine bakılmış, yarılanma süresi $T_{1/2\beta}$ 3,99 saat, Eğrinin altında kalan alan AUC $0,23 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml/saat}$, $V_{d_{ss}}$ $3088 \pm 491,50$ ml/kg, Cl_{total} $608,18 \pm 5,96$ ml/kg/saat olarak hesaplanmıştır (Elsheikh ve ark., 1998). Elsheikh ve ark. (1998) ile Mandal ve ark. (1992) yaptıkları çalışmalardan elde edilen farmakokinetik parametrelerin bu çalışmadan elde edilen farmakokinetik parametrelerden farklı olmasının sebebi kullanılan doz olabilir. Rakamsal olarak farklı olsa da parametreler arasında korelasyon bulunmaktadır. ~~Kullanılan dozlar ile onların farmakokinetik parametreleri arasında korelasyon vardır.~~

Deve, keçi ve koyunlarda yapılan bir çalışmada, geleneksel oksitetrasiklin 5 mg/kg dozunda damar içi uygulanmış, yarılanma süresi $T_{1/2\beta 1}$ sırasıyla 2,8 saat, 3,4 saat ve 3,2 saat, Y_{doruk} sırasıyla 10,2 $\mu\text{g/ml}$, 850 $\mu\text{g/ml}$ ve 780 $\mu\text{g/ml}$, $V_{d_{area}}$ sırasıyla 1,41 L/kg, 13,4 L/kg ve 12,1 L/kg olarak hesaplanmıştır. Keçi ile koyunların $T_{1/2}$ ve V_d değeri benzer çıkmıştır (Al-Nazawi, 2003). Keçi ve koyunlarda yapılan diğer çalışmada, 5 mg/kg dozunda damar içi yolla verilen geleneksel oksitetrasiklin $T_{1/2\beta}$ değeri sırasıyla 3,89 saat ve 6,30 saat, AUC sırasıyla $12,08 \pm 1,50$ $\mu\text{g/ml/saat}$ ve $18,37 \pm 1,68$ $\mu\text{g/ml/saat}$, $V_{d_{area}}$ sırasıyla $2,53 \pm 0,29$ L/kg ve $2,67 \pm 0,39$ L/kg, Cl_b değeri sırasıyla $436,99 \pm 47,94$ ml/kg/saat ve $281,31 \pm 25,01$ ml/kg/saat olarak hesaplanmıştır. Keçi ve koyunlar arasındaki oksitetrasiklinin farmakokinetik farklılıkların protein bağlanmasındaki ve ilacın renal ekstraksiyonundaki değişimlerden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (Elsheikh ve ark., 1997). Al-Nazawi (2003) ve Elsheikh ve ark. (1997)'nin yaptıkları çalışmalardaki sonuçlar ile bu çalışmanın sonuçlarının uyuşmaması verilen doz ile alakalı olup, sonuçlar arasında dozların miktarına göre korelasyon mevcuttur.

Buzağılarda geleneksel oksitetrasiklin 10 mg/kg dozunda damar içi yolla verilmesini takiben $T_{1/2\beta}$ 5,88 saat, $V_{d_{area}}$ $0,935 \pm 0,18$ L/kg olarak hesaplanmıştır. Buzağılarda kas içi ve damar içi uygulamadan sonra serum konsantrasyon zaman eğrisinin altındaki alan karşılaştırıldığında uzun etkili farmülasyonun sistematik uygunluğu nispeten daha düşüktür (Toutain ve Raynaud, 1983).

Süt ineklerine 5 mg/kg dozda 2 farklı geleneksel Oksitetrasiklin müstahzarı (Engemycine ve Oxysentin) damar içi yolla verilmiştir. Yarılanma ömrü ($T_{1/2\beta}$) sırasıyla $2,63 \pm 1,09$ saat ve $2,58 \pm 1,19$ saat, AUC değeri sırasıyla $67,4 \pm 4,77$ saat.mg/L ve $60,7 \pm 8,0$ saat.mg/L, Cl_b $1,24 \pm 0,08$ ml/dk.kg ve $1,45 \pm 0,20$ ml/dk.kg, $V_{d_{area}}$ sırasıyla $0,917 \pm 0,132$ L/kg ve $1,01 \pm 0,20$ L/kg, C_0 $407 \pm 4,31$ ve $44,91 \pm 6,11$ µg/ml olarak hesaplanmıştır (Nouws ve ark., 1985).

