

Koyunlara Damar İçi ve Kas İçi Tek Doz Uygulanan Uzun Etkili Oksitetrasiklinin Biyoyararlanımı ve Farmakokinetiği Üzerine Prednizolonun Etkisi

Feride KOÇ¹✉

¹Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji AD. Erzurum

ÖZET: Bu çalışmada, koyunlara tek doz (20 mg/kg, canlı ağırlık) kas içi ve damar içi uygulandıktan sonra uzun etkili oksitetrasiklinin farmakokinetiği ve prednizolon ile eş-zamanlı kas içi uygulamayı takiben de muhtemel farmakokinetik etkileşimin belirlenmesi amaçlandı. İlacın plazma yoğunluğu ELISA prosedürü ile ölçüldü. Kas içi ve damar içi uygulamadan sonra oksitetrasiklinin plazma yoğunluğu-zaman eğrisinin iki bölmeli açık modele uygunluğu tüm kinetik hesaplamalarda dikkate alındı. Oksitetrasiklin ve prednizolonun kas içi yolla kombine tarzda eş-zamanlı olarak uygulanması sonrası elde edilen farmakokinetik parametreler, tek başına uygulanan ilaç parametreleri ile benzerlik gösterdi ($p>0.05$). Dolayısıyla, sonuç olarak, uzun etkili oksitetrasiklinin tek başına veya prednizolon ile birlikte uygulandığında plazmada 48 saat boyunca ortalama terapötik düzeyi sağladığı ve prednizolonla birlikte uygulama durumunda ise olumlu veya olumsuz herhangi bir etkileşimin olmadığı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: *Farmakokinetik, Koyun, Oksitetrasiklin, Prednizolon.*

The Influence of Prednisolon on the Bioavailability and Pharmacokinetics of Long- Acting Oxytetracycline Following Intravenous and Intramuscular Administrations at a Single Dose in Sheep

SUMMARY: The purpose of this study was to determine the pharmacokinetics of long-acting oxytetracycline following intravenous and intramuscular administrations at a single dose (20 mg/kg body weight) and the likelihood of any interactions that might exist between the concurrent administrations of oxytetracycline and prednisolon by an intramuscular route in sheep. Plasma concentration of the drug was measured by ELISA procedure. Plasma oxytetracycline concentrations were fitted to a two-compartment open model. Following the intramuscular administrations of the long-acting oxytetracycline and prednisolon concurrently, the pharmacokinetic parameters obtained were similar to those with single administration without prednisolon ($p>0.05$). Therefore, it can be concluded that, both the administrations of long-acting oxytetracycline alone or together with prednisolon sustained the mean therapeutic plasma concentrations by 48 hours and there was no adverse or favourable interactions when the long-acting oxytetracycline and prednisolon were administered concurrently.

Key words: *Pharmacokinetics, Sheep, Oxytetracycline, Prednisolon.*

GİRİŞ

Oksitetrasiklin (OTS), veteriner saha da, solunum ve sindirim sistemi hastalıklarının tedavisinde yaygın şekilde kullanılan geniş spektrumlu tetrasiklin grubu bir antibakteriyel ilaçtır. Aerobik gram pozitif, gram negatif bakteriler ile *Rickettsia*, *Mycoplasma* ve *Chlamydia* türlerine de

etkilidir (Riviere ve Spoo, 1995). Etkisi *Corynebacterium equi*, *Streptococcus zooepi demicus* ve *Actinobacillus türleri* için yeterli, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Salmonella türleri* için sınırlı ve *Pseudomonas aeruginosa* için ise yetersizdir (Riviere ve Spoo, 2001). Köpek (Adawa ve ark., 1992) ve atlarda (Palmer ve ark., 1992) ehrlichiosis tedavisinde de etkili

bulunmuştur. Oksitetrasiklinin farklı çözücülerde hazırlanmış uzun etkili (LA) formülasyonları doz aralıklarının uzun (3-5 gün) olması sebebiyle yaygın kullanılmaktadır. İlacın LA farmasötik şekli tedavide pek çok hayvan türünde kullanılmış (Cornwell, 1980), özellikle LA şekli sığırlarda rastlanan *Moraxella bovis*'in sebep olduğu infeksiyöz bovin keratokonjiktivit (IBK) tedavisinde etkili bulunmuştur (George ve Smith, 1985; Smith ve George, 1985).

