

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ETÇİ PİLİÇLERDE SÜLFAKLOZİNİN
FARMAKOKİNETİĞİ**

**Tezi Hazırlayan
İsmail ŞENTEPE**

**Tezi Yöneten
Yrd. Doç. Dr. Gökhan ERASLAN**

**Veteriner Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Ekim 2008
KAYSERİ**

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ETÇİ PİLİÇLERDE SÜLFAKLOZİNİN
FARMAKOKİNETİĞİ**

**Tezi Hazırlayan
İsmail ŞENTEPE**

**Tezi Yöneten
Yrd. Doç. Dr. Gökhan ERASLAN**

**Veteriner Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından TSY-07-234 nolu
proje ile desteklenmiştir**

**Ekim 2008
KAYSERİ**

Yrd.Doç.Dr.Gökhan ERASLAN danışmanlığında **İsmail ŞENTEPE** tarafından hazırlanan “**Etçi Piliçlerde Sülfaklozinin Farmakokinetiği**” konulu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Veteriner Farmakoloji-Toksikoloji** Anabilim Dalı’nda **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

24./09./2008

JÜRİ

İmza

Başkan : Prof. Dr. Bilal Cem LİMAN

Üye : Doç. Dr. Yücel ÇAM

Üye : Yrd. Doç. Dr. Gökhan ERASLAN

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübesinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bilal Cem LİMAN'a çalışmalarım esnasında her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Yrd. Doç. Dr. Gökhan ERASLAN'a, Yrd. Doç. Dr. Murat KANBUR'a sonsuz teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Ayrıca tez sürem boyunca manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve hep yanımda olan sevgili eşime şükranlarımı sunarım.

ETÇİ PİLİÇLERDE SÜLFAKLOZİNİN FARMAKOKİNETİĞİ**ÖZET**

Bu çalışmada, etçi piliçlerde sülfaklozinin farmakokinetiği araştırılmıştır. Bu amaçla, 14 adet 30 günlük erkek etçi piliç kullanılmıştır. Hayvanlar her birinde 7 adet olacak şekilde iki gruba bölünmüştür. Sülfaklozin, birinci gruba 60 mg/kg.ca dozunda damar içi olarak, ikinci gruba ise aynı dozda sonda ile kursak içi olarak tek sefer verilmiştir. Verilmeyi takiben, 0,083., 0,25., 0,50., 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 72 saatlerde kanat altı venasına girilerek kan alınmıştır. İlacın Dİ olarak verilmesini takiben sülfaklozin düzeyi 0,083., 0,50., 2., 6., 24. ve 72. saatlerde $99,62 \pm 3,31$ µg/ml, $83,50 \pm 4,22$ µg/ml, $72,68 \pm 5,02$ µg/ml, $58,43 \pm 5,39$ µg/ml, $38,66 \pm 4,04$ µg/ml ve $13,14 \pm 1,64$ µg/ml olarak seyretmiş iken kursak içi verilme durumunda $4,33 \pm 0,45$ µg/ml, $7,95 \pm 0,72$ µg/ml, $16,46 \pm 2,68$ µg/ml, $22,88 \pm 3,00$ µg/ml, $16,03 \pm 3,53$ µg/ml ve $5,74 \pm 0,98$ µg/ml bulunmuştur. Damar içi ve kursak içi verilmeler arasında A_1 , A_2 , β , $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, V_{dalan} , $EAA_{0 \rightarrow t}$ ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ 'da istatistiksel olarak önemli bir fark ($p < 0,05$) tespit edilmiştir. Bu fark damar içi verilme göre kursak içi verilmede A_1 , A_2 , β , $EAA_{0 \rightarrow t}$ ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ 'da düşüş yönünde diğer taraftan $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT ve V_{dalan} 'da artış yönünde seyretmiştir. Sonuç olarak, belirtilen dozda ve yollarda etçi piliçlere uygulanan sülfaklozinin sindirim sisteminden biyoyararlanımı orta düzeyde çıkmıştır. Değerlendirilen bazı değişkenlerden yola çıkarak ilacın kursak içi verilme durumunda vücutta kalış süresinin ise uzun olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sülfaklozin, Etçi Piliç, Farmakokinetik.

PHARMACOKINETICS OF SULFACLOZINE IN BROILERS

ABSTRACT

In this study, it was investigated pharmacokinetic of sulfaclozine in broilers. For this aim, 14, 30 day-old, male broilers were used was used. Two groups including each 7 animals were established. While each animal included in the first group was administered a sulfaclozine at a dose of 60 mg/kg/bw by intravenous route (IV), group 2 was administered at the same dose but by intracrop route (IC). Subsequent to drug administration, blood samples were collected from all of the groups at 0.083, 0.25, 0.50, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36 and 72 hours. The blood samples were centrifuged for separation of sera. Subsequent to the administration by intravenous route, serum sulfaclozine concentrations at 0.083, 0.50, 2, 6, 24 and 72 hours were determined to be $99,62 \pm 3,31$ $\mu\text{g/ml}$, $83,50 \pm 4,22$ $\mu\text{g/ml}$, $72,68 \pm 5,02$ $\mu\text{g/ml}$, $58,43 \pm 5,39$ $\mu\text{g/ml}$, $38,66 \pm 4,04$ $\mu\text{g/ml}$ and $13,14 \pm 1,64$ $\mu\text{g/ml}$, respectively. Subsequent to the administration of the drug by intracrop route, serum drug concentrations at 0.083, 0.50, 2, 6, 24 and 72 hours in group 2 was determined as $4,33 \pm 0,45$ $\mu\text{g/ml}$, $7,95 \pm 0,72$ $\mu\text{g/ml}$, $16,46 \pm 2,68$ $\mu\text{g/ml}$, $22,88 \pm 3,00$ $\mu\text{g/ml}$, $16,03 \pm 3,53$ $\mu\text{g/ml}$ and $5,74 \pm 0,98$ $\mu\text{g/ml}$, respectively. According to statistical analyses, amongst the parameters evaluated, significant differences were determined to exist between the groups with respect to only the A_1 , A_2 , β , $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, V_{area} , $AUC_{0 \rightarrow t}$ and $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, ($p < 0.05$). Compared to intravenous administration, the intracrop given group was observed significant increases in $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT and V_{area} , and significant decreases in A_1 , A_2 , β , $AUC_{0 \rightarrow t}$ and $AUC_{0 \rightarrow \infty}$. In conclusion, bioavailability of sulfaclozine on broilers was found to be moderate level. When sulfaclozine was given intracrop, mean residence time of sulfaclozine in body was determined to be long by evaluating some parameters.