Yapılan başka bir çalışmada ise; koyunlara damar içi yolla 20 mg/kg miktarında verilen geleneksel oksitetrasiklinin atılma yarı ömrü ($T_{1/2\beta}$) $1,14 \pm 1,13$ saat, AUC_{0-96} $106,24 \pm 8,92$ µg/ml/saat, OKS $12,04 \pm 1,13$ saat olarak bulunmuştur (Kaya ve ark., 2001). Domuzlara damar içi yolla 20 mg/kg dozda OTC verilmesinden sonra atılma yarı ömrü ($T_{1/2\beta}$) 11,6 ile 17,2 saat arasında değişmiş ve ortalama vücut klirensi Cl $0,249$ l/kg/saat, $T_{1/2\beta}$ $3,68 \pm 0,78$ saat, V_d $1,62 \pm 0,83$ l/kg olarak ölçülmüştür (Mevius ve ark., 1986). İlaç seviyesinde görülen karakteristik pik ve oluk profili ayrıca bifazik atılma, geniş dağılımı ve/veya bileşiğin depolanmasını gösterir. Bu oksitetrasiklinin lipofilikliği ve hayvanın yağ miktarı ile uyumlu bir şekilde gerçekleşir. Ruminant türlerinde antibiyotiklerin üriner sistemden geniş bir şekilde geri emilebildiği gözlemlendiği için bu gibi olaylar böbrekten geri emilimden kaynaklanabilir (Nouws ve ark., 1986). Bu çalışmada Cl $0,18 \pm 0,05$ l/kg/saat olarak bulundu ve diğer hayvan türleri ile karşılaştırıldığında ineklerden ($1,24 \pm 0,08$ ml/dk.kg), domuzlardan ($0,249$ l/kg/saat) koyunlardan ($281,31 \pm 25,01$ ml/kg/saat) daha düşüktür (Elsheikh ve ark., 1997; Mevius ve ark., 1986; Nouws ve ark., 1985). Devenin koyun ve keçiye göre Y_{doruk} değerinin düşük T_{doruk} değerinin yüksek bulunması, hem yağ depolarından hem de nefron morfolojisinin diğer türlere göre iki katı uzun olmasından kaynaklanabileceği gösterilmiştir (Al-Nazawi, 2003).

Grup 2'de 20 mg/kg dozunda kas içi yolla verilen uzun etkili oksitetrasiklin ilk 1/6 saatte ölçülen plazma miktarı $7,61 \pm 2,92$ µg/ml'dir. Primavilin LA kas içi yollara verilmesini takiben 60. saate oksitetrasiklinin etkili plazma yoğunluğunun üzerinde seyir etti, 60. saaten sonra $0,5$ µg/ml plazma miktarının altına düştü ve T_{son} değeri $89,14 \pm 11,71$ saat olarak ölçüldü. Doruk plazma ilaç konsantrasyonuna (Y_{doruk}) 0,6 saatte ulaştı ve $8,72 \pm 2,47$ µg/ml olarak ölçüldü. Yarılanma ömrü ($T_{1/2}$) $27,96 \pm 11,66$

saat, AUC $96,44 \pm 9,49$ $\mu\text{g/ml/saat}$, OKS $36,10 \pm 8,71$ saat, Cl-F-obs değeri $0,20 \pm 0,02$ L/kg.saat $V_z_F_obs$ değeri $8,61 \pm 4,40$ olarak hesaplandı. Ayrıca, biyoyararlanım %83,15 olarak hesaplandı.

Payne ve ark. (2002) keçilere uzun etkili oksitetrasiklini (tek doz 20 mg/kg; Liquamycin LA-200) kas içi yolla verilmesini takiben doruk plazma yoğunluğuna (Y_{doruk}) $0,77 \pm 0,83$ saatte (T_{doruk}) ulaşmış ve $8,59 \pm 7,47$ $\mu\text{g/ml}$ olarak bulmuştur. $T_{1/2}$ değeri $14,4 \pm 4,92$ saat, AUC $67,4 \pm 21,7$ $\mu\text{g/ml/saat}$, $V_{d_{ss}}$ $4,10 \pm 1,65$ L/kg, Cl $0,333 \pm 0,117$ L/kg.saat olarak hesaplandı. Kilis keçilerine Primavilin LA kas içi uygulamasından elde edilen farmakokinetik parametreler Payne ve ark. (2002) verilerine benzerdir.

Başka bir ęalıřmada, aynı uzun etkili OTC m¼stahzarı (Liquamycin LA-200) kas içi 20 mg/kg dozda buzağı ve koyunlara verilmiştir. ęalıřmada buzağı için T_{doruk} $2,83 \pm 1,43$ saat koyun için T_{doruk} $3,5 \pm 1,2$ saat, ortalama Y_{doruk} buzağılarda $5,2 \pm 0,8$ $\mu\text{g/ml}$ ve koyunlarda $6,1 \pm 1,3$ $\mu\text{g/ml}$ olarak hesaplanmıştır. Ayrıca AUC buzağılarda $168 \pm 14,6$ $\mu\text{g/ml/saat}$ ve koyunların AUC değerinden (209 ± 43 $\mu\text{g/ml/saat}$) önemli derecede d¼ř¼k ¼ıkmıřtır. $V_{d_{ss}}$ buzağılar için $3,3 \pm 0,49$ L/kg ve koyunlar için $3,08 \pm 0,82$ L/kg, Cl buzağı için $1,88 \pm 0,12$ (mL/dk)/kg koyunlar için $1,65 \pm 0,30$ (mL/dk)/kg olarak hesaplanmıştır. Farklı hayvan t¼rlerinin olmasından kaynaklı farmakokinetik parametrelerde farklılıklar gözlenmiştir (Craigmill ve ark., 2000). Kilis keçilerinden elde edilen farmakokinetik parametreler Craimill ve ark. (2000) buzağı ve koyunlardan elde ettiği parametrelerden farklı bulunmuştur. Kilis keçilerinin buzağı ve koyuna göre T_{doruk} oldukęa kısa, Y_{doruk} y¼ksek, AUC d¼ř¼kt¼r. Bu farklılıkların sebebi farklı hayvan t¼rleri olmasından kaynaklandığı d¼ř¼n¼lmektedir.