Glikokortikoidler (GK) yangının beraber seyrettiği bazı bakteriyel hastalıkların tedavisinde ve endotoksik şok şüpheli durumlarda kısa süreli yoğun tedavi şeklinde antibakteriyel ilaçlarla birlikte kullanılmaktadır (Ferguson ve Hoeing, 2001). Prednizolon antiinflamatuvar amaçla kullanılan kısa etkili GK grubu bir ilaçtır (Tras ve ark., 2007).

Yapılan literatür incelemelerinde, LA formülasyonunun farmakokinetiğinin köpek (Kikvi ve ark., 2001), keçi (Escudero ve ark., 1996) domuz (Gardner ve ark., 1989; Banting ve Baggot 1996), deve (Oukessou ve ark., 1992) ve sığır (Kumar ve Malik, 1998) gibi pek çok hayvan türünde araştırıldığı görülmüştür. Koyunlarda ise geleneksel OTS ve OTS-LA (Immelman ve Van Rendeberg, 1983; Elsheikh ve ark., 1997; Moreno ve ark., 1998; Craigmill ve ark., 2000; Kaya ve ark., 2001) formülasyonları haricinde, OTS-LA ve prednizolon kombinasyonu kullanılarak gerçekleştirilen kinetik çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmada, koyunlara 20 mg/kg tek doz damar içi (D.İ.) ve kas içi (K.İ.) OTS-LA ve OTS ile birlikte prednizolon (0,5 mg/kg, canlı ağırlık) kombine kas içi uygulaması sonrası OTS-LA'nın biyoyararlanımı ve prednizolonun OTS-LA'nın farmakokinetiği üzerine muhtemel etkisi araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOT

Kimyasallar, Kitler

Çalışmada ilaç olarak, OTS (engemycine 10% LA enj sol, 100 mg/ml, İntervet) ve prednizolon (prednisolon ampul, 25 mg/ml, Fako) kullanıldı. ELISA kiti (kod: AB 701, SuperScreen TETRA), Tecna (Trieste, İtalya) ve ELISA okuyucu (Bio-Tek-µQuat, KC-Junior program) Bio-Tek firmasından sağlandı (Winooski, VT, USA).

Hayvanlar ve Deneysel Dizayn

Çalışmada, 8'i dişi ve 7'i de erkek olmak üzere toplam 15 adet Mor Karaman ırkı koyun ortalama ağırlıkları 40-60 kg, 18-24 aylık kullanıldı. Koyunlar çalışmaya başlamadan 15 gün önce aynı ortam ve beslemede özel bölmelere alındı. Hayvan deneyleri Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Etik Kurulu Kararları'na uygun olarak gerçekleştirildi (Rapor No: 02/2006).

Çalışmada, her iki cinsiyetten hayvanlar üç gruba ayrıldı. Birinci gruba ($n = 5$) damar içi olarak sağ *V. jugularis* aracılığı ile 20 mg/kg dozda OTS-LA verildi. İkinci gruba ($n = 5$) kas içi (*M. semimembraneous* ve *semitendineous* arasında) yolla 20 mg/kg dozda OTS-LA enjekte edildi. Üçüncü gruba da ($n = 5$) kas içi olarak 20 mg/kg dozda OTS-LA ve prednizolon 0,5 mg/kg dozda iki farklı taraftan eş zamanlı olarak enjekte edildi. Uygulamadan sonra 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120. saatlerde her üç gruptaki hayvanlardan *V. jugularis* yoluyla (birinci gruptaki hayvanların sadece sol jugular venlerinden) kanlar toplandı. Alınan örneklerden sanrifüj sonrası plazmaları çıkartılarak -20°C 'de saklandı ve örnekler bir hafta içinde analiz edildi.