Key words: Sulfaclozine, Broiler, Pharmacokinetic

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK	I
KABUL VE ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SÜLFONAMİDLER	4
2.1.1. Yapı-Etki İlişkisi	5
2.1.2. Etki Şekilleri.....	6
2.1.3. Dirençlilik.....	6
2.1.4. Etki Spektrumları	6
2.1.5. Farmakokinetik Özellikleri.....	8
2.1.6. Klinik Kullanımı	9
2.1.7. Genel İstenmeyen Etkileri	9
2.1.8. Sülfonamid Analizleri.....	10
2.2. SÜLFAKLOZİN	11
2.2.1. Kimyasal yapısı ve genel özellikleri	11
2.3. FARMAKOKİNETİK.....	12
2.3.1. Farmakokinetik Modeller	13
2.3.2. Tek Bölmeli Dışarıya Açık Model.....	14
2.3.3. İki Bölmeli Dışarıya Açık Model	14
2.3.4. Çok Bölmeli Dışarıya Açık Model	15
2.3.5. Farmakokinetik Terimler.....	15

	<u>Sayfa No</u>
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. GEREÇLER.....	19
3.1.1. Kimyasal Maddeler	20
3.2. YÖNTEM.....	20
3.2.1. Hayvan Materyali	20
3.2.2. Gruplar	20
3.2.3. Çalışmada Kullanılan Tampon ve Çözeltilerin Hazırlanması	21
3.2.4. Serum Sülfaklozin Yoğunluğunun Belirlenmesi	21
3.2.5. Standart Eğrilerin Çizilmesi	23
3.2.6. Yöntemin Geri Kazanımının Tespiti	23
3.2.7. Yöntemin Duyarlılığının (Tanımlama Sınırı ve Ölçüm Sınırı) Tespiti.....	24
3.2.8. Kesinlik Tespiti	24
3.2.9. Farmakokinetik Hesaplamalar.....	24
3.3. İSTATİSTİK ANALİZ	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. SERUM SÜLFAKLOZİN STANDART EĞRİSİNİN ÇİZİLMESİNE YÖNELİK BULGULAR	26
4.2. SERUM SÜLFAKLOZİN GERİ KAZANIMININ TESPİTİNE YÖNELİK BULGULAR	28
4.3. YÖNTEMİN DUYARLILIĞINA (TANIMLAMA SINIRI VE ÖLÇÜM SINIRININ) YÖNELİK BULGULAR	28
4.4. YÖNTEMİN KESİNLİK TESPİTİNE YÖNELİK BULGULAR.....	28
4.5. FARMAKOKİNETİK DEĞİŞKENLERE YÖNELİK BULGULAR	28
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	33
5.1. SERUM SÜLFAKLOZİN STANDART EĞRİSİNİN ÇİZİLMESİ.....	33
5.2. SERUM SÜLFAKLOZİN GERİ KAZANIMININ TESPİTİNE YÖNELİK BULGULAR	33
5.3. YÖNTEMİN DUYARLILIĞININ (TANIMLAMA SINIRI VE ÖLÇÜM SINIRI) TESPİTİNE YÖNELİK BULGULAR.....	34
5.4. YÖNTEMİN KESİNLİK TESPİTİNE YÖNELİK BULGULAR.....	34
5.5. FARMAKOKİNETİK DEĞİŞKENLER	34
6. KAYNAKLAR	38
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 2.1.	Sülfonamidlerin seçilmiş mikroorganizmalara karşı antibakteriyel etkinliği	7
Tablo 2.2.	Bazı önemli farmakokinetik terimler ve anlamları	16
Tablo 3.1.	Kontrol ve deneme grubu uygulama çizelgesi	21
Tablo 3.2.	Sülfaklozin standart eğrisinin hazırlanmasında kullanılan ilaç yoğunlukları	23
Tablo 4.1.	Sülfaklozin standart eğrisi için yoğunluk aralıkları ile HPLC’de denk gelen pik alanları.....	27
Tablo 4.2.	Kan alma dönemleri ve bu dönemlerde ortalama serum sülfaklozin yoğunlukları	29
Tablo 4.3.	Sülfaklozinin damar içi ve kursak içi verilmede bazı farmakokinetik değişkenleri	31
Tablo 4.4.	Sülfaklozinin damar içi ve kursak içi verilmede bazı farmakokinetik değişkenleri	32
Şekil 2.1.	Sülfonamidlerin genel yapısı.....	5
Şekil 2.2.	Sülfaklozinin kimyasal yapısı	11
Şekil 3.1.	HPLC’de belirtilen koşullarda alınmış serum sülfadoksin ve sülfaklozin piki	22
Şekil 4.1.	Sülfaklozin standart eğrisi ve eğri denklemi	27
Şekil 4.2.	Sülfaklozin serum ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi.....	30
Şekil 4.3.	Sülfaklozin logaritmik serum ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi	30

KISALTMALAR

A_1	: Merkezi bölmedeki ilaç miktarı
A_2	: Çevresel bölmedeki ilaç miktarı
α	: Serum ilaç yoğunluğu dağılma dönemi hız sabitesi
β	: Serum ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi
k_a	: Emilmeli verilmelerde birinci derece emilme hız sabitesi
$t_{1/2\alpha}$: α dönemi yarı ömrü
$t_{1/2\beta}$: β dönemi yarı ömrü
$t_{1/2a}$: Kursak içi verilme durumunda sindirim kanalından emilme yarı ömrü
MRT	: İlacın vücuttan %63,2'nin atılması için geçen süre
t_{doruk}	: Serum ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi
Y_{doruk}	: Serum doruk ilaç yoğunluğu
$V_{d_{ss}}$: Kararlı durumda görünür dağılım hacmi
V_1	: Merkezi bölme dağılım hacmi
V_2	: Çevresel bölme dağılım hacmi
Cl	: Toplam serum klirensi
k_{12}	: İlacın merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi
k_{21}	: İlacın çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi
k_{10}	: İlacın merkezi bölmeden geri dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi
Y_p^0	: t_0 anında serum ilaç yoğunluğu
$EAA_{0 \rightarrow t}$: t anına kadar serum ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan
$EAA_{0 \rightarrow \infty}$: ∞ anına kadar serum ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan
F	: Biyoyararlanım
Kİ	: Kursak içi
Dİ	: Damar içi
PABA	: Para-aminobenzoik asit
DAP	: Diaminopirimidin
EKEY	: En küçük etkin yoğunluk
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanlar ve hayvanlarda bakteriyel hastalıkların sağaltımı ve önlenmesinde ilk kullanılan ilaç sülfonamidlerdir. Günümüzde bakteriyel ve paraziter hastalıklar için seçkin etkili birçok antibiyotiğin kullanım olanağı varsa da geniş spektrumlu olmaları, zehirliliklerinin az olması, uygulama yolu ve dozaj kolaylıkları ile ekonomik nedenlerden dolayı sülfonamidler hala geniş ölçekte kullanılmaktadır.