Koyunlarda uzun etkili oksitetrasiklinin 20 mg/kg dozunda kas içi yolla uygulanmasını takiben doruk plazma ilaç konsantrasyonuna 2 saatte ulaşmış ve $5,13 \pm 0,31$ $\mu\text{g/ml}$ olarak ölç¼lm¼řt¼r. Ayrıca, atılma yarı ömr¼ ($T_{1/2\beta}$) $18,92 \pm 1,86$ saat, AUC_{0-96} $78,92 \pm 5,07$ $\mu\text{g/ml/saat}$, OKS $27,69 \pm 1,23$ saat, kas içi biyoyararlanım %73 bulunmuştur (Kaya ve ark., 2001). Özdemir ve ark. (2006) koyunlara iki uzun etkili oksitetrasiklin HCl m¼stahzarını (Primamycin LA ve Terralent LA %20) 20 mg/kg

dozunda kas içi yolla uygulamışlar. Çalışmada T_{doruk} sırasıyla $2,75 \pm 1,02$ ve $3,10 \pm 0,91$ saat, Y_{doruk} sırasıyla $8,00 \pm 2,05$ $\mu\text{g/ml}$ ve $8,61 \pm 1,42$ $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ sırasıyla $14,77 \pm 3,45$ ve $12,65 \pm 3,31$ saat, AUC sırasıyla $154,95 \pm 50,37$ $\mu\text{g/ml/saat}$ ve $161,70 \pm 47,02$ $\mu\text{g/ml/saat}$ olarak bulunmuştur (Özdemir ve ark., 2006). Diğer bir çalışmada uzun etkili oksitetrasiklin 20 mg/kg dozda kas içi yolla verilen koyunlarda T_{doruk} $1,87 \pm 0,77$ saat (Tenaline LA) ve $2,25 \pm 1,39$ saat (referans OTC), Y_{doruk} $7,21 \pm 1,75$ $\mu\text{g/ml}$ (Tenaline LA) ve $5,81 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$ (referans OTC), AUC $162,46 \pm 13,21$ $\mu\text{g/ml/saat}$ (Tenaline LA) and $151,11 \pm 10,43$ $\mu\text{g/ml/saat}$ (reference OTC) olarak ölçülmüştür (Guyonnet ve ark., 2000). Bu çalışmadan elde edilen farmakokinetik parametreler Kaya ve ark. (2001), Guyonnet ve ark. (2000) ve Özdemir ve ark. (2006) ile karşılaştırıldığında, T_{doruk} değeri kısa, Y_{doruk} değeri yüksek ve $T_{1/2}$ uzun bulunmuştur. Bu çalışmadan elde edilen Biyoyararlanım değeri (Kaya ve ark. (2001) koyunlardaki biyoyararlanım değerine benzerdir.

Yarı ömrü normal ve uzun etkili formülasyonuna göre değişir. Uzun etkili çözeltilerinde bu süre son derece uzar; danalarda kas içi yolla 20 mg/kg dozda uzun etkili oksitetrasiklin uygulamayı takiben 1-1,5 saatte plazmada 4 $\mu\text{g/ml}$ derişime ulaşmakta ve 12 saat süreyle de bu seviyede kalmaktadır; ayrıca, plazma yarı ömrü 21,8 saat, biyoyararlanımı $>51\%$, plazma ve akciğerde ilaç derişiminin $\geq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ 'de kalma süresi 65 saat bulunmuştur (Toutain ve Raynaud, 1983). Bir diğer uzun etkili OTC formülasyonu (Alamycin LA) kas içi 1 mg/kg dozda çöl koyunlarına verilmiştir. Çalışmada OKS değeri $90,61 \pm 13,8$ saat, Cl (total vücut klirensi) $372,63 \pm 18,9$, AUC ve AUMC (konsantrasyon zaman eğrisi altında ki alan) $2530,26 \pm 203,3$ $\mu\text{g/ml/saat}$ ve $242522,2 \pm 48504,5$ $\mu\text{g/ml/h}^2$, Vd $77,93 \pm 4,88$ L olarak hesaplanmıştır (Hassan ve ark., 2008).

Grup 3'te 20 mg/kg dozunda kas içi yolla verilen geleneksel oksitetrasiklin ilk 1/6 saatte ölçülen plazma miktarı $11,03 \pm 5,26$ $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Primavilin kas içi yollara verilmesini takiben ilk 24 saatte oksitetrasiklinin etkili plazma yoğunluğunun üzerinde seyir etti, 24 saatten sonra hızlı bir şekilde plazma miktarı düştü ve 72. saatten sonra yapılan ölçümde plazmada tespit edilemedi. T_{son} değeri $70,29 \pm 4,54$ saat olarak ölçüldü. Doruk plazma ilaç konsantrasyonuna (Y_{doruk}) $0,46 \pm 0,09$ saatte ulaştı ve $13,57$

$\pm 5,83$ $\mu\text{g/ml}$ olarak ölçüldü. Yarılanma ömrü ($T_{1/2}$) $10,47 \pm 1,30$ saat, AUC $80,86 \pm 12,76$ $\mu\text{g/ml/saat}$, OKS $14,00 \pm 1,66$ saat, Cl_{F_obs} değeri $0,25 \pm 0,03$ (mL/min)/kg, Vz_{F_obs} değeri $3,82 \pm 0,82$ ve biyoyararlanım %69,71 olarak ölçüldü.