Örnek Hazırlama ve ELISA'da Miktar Tayini

Oksitetrasiklin plazma konsantrasyonu nu ELISA kiti ile prosedürüne uygun olarak belirlendi. Kit içerisindeki 100 ng/ml yoğunluktaki standart solüsyon, standart dilüent ile seyreltilerek farklı yoğunluklarda (0–100 ng/ml) standart solüsyonlar hazırlandı ve kalibrasyon eğrisi için kullanıldı. Plazma örnekleri de seyreltme faktörü 100 olacak şekilde dilüsyon buffer ile seyreltildi (10 µl plazma sample+990 µl dilution buffer). Örnek hazırlama işlemleri de ELISA prosedürüne göre gerçekleştirildi. Dondurulmuş plazma örnekleri oda ısısında bir süre bekletilerek çözüldü. Bu örneklerden 0,5 ml alınarak her kuyucuğa 50 µl ve üzerine de reseptör solüsyon aynı hacimde eklendi. Otuz dakika oda ısısında inkübasyona bırakıldı ve sonrasında üç kez yıkama solüsyonuyla yıkandı. Üzerine 100 µl enzim konjugat eklendi. İkinci kez inkübe edildi ve aynı şekilde tekrar yıkandı. Her kuyucuğa 100 µl geliştirme solüsyonu eklendi ve üçüncü kez inkübasyona bırakıldı. Sonra 50 µl hacimde stop solüsyonu her kuyucuğa eklenerek bir kaç dakika içinde 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda ilacın miktarı hesaplandı.

Farmakokinetik ve İstatistiksel Analiz

Her hayvanın zamana-plazma OTS-LA yoğunluğu eğrisi WinNonlin version 4.1 (Pharsight, Mountain View, CA, USA) programı kullanılarak farmaokinetik yönden değerlendirildi. İlacın direk bakı ve Akaike Kriterlerine (Yamaoka ve ark., 1978) göre iki bölmeli açık modele uygun olduğu belirlendi ve tüm hesaplamalarda aynı eşitlik kullanıldı. İlacın emilim yarı

ömürü ($t_{1/2ab}$), atılım yarı ömrü ($t_{1/2\beta}=0.693/\beta$), total vücut klirensi (Cl_{tot}), dağılım hacmi (V_{ss}) ve biyoyararlanımı hesaplandı ($F\%=AUC_{i.m}/AUC_{i.v.}$). Oksitetrasiklin LA damar içi ($AUC_{i.v.0\rightarrow\infty}$), OTS-LA kas içi ($AUC_{i.m.0\rightarrow\infty}$) ve OTS-LA ve prednizolon kas içi (toplam $AUC_{i.m.0\rightarrow\infty}$) trapezoidal kural ile eğrinin altında kalan alanlar hesaplandı. İlacın pik plazma yoğunluğu (C_{max}) ve pike ulaşma zamanı (t_{max}) hem tek OTS-LA hem de OTS-LA ve prednizolonun kas içi uygulaması sonrası bireysel plazma yoğunluk–zaman eğrisine göre belirlendi.

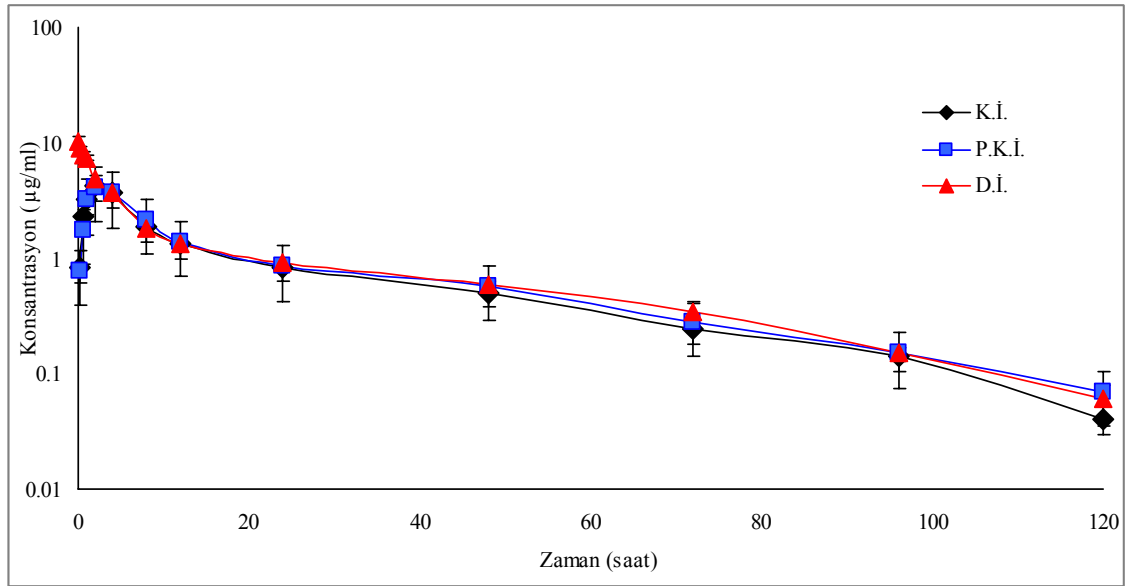
Tüm sonuçlar ortalama standart sapma (ortalama±SS) olarak hesaplandı. Çalışma da $t_{1/2\beta}$ ve $t_{1/2ab}$ harmonik ortalama olarak değerlendirildi. $t_{1/2\beta}$ 'deki farkı belirlemek için ve AUC'lerin karşılaştırılmasında da *Independent t-testi* kullanıldı. İstatistiksel açıdan $p<0,05$ farklı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada ilacın plazma yoğunluğu nu belirlemek için kullanılan metodun kesinliği, ortalama geri kazanımı ve ölçüm limiti sırasıyla % ≤7, % 95 ve 0,05 µg/ml olarak belirlendi.