Kanatlılarda ilaçlarla sağaltım seçenekleri çeşitlilik göstermektedir. Bunlardan en avantajlı yol uygulama kolaylığı nedeniyle içme suyu ile uygulamadır. Kanatlılarda sürü sağaltımı yapılması sebebiyle bu yol sıklıkla tercih edilmektedir. Hayvanlar ilaç uygulamalarından belli bir müddet önce susuz bırakılmakta ardından kısa zaman aralığında hayvanların içeceği su miktarı hesaplanmakta ilaç kg/ca göre içeceği su miktarı esas alınarak verilmektedir. Her ne kadar ilaçlar içme suyu ile uygulansa da ilacın kursak içi verilmesi, vücutta etkili yoğunluğunu korumak için verilecek dozun ne olacağı ve bu dozun ne kadar aralıklarla uygulanması gerektiğinin ortaya konulması hususuna ışık tutmaktadır. İlacın hayvanda biyoyarlanımının tespitinde eş zamanlı olarak damar içi olarak uygulanması da gerekmektedir. Kinetik hesaplama yöntemlerinin belirlenmesinde, ilacın deneme hayvanında dağılım modellerinin tespit edilmesi de önemli bir unsurdur.

Kanatlı hastalıklarının sağaltımında ve koruyucu amaçla sıklıkla kullanılan sülfaklozinin uygun dozda, aralıkta ve uygulanma süresinde kullanımı, aynı zamanda eti ve yumurtası tüketilebilir nitelikte olan ürünlerde kalıntı problemiyle karşı karşıya kalınmasının da önüne geçmektedir. Kalıntı problemi hem kanatlıda bireysel anlamda hem de kanatlı ürünlerini tüketen insanlarda önemli sağlık problemlerine sebep olmaktadır. Kanatlılarda verim kaybı ve yemden yararlanmada düşüŖe sebep olurken insanlarda ise ilacın bireysel zehirli etkilerinden tutunda allerjik reaksiyonların gözlenmesi ve bu gruptaki ilaçlarla sağaltımda antibiyotiğe karşı dirençlilik gelişmesi, dolayısıyla da gerekli cevabın alınamamasına kadar geniş bir yelpazeyi içine alan olumsuz etkilere sebep olabilmektedir.

Bu çalıŖma ile kanatlılarda koksidiyoz başta olmak üzere birçok enfeksiyöz hastalıkta sıkça kullanılan bir antibiyotik olan sülfaklozinin, etçi piliçlerdeki farmakokinetiği çalıŖılmıştır. Elde edilecek çalıŖma sonuçları ile sülfaklozinle ilgili bazı farmakokinetik verilerin bilimsel kaynaklara kazandırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SÜLFONAMİDLER

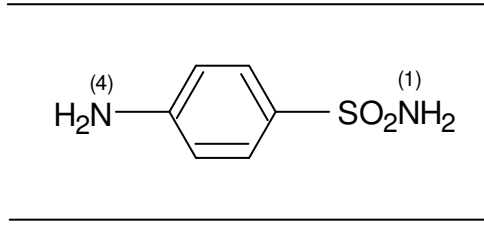
Sülfonamidler, bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde sistemik anlamda kullanılan ilk kemoterapotik ilaçlardır. Penisilinler ve diğer antibiyotiklerin keşfi ile birlikte kullanımı azalmıştır. Fakat 1970'li yıllardan sonra trimetoprim ile birlikte kullanımının gündeme gelmesi ile birlikte güncelliği yine artmış hatta bazı özel enfeksiyonların özel ilacı şeklinde kullanılır hale gelmiştir. Sülfonamid 1908'de Alman boyasından sentez edilmiştir. Alman kimyacılarından Klarer ve Mietzsch 1932 yılında yün proteinlerine güçlü bir şekilde tutunabilen ve sülfonamid fonksiyonu taşıyan, kırmızı renkli azoik türev olan para sülfamitokrizoidini elde etmişlerdir. Domagk ise 1935 yılında bu bileşiğin streptokoklarla enfekte olan fareleri iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Bundan kısa zaman sonra Pasteur Enstitüsünde parasülfamitokrizidinin organizmada redüksiyon ve parçalanması sonucu meydana gelen para-aminofenilsülfonamidi keşfetmiştir. Bu molekülden hareketle, formüle farklı kimyasal grupların (- SO₂, -NH₂, O-H) ilavesiyle daha etkin, etki süresi uzun pek çok yeni bileşik sentezlenmiştir (1-3).

2.1.1. Yapı-Etki İlişkisi

Veteriner hekimliğinde hastalıkların sağaltımında sıklıkla kullanılan sülfonamidler, para-aminobenzensülfonamid (sülfanilamid)'in sentetik türevi olup, insan ve hayvanlarda bakteriyel ve protozoal enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesi amacıyla kullanılan ilk antibakteriyel ilaçlardandır. Sülfonamidlerin antibakteriyel amaçla kullanılmaya başlamasından sonra, özellikle hayvanlarda görülen hastalıklardan ölüm ve yayılma hızında görülen düşüşler, bu ilaçların yaygın bir şekilde kullanılmasına sebep olmuştur. Yeni antibakteriyel ilaçların kullanıma girmesiyle kullanım alanları daralmasına rağmen, sülfonamidler halen veteriner hekimliğinde çok sık kullanılan ilaçlar arasında yer alırlar. Günümüzde çok sayıda sülfonamid türevi sentezlenmiş olup, bunlardan sadece 25-30 kadarı uygulama alanı bulmuştur (4-7).

