



Keçilerde Klasik ve Uzun Etkili (LA) Sefkuinom Formülasyonlarının Farmakokinetiklerinin Karşılaştırılması

İbrahim Ozan TEKELİ^{1,a,✉}, Erdiç TÜRK^{1,b}

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Hatay

^aORCID: 0000-0002-6845-2279; ^bORCID: 0000-0003-1735-1774

Geliş Tarihi/Received
13.05.2020

Kabul Tarihi/Accepted
21.06.2020

Yayın Tarihi/Published
30.06.2020

Öz

Bu araştırmanın amacı sefkuinomun %2.5 (klasik) ve %7.5'lük (uzun etkili-LA) formülasyonlarının keçilerde kas içi (IM) uygulanmasını takiben farmakokinetiklerini karşılaştırmaktır. Araştırmada, 6 adet sağlıklı erkek Kilis keçisi kullanıldı. Çalışma, uygulamalar arası 15 günlük ilaç arınma süresini takiben iki aşamada çapraz farmakokinetik dizayna göre gerçekleştirildi. Çalışmanın birinci aşamasında 3 keçiye %2.5'lük diğer 3 keçiye de %7.5'lük sefkuinom formülasyonu IM yolla 2 mg/kg tek doz uygulandı. İkinci aşamada ise keçiler farklı formülasyonları alacak şekilde değiştirildi. Kan örnekleri uygulamayı takiben 0 (kontrol), 5, 10, 15, 20, 30 ve 45. dakikalar ile 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48 ve 72. saatlerde alındı. Plazma sefkuinom konsantrasyonları yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC)-UV kullanılarak ölçüldü ve farmakokinetik parametreler non-kompartmantel analiz ile hesaplandı. Keçilere %2.5'lük sefkuinom uygulamasını takiben ortalama eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2\lambda z}$), eği altında kalan alan (EAA_{0-son}), plazma doruk konsantrasyon (C_{doruk}) ve doruk konsantrasyona ulaşma süresi (T_{doruk}) sırasıyla 9.23 ± 0.45 saat, 15.17 ± 1.23 saat* $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2.63 ± 0.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ve 1 saat idi. Sefkuinomun %7.5'lük formülasyonunun uygulaması sonrası $t_{1/2\lambda z}$ 'nin (62.35 ± 5.06) uzadığı, EAA_{0-son} (33.31 ± 2.00) ve T_{doruk} (6) değerlerinin arttığı ve C_{doruk} 'un (0.82 ± 0.04) azaldığı belirlendi. Sonuç olarak klasik formülasyon ile LA formülasyon karşılaştırıldığında sefkuinomun farmakokinetiğinde önemli farklılıklar olduğu belirlendi. Fakat keçilerde bakteriyel hastalık durumunda sefkuinomun klasik (%2.5) ve LA (%7.5) formülasyonlarının farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerinin ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Farmakokinetik, keçi, sefkuinom, uzun etkili formülasyon

Comparison of Pharmacokinetics of Conventional and Long-acting (LA) Cefquinome Formulations in Goats

Abstract

The aim of this study is to compare the pharmacokinetics of 2.5% (conventional) and 7.5% (long acting-LA) formulations of cefquinome following intramuscular (IM) administration in goats. In the research, 6 healthy male Kilis goats were used. The study was carried out according to the cross pharmacokinetic design in two periods following the 15-day drug washout period between administrations. In the first period of the study, 3 goats were administered 2.5%, while the other 3 goats were administered 7.5% cefquinome formulation as a single dose of 2 mg/kg via IM route. In the second period, goats were changed to take different formulations. Blood samples were received at 0 (control), 5, 10, 15, 20, 30 and 45 minutes and 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48 and 72 hours following administration. Plasma cefquinome concentrations were measured using high performance liquid chromatography (HPLC)-UV and pharmacokinetic parameters were calculated by non-compartmental analysis. Following the administration of the 2.5% formulation of cefquinome, the mean elimination half-life ($t_{1/2\lambda z}$), area under the concentration-time curve (AUC_{0-last}), peak plasma concentration (C_{max}), and time to reach C_{max} (T_{max}) were 9.23 ± 0.45 hours, 15.17 ± 1.23 hours* $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2.63 ± 0.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 1 hour, respectively. After the administration of 7.5% formulation of cefquinome, $t_{1/2\lambda z}$ (62.35 ± 5.06) prolonged, AUC_{0-last} (33.31 ± 2.00) and T_{max} (6) increased and C_{max} (0.82 ± 0.04) decreased. Consequently, when the conventional formulation and LA formulation were compared, it was determined that there were significant differences in the pharmacokinetics of cefquinome. However, in case of bacterial disease in goats, there is a need to reveal the pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of conventional (2.5%) and LA (7.5%) formulations of cefquinome.