Uzun etkili OTS preparatının tek başına kas içi, damar içi ve prednizolon ile birlikte kas içi uygulama sonrası ilacın zamana-yoğunluk eğrileri Şekil 1'de, ilacın farmakokinetik parametreleri ise Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1.'de görüldüğü gibi, kas içi tek başına, prednizolonla eş zamanlı ve damar içi OTS-LA enjeksiyonu sonrasında elde edilen $t_{1/2\beta}$ sırasıyla 24,22±3,45, 24,12±4,88 ve 22,76±2,93 saat ve AUC değerleri ise 74,74±2,44, 75,19±4,37 ve 87,59±3,31 µg/saat/ml olarak hesaplandı. Damar içi



Şekil 1. Koyunlara damar içi (D.İ.) ve kas içi (K.İ.) uzun etkili oksitetrasiklin (20 mg/kg c.a.) ve prednizolon (0,5 mg/kg c.a.) ile eş zamanlı kas içi uzun etkili oksitetrasiklin (P.K.İ.) uygulamasından sonra elde edilen yarı logaritmik zamana bağlı plazma yoğunluğu eğrisi ($n = 5$).

Figure 1. Semilogarithmic plot of plasma concentrations–time curves of long action oxytetracycline formulation after single dose intravenous (D.İ.) and intramuscular (K.İ.) administrations at a dose of 20 mg/kg b.w. and long action oxytetracycline formulation with prednisolon (0.5 mg/kg b.w.) (P.K.İ.) to sheep ($n=5$).

Tablo 1. Koyunlara damar içi (D.İ.) ve kas içi (K.İ.) uzun etkili oksitetrasiklin (OTS-LA) (20 mg/kg c.a.) ve prednizolon (0,5 mg/kg c.a.) ile eş zamanlı kas içi uzun etkili oksitetrasiklin (OTS-LA ve prednizolon) uygulamasından sonra belirlenen farmakokinetik parametreler ($n = 5$).

Table 1. Pharmacokinetic parameters determined after i.v. and i.m. administration of long action oxytetracycline formulation (OTS-LA) (20 mg/kg b.w.) and after i.m. administration with prednisolon (OTS-LA and prednisolon) (0.5 mg/kg b.w.) in sheep ($n = 5$).

Parametre	Ünite	OTS-LA (K.İ.) ortalama \pm SS	OTS-LA ve prednizolon (P.K.İ.) ortalama \pm SS	OTS-LA (D.İ.) ortalama \pm SS
$t_{1/2ab}$ (HO)	saat	1,15 \pm 0,19	1,25 \pm 0,20	-
$t_{1/2\alpha}$ (HO)	saat	1,20 \pm 0,22	1,30 \pm 0,26	1,53 \pm 0,15
$t_{1/2\beta}$ (HO)	saat	24,22 \pm 3,45	24,12 \pm 4,88	22,76 \pm 2,93
AUC	μ g saat/ml	74,74 \pm 2,44b	75,19 \pm 4,37b	87,59 \pm 3,31a
Cl_{tot}	L/saat/kg	-	-	0,23 \pm 0,01
Vss	L/kg	-	-	6,17 \pm 0,59
t_{max}	saat	2,09 \pm 0,23	2,24 \pm 0,23	-
C_{max}	μ g/ml	4,01 \pm 0,26	4,11 \pm 0,28	-
F	%	0,85 \pm 0,04	0,86 \pm 0,07	-