Sülfonamidlerin, ucuz ve dayanıklı olmaları, kolay bir şekilde uygulanabilmeleri, etki spektrumlarının geniş olması ve özellikle de diğer ilaçlarla birlikte kullanılmaları halinde etki spektrumlarının daha da genişlemesi gibi avantajları vardır. Bu avantajlardan dolayı, günümüzde başta kanatlılarda olmak üzere, tüm evcil hayvanlardaki bakterilerden ileri gelen solunum ve sindirim sistemi ile üriner sistem hastalıklarında tek başlarına ya da diaminoprimidin (DAP) türevleri ile birlikte geniş ölçekte kullanılırlar. Bu bileşimler, bakterilerde sinerjistik tipte bir etkileşme meydana getirir. Bakterilerde pürin sentezi ile ilgili olaylar zinciri üzerinde etkili olan bu iki farklı ilaç grubu, ayrı kullanıldıklarında bakterilerin gelişmesini engellerken, birlikte kullanıldıklarında ise bakteriyi öldürücü bir etki oluştururlar (6-11).

Sülfonamidler, kimyasal olarak benzer yapıya sahip olmakla birlikte antibakteriyel etkinlik için N⁴-para-amino grubunun bulunması gerekir. Bakteriler üzerinde etkinlik için sülfonamid grubunun (-SO₂NH₂) önemi pek yoktur fakat taşıdığı gruplar açısından ise molekülün en önemli kısmını oluşturur. Amid azotuna (N¹) bağlanan gruplar bileşiğin etki gücünü değiştirir (6).



Şekil 2.1. Sülfonamidlerin genel yapısı (sülfanilamid) (7)

İlaçların fizikokimyasal, farmakokinetik ve antimikrobiyal özellikleri geniş ölçekte değişkenlik gösterir. Grup olarak sülfonamidlerin suda çözünürlükleri çok zayıf olup alkali pH'daki çözünürlükleri asit ortamdakilerden daha düşüktür. Sülfonamid kombinasyonlarındaki her bir bileşiğin çözünürlüğü farklılık gösterir. Sülfonamidlerin sodyum tuzları suda çözünür bu sebeple de damar içi verilen solüsyonları da mevcuttur. Bu solüsyonlar alkali karakter gösterir. Bazı sülfonamid molekülleri (fitalilsülfatiazol) ise suda düşük çözünürlüklü olarak üretilmiştir ve bu özellikleri gereği bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (12).

2.1.2. Etki Şekilleri

Farklı sülfonamidler gram pozitif ve gram negatif organizmalar ile protozoalar üzerinde etkinlik gösterir. Sülfonamidlerin etki güçleri arasında farklılık olmakla birlikte, hepsi bakterinin üremesini durdurarak veya gelişmesini engelleyerek etki gösterirler. Sülfonamidlerin keşfi, veteriner hekimliği alanında oldukça önemli bir gelişme olarak algılanabilir. Sülfonamid türevlerinin antibakteriyel etki spektrumu farklılık göstermese de klinikte kullanım durumunda, farmakokinetik ve proteinlere bağlanma oranlarında farklılık söz konusu olabilir. Ürünleri tüketilebilen hayvanlar için kalıntı probleminin önüne geçebilmek için bu husus oldukça önemlidir (13).

Folik asit, pürin ve pirimidin sentezi ile hücrelerin üremesi ve çoğalması için gerekli diğer bileşikler için önemlidir. Bundan dolayı, folik asit eksikliğinde hücreler gelişemez ve bölünemez. Folik asit para-aminobenzoik asit (PABA), pteridin ve glutamattan sentezlenir. Klinik kullanımdaki bütün sülfonamidler, PABA'nın sentetik analoklarıdır. PABA'ya yapısal benzerlikleri sebebiyle bakteriyel enzimler için bu substratla yarışır

(14). Sülfonamidler, bakteri hücrelerinde folik asit biyosentezini önlerler. Sülfonamidler, *dihidropteroat sentetaz* için PABA ile yarışır. Seçici bakteri öldürücü etki memeli ile bakteri hücreleri arasında folik asit kaynağının değişkenlik göstermesinden ileri gelir. Memeliler oluşturulmuş folik asiti dışarıdan alırken bakteri hücreleri ise kendileri sentezlerler (12). Folik asit sentezindeki düşüş, bakteriyel nükleotid düzeyinde düşüş ve üremenin engellenmesine sebep olur (15).

2.1.3. Dirençlilik

Sadece folat sentezleyen bakterilerin sülfonamidlere duyarlı olduğu gözlenmiştir. Stafilokokus gibi organizmalar, *Enterobakter* ailesinin bazı türleri ve bütün *Pseudomonas* suşları sülfonamidlere karşı dirençlidir. Dirençlilik plazmid aracılıdır (15) ve genellikle geriye dönüşümsüzdür. Dirençlilik yavaş ve dereceli olarak şekillenir. Dirençlilik ilacın geçişinde zayıflama, dihidropteroat enzim aktivitesindeki değişim ve PABA'nın ileri düzeyde artışı ile doğrudan ilişkilidir. Bazı dirençli suşlarda, hücreye geçişinin azaltılması ile sulfa grubu antibiyotiklere karşı geçirgenlik azalır. Bakteriyel PABA sentezi, seleksiyon ve mutasyon sonucu artabilir (14). Hayvanlarda oldukça sık olarak kullanılması sebebiyle sülfonamidlere karşı dirençlilik yaygındır ve sülfonamid grubu içinde yer alan bütün ilaçlar arasında da çapraz dirençlilik söz konusudur (12).

2.1.4. Etki Spektrumları

Sülfonamidler, bakteri, toksoplazma, koksidia gibi protozoal etkenler üzerine etkili geniş spektrumlu bir ilaçtır. Fakat bu ilaçların kullanıma başlandığı yıllardan bugüne kadar geçen süre içinde geniş bir yelpazeyi içine alan bir bakteriyel dirençlilik söz konusu olmuştur. Ayrıca sülfonamidlerin en küçük etkin yoğunlukları (EKEY)'ni, ortamın kompozisyonu ve bakteri yoğunlukları etkilemektedir. Kısa etkili sistemik sülfonamidler için EKEY₉₀ 8-32 µg/ml olarak tanımlanmaktadır. EKEY₉₀ değeri >64-128 µg/ml ise dirençlilikten söz etmek mümkündür (12-15).