Süt ineklerine 5 mg/kg dozda geleneksel oksitetrasiklin kas içi yolla verilmesini takiben biyoyararlanım %88,5 $\pm 9,4$, biyolojik yarılanma ömrü $9,02 \pm 0,88$ saat, kas içi verilmesinden 7 saat (T_{doruk}) sonra doruk plazma konsantrasyonu (Y_{doruk}) $2,28 \pm 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ 'ye ulaşmıştır (Nouws ve ark., 1985). Kilis keçilerinden edilen değerlerden biyolojik yarılanma ömrü ve biyoyararlanım benzer bulunmuştur. Ancak T_{doruk} değeri oldukça kısa Y_{doruk} değeri ise düşük bulunmuştur. Farklılıkların sebebi farklı doz ve tür olduğu düşünülmektedir.

Domuzlarda 20 mg/kg dozda kas içi yolla oksitetrasiklinin uzun etkili ve geleneksel formülasyonu kullanılmış ve geleneksel oksitetrasiklinin kas içi verilmesini takiben maksimum plazma konsantrasyonuna ($Y_{\text{doruk}}=609$ $\mu\text{g/ml}$) enjeksiyondan 4 saat (T_{doruk}) sonra ulaşmıştır. OTC LA enjeksiyonundan sonra başlangıç emilme oranı hızlı ve maksimum plazma konsantrasyonuna 1 saat içerisinde ulaşmıştır. Her iki preparatında biyoyararlanımı gelenekselde %95-%100 uzun etkilisinde ise yaklaşık %70 olarak bulunmuştur. OTC-LA atılma oranı geleneksel olandan daha düşük bulunmuştur. Geleneksel OTC 0,5 $\mu\text{g/ml}$ miktarın üzerinde 28 saat kalmış OTC LA ise 35 saat kalmıştır (Xia ve ark., 1983).

Yarı ömrü normal ve uzun etkili formülasyonuna göre değişir. Yapılan çalışmalarda OTC'nin uzun etkili ve geleneksel formülasyonları aynı miktarlarda kas içi ve damar içi verilmesinden sonra kan profili aynı olmamaktadır. Bu çalışmada uzun etkili oksitetrasiklin formülasyonları daha uzun süre terapötik konsantrasyonu korumaktadır (Kaya ve ark., 2001). Bu çalışmada 60 saate kadar plazma etkili konsantrasyonu sağlamıştır. Primavili LA 2 günde bir sağaltım amaçlı kullanılabilir. Bu değer geleneksel oksitetrasiklinin kas içi preparatlarında 24 saate kadar etkili plazma yoğunluğunu korumuştur. Primavilin kas içi gün aşırı kullanılmalıdır. Geleneksel oksitetrasiklinin damar içi uygulmasında plazma etkili yoğunluk 12 saat kadar devam etti ve günde iki kez kullanılması uygun bulundu. Yarılanma ömrü ve

T_{doruk} bakımından Primavilin LA'nın kas içi uygulaması Primavilin kas içi uygulamasından daha uzundur ($p < 0,05$). Bu değerler bakımından geleneksel oksitetrasiklinin damar içi ile kas içi uygulaması bakımından önemli bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$). Y_{doruk} ve AUC bakımından Primavilin damar içi uygulaması Primavilin ve Primavilin LA'nın kas içi uygulamasından oldukça yüksek çıkmıştır ($p < 0,05$). Primavilin ve Primavilin LA kas içi uygulamalarında bu değerler arasında önemli bir fark gözlenmedi. OKS ve T_{son} bakımından en uzun zaman Primavilin LA kas içi, Primavilin kas içi ve Primavilin damar içi şeklinde gözlenmiştir ($p < 0,05$). Biyoyararlanım (%F) Primavilin (%69,71) kas içi uygulaması Primavilin LA'nın (%83,15) kas içi uygulamasından daha yüksek meydana geldi.



5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada Kilis keçilerinin Primavilin ve Primavilin LA'nın damar içi veya kas içi uygulamasını takiben farmakokinetik parametrelerde farklılıklar bulunmuştur. Primavilin LA kas içi yollara verilmesini takiben 60. saate oksitetrasiklinin etkili plazma yoğunluğunun üzerinde seyretti, 60. saaten sonra 0,5 µg/ml plazma miktarının altına düştü. Doruk plazma ilaç konsantrasyonuna (Y_{doruk}) 0,6 saatte ulaştı ve $8,72 \pm 2,47$ µg/ml olarak ölçüldü. Biyoyararlanım %83,15 olarak hesaplandı. Primavilin kas içi yollara verilmesini takiben ilk 24 saatte oksitetrasiklinin etkili plazma yoğunluğunun üzerinde seyir etti, 24 saatten sonra hızlı bir şekilde plazma miktarı düştü. Doruk plazma ilaç konsantrasyonuna (Y_{doruk}) $0,46 \pm 0,09$ saatte ulaştı ve $13,57 \pm 5,83$ µg/ml olarak ölçüldü. Biyoyararlanım %69,71 olarak ölçüldü. Primavilin damar içi yolla verilmesini takiben ilk 12 saatte Oksitetrasiklinin etkili plazma yoğunluğunun (0,5 µg/ml) üzerinde seyir etti ancak 12 saatten sonra plazma miktarı hızla düştü. Doruk plazma ilaç konsantrasyonuna (Y_{doruk}) $0,28 \pm 0,09$ saatte ulaştı ve $64,27 \pm 10,89$ µg/ml olarak ölçüldü. Yapılan çalışmalarda damar içi veya kas içi farklı dozlarda uygulanan Oksitetrasiklin diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında kinetik parametrelerin doza bağımlı veya hayvan türlerine göre değiştiği görülmektedir.