$t_{1/2ab}$, emilim yarı ömrü; $t_{1/2\alpha}$, dağılım dönemi yarı ömrü; $t_{1/2\beta}$, atılma dönemi yarı ömrü; AUC, eğrinin altında kalan alan; Vss, dağılım hacmi; Cl_{tot} , toplam vücut klirensi; C_{max} , pik plazma yoğunluğu; t_{max} , pik plazma yoğunluğuna ulaşma süresi; F, biyoyarlanım; HO, harmonik orta; a, gruplar arası farklılık ($p < 0,05$); b, gruplar arası benzerlik ($p > 0,05$).

uygulamadan sonra, ilacın dağılım hacmi (V_{ss}) ve toplam vücut klirensi (Cl_{tot}) sırasıyla $6,17 \pm 0,59$ L/kg ve $0,23 \pm 0,01$ L/saat/kg idi. İlacın kas içi tek başına ve prednizolon ile eş zamanlı uygulamadan sonra, pik plazma yoğunluğu (C_{max}) sırasıyla, $4,01 \pm 0,26$ ve $4,11 \pm 0,28$ $\mu\text{g/ml}$ ve pik plazma yoğunluğuna ulaşma süresi (t_{max}) ise $2,09 \pm 0,23$ ve $2,24 \pm 0,23$ saat olarak belirlendi. Kas içi uygulamadan sonra ilacın minimum terapötik yoğunluğu (MIC) 48. saate kadar $0,5$ $\mu\text{g/ml}$ 'a eşit ya da daha büyüktü. İlacın kas içi biyoyararlanımı % $85 \pm 0,04$ idi.

Çalışmada, $t_{1/2\beta}$ ve $t_{1/2ab}$ harmonik ortalama olarak değerlendirildi ve sonuçlar istatistiksel açıdan önemsizdi ($p > 0,05$) ve AUC'lerdeki istatistiksel açıdan fark ise kas içi uygulanan gruplar arasında önemsiz ($p > 0,05$), ancak damar içi uygulanan grupta ise önemliydi ($p < 0,05$). Oksitetrasiklin ve prednizolonun kas içi yolla kombine eş zamanlı uygulama sonrası farmakokinetik parametreler tek başına uygulanan ilaç parametreleri ile benzerlik gösterdi ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen kinetik parametreler ilacın iki bölmeli açık modele daha uygun olarak hesaplandı. Bu durum hem keçi (Escudero ve ark., 1994; Payne ve ark., 2002), köpek (Kikuvu ve ark., 2001) gibi farklı hayvan türlerinde OTS-LA preparatıyla yapılan çalışmaların hem de koyunlarda (Kaya ve ark., 2001) yapılan çalışma uygulamaları ile paralellik arz etmektedir. Moreno ve ark., (1998) tarafından koyunlarda lidokain ilave edilerek yapılan çalışmada ise geleneksel formülasyondaki OTS'nin bir, iki ve üç bölmeli açık modele uygun olduğu, farklı hayvan türlerinde de ilacın çok az çalışmada (Terhune ve Upson, 1989; El

Korchi ve ark., 2001; Craigmill ve ark., 2000; Kumar ve Malik, 1998) üç bölmeli, tek bölmeli yada bölmesiz modele uygunluk gösterdiği belirtilmektedir.

Yapılan literatür incelemelerinde kombine kullanılan OTS ve prednizolonun farmakokinetik etkileşimine dair bir bulguya rastlanmamıştır. Bu çalışmada kas içi yolla tek başına enjekte edilen ilacın biyoyararlanımı (% F) oldukça yüksekti (% $85 \pm 0,04$) ve elde edilen sonuçlar sığırlardaki (%89,1, Kumar ve Malik, 1998) ve koyunlardaki (%73, Kaya ve ark., 2001) ile benzerdi.