Key Words: Cefquinome, goat, long acting formulation, pharmacokinetic

GİRİŞ

Beta-laktam grubu antibiyotiklerin bir üyesi olan sefalosporinler, bakteriyel enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek için yaygın olarak kullanılırlar (1). Sefkuinom veteriner hekimlikte kullanım için geliştirilen dördüncü kuşak sefalosporin grubu bir antibiyotiktir (2). Diğer kuşak sefalosporinlerle karşılaştırıldığında, etki spektrumunun geniş olması ve gram negatif bakterilerin hücre duvarını kolaylıkla geçebilmesi

gibi avantajlara sahiptir. Ayrıca klinik olarak önemli bakterilerin çoğu tarafından üretilen, kromozomal ve plazmidle kodlanan β -laktamazlara da dirençlidir (2, 3). Sefkuinom; *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp., ve gram-pozitif anaeroblar gibi klinik açıdan önemli bakterileri de içine alan çoğu gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerinde yüksek antibakteriyel etkiye sahiptir (3, 4, 5).

Sefkuinomun sığırlarda foot rot, mastitis ve solunum sistemi enfeksiyonları, buzağılarda septisemi, domuzlarda metritis-mastitis-agalaksiya sendromu ve solunum sistemi enfeksiyonları, atlarda solunum sistemi enfeksiyonları ve taylarda septisemi tedavisinde kullanımı onaylanmıştır (6). Veteriner hekimlik alanında sefkuinomun %2.5 ve %7.5'lük enjeksiyonluk preparatları bulunmaktadır (7) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından sığır, buzağı ve domuzlarda 1-2 mg/kg dozda kas içi (IM) yolla kullanımı önerilir (6). Koyun (8), keçi (9) ve sığır-buzağı (10, 11) gibi birçok hayvan türünde sefkuinomun farmakokinetik çalışmaları yapılmıştır. Ancak yapılan literatür taramasında keçilerde sefkuinomun %2.5 ve %7.5'lük formülasyonlarının karşılaştırıldığı herhangi bir çalışmaya erişilememiştir. Bu araştırmanın amacı keçilere sefkuinomun %2.5-klasik ve %7.5'lük-LA formülasyonlarının 2 mg/kg dozda IM yolla uygulanmasını takiben farmakokinetiklerini karşılaştırmaktır.

MATERYAL VE METOT

Kimyasallar

Sefkuinom standardı Provet (Türkiye) firmasından temin edildi. Asetonitril, metanol ve trifluoroasetik asit (TFA) (%99; Aldrich, WI) analitik saflıkta kullanıldı. Keçilere ilaç uygulaması için sefkuinomun %2.5 ve %7.5 (LA)'luk enjeksiyonluk formülasyonları (Intervet Vet. İlaç. Ltd. Şti.) kullanıldı.

Hayvanlar

Araştırma son bir aylık sürede herhangi bir ilaç uygulanmamış, klinik muayene sonucu sağlıklı olduğuna karar verilen, 1-2 yaş (35-43 kg) 6 adet erkek Kilis keçisi üzerinde gerçekleştirildi. Keçiler alıştırma periyodu için çalışma başlamadan 1 hafta önce farklı bölmelere alındı. Hayvanlar çalışma süresince sabah akşam günde iki defa yaş ve canlı ağırlıklarına göre uygun rasyonla beslendi. Ayrıca su ve kuru ot ad libitum olarak verildi. Keçiler üzerindeki çalışma protokolü Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı.

DeneySEL protokol

Sefkuinomun %2.5 ve %7.5'lük formülasyonları keçilere 2 mg/kg dozda M. semitendinosus ve M. semimembranosus kasları arasından IM yolla uygulandı. Çalışma uygulamalar arası temizlenme süresi 15 gün olmak üzere, iki aşamada çapraz farmakokinetik dizayna göre gerçekleştirildi. Çalışmanın ilk aşamasında 3 keçiye %2.5 sefkuinom diğer 3 keçiye ise %7.5'lük sefkuinom uygulandı. Çalışmanın ikinci aşamasında ise keçiler farklı formülasyonları alacak şekilde değiştirildi. Çalışmanın iki aşamasında da kan örnekleri sefkuinomun uygulaması öncesi (0.saat) ve uygulamayı takip eden 5., 10., 15., 20., 30., 45. dakikalar ile 1., 2., 3., 4., 5., 6., 8., 10., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde önceden vena jugularis'e yerleştirilmiş intraketler yardımıyla 2 ml olacak şekilde heparinli tüplere toplandı. Kan örnekleri 4000 x g'de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen plazma örnekleri analiz zamanına kadar -80°C'de saklandı.