Sulfonamidlere, *Bacillus*, *Brucella*, *E. rhusiopathiae*, *L. monocytogenes*, *Nocardia*, piyojenik *Streptococcus*, *Chlamydia*, *Coccidia*, *Pneumocystis carini* ve *Cryptosporidium* suşları oldukça duyarlı; Gram pozitif aerob (*Staphylococ* ve bazı *Enterococci*), Gram negatif aerob (*Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Actinobacillus*, *Haemophilus/Histophilus*, *Pasteurella*, *Pseudomonas* türleri) ve anaerob (*Bacteroides*, *Fusobacterium* türleri)'lar orta derecede duyarlı; *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *C. burnetii*, *Rickettsia* türleri ve *Spirochet*'ler gibi zorunlu hücre içi patojenleri ise dirençlidir (12).

Tablo 2.1. Sulfonamidlerin seçilmiş mikroorganizmalara karşı antibakteriyel etkinliği (12).

Organizma	Sulfonamid (Sülfadimetoksin) (EKEY ₉₀) (µg/ml)
<i>A. pyogenes</i>	30
<i>C. renale</i>	>50
<i>E. rhusiopathiae</i>	10
<i>L. monocytogenes</i>	10
<i>N. asteroides</i>	128
<i>R. equi</i>	>100
<i>S. aureus</i>	30
<i>S. agalactia</i>	30
<i>S. dysgalactia</i>	>250
<i>S. uberis</i>	>100
B-hemolytic streptococci	>100
<i>C. perfringens</i>	16
<i>Actinobacillus</i> spp.	64
<i>A. pleuropneumonia</i>	≥100
<i>B. bronchiseptica</i>	400
<i>B. abortus</i>	15
<i>B. canis</i>	1,6

Tablo 2.1. Sülfonamidlerin seçilmiş mikroorganizmalara karşı antibakteriyel etkinliği (devamı) (12).

Organizma	Sülfonamid (Sülfadimetoksin) (EKEY ₉₀) (µg/ml)
<i>C. jejuni</i>	≥256
<i>E. coli</i>	≥128
<i>H. sommus</i>	≥100
<i>K. pneumoniae</i>	>100
<i>M. bovis</i>	>60
<i>P. multocida</i>	>128
<i>Proteus spp.</i>	>1000
<i>P. aeruginosa</i>	>1000
<i>Salmonella spp.</i>	128
<i>T. equigenitalis</i>	>100
<i>Y. enterocolitica</i>	>128

2.1.5. Farmakokinetik Özellikleri

Sülfonamidler, pKa değerleri 5,00-10,40 arasında değişen zayıf organik asitlerdir. İlaçlar, pKa'larından düşük pH'daki biyolojik sıvılarda ağırlıklı olarak iyonize olmamış şekilde bulunurlar (2). Yerel etkili sülfonamidler dışında, sindirim sistemlerinden emilimleri oldukça yüksektir. Ortalama biyoyararlanımları % 70-100 arasında değişmektedir ve alımı takiben 30 dakika içinde idrarda izlemek mümkündür. Doruk plazma yoğunluğu 2-6 saat içinde yakalanır (1). Sülfonamidler, dolaşımında özellikle ilacın pKa'sına bağlı olarak belli oranda serum albumine bağlanır. Bağlanma oranları değişkenlik göstermekle birlikte % 15-90 arasındadır. Bağlanma oranı % 80 ve üzerinde seyredecek olursa ilacın yarılanma ömrü daha da uzar. Türlerine göre ilacın proteinlere bağlanma oranı, kararlı durum dağılım hacmi ve yarılanma ömrü değişkenlik gösterir (2). Genelde pKa'nın düşük olduğu ortamda ilacın proteinlere bağlanma oranı daha yüksektir. Dağılımı vücut sıvıları aracılığı ile olur. Plasentayı geçerek fetusa kadar ulaşır (14). Memelilerde sülfonamidlerin esas metabolik yolu, hidroksimetabolitin glukronidasyonunu takip eden hidroksilasyon ve asetilasyon tepkimeleridir. Her iki tepkime yolu birbirlerine bağımsız görünürler. Bu yol prensip olarak sülfonamidin moleküler yapısına ve mevcut olan enzime bağlıdır. Bu yolu etkileyen diğer faktörler

ilacın dozu, hayvanın yaşı, cinsiyeti ve sağlıklı olup olmadığıdır. Her sülfonamid bileşiği değişik derecede de olsa asetilasyon tepkimesine uğrar. N⁴'deki asetillenme olayı da hayvan türüne göre de değişir. Kedi ve köpeklerde tepkimeyi gerçekleştiren N-asetil transferaz'ın etkinliği zayıf olduğundan, bu tepkimenin önemi azdır. N⁴-asetilli metabolitlerin etkinliği yoktur ve sudaki çözünürlükleri de zayıftır. Bu sebeple, böbrek tubullerinde çökerek hasara yol açabilirler. Sülfonamidler ve metabolitleri genellikle glukuronik asit ve sülfürik asitle birleştirildikten sonra özellikle böbrekler yoluyla vücuttan atılırlar (16-20).

2.1.6. Klinik Kullanımı

Sülfonamidler duyarlı bakteri, virus ve koksidilerden ileri gelen uterus yangısı, idrar ve solunum yolları hastalıkları, kolibasilloz, poliartrit, gurm, koriza, bulaşıcı keratit, toksoplazmoz, koksidiyoz, aktinomikoz, pullorum, enfeksiyöz koriza, aktinobasilloz, trahom, nokardiyoz, salmonelloz ve inkluzyonlu konjiktivit gibi enfeksiyonlarda çeşitli şekillerde (toz, tablet, bağırsak kaplamalı tablet, çözelti) ağızdan, enjeksiyonluk çözelti şeklinde parenteral, toz ve merhem şeklinde haricen kullanılır (21).

Sülfonamidlerin trimetoprimle hazırlanan şekilleri, streptokoklar, stafilokoklar, nokardia, enterobakter, bazı protozoonlar (koksidiler, pneumosistler, toksoplazma) başta olmak üzere oldukça geniş etki spektrumuna sahip olup, kanatlılarda ishal, koliseptisemi, hava kesesi enfeksiyonları, salpingitis, koriza, kolera, stafilokokkal enfeksiyonlarda ve koksidiyozda kullanım alanı bulmaktadır (21).