Bu çalışmada, ilacın (OTS-LA) kas içi uygulanmasından sonra elde edilen plazma pik yoğunluğu $4,01 \pm 0,26$ $\mu\text{g/ml}$ ve bu yoğunluğuna ulaşma süresi $2,09 \pm 0,23$ saat olarak hesaplandı. Önceki çalışmalarda, koyunlarda LA formülasyonu ile yapılan çalışmalarda bu değer $6,09$ $\mu\text{g/ml}$ ve $5,13$ $\mu\text{g/ml}$ (Craigmill ve ark., 2000; Kaya ve ark., 2001), geleneksel formülasyon enjekte edilerek yapılan araştırmada ise $4,58$ $\mu\text{g/ml}$ olarak belirtilmektedir (Moreno ve ark., 1998). Bu parametredeki farklılığın önemli sebebi ilacın ölçümünde kullanılan metottan köken alabileceği düşünülebilir. Diğer çalışmalarda kullanılan HPLC ya da mikrobiyolojik yöntem daha duyarlı olarak bilinmektedir. Ayrıca pik plazma yoğunluğuna ulaşma süresi ise koyunlarda 3,03, 3,5 ve 2 saat (Moreno ve ark., 1998; Craigmill ve ark., 2000; Kaya ve ark., 2001) olarak belirtilmektedir.

Bilindiği gibi toplam vücut klirensi atılım hızıyla ilgili en önemli parametredir (Toutain ve Bousquet-Melou, 2004). Bu çalışmada koyunlara damar içi tek başına OTS-LA enjeksiyonundan sonra toplam vücut klirensi $0,23 \pm 0,01$ L/saat/kg olarak belirlendi. Elsheikh ve ark., (1997) koyunlarda 281 ml/saat/kg, Escudero ve ark., (1994) keçilerde $0,156$ L/saat/kg,

Kumar ve Malik (1998) ise sığırlarda bu değeri 76,1 ml/saat/kg olarak rapor etmişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre OTS-LA'nın koyunlardaki klirensinin benzer, keçi ve sığırlardakilere göre ise daha hızlı bir atılma sahip olduğunu söylemek mümkündür. Bu farklılık tür farklılığı (türler arasındaki glomerüler filtrasyon hızındaki farklılık) ile ilişkilendirilebilir. Çünkü OTS'nin %60 gibi büyük bir kısmı glomerüler filtrasyonla atılmaktadır (Riviere ve Spoo, 2001). Rowland ve Tozer (1989) bu parametrenin farklı hayvan türlerindeki ekstraksiyon oranı ve organ kan akışı tarafından da doğrudan etkilenebildiğini belirtmektedir.

Farmakokinetik parametrelerden atılım yarı ömrünün dağılım hacmi ve klirensle ilgili olduğu bilinmektedir (Rowland ve Tozer, 1989; Riviere, 1999). Koyunlarda yapılan bu çalışmada kas içi uygulama sonrasında eliminasyon yarı ömrü $24,22 \pm 3,45$ saat olarak belirlenmiştir. Hem geleneksel hem de LA formülasyon ile gerçekleştirilen çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, benzer olarak atılım yarı ömrü koyunlarda 15, 23,1, 20,9 ve 18,92 saat olarak rapor edilmektedir (Immelman ve Van Rensburg, 1983; Escudero ve ark., 1996; Craigmill ve ark., 2000; Kaya ve ark., 2001). Bu çalışmada, dağılım hacmi oldukça yüksek ($6,17 \pm 0,59$ L/kg) bulunmuştur. Bilindiği gibi dağılım hacminin yüksekliği ilacın dokulara iyi dağıldığını, dokuların ilaca yoğun şekilde maruz kaldığını yada bir dokuda biriktiğini ifade eder (Traş ve Elmas, 2005). Bir maddenin dağılım hacmi kan ya da dokulara bağlanma, yağ içeriği, vücut yapısı ve ölçüsü, ilacın fizikokimyasal yapısı (lipofilite, pH) ile ilgilidir. Plazma proteinlerine bağlanma düzeyi de dağılım hacmini etkileyen en önemli faktörlerden biridir (Rowland ve Tozer, 1989). Bu parametre klasik OTS kullanılan

koyunlarda 1,5 (Immelman ve Van Rensburg, 1983), uzun etkili OTS kullanılanlarda ise 7,1 (Escudero ve ark., 1996), 3,08 L/kg (Craigmill ve ark., 2000) olarak belirlenmiştir.