HPLC analizi

Sefkuinom analizi daha önce belirtilen metoda göre (12) HPLC-UV sisteminde (Shimadzu, Tokyo, Japonya) gerçekleştirildi. HPLC sistemi CBM-20A sistemi ile kontrol edilen pompa (LC-20AT), degasser (DGU-20A), autosampler (SIL-20A) ve kolon fırınından (CTO-10A) oluşuyordu. Sefkuinomun tespiti SPD-20A UV-VIS dedektör ile 268 nm'de gerçekleştirildi ve ayırımında Gemini C18 kolon (250x4.6 mm; internal diameter, 5 µm; Phenomenex, Torrance, CA) kullanıldı. Kolon sıcaklığı 40°C, autosampler ise oda sıcaklığında tutuldu. %0.1'lik TFA (A) ve asetonitril (B)'den oluşan mobil faz düşük basınçlı gradient sistem içeren pompa yardımıyla Tablo 1'deki şekilde HPLC'ye gönderildi. Akış hızı 0.9 mL/dk ve enjeksiyon hacmi ise 50 µL olarak ayarlandı. Asus PC kontrollü LC solution software program (Shimadzu, Japonya) veri analizinde kullanıldı. Derin dondurucudan (-80°C) çıkartılan plazma örnekleri oda ısısına getirildi. 200 µL plazma örneği 1.5 mL'lik mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı. Proteinlerin denatürasyonunu sağlamak amacıyla 400 µL metanol eklenerek 30 sn vorteks yapıldı ve 10000 x g'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen üst fazın 300 µL'si alınarak üzerine 150 µL su eklendi ve 10 sn vorteksle karıştırıldı. Elde edilen süpernatant otosampler viyallerine aktarıldı ve 50 µL'si HPLC-UV sisteme enjekte edildi.

Tablo 1. Sefkuinomun HPLC ile analizinde mobil fazların gradient şartları

| Zaman (dk) | Akış hızı (mL/dk) | % A | % B |
|------------|-------------------|-----|-----|
| 0 | 0.9 | 90 | 10 |
| 7 | 0.9 | 50 | 50 |
| 10 | 0.9 | 50 | 50 |
| 11 | 0.9 | 90 | 10 |
| 15 | 0.9 | 90 | 10 |

A; %0.1'lik TFA, B; asetonitril

Sefkuinomun stok solüsyonu 1 mg/mL olacak şekilde saf suda hazırlandı ve çalışma süresince -80°C'de tutuldu. Çalışma boyunca kullanılacak kalibrasyon standartları ve kalite kontrol örneklerini hazırlamak için stok solüsyon dilüe edildi. Sefkuinom içermeyen plazma örneklerine sefkuinom içeren standart solüsyonların farklı miktarları (0, 0.02, 0.04, 0.10, 0.40, 1, 2, 4 ve 10 µg/mL) eklenerek kalibrasyon standartları hazırlandı. Sefkuinom içeren kalite kontrol örneklerinin düşük (0.1 µg/mL), orta (1 µg/mL) ve yüksek (10 µg/mL) konsantrasyonları HPLC metodunun geri kazanım, gerçeklik ve kesinlik değerlerini belirlemek için kullanıldı. Sefkuinom için hesaplanan geri kazanım değeri >%96 olarak tespit edildi. Sefkuinom için tespit limiti (LOD) ve hesaplanabilir limit (LOQ) değerleri sırasıyla 0.01 µg/mL ve 0.02 µg/mL olarak tespit edildi. Gün içi ve günler arası % varyasyon katsayısı sırasıyla %4.30 ve %5.7 olarak hesaplandı.

Farmakokinetik Hesaplamalar

Her hayvanda sefkuinomun plazma konsantrasyon-zaman eğrileri WinNonlin 6.1.0.173 (Pharsight Corporation, Scientific Consulting Inc., North Carolina, USA) programı kullanıldı.

arak çizildi. Her hayvanın sefkuinom için farmakokinetik değişkenleri non-kompartmantel analizle tayin edildi. Keçilere sefkuinom uygulanmasını takiben terminal eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2\lambda_z}$), eğri altında kalan alan ($EAA_{0-\infty}$), ortalama kalış süresi (MRT), doruk konsantrasyon (C_{dorum}) ve doruk konsantrasyona ulaşma zamanı (T_{dorum}) hesaplandı. C_{dorum} ve T_{dorum} değerleri her hayvanın plazma konsantrasyon-zaman eğrileri üzerinden direkt bakı ile tayin edildi.