2.1.7. Genel İstenmeyen Etkileri

Sülfonamid sağaltımı sırasında bazıları ciddi olabilen birçok istenmeyen etki ile karşılaşılabilir. Bunlardan özellikle böbreklere yönelik olanlar (ilaç kristallerinin çökmesi sonucu böbrek tubullerinde tıkanma, kanama gibi) en yaygın ve önemli olanlarıdır. Böbreklere yönelik bu etki özellikle yüksek dozlarda sülfonamid kullanımında ve dehidre hayvanlarda daha sık görülür. Bu etki dışında sülfonamidler kan, kemik iliği, böbrek, karaciğer, deri ve çevre sinirlerde istenmeyen etkilere yol açabilir ki sülfonamid uygulamalarının yaklaşık % 5'inde sayılan etkiler görülebilir (6, 22).

Sülfonamidler kanatlı hayvanlarda ve köpeklerde zayıflama, mukoz membranlarda solgunluk ve kanama, uyuşukluk ile birlikte, zaman zaman ölümlerin görüldüğü hemorajik sendroma neden olur. Hemorajik sendrom özellikle sülfakinoksalin kullanımı sonucu ortaya çıkmaktadır (22). Sülfonamidlerden sülfakinoksalin damızlık ve yumurtacı tavuklarda granülosit öncüsü hücreleri kemik iliğinden tümüyle uzaklaştırabilir. Yemle birlikte 125, 175 ve 500 ppm miktarlarda 4 hafta süreyle verilen sülfakinoksalin piliçlerde sırasıyla % 1, 4,5 ve 11 oranlarında ölüme yol açabilir. Sülfatiazol gibi bazı sülfonamidler hayvanlarda çevre sinirlerde yangıya yol açabilir. Sülfonamid sağaltımından sonra piliç ve sığırlarda, omurilik ve çevre sinirlerdeki miyelin kılıfında soysuzlaşma dikkat çeker. Sülfonamidler vücutta karbonik anhidrazın etkinliğini engellerler; böylece kanda karbondioksitin birikmesine ve sistemik asidoza sebep olabilirler. Enzim, karbonatın şekillenmesi ve salgılanmasında görev aldığından, kalsiyum karbonatın salgılanmasında azalma ve böylece yumurta kabuğunda incelme ile hatalı şekillenme veya hiç şekillenmemeye yol açabilirler. Bu etkileri sebebiyle sülfonamidler yumurtacı tavuklarda ya hiç kullanılmaz, ya da belli uygulama şekilleri ile (2 gün ilaç, iki gün ara veya 3 gün ilaç, 2 gün ara, 3 gün ilaç şeklinde) uygulanırlar (6).

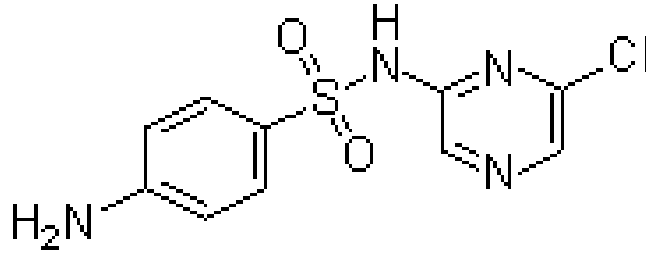
2.1.8. Sülfonamid Analizleri

Sülfonamidlerin formülasyon ve biyolojik sıvılardaki analizleri ile farmakokinetik çalışmalarda kullanılmak üzere, ince tabaka kromatografisi (23) spektrofotometrik (24, 25) ve HPLC (26-29) ile birçok yöntem geliştirilmiş olup; bu yöntemlerin büyük bir bölümünü HPLC ile gerçekleştirilenler oluşturmaktadır. Günümüzde, birçok ilaç analizinde olduğu gibi, sülfonamid analizlerinde de HPLC yöntemleri en çok kullanılan ve kabul edilen yöntemler olmuştur.

2.2. SÜLFAKLOZİN

2.2.1. Kimyasal Yapısı ve Genel Özellikleri

Molekül yapısı: $C_{10}H_8ClN_4NaO_2S$; 2-Sulfamido-6-chloroxyrazine, sodium.



Şekil 2.2. Sülfaklozinin kimyasal yapısı (30) (H:Na)

Sülfaklozin, antibakteriyel ve antikoksidial etkinliği olan, evcil kanatlılarda karşılaşılan pek çok hastalığın (kolera, tifo, koriza ve nekrotik enteritis, koksidiyozun) sağaltımı amacıyla kullanım alanı bulmuş sülfonamid türevi etkili bir ilaçtır. Etki şekli yönünden öteki sülfonamidlere benzerler. Protozoon ve bakteri metabolizmasında para-aminobenzoik asit'in (PABA) yerini alır ve folik asit sentezini engelleyerek etki gösterirler. Böbreklerden ve sınırlı ölçüde ise safra ve dışkı ile atılırlar (31, 32).

Yapılarında PABA içeren yerel anestetikler (prokain, bütakain) ve prokain penisin G ile antagonist etki oluşturabilir. Sülfonamidlerin etkilerini, nikotinamid, folik asit, kolin gibi B kompleks grubunda vitaminler ile bunların öncü maddeleri olan glutamik asit, metiyonin ve valin, izolösin, arjinin, lizin ve diğer bazı amino asitler zayıf derecede antagonize ederler (31, 32).

Gram pozitif aeroblar (*S. aureus*, *Streptococcus sp.*, *Actinomyces sp.*, *Corynebacterium sp.*, *L. monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathie*); Gram negatif aeroblar (*Actinobasillus sp.*, *Bordetella sp.*, *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klepsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Salmonella sp.*, *Yersinia sp.*) *Haemophilus sp.*, *Pasteurella sp.*; anaeroblar (*Actinomyces sp.*, *Bacterioides sp.*, *Fusobacterium sp.*, bazı *Clostridium sp.*, *Chlamydia sp.*); bazı *Mycobacterium sp.* ve *Nocardia sp.* orta derecede duyarlıdır. *Rickettsia sp.*, *Leptospira sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma sp.* türleri dirençli olarak kabul edilir. Bazı protozoonlarda (*E. tenella*, *E. necatrix*, *E. acervullina*, *E. maxima*, *E. brunetti*, *E. meleagritis*) sülfaklozine duyarlıdır. Etçi tavuklarda sülfaklozin yukarıda

belirtilen duyarlı bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonların ve koksidiyozun tedavilerinde kullanılır (31, 32).