Kilis keçilerini hastalık durumunda tedavi için Oksitetrasiklin kullanılması gerektiğinde, bu çalışmanın bulguları terapötik dozunu optimize etmek ve yüksek doz veya yetersiz doz kullanımını minimize için etmek kullanılabilir. Ayrıca, hastalık ve hayvanın durumu, sağaltım şekli, zaman, mekan, ilaca erişebilirlik ve veteriner hekimin hastaya ulaşması gibi durumlar göz önüne alınarak oksitetrasiklinin formülasyonu ve uygulama yolunun seçimine yardımcı olabilir.

Uzun etkili Oksitetrasiklin preparatlarının uzun süre etkili plazma yoğunluğunda kalması ve uygulama aralığının uzun olması hem hayvan hem de veteriner hekim açısından kolaylık sağlamaktadır. Damar içi uygulama etkili konsantrasyonu sağlamak için 12 saatte bir uygulama zorunluluğunun olması hem hayvan hem de uygulayıcı açısından zor olmaktadır. Kas içi preparatların kullanılması

etkili plazma yoğunluğunun sağlanması ve uygulama kolaylığı açısından daha uygun bulunmuştur. Bu gibi ęalıřmalar hedef hayvanda terapötik dozu ayarlamak için farmakokinetik ęalıřmalar yapmanın gereksinimini vurgulamaktadır.



ÖZET

Kilis Keçilerinde Geleneksel ve Uzun Etkili Oksitetrasiklin Müstahzarlarının Farmakokinetiği

Bu çalışmada, Kilis Keçilerinde veteriner hekimliğinde yaygın şekilde kullanılan ilaçlardan birisi olan ve geniş etki spektrumlu bir antibakteriyel ilaç olan Oksitetrasiklinin geleneksel (Primavilin) ve uzun etkili farmasötik şekillerinin (Primavilin LA) farmakokinetiği, 20 mg/kg canlı ağırlığa olacak şekilde tek doz verilerek değerlendirildi. Geleneksel formülasyon damar içi ve kas içi yolla enjekte edildi, uzun etkili formülasyonu ise kas içi yolla verildi. İlacın verilmesini takiben hayvanlardan 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72 ve 96 saatlerde kan örnekleri toplandı. Plazmada Oksitetrasiklin ölçümleri HPLC ile yapıldı. Plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi 2 bölmeli açık modele uygun olarak bulundu. Primavilin damar içi yolla verilmesini takiben doruk plazma ilaç konsantrasyonuna (Ydoruk) $0,28 \pm 0,09$ saatte ulaştı ve $64,27 \pm 10,89$ µg/ml olarak ölçüldü. Primavilin LA kas içi yollara verilmesini takiben Doruk plazma ilaç konsantrasyonuna $0,6 \pm 0,28$ saatte ulaştı ve $8,72 \pm 2,47$ µg/ml olarak ölçüldü. Primavilin kas içi yollara verilmesini takiben Doruk plazma ilaç konsantrasyonuna $0,46 \pm 0,09$ saatte ulaştı ve $13,57 \pm 5,83$ µg/ml olarak ölçüldü. Primavilin damar içi, Primavilin LA kas içi, Primavilin kas içi yarılanma süresi sırasıyla $10,84 \pm 3,20$ saat, $27,96 \pm 11,66$ saat ve $10,47 \pm 1,30$ saat, AUC sırasıyla $115 \pm 29,12$ µg/ml/saat, $96,44 \pm 9,49$ µg/ml/saat ve $80,86 \pm 12,76$ µg/ml/saat olarak bulundu. Kas içi biyoyararlanım uzun etkili OTC'de %83,15 ve geleneksel OTC'de %69,71 olarak tespit edildi.

Anahtar Sözcükler: Farmakokinetik, Kilis keçisi, Oksitetrasiklin, Uzun etkili müstahzar

SUMMARY

Pharmacokinetics of Conventional and Long-acting Oxytetracycline Preparation in Kilis Goat

The pharmacokinetics of conventional and long-acting oxytetracycline (OTC) which is one of the widely used drug in veterinary medicine and antibacterial drug with a wide spectrum formulation were evaluated in Kilis goat at single dosage of 20 mg/kg-1 body weight (bw). Conventional formulation was injected by intravenous (IV) and intramuscular (IM) route and long-acting formulation of oxytetracycline was administered by IM route. After administration, blood samples were taken at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72 and 96 hours. Oxytetracycline analysis was performed by HPLC in plasma. The plasma drug concentration-time profile was characteristic of a two-compartment open model. Following Primavilin IV administration, Primavilin LA IM administration, Primavilin IM administration, time to reach maxima plasma drug concentration were respectively $0,28 \pm 0,09$ hours, $0,6 \pm 0,28$ hours, $0,46 \pm 0,09$ and maximal plasma drug concentration were $64,27 \pm 10,89$ $\mu\text{g/ml}$, $8,72 \pm 2,47$ $\mu\text{g/ml}$, $13,57 \pm 5,83$ $\mu\text{g/ml}$. The elimination times ($T_{1/2}$) were $10,84 \pm 3,20$ hours, $27,96 \pm 11,66$ hours ve $10,47 \pm 1,30$ hours, respectively. AUC were $115 \pm 29,12$ $\mu\text{g/ml/h}$, $96,44 \pm 9,49$ $\mu\text{g/ml/h}$ ve $80,86 \pm 12,76$ $\mu\text{g/ml/h}$, respectively. Intramuscular bioavailability was determined as 69.71% in the conventional OTC and as 83.15% in the long-acting OTC.