Farmakodinamik Hesaplamalar

Antibiyotik konsantrasyonunun minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerine eşit ve üstünde kaldığı zaman aralığının yüzdesi farmakokinetik parametreler ve MİK değerleri kullanılarak hesaplandı (13).

$$\%T > MİK = \ln \left(\frac{D}{V_{\text{dalan}} \times MİK} \right) \times \left(\frac{t_{1/2\lambda_z}}{\ln(2)} \right) \times \left(\frac{100}{DI} \right)$$

$\%T > MİK$; antibiyotik konsantrasyonunun MİK değerine eşit ve üstünde kaldığı zaman aralığının yüzdesi, MİK; minimum inhibitör konsantrasyon (mg/L), ln; doğal logaritma, D; önerilen doz (mg/kg), V_{dalan} ; dağılım hacmi (L/kg), $t_{1/2\lambda_z}$; eliminasyon yarılanma ömrü (saat), DI; doz intervalini (saat) göstermektedir.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel farklılığı değerlendirmek için SPSS 23.0 (SPSS for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve $P < 0.05$ değeri istatistiksel açıdan önemlilik sınırı kabul edildi. EAA , C_{dorum} ve T_{dorum} parametreleri Paired t testi kullanılarak analiz edildi ve ortalama \pm standard sapma (SD) olarak sunuldu. $t_{1/2\lambda_z}$ ve MRT değerleri ise Wilcoxon's Rank Sum testi ile analiz edildi ve harmonik ortalama \pm SD olarak sunuldu.

BULGULAR

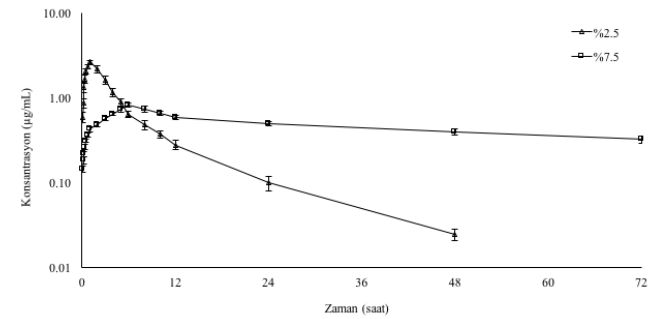
Sefkuinomun farklı formülasyonlarının 2 mg/kg dozda IM yolla uygulanmasını takiben lokal ya da sistemik herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. Keçilerde sefkuinomun klasik ve LA formülasyonlarının 2 mg/kg dozda IM yolla uygulanmasını takiben yarı-logaritmik plazma konsantrasyon-zaman eğrileri ve farmakokinetik parametreleri sırasıyla Şekil 1 ve Tablo 2'de sunuldu. Klasik formülasyonun uygulanmasını takiben sefkuinom 48. saate kadar tespit edilirken LA formülasyonda son örnekleme zamanında da (72. saat) tespit edildi. Sefkuinomun klasik ve LA formülasyonlarının uygulanması sonrası ortalama C_{dorum} değerleri sırasıyla 2.63 ± 0.15 $\mu\text{g/mL}$ ve 0.82 ± 0.04 $\mu\text{g/mL}$ ve T_{dorum} ise sırasıyla 1 saat ve 6 saat olarak belirlendi. $t_{1/2\lambda_z}$ değeri açısından farklı formülasyon gruplarında önemli oranda farklılık tespit edildi ($P < 0.05$). Sefkuinomun %7.5'lük (33.31 ± 2.00) uygulama sonrası elde edilen EAA 'ı, %2.5'lük (15.17 ± 1.23) uygulamaya göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P < 0.05$). Ayrıca sefkuinomun klasik ve LA formülasyonlarının 2 mg/kg dozda IM yolla uygulanmasını takiben 24 saatlik doz aralıkları için $\%T > MİK$ değerinin ≤ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ MİK değerine sahip bakteriler için sırasıyla %47 ve %123 olduğu belirlendi.

Tablo 2. Keçilerde sefkuinomun %2.5 ve %7.5'lük formülasyonlarının 2 mg/kg tek doz IM uygulanmasını takiben farmakokinetik parametreleri (ortalama \pm SD)

| Parametre | %2.5 | %7.5 (LA formülasyon) |
|---|------------------|--------------------------|
| λ_z (1/saat) | 0.08 ± 0.00 | $0.01 \pm 0.00^*$ |
| $t_{1/2\lambda_z}$ (saat) (HO) | 9.23 ± 0.45 | $62.35 \pm 5.06^*$ |
| $EAA_{0-\infty}$ (saat* $\mu\text{g/mL}$) | 15.17 ± 1.23 | $33.31 \pm 2.00^*$ |
| MRT (saat) (HO) | 8.07 ± 0.34 | $31.74 \pm 0.70^*$ |
| T_{dorum} (saat) (median) | 1 | 6* |
| C_{dorum} ($\mu\text{g/mL}$) | 2.63 ± 0.15 | $0.82 \pm 0.04^*$ |

* $P < 0.05$

λ_z ; eliminasyon hız sabitesi, $t_{1/2\lambda_z}$; eliminasyon yarılanma ömrü, EAA ; eğri altında kalan alan, MRT; ortalama kalış süresi, T_{dorum} ; doruk konsantrasyona ulaşma zamanı, C_{dorum} ; doruk konsantrasyon, HO; Harmonik ortalama.