Bu güne kadar yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde, OTS ve prednizolonun eş zamanlı uygulamasına rastlanmamıştır. Ancak Moreno ve ark., (1998) OTS ile lidokain koyunlarda birlikte kullandıklarında lidokainin OTS'nin atılım yarı ömrünü (14 saatten 58 saate) ve EKEY dönemini (36-48 saatten 72 saate) uzattığını rapor etmektedirler. Glukokortikoid grubu bir diğer ilaç olan dekzametazon ile enrofloksasinin birlikte domuzlara uygulanarak yapılan bir başka çalışmada ise dekzametazonun böbrek tubuler sekresyonunu inhibe ederek enrofloksasinin geri emilimini artırdığı, idrar klirensini yavaşlattığı, dağılım hacmini yükselttiği ve atılım yarı ömrünü de uzattığı belirtilmektedir (Post ve ark., 2001). Piekoszewski ve ark., (1994) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, tavşanlara metilprednizolon takrolimus birlikte uygulanmış ve takrolimusun düşük yoğunluğunda metilprednizolon etki güçlenmesi, yüksek yoğunluğunda ise hafif bir antagonizma oluşturduğu ifade edilmektedir.

Sunulan çalışmada, kas içi yolla OTS-LA ile birlikte gerçekleştirilen prednizolon uygulamasının OTS zaman-yoğunluk eğrisi (Şekil 1) ve kinetik parametreleri (Tablo 1) değiştiremediği, yani iki ilaç arasında farmaokinetik etkileşimin olmadığı belirlendi. Sonuç olarak, hem tek başına hem de prednizolonla birlikte uygulanan OTS-LA koyunlara kas içi olarak 20 mg/kg dozda kullanıldığında OTS'nin pek çok bakteri çeşidine etkili olduğu EKEY (en küçük etkili yoğunluk) değeri olan 0,5-1 µg/ml (Kaya ve ark., 2002) seviyesini 48. saate kadar sürdürdüğü ve ilaç iki günde bir kullanıldığında pek çok bakteriye karşı

etkili bir yoğunluk oluşturabileceği ve farmakokinetik açıdan prednizolonla birlikte uygulama durumunda olumlu/olumsuz bir etkileşimin olmadığı belirlendi.

KAYNAKLAR

- Adawa DA., Hassan AZ., Abdullah SU., Ogunkoya AB., Adeyanju JB., Okoro JE. 1992. Clinical trial of long-acting oxytetracycline and piroxicam in the treatment of canine ehrlichiosis. *Vet. Q.*, 14, 118-120.
- Banting AL., Baggot JD. 1996. Comparison of the pharmacokinetics and local tolerance of three injectable oxytetracycline formulations in pigs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 19, 329.
- Cornwell RL. 1980. Evaluation of a long-acting injectable oxytetracycline. *Mod. Vet. Pract.*, 61, 954-957.
- 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. Ther.*, 23, 345-352.
- El Korchi G., Prats C., Arboix M., Perez B. 2001. Disposition of oxytetracycline in pigs after i.m. administration of two long-acting formulations. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 24, 247-250.
- Elsheikh HA., Osman IA., Ali BH. 1997. Comparative pharmacokinetics of ampicillin trihydrate, gentamicin sulphate and oxytetracycline hydrochloride in Nubian goats and desert sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 20, 262-266.
- Escudero E., Carceles CM., Ponferrada C., Baggot JD. 1996. Pharmacokinetics of a long-acting formulation of oxytetracycline in sheep and goats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 19, 75-77.
- Escudero E., Carceles CM., Serrano JM. 1994. Pharmacokinetics of oxytetracycline in goats: modifications induced by a long-acting formulation. *Vet. Rec.*, 135, 548-552.
- Ferguson DC., Hoeing M. 2001. Glucocorticoids, Mineralocorticoids, and Steroid Synthesis Inhibitors. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Adams, HR., (Ed.), 8th Edit., Chapter 33. Iowa State University Press, Ames, IA., pp. 649-671.
- Gardner IA., Hird DW., Franti CE., Glenn JS. 1989. Randomized efficacy trials of long-acting oxytetracycline in neonatal pigs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 194, 659-663.
- George LW., Smith JA. 1985. Treatment of *Moraxella bovis* infections in calves using a long-acting oxytetracycline formulation. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 8(1), 55-61.
- Immelman A., Van Rensburg JJ. 1983. Oxytetracycline plasma concentrations in sheep after the administration of a polyvinylpyrrolidone formulation. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 54, 241-242.
- Kaya S. 2002. Kemoterapötikler (Antibiotikler-Tetrasiklinler) İçinde: Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji. Editörler, Kaya S., Pirinççi İ., Bilgili A. 13. Bölüm., Cilt 2., Baskı 3., Medisan yayınları, Ankara, s. 265-350.
- Kaya S., Yarsan E., Baydan E., Akkaya R., Aksoy A. 2001. Comparison of the pharmacokinetics of conventional and long-acting formulations of oxytetracycline in sheep. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 25, 173-177.
- Kikvi GM., Mitema ES., Buoro IB. 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.
- Kumar R., Malik JK. 1998. Some pharmacokinetic parameters and dosage regimens for a long-acting formulation of oxytetracycline in 6- to 8-month-old male calves. *Vet. Res. Commun.*, 22, 533-544.
- Moreno L., Serrano JM., Guimera ME., Carceles CM. 1998. Pharmacokinetics of oxytetracycline after intramuscular administration with lidocaine in sheep, comparison with a conventional formulation. *Res. Vet. Sci.*, 65, 209-213.
- Oukessou M., Uccelli-Thomas V., Toutain PL. 1992. Pharmacokinetics and local tolerance of a long-acting oxytetracycline formulation in camels. *Am. J. Vet. Res.*, 53, 1658-1662.