Key Words: Pharmacokinetic, Kilis Goat, Oxytetracycline, Long-acting.

KAYNAKLAR

- ACHENBACH TE (2000). Physiological ve classical pharmacokinetic models of oxytetracycline in cattle, In: Master of Science in the Department of Biological Sciences, Simon Fraser University, Canada.
- AGWUH KN, MACGOWAN A (2006). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *J Antimicrob Chemother*, **58**: 256-265.
- AKSIT D (2011). Rikobendazolün keçi ve koyunlarda karşılaştırmalı farmakokinetiği ile keçilerde arttırılmış dozlarda uygulanmasının plazma kinetigine olan etkisinin araştırılması. Doktora Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- AKSOY AM, KAYA S (2007). Kilis keçilerinde amoksisilinin farmakokinetiği. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, **54**: 171-176.
- ALİZADEHASL M, ÜNAL N (2011). Kilis, norduz ve honamlı keçilerinde bazı morfolojik özellikler. *Lalahan Hay Araş Enst Derg*, **51**(2): 81-92.
- AL-NAZAWİ MH (2003). Comparative pharmacokinetic studies on oxytetracycline in camels, sheep and goats. *Pakistan Vet. J.*, **23**(4): 188-191.
- BAGGOT JD (2001). The Physiological Basis of Veterinary Clinical Pharmacology. Blackwell Science Ltd, Paris, France.
- BISHOP Y (2005). The veterinary formulary. 6. Edition, Pharmaceutical Press, UK.
- BOWDEN BC (2001). Pharmacokinetic profiles of oxytetracycline in yellow perch (*perca flavescens*) as determined by plasma concentration following different routes of administration. master of science in veterinary medical sciences. Virginia-Maryland Regional College of Veterinary Medicine, Virginia Polytechnic Institute and State University. April 13, 2001, Blacksburg, Virginia.
- CELIK HT, OLFAZ M (2015). Kıl keçi ve saanen x kıl keçi melezlerinin (fl, gl.) çiftçi şartlarında süt verim özellikleri bakımından karşılaştırılması. *Türk Tarım – Gıda Bil Teknol Derg*, **3**(4): 171-177.
- CHAMBERLAIN J (1995). The Analysis Of Drugs In Biological Fluids 2nd Edition. CRC PressInc, Florida, the USA.
- CHONG W, KIM YJ, KIM SD, HAN SK, RYU PD (2002). Lack of bioequivalence of two oxytetracycline formulations in the rabbit. *J Vet Sci*, **3**(1): 25-30.
- CRAIGMILL AL, HOLLAND RE, ROBINSON D, WETZLICH S, ARNDT T (2000). Serum pharmacokinetics of oxytetracycline in sheep and calves and tissue residues in sheep following a single intramuscular injection of a long-acting preparation. *J Vet Pharmacol Therap*, **23**: 345-352.
- EBADI M (2008). Desk Reference Of Clinical Pharmacology. CRC Press, Taylor& Francis Group, New York.
- ELSHEIKH HA, OSMAN IA, ALI BH (1997). Comparative Pharmacokinetics of ampicilin trihydrate, gentamicin suphate and oxytetracycline hydrochloride in Nubian goats and deset sheep. *J. Vet Pharmacol. Therap*. **20**: 262-266.

- ELSHEIKH HA, OSMAN INTISAR AM, ELTAYEB IB, SALAM ABDULLAH A (1998). Effect of dehydration on the pharmacokinetics of oxytetracycline hydrochloride administered intravenously in goats (*Capra hircus*). *Gen. Pharmac.* **31(3)**: 455-458.
- ESCUADERO E, CARCELES CM, PONFERRADA C, BAGGOT JD (1996) The pharmacokinetics of a long-acting formulation of oxytetracycline in sheep and goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **19**: 75-77.
- ESCUADERO E, CARCELES CM, SERRANO JM. (1994). Pharmacokinetics of oxytetracycline in goats: modifications induced by a long-acting formulation. *Vet Rec.* **135(23)**: 548-52.
- FUOCO D (2012). Classification framework and chemical biology of tetracycline-structure-based Drugs. *Antibiotics*, **1(1)**: 1-13.
- GTHB (2012). Türk gıda kodeksi hayvansal gıdalarda bulunabilecek farmakolojik aktif maddelerin sınıflandırılması ve maksimum kalıntı limitleri yönetmeliği. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı (GTHB)'ndan. Resmi Gazete: 4 Mayıs 2012 tarih ve Sayı: 28282. Erişim: [<http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/05/20120504-9.htm>]. Erişim tarihi: 03.09.2015.
- GTHB (2015). Ruhsatlı veteriner tıbbi ürünler. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı (GTHB) Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü. Erişim: [<http://www.gkgm.gov.tr/vtu/>]. Erişim tarihi: 25.12.2015.
- GUYONNET J, PACAUD M, RICHARD M, KALTSATOS V (2000). Etude de la bioequivalence de l'oxytetracycline de deux formulations longues actions administrees par voie intramusculaire chez le mouton. *Revue Medecine Veterinaire*, **151(3)**, 213-216
- HASSAN SAA, SHADDAD SAI, MUDDATHIR AK, EL-TAYEB IB, NOUR AOM, ALNAZAWI MH, HOMEIDA AM. (2008). Pharmacokinetics of long-acting oxytetracycline formulation following intramuscular administration on desert sheep. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, **7(4)**: 433-436.
- IPCS (1998). Tetracyclines: oxytetracycline, chlortetracycline, and tetracycline (addendum) toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food who food additives series 41. Prepared by: The 50th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). World Health Organization, Geneva 1998. Erişim: [<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v041je07.htm>]. Erişim tarihi: 03.01.2016.
- IPCS (2015). Oxytetracycline. International Programme on Chemical Safety. Erişim: [<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v27je06.htm>]. Erişim tarihi: 20.12.2015
- KATER A (2006). Türkiye'de ruhsatlı normal ve uzun etkili oksitetrasiklin müstahzar prospektüslerinin farmakokinetik ve farmakodinamik bilgiler yönünden incelemesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tezsiz Yüksek Lisans Dönem Projesi.
- KAYA S (2002). Veteriner hekimliği ilaçları. Alınmıştır: Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. Editör: KAYA S, BİLGİLİ A, PİRİNÇCİ İ. Medisan Yayınevi. Ankara Baskı II, Sayfa: 683-779.
- KAYA S, YARSAN E, BAYDAN E, AKKAYA R, AKSOY A (1999). Comparison of the pharmacokinetic of conventional and long-acting formulations of oxytetracycline in sheep. *Turk J Vet Anim Sci*, **25**:173-177.
- KAYA S. (2007). Kemoterapötikler. Alınmıştır: Veteriner Farmakoloji, 327-488, 2 Ed: KAYA S, PİRİNÇCİ İ, BİLGİLİ A., 2.Cilt, 4. Baskı, Medisan Yayınevi. Ankara.
- KIKUVI GM, MITEMA ES, BUORO IBJ (2001). The pharmacokinetics of a long-acting oxytetracycline formulation in healthy dogs and in dogs infected with *Ehrlichia canis*. *Vet Res Commun*, **25**: 391-400.