Şekil 1. Keçilerde sefkuinomun %2.5 ve %7.5'lük formülasyonlarının 2 mg/kg tek doz IM uygulanmasını takiben yarı-logaritmik plazma konsantrasyon-zaman eğrileri

TARTIŞMA VE SONUÇ

Ticari olarak tedavide uzun etkili (LA) formülasyonlar daha pratik olmaları ve genişletilmiş dozaj aralıklarına ulaşmak için tasarlanmıştır. Bu etkinin elde edilmesi genellikle yüksek oranda lipofilik (yağlı) taşıtların veya etken maddelerin zayıf çözünür tuzlarının kullanılmasıyla elde edilen uzun süreli bir emilim prosesi ile gerçekleştirilebilir (14). Klasik antimikrobiyallerin günlük enjeksiyonlarının uygulama zorlukları ve kan dolaşımında ve dokuda etkili değerlerin altına düşmesine yol açan tekrarlanan enjeksiyonlar gibi olumsuzluklar nedeniyle LA formülasyonların uzun doz aralıklarında kullanımı ve etkili plazma konsantrasyonlarını belli bir süre sağlamalarından dolayı, LA alternatifler veteriner hekimler tarafından uygun seçenekler olarak kabul edilmektedir (15, 16, 17). Keçilerde uzun etkili formülasyonların kullanılması, plazma konsantrasyonlarında daha az dalgalanma ve daha uzun salınımına sahip olmasından dolayı tedavi etkinliğinde artış ve kullanım pratikliği (hayvanların stresi ve veteriner hekim maliyetinde düşüş) gibi avantajlara sahiptir (18). Beta-laktam antibiyotikler, bakterisidal etki tarzlarının zamana bağlı olması nedeniyle uzun etkili formülasyonların geliştirilmesi için uygun antibiyotik gruplarından (19). Oksitetrasiklin (17, 20), doksisisiklin (21, 22), amoksisilin (14), sefalekssin (23) ve seftiofurun (18) hayvanlarda uzun etkili

formülasyonlarının farmakokinetikleri belirlenmiştir. Fakat sefkuinomun uzun etkili (%7.5-LA) formülasyonunun farmakokiteği ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışmaya erişilememiştir. Bu çalışmanın amacı keçilerde sefkuinomun uzun etkili (%7.5'luk LA) formülasyonunun farmakokinetiğini belirlemek ve klasik sefkuinom (%2.5'luk) formülasyonu ile karşılaştırmaktır.

Bu çalışmada C_{doruk} değeri klasik (2.63 µg/mL) ile karşılaştırıldığında LA (0.82 µg/mL) formülasyonda önemli ($P<0.05$) düzeyde düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 2). Ayrıca bu konsantrasyona ulaşmak için geçen sürenin (T_{doruk}) klasik (1 saat) formülasyona göre LA (6 saat) formülasyonda anlamlı düzeyde uzadığı belirlendi ($P<0.05$, Tablo 2). Keçiler üzerinde sefkuinomun klasik formülasyonunun IM uygulanması ile yapılan benzer çalışmalarda C_{doruk} ve T_{doruk} değerleri sırasıyla 1.88-5.39 µg/mL ve 1.15-2.62 saat aralığında bildirilmiştir (9, 24, 25, 26). Farklı türlerde klasik sefkuinom formülasyonu ile yapılan çalışmalarda C_{doruk} ve T_{doruk} değerleri sırasıyla koyunda 2.60 µg/mL-0.5 saat (12), domuzda 3.36 µg/mL-0.83 saat (27), tavukta 3.04 µg/mL-0.25 saat (28) ve manda yavrularında 6.93 µg/mL-0.5 saat (29) olarak bulunmuştur. Çalışmada klasik formülasyon verileri önceki yapılan çalışmalarla benzerdir. Uzun etkili formülasyonlarla klasik formülasyonların karşılaştırıldığı çalışmalarda mevcut çalışma ile benzer şekilde C_{doruk} 'ta düşüş (14, 17) ve T_{doruk} 'ta yükseliş (17, 18) olduğu bildirilmiştir. LA formülasyonda C_{doruk} 'taki düşüş ve T_{doruk} 'taki yükselişin nedeni genel olarak LA formülasyonların yüksek oranda lipofilik taşıtlar veya etken maddelerin zayıf çözünür tuzlarından oluşmasından dolayı emiliminin yavaş olması ve buna bağlı olarak pik konsantrasyona daha uzun sürede ulaşmasından kaynaklanabilir. Dolayısıyla LA formülasyonlar akut enfeksiyonların tedavisinden ziyade daha çok profilaksi amaçlı ya da klasik formülasyonlarla kombine edilerek uzun süre etkili ilaç konsantrasyonunun sağlanması amacıyla tercih edilebilirler. Klasik formülasyonun uygulamasını takiben sefkuinom 48. saatte kadar tespit edilirken LA formülasyonun uygulaması sonrası 72. saatte hala vücutta bulunduğu belirlendi (Şekil 1). Bu çalışmada son örnekleme zamanı olan 72. saatte LA formülasyon düzeyi yüksek olduğu için ileride yapılacak çalışmalarda daha uzun süre örnek alınması gerekmektedir.