Sülfaklozinin, suda çözünen toz formülasyonu (300 mg/g) hayvanların içme suyuna katılarak verilir. Bu ilacın kanatlılardaki normal sağaltım dozu içme suyu içerisinde 1 g toz/L'dir. *E. tenella* ve *E. necatrix*'in yol açtığı koksidiyoz olgularında sağaltım dozu 1.5-2 g/L'ye kadar çıkartılabilir ve ilaçla sağaltıma 3 gün devam edilir. Ayrıca ilaç 1., 3., 5. veya 1., 2., ve 5. günlerde aralıklı olarak da uygulanabilir. Sülfaklozin yumurtacı tavuklarda ancak hayvanlar yumurtaya girmeden önce koksidiyoza karşı koruyucu olarak 3. ve 5. haftalarda 2-3 gün verilebilir (32).

Hastalarda folik asit noksanlığı halinde sağaltım güvenliği daralır. Aynı zamanda hemopoetik sistemde olumsuz etkiler gösterir. Bu durumda, trombosit ve alyuvar sayısında azalma ve megablast sayısında artış gözlenir. Bazı hayvanlarda aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşur. Tüm türlerde idrar yollarında kristaller oluşmasına neden olabilirler. Bu nedenle, şiddetli su kaybetmiş hayvanlarda kullanımında bu husus göz önünde tutulmalıdır. Böbreklere yönelik etkilerini hafifletmek için gerekli hallerde idrarın alkalileştirilmesi yoluna başvurulabilir. Kan ve böbrekler üzerine olumsuz etkileri bulunur. Uzun süre kullanımları karaciğer bozukluğuna ve hipotiroidizme yol açabilir. Kanama eğilimini artırmasından dolayı tedavi vitamin K takviyesi ile desteklenebilir (31, 32).

2.3. FARMAKOKİNETİK

İlaçlar vücuda çeşitli yollarla girerler; kan ve doku kesimlerine dağılırlar; değişik yollarla ve oranlarda biyotransformasyona uğrarlar ve vücudu çeşitli yollarla terk ederler. Farmakokinetik özetle, ilaçların emilme, dağılma, biyotransformasyona uğrama ve atılmaları arasındaki ilişkiyi inceler (33).

İlaçların kullanım amacı istenilen etkiyi en minimal yan etkilerle elde etmektir. Bu nedenle hekim hastası için en az yan etkileri olan ilacı ve dozu seçmek durumundadır. Bu hedefe rasyonel yaklaşım ve doz-etki ilişkisinin açıklanması farmakodinami ile birlikte farmakokinetik prensiplerin bilinmesini gerekli kılmaktadır. Farmakodinami ilacın yoğunluk-etki kısmı ile farmakokinetik ise doz-yoğunluk kısmı ile ilgilenir. İlacın emilimi, dağılımı ve atılmasındaki farmakokinetik süreçler, ilacın hedef organda ne

kadar çabuk, hangi yoğunluk ve ne kadar sürede görüleceğini tayin eder. İşte hekimlerin ilaç yoğunluk ve etkileri arasındaki ilişkiyi bilmesi, hastanın ilaca yanıt verme bakımından ortalama bireylerden ayrılmasına sebep olan patolojik ve fizyolojik özelliklerini göz önünde tutma olanağı verir. Hasta bakımından farmakokinetiğin önemi sağaltıcı etkinlikte artış ve ilacın zehirliliğinde azalma ile kendini gösterir. Emilme, dağılma, metabolizma ve atılım gibi süreçlerde ilacın vücutta uğradığı değişiklikler, ilacın veya metabolitlerinin kan, plazma ve idrar gibi vücut sıvılarındaki yoğunluklarına yansır (34). Her ilaç ve veriliş yolu için farklı olan yoğunluk-zaman eğrilerinin uygun bir farmakokinetik modele uyarlanmasıyla herhangi bir zamandaki ilaç yoğunluklarının hesaplanması ve öngörülebilmesi mümkün olabilmektedir. Bugün artık pek çok ilacın plazmadaki yoğunlukları ile farmakolojik etkisi arasındaki ilişki bilinmektedir. Bu nedenle istenen sağaltıcı etkinliğin görüldüğü plazma düzeyini sağlamak için hangi dozaj şemasının uygulanacağı, farmakokinetik parametreler yardımıyla en uygun bir şekilde saptanabilir (35).

2.3.1. Farmakokinetik Modeller

Deneysel bir sistemde elde edilen sonuçların yorumlanabilmesi amacıyla kullanılan farmakokinetik modeller, çoğu kez matematiksel hesaplamalarla oluşturulan hipotezlere dayanır. Farmakokinetik modeller, ilaç yoğunluğunun zamana karşı seyrini belirli bir sistemde yansıtan, tarif eden ve yorumlayan matematiksel ifadelerdir. Farmakokinetikte bölme, ilacın vücutta dağıldığı düşünülen hacimdir. Bu hacim kan gibi bir vücut sıvısı veya beyin, karaciğer gibi bir organ olabilir. Gerek çalışmaları kolaylaştırmak, gerekse elde edilen sonuçların değerlendirilmesini basitleştirip, ilaçların dozları ve uygulama aralıklarını ayarlamak için vücudu bir bütün veya çeşitli kısımlardan (bölmelerden) yapılmış bir bütün olarak incelemek amacıyla çeşitli modeller geliştirilmiştir. Bu modellerin esasını oluşturan vücut kısımları ilaçların yeknesak olarak dağıldığı kabul edilen yerlerdir. Bu bölmelerde geçen dışarıya açık terimi, ilacın bölme/bölümlerden sürekli olarak kaybolduğunu ifade eder. İlaçların vücuttaki dağılımları tek, iki veya çok kompartımanlı farmakokinetik modellerle açıklanır (33, 35).

2.3.2. Tek Bölmeli Dışarıya Açık Model

Bu modelde uygulanan ilacın hızla ve homojen olarak tek bir hacimde dağıldığı varsayılır. Ancak dağılımı etkileyen çeşitli faktörler sebebiyle, ilaçların çok büyük bir kısmı vücutta yeknesak bir dağılım göstermez ve bu modele uymazlar. Bu modele göre ilaçların hepsi de merkezi bölmeye verilir ve burada dağılırlar. Bu kesimlerden ilaçların ayrılması ise birinci derece kinetiğine göre olur; yani birim zamanda plazmadan ayrılan ilaç miktarı vücuttaki yoğunluğu veya miktarıyla orantılıdır. Bu modele göre bir maddenin etki süresi ve şiddeti plazma ilaç yoğunluğunun göstergesidir (33, 35).