- KOÇ F (2009). Koyunlara damar içi ve kas içi tek doz uygulanan uzun etkili oksitetrasiklinin biyoyararlanımı ve farmakokinetiği üzerine prednizolonun etkisi. *Atatürk Üniv Vet Bil Derg*, **4**(1): 1-8.
- MANDAL TK, SARKAR S, CHAKRABORTY AK, GHOSE RK (1992). Pharmacokinetics of oxytetracycline in presence of calcium gluconate in goats. *Indian J. Physiol Pharmacol*. **36**(2): 112-114.
- MEVIUS DJ, VELLENGA L, BREUKINK HJ, NOUWS JFM, VREE TB, DRIESSENS F (1986). Pharmacokinetics and renal clearance of oxytetracycline in piglets following intravenous and oral administration. *The Vet. Quart.*, **8**(4) 274-284.
- MICHALOVA E, NOVATNA P, SCHLEGELOVA J (2004). Tetracyclines in veterinary medicine and bacterial resistance to them. *Vet Med – Czech.*, **49**(3): 79-100.
- NOUWS JF, VREE TB, TERMOND E, LOHUIS J, VAN LITH P, BINKHORST GJ, BREUKINK HJ (1985). Pharmacokinetics and renal clearance of oxytetracycline after intravenous and intramuscular administration to dairy cows. *The Vet. Quart.*, **7**(4), 296-305.
- NOUWS JFM, VREE TB, BAAKMAN M, DRIESSENS F, BREUKINK H, MEVIUS D (1986). Age and dosage dependency in the plasma disposition and renal clearance of sulfamethazine and its N4-acetyl hydroxy metabolites in alves. *American J. Vet. Res.*, **47**: 642-649.
- OZDEMIR N (2003). Kimi uzun etkili (LA) veteriner tetrasiklin formülasyonlarının biyoyararlanım ve biyoşdeğerlilik yönünden incelenmesi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- OZDEMIR N, YILDIRIM M. (2006). Bioequivalence study of two long-acting oxytetracycline formulaitons in sheep. *Veterinary research Communications*. **30**: 929-934.
- PAKSOY N, IRIADAM M (2012). Kilis keçilerinde serum selenyum düzeylerinin araştırılması. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, **1**(1): 6-8.
- PAYNE MA, BABISH JG, BULGIN M, LANE M, WETZLICH S, CRAIGMILL AL (2002). Serum pharmacokinetics and tissue and milk residues of oxytetracycline in goats following a single intramuscular injection of a long-acting preparation and milk residues following a single subcutaneous injection. *J Vet Pharmacol Therap*, **25**: 25-32.
- REICHE R (1983). Drug disposition in the newborn. In: *Veterinary Pharmacology and Toxicology*. P: 49-55. Eds: RUCKEBUSCH Y, TOUTAIN PL, KORITZ GD. MTP Press Limited. Lancaster, England
- RULE R, MORENO L, SERRANO JM, GARCIA ROMAN A, MOYANO R, GARCIA J (2001). Pharmacokinetics and residues in milk of oxytetracyclines administered parenterally to dairy goats. *Aust Vet J*, **79**(7): 492-496.
- SCHMIDT LJ, GAIKOWSKI MP, GINGERICH WH, DAWSON VK, SCHREIER TM (2007). An environmental assessment of the proposed use of oxytetracycline-medicated feed in freshwater aquaculture. Erişim: [<http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/DevelopmentApprovalProcess/EnvironmentalAssessments/UCM303588.pdf>]. Erişim tarihi: 10.12.2015.
- TASOVA Y (2010). Tetrasiklinden tigesikline. *ANKEM*, **24**(Ek2): 36-44.
- TOUTAIN PL, RAYNAUD JP (1983). Pharmacokinetics of oxytetracycline in young cattle: Comparison of conventional vs long-acting formulations. *Am. J. Vet. Res.* **4**:1203-1209.