Sefkuinomun klasik formülasyonunun tek doz IM uygulanması sonrası $t_{1/2\lambda z}$, 9.23 saat olarak tespit edildi (Tablo 2). Keçiler üzerinde sefkuinomun klasik formülasyonunun tek doz IM uygulanması ile yapılan benzer çalışmalarda $t_{1/2\lambda z}$, 1.48-10.14 saat aralığında tespit edildiği ifade edilmiştir (9, 24, 25). Farklı türlerde klasik sefkuinom formülasyonu ile yapılan benzer çalışmalarda ise $t_{1/2\lambda z}$ koyunda 1.88-9.03 saat (12, 24), manda yavrularında 3.73 saat (29) ve domuzda 4.92 saat (27) olarak bildirilmiştir. Hayvanlarda tür içi ve türler arasında $t_{1/2\lambda z}$ açısından farklılıklar olmakla birlikte çalışmada elde edilen $t_{1/2\lambda z}$ değeri önceki yapılan çalışmalar ile uyumlu bulundu. Fakat mevcut çalışmada $t_{1/2\lambda z}$ değerinin %7.5'luk-LA (62.35 saat) grupta anlamlı ($P<0.05$) şekilde uzadığı görüldü (Tablo 2). Keçilerde oksitetrasiklin ve seftiofurun LA formülasyonları klasik formülasyonla karşılaştırıldığında $t_{1/2\lambda z}$ uzadığı ifade edilmiştir (17,18). LA formülasyonlarda $t_{1/2\lambda z}$ 'nin daha uzun olmasının nedeni ilacın klasik

formülasyona göre emiliminin yavaş olması ve buna bağlı atılımının kısıtlanmasından yani flip-flop fenomeninden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (18). Flip-flop fenomeni durumunda ilacın biyoyararlanımı %100'den büyük ve ortalama absorpsiyon zamanı (MAT) damar içi uygulama sonrası elde edilen MRT'den uzundur (30). Bu çalışmada, sefkuinom damar içi uygulanmadığı için klasik ve LA formülasyonlarının biyoyararlanımı ve MAT değerleri belirlenememesine karşın LA formülasyon grubunda $t_{1/2\lambda z}$ daha uzun olmasının nedeni flip-flop fenomeni olabilir.

Mevcut çalışmada EAA_{0-son} (saat*µg/mL)'in klasik (15.17) ile karşılaştırıldığında, LA (33.31) formülasyonda anlamlı şekilde arttığı tespit edildi ($P<0.05$, Tablo 2). Keçilerde klasik formülasyonun kullanıldığı benzer çalışmalarda EAA değerleri 14.44-52 aralığında değiştiği gözlemlendi (9, 24, 25, 26). Farklı türlerde klasik sefkuinom formülasyonu ile yapılan çalışmalarda ise koyunda 29.96 (24), manda yavrularında 28.40 (29), domuzda 17.22 (27) ve tavukta 5.13 (28) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada EAA 'ın LA formülasyonda artmasının nedeni plazma konsantrasyon zaman eğrisinin ve örnekleme zamanlarının değişmesinden dolayı olabilir.

Sefkuinomun antibakteriyel etkisi zamana bağlıdır ve tedavideki etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan en önemli parametre antibiyotik konsantrasyonunun MİK değerinin üstünde kaldığı zaman dilimidir ($\%T>MİK$). Sefalosporin tedavisinde başarı sağlamak için dozlar arasındaki zaman aralığında $\%T>MİK$ değerinin %60-70 olması gerektiği belirtilmiştir (31). Keçilerde septisemi, enteritis ve pnömoni gibi durumlarda en yaygın görülen bakteri türleri *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ve *Escherichia coli* dir (32). Sefkuinomun MİK değeri keçilerden izole edilen *M. haemolytica* ve *P. multocida* için sırasıyla 0.09 µg/mL ve 0.05 µg/mL iken *E. coli* hakkında bilgi bulunmamaktadır (33). Ancak sığır ve atlardan izole edilen *E. coli* için sefkuinomun MİK değerinin ≤ 0.125 µg/mL olduğu belirtilmiştir (34, 35). Sefkuinomun bakteriler için duyarlı kırılma noktası ise 2 µg/mL olarak belirtilmiştir (36). Bu çalışmada sefkuinomun klasik ve LA formülasyonlarının 2 mg/kg dozda IM yolla uygulamasını takiben 24 saatlik doz aralıkları için $\%T>MİK$ değerinin ≤ 0.5 µg/mL MİK değerine sahip bakteriler için sırasıyla %47 ve %123 olduğu belirlendi.