- Palmer JE., Benson CE., Whitlock RH. 1992. Effect of treatment with oxytetracycline during the acute stages of experimentally induced equine ehrlichial colitis in ponies. Am. J. Vet. Res., 53, 2300-2304.
- 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. Ther., 25, 25-32.
- Piekoszewski W., Chow FS., Jusko WJ. 1994. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of coadministration of methylprednisolone and tacrolimus in rabbits. J. Pharmacol. Exp. Ther., 269, 103-109.
- Post LO., Cope CV., Farrell DE., Baker JD., Myers MJ. 2001. Influence of porcine *actinobacillus pleuropneumoniae* infection and dexamethasone on the pharmacokinetic parameters of enrofloxacin J. Pharmacol. Exp. Ther. 301, 217-227.
- Riviere J. 1999. Comparative Pharmacokinetics, Principles, Techniques, and Applications. Iowa State University Press, Ames, IA.
- Riviere JE., Spoo JW. 1995. Tetracycline antibiotics. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutic. Adams, RH. (Ed.), 7th Edit., Iowa State University Press, Ames, Iowa, pp. 785-796.
- Riviere JE., Spoo JW. 2001. Tetracycline Antibiotics. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Adams, HR., (Ed.), 8th Edit., Chapter 42. Iowa State University Press, Ames, IA., pp. 828-840.
- Rowland M., Tozer TN. 1989. Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications. Chapter 11-12. 2th Edit., Lea and Febiger Ltd., Pennsylvania, USA, pp.151-178.
- Smith JA., George LW. 1985. Treatment of acute ocular *Moraxella bovis* infections in calves with a parenterally administered long-acting oxytetracycline formulation. Am. J. Vet. Res., 46(4), 804-807.
- TerHune TN., Upson DW. 1989. Oxytetracycline pharmacokinetics, tissue depletion, and toxicity after administration of a long-acting preparation at double the label dosage. J. Am. Vet. Med. Assoc., 194, 911-917.
- Toutain PL., Bousquet-Melou A. 2004. Plasma clearance. J. Vet. Pharmacol. Ther., 27, 415-425.
- Tıraş B., Elmas M. 2005. Klinik Farmakokinetik. Konya, Selçuk Üniversitesi Yayınları. s. 10-11.
- Tıraş B., Yazar E., Elmas M. 2007. Veteriner Hekimliğinde İlaç Kullanımına Pratik ve Akılcı Yaklaşım. 2.Baskı. Konya, s. 213-224.
- Yamaoka K., Nakagawa T., Uno T. 1978. Statistical moments in pharmacokinetics. J. Pharmacokinet. Biopharm., 6, 547-558.

✉ **Yazışma Adresi**

Yrd. Doç. Dr. Feride KOÇ
Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı,
25700, Erzurum. Tel: 0442 6314193, Faks: 0442 6314188
E-posta: feridekoc@yahoo.com