- TÜİK (2015a). Hayvansal üretim istatistikleri, 2015. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Haber Bülteni. Sayı: 18852, Tarih: 17 Eylül 2015. Erişim: [<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=18852>]. Erişim Tarihi: 19.10.2015.
- TÜİK (2015b). İllere göre keçi sayısı (Baş) – 2015. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Erişim: [http://www.tuik.gov.tr/HbGetir.do?id=18852&tb_id=5]. Erişim tarihi: 20.10.2015.
- VILSAN (2015). Veteriner vademekum. [<http://www.vilsan.com.tr/uploads/yuklemeler/vilsan-tr-katalog.pdf>]. Erişim: 03.09.2015.
- XIA W, GYRD-HANSEN N, NIELSEN P (1983). Comparison of pharmacokinetic parameters for oxytetracycline preparations in pigs. *J. Vet Pharmacol. Therap.* **6(2)**: 113-119.
- YAR M, AHMAD M, BUKHARI NI, KHAWAJA MNA (2000). Pharmacokinetics of oxytetracycline in sheep after various intravenous doses. *Turk J Vet Anim Sci*, **24**: 135-138.
- YARSAN E (2012). Veteriner hekimlikte antibiyotikler: antibiyotiklere direnç ve direncin çok yönlü etkileri. Erişim: [http://tvhb.org.tr/duragan/d/dosya/Afis/AntibDirenc_EYarsan.pdf]. Erişim tarihi: 27.12.2015.
- YARSAN E, ALTINTAŞ L, AYDIN FG, EKİCİ H, YURDAKÖK B (2014). Veteriner hekimlikte antibiyotikler (Pratik Bilgiler Rehberi). Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.
- ZAKERİ B, WRIGHT GD (2008). Chemical biology of tetracycline antibiotics. *Biochem Cell Biol*, **86**: 124-136.



Yerel Etik Kurul Kararları

Karar sıra no	Tarih	Nereden Gönderildiği	Gündem
29	22.05.2014	Ankara Üniversitesi	Prof. Dr. Ender YARSAN'nın sunduğu "Kilis Keçilerinde Oksitetrasiklin'in Farmokokinetiği" adlı projenin görüşülmesi
Toplantı Tarih: 29.05.2014 Başkan: Süleyman ASLAN Üyeler: Atıla YOLDAŞ, Cemal KURT, Emin ZÜMRÜTDAL, Halil AKYÜREK			
<p>Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakolojive Toksikoloji Anabilim Dalı üyesi Prof. Dr. Ender YARSAN'nın "Kilis Keçilerinde Oksitetrasiklin'in Farmokokinetiği" başlıklı etik kurul başvurusu başkan ve dört üyenin katılımı ile değerlendirildi.</p> <p>Araştırmada Deney Hayvanı olarak 12-13 aylık 21 adet erkek Kilis keçisi kullanılacağı ve deney bitimi sonrası hayvanlara ötenazi uygulanmayacağı tespit edilmiştir.</p> <p>Yapılan değerlendirmede, planlan projenin Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğe Göre Hazırlandığı ve yapılmasında bir sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.</p>			
Başkan		Üye	Üye
Süleyman ASLAN Enstitü Müdürü		Dr. Atıla YOLDAŞ Veteriner Hekim	Cemal KURT Veteriner Hekim
Üye		Üye	Üye
Dr. Emin ZÜMRÜTDAL		Halil AKYÜREK TEMA Vakfı Bşk	

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: İbrahim

Soyadı: AKTAŞ

Doğum yeri ve tarihi: Osmaniye 01.01.1971

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Yapmış

İletişim adresi ve telefonu: İstiklal Mah.5062 sk No:12 Kat1 Daire 2

Cep: 05065942725

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

1989-1995 Ank.Üni.Vet.Fak.

1984-1988 Lise

1981-1984 Orta okul

1976-1981 ilkokul

Yabancı dili: İngilizce

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Sınıf Öğretmeni

Veteriner-Hekim

IV- Mesleki Deneyimi

1995-1997 Broiler Damızlık Adana Beyza Piliç A.Ş

2000-2011 Tarım İşletmeleri Genel müdürlüğü Büyük baş damızlık.

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Veteriner Hekim Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Seminerler

Aktaş İ (2012). Biyotoksinlerin Ağrı Kesici Olarak Kullanımı.

Aktaş İ (1996). Klinik Toksikolojide Biyokimyasal Testler.

Yayınlar

Yarsan E, Aktaş İ (2012). Biyotoksinlerin ağrı kesici olarak kullanımı. *Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi*. **12**(1-2):128-135.

Kurtdede E, Aktaş İ (2014). Klinik toksikolojide biyokimyasal testler. *Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi*. **14**(3-4):84-96

Poster Tebliği

Yarsan,E., Aktaş,İ. : Biyotoksinlerin ağrıkesici olarak kullanımı .2nd International Congress of Forensic Toxicology. 27-29 Mayıs 2016. Yer: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Kampüsü. (Poster Tebliğ).

VIII- Diğer Bilgiler

Kongreler: 2nd International Congress of Forensic Toxicology. 27-29 Mayıs 2016.
Yer: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Kampüsü.

Diğer üyelikleri