Sonuç olarak, keçilerde sefkuinomun klasik (%2.5) formülasyonu ile uzun etkili formülasyonu karşılaştırıldığında $t_{1/2\lambda z}$ uzadığı ve C_{doruk} 'un azaldığı belirlendi. Sefkuinomun LA formülasyonunun uygulamayı takiben duyarlı bakteriler için elde edilen $\%T>MİK$ değeri klasik formülasyona göre oldukça yüksekti. Sefkuinomun klasik formülasyonu ile karşılaştırıldığında, LA formülasyonunun daha uzun doz aralıklarında uygulanabileceği ve daha uzun süre etki sağlayabileceği sonucuna varıldı. Ancak keçilerde bakteriyel hastalık durumlarında sefkuinomun klasik (%2.5) ve LA (%7.5) formülasyonlarının farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerinin ortaya konulmasına ve LA formülasyonunun farmakokinetik profilinin daha iyi anlaşılabilmesi için örnekleme zamanının daha uzun süre tutularak yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

TEŞEKKÜR

Çalışmanın laboratuvar aşamasında verdikleri destekten dolayı Doç. Dr. Orhan Çorum ve Prof. Dr. Kamil Üney'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Mason IS, Kietzmann M. (1999). Cephalosporins—pharmacological Basis of Clinical Use in Veterinary Dermatology. *Vet Dermatol.* 10(3): 187–192.
- Hornish RE, Katarski SF. (2002). Cephalosporins in Veterinary Medicine—Ceftiofur Use in Food Animals. *Curr Top Med Chem.* 2(7): 717–731.
- Limbirt M, Isert D, Klesel N, et al. (1991). Antibacterial Activities in Vitro and in Vivo and Pharmacokinetics of Cefquinome (HR 111V), a New Broad-Spectrum Cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother.* 35: 14–19.
- Chin NX, Gu JW, Fang W, Neu HC. (1992). In Vitro Activity of Cefquinome, a New Cephalosporin, Compared with Other Cephalosporin Antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 15(4): 331–337.
- Murphy SP, Erwin ME, Jones RN. (1994). Cefquinome (HR 111V) in Vitro Evaluation of a Broad-Spectrum Cephalosporin Indicated for Infections in Animals. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 20(1): 49–55.
- CVMP. (2003). Committee for Veterinary Medicinal Products: Cefquinome (Extension to horses) Summary Report (3). EMEA/MRL/883/03.
Erişim: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/cefquinome-extension-horses-summary-report-3-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf. Erişim Tarihi: 25.02.2020.
- Anonim. (2020). Erişim: <http://www.cobactan.com/Product-Introduction.asp> Erişim Tarihi: 13.04.2020.
- Corum O, Corum DD, Er A, Uney K. (2019a). Pharmacokinetics of Cefquinome after Single and Repeated Subcutaneous Administrations in Sheep. *J Vet Pharmacol Ther.* 42(6): 647–653.
- Dumka VK, Dinakaran V, Bibhuti R, Satyavan R. (2013). Comparative Pharmacokinetics of Cefquinome Following Intravenous and Intramuscular Administration in Goats. *Small Rumin Res.* 113: 273–277.
- Mondea CC, Gyéresi Á. (2010). Pharmacokinetic Study of the Cefuroxime Sodium and the Cefquinome Sulphate in Cattle Plasma by Liquid Chromatography/Mass Spectrometry. *Acta Med Marisiensis.* 56(5): 453–456.
- Corum O, Yildiz R, Ider M, Altan F, Ok M, Uney K. (2019b). Pharmacokinetics and Bioavailability of Cefquinome and Ceftriaxone in Premature Calves. *J Vet Pharmacol Ther.* 42(6): 632–639.
- Uney K, Altan F, Elmas M. (2011). Development and Validation of a High-Performance Liquid Chromatography Method for Determination of Cefquinome Concentrations in Sheep Plasma and Its Application to Pharmacokinetic Studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 55(2): 854–859.
- Turnidge JD. (1998). The Pharmacodynamics of Beta-Lactams. *Clin Infect Dis.* 27(1): 10–22.
- Delis G, Batzias G, Theodosiadou E, Kounenis G, Koutsovit-Papadopoulou M. (2009). Influence of the Injection Site on the Pharmacokinetics of Amoxicillin after Intramuscular Administration of a Conventional and a Long-Acting Formulation in Sheep. *J Vet Pharmacol Ther.* 32(5): 457–464.
- Toutain PL, Raynaud JP. (1983). Pharmacokinetics of Oxytetracycline in Young Cattle: Comparison of Conventional vs Long-Acting Formulations. *Am J Vet Res.* 44(7): 1203–1209.
- Mestorino N, Marchetti ML, Lucas MF, et al. (2016). Bioequivalence Study of Two Long-Acting Formulations of Oxytetracycline Following Intramuscular Administration in Bovines. *Front Vet Sci.* 3: 50.
- Aktas İ, Yarsan E. (2017). Pharmacokinetics of Conventional and Long-Acting Oxytetracycline Preparations in Kilis Goat. *Front Vet Sci.* 4: 229.
- Fernández-Varón E, Cárceles-García C, Serrano-Rodríguez JM, Cárceles-Rodríguez CM. (2016). Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), and PK-PD Integration of Ceftiofur after a Single Intravenous, Subcutaneous and Subcutaneous-LA Administration in Lactating Goats. *BMC Vet Res.* 12(1): 232.
- Wernick MB, Müntener CR. (2010). Cefovecin: A New Long-Acting Cephalosporin. *J Exot Pet Med.* 19(4): 317–322.
- Banting ADL, Baggot JD. (1996). Comparison of the Pharmacokinetics and Local Tolerance of Three Injectable Oxytetracycline Formulations in Pigs. *J Vet Pharmacol Ther.* 19(1): 50–55.
- Vargas D, Gutierrez L, Juárez I, Gonzalez F, Sumano H. (2008). Pharmacokinetics after Administration of an Injectable Experimental Long-Acting Parenteral Formulation of Doxycycline Hyclate in Goats. *Am J Vet Res.* 69(8): 1085–1090.
- Gutiérrez L, Velasco ZH, Vázquez C, Vargas D, Sumano H. (2012). Pharmacokinetics of an Injectable Long-Acting Formulation of Doxycycline Hyclate in Dogs. *Acta Vet Scand.* 54(1): 35.
- Albarellos GA, Montoya L, Quaine PC, Landoni MF. (2011). Pharmacokinetics and Bioavailability of a Long-Acting Formulation of Cephalexin after Intramuscular Administration to Cats. *Res Vet Sci.* 91(1): 129–131.
- El-Hewaity M, Abd El Latif A, Soliman A, Aboubakr M. (2014). Comparative Pharmacokinetics of Cefquinome (Cobactan 2.5%) Following Repeated Intramuscular Administrations in Sheep and Goats. *J Vet Med.* 2014: 949642.
- Champawat M, Sankhala LN, Sharma P, Gaur A. (2018). Effect of Flunixin Co-Administration on Pharmacokinetics of Cefquinome Following Intramuscular Administration in Goats. *Pharma Innovation.* 7(5): 480–485.
- Hamed E, Mahmoud FA, Altohamy DE. (2016). Pharmacokinetics of Cefquinome Following Multiple Doses Intramuscular Administration in Goats Using HPLC. *Jpn J Vet Res.* 64(2): S109–S115.
- Lu GF, Yang HF, Li YJ, Jiang CM. (2007). Pharmacokinetics of Cefquinome Sulfate Suspension in Pigs. *J Yangzhou Univ Agric Life Sci Ed.* 28(4): 18.
- Xie W, Zhang X, Wang T, Du S. (2013). Pharmacokinetic Analysis of Cefquinome in Healthy Chickens. *Br Poult Sci.* 54(1): 81–86.
- Venkatachalam D, Dumka VK, Ranjan B. (2018). Pharmacokinetics of a Single Intramuscular Injection of Cefquinome in Buffalo Calves. *J Vet Pharmacol Ther.* 41(1): 155–158.
- Toutain PL, Bousquet-Mélou A. (2004). Bioavailability and Its Assessment. *J Vet Pharmacol Ther.* 27(6): 455–466.
- Pea F, Viale P. (2009). Bench-to bedside Review: Appropriate Antibiotic Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock—Does the Dose Matter? *Crit Care.* 13(3): 214.

32. Kusiluka L, Kambarage D. (1996). Diseases of Small Ruminants: A Handbook, Common Diseases of Sheep and Goat in Sub-Saharan Africa. VETAID, Centre for Tropical Veterinary Medicine, Scotland, pp. 25–59. Erişim: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/57a08dbfed915d3cfd001bba/R5499-Diseases-of-Small-Ruminants.pdf> Erişim Tarihi:18.06.2020.
33. Batzias GC. (2014). Cefquinome and Amoxicillin in Goats: PK/PD Integration. Ponte. 70(2).
34. Sheldon IM, Bushnell M, Montgomery J, Rycroft AN. (2004). Minimum Inhibitory Concentrations of Some Antimicrobial Drugs Against Bacteria Causing Uterine Infections in Cattle. Vet Rec. 155(13): 383–387.
35. Thomas E, Thomas V, Wilhelm C. (2006). Antibacterial Activity of Cefquinome Against Equine Bacterial Pathogens. Vet Microbiol. 115(1-3): 140–147.
36. AVID (Arbeitskreis für veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik) (1999). Appendix, 40, 5.

✉ **Yazışma adresi:**

İbrahim Ozan TEKELİ
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 31060 Antakya,
Hatay
E posta: ozantekeli@hotmail.com