2.3.3. İki Bölmeli Dışarıya Açık Model

Bu dağılım kalıbında vücudun iki kesimden (dağılım hacminden) yapılmış olduğu kabul edilir. İlaçların çoğunun vücuttaki farmakokinetik dağılımını açıklamakta fazlaca yararlanılan bu modele göre vücut birisi merkezi, diğeri çevresel iki bölmeye ayrılmakta, ilaçların bu iki kesiminde, tek bölmeli modelde olduğu gibi yeknesak olarak dağıldıkları kabul edilmektedir. Merkezi bölmeyi kan plazması ve fazla kanlanan karaciğer, böbrek, akciğer, kalp, beyin ve iç salgı bezleri gibi organları (esasta bunların hücreler arası sıvısı) kapsar. Çevresel bölmeyi ise deri, kas, yağ doku, kemik, dişler, kıkırdak doku, kıl, sığırlarda rumen, atlarda kalın bağırsak gibi az kanlanan organ veya dokular (daha doğrusu bunların hücrelerarası sıvısı) oluşturur. İlaç merkezi ve çevresel bölmeler arasında farklı hızlarda (k_{12} ve k_{21}) dağılarak bir süre sonra dengelenir. Dışarıya açık olan sadece merkezi bölmedir; ilaçlar bu kısma verilir ve bu kısımdan atılırlar. Herhangi bir ilacın merkezi ve çevresel bölmelerindeki dağılım hacmi bu kesimlere doğru kan akımına, plazma ve dokular arasındaki dağılımı etkileyen ilacın iyonlaşma derecesi ve yağ-su dağılım katsayısına, plazma ve doku proteinlerine bağlanma durumuna göre değişir. İlaçların bu bölmelere girişi, çıkışı ve merkezi bölmeden atılması birinci derece kinetiğine göre olur; yani, ilacın bu bölmelerin birisinden ayrılma (çıkış) hızı ortamda bulunan yoğunluğuyla orantılıdır (33, 35).

2.3.4. Çok Bölmeli Dışarıya Açık Model

Bu modelde iki bölmeli modele benzer şekilde kan (plazma) ve kalp, böbrekler, karaciğer, akciğerler ve beyin gibi kan akımının yüksek olduğu organlara karşılık gelen kısma merkezi bölme; yağ dokusu, cilt, kemik gibi perfüzyonun düşük olduğu organlara ve interstisyel sıvıya karşılık gelen bölme de çevresel bölme olarak kabul edilir. Bu modele göre ilaçlar genellikle merkezi bölmeye verilir, buradan diğer bölmelere dağılır ve vücudu merkezi bölmeden terk eder. Ancak bu model çok sayıda dağılım modeliyle açıklanabilir. Özel bir dokuya ilgi gösteren ve yeniden dağılan ilaçların dağılımı (köpeklerde oksitetrasiklin, sığırlarda sülfadimetoksin, atlarda sülfadoksin, insanlarda digoksin, diazepam, pentazosin, insan ve tüm hayvanlarda tiyopental ile aminoglikozid antibiyotikler) bu modele uyar (33, 35).

2.3.5. Farmakokinetik Terimler

Bir ilacın standart dozu, onu normal düzeyde emme, dağıtma ve atma yeteneği olan sağlıklı ve hasta canlılar üzerindeki farmakodinamik ve farmakokinetik çalışmaları sonucu belirlenir. Ancak dozlar tür, ırk, yaş, cinsiyet, hastalık vb durumlara göre değişim gösterir. Bu nedenle doz ayarlamasında özel farmakokinetik parametrelerden yararlanılır ki bu parametrelerden en önemlileri, vücudun ilacı elimine etme yeteneğinin bir ölçüsü olan “klirens”, diğeri vücutta ilacın bölmelerdeki dağılımının bir ölçüsü olan “dağılım hacmi”dir.

Dağılım hacmi (V_d) vücuttaki ilaç miktarını kan ya da plazmadaki ilaç yoğunluğu (C) ile ilişkilendirilir:

$$V_d = \text{Vücuttaki ilaç miktarı} / C$$

Dağılım hacimleri çok yüksek olan ilaçların damar dışı dokulardaki yoğunlukları, vasküler bölmedekinden çok yüksektir; yani bunlar homojen olarak dağılmazlar.

İlaç klirensinin prensipleri böbrek fizyolojisindeki klirens kavramına, yani kreatinin serum yoğunluğu başına idrarda atılma hızı olarak tarif edilen klirens benzer. Bir ilacın klirensi en basit şekilde, her yolla olan atılma hızının biyolojik bir sıvıdaki ilaç yoğunluğu oranıdır:

$$CL = \text{Eliminasyon hızı} / C$$

İlaçların vücuttan atılımı böbrekler, akciğer, karaciğer ve diğer organlarda (akciğer, kas, kan) olan süreçleri de kapsar. Her organdaki atılım hızının, o organa giden ilaç yoğunluğuna bölünmesi, o organın kendi klirensini verir. Bu ayrı klirenslerin toplamı total sistemik klirensi eşittir. Ancak, böbrek ve karaciğerin ilaç atılımının iki temel yeri olduğu kabul edilmektedir (34, 36). Farmakokinetik hesaplamalara temel oluşturan diğer terimler Tablo 2.2’de verilmiştir:

Tablo 2.2. Bazı önemli farmakokinetik terimler ve anlamları (33).

Terim	Anlamı
A (A_0)	Alfa-döneminde (dağılım dönemi) sıfır zamanda (t_0) plazmadaki ilaç yoğunluğudur; dağılım dönemi zaman eğrisinin ordinatı kestiği noktadır; birimi ağırlık hacim olarak $\mu\text{g/ml}$ veya mg/L ’dir.
B (B_0)	Beta-döneminde (atılma dönemi) sıfır zamanda (t_0) plazmadaki ilaç yoğunluğudur; atılma dönemi zaman eğrisinin ordinatı kestiği noktadır; birimi ağırlık hacim olarak $\mu\text{g/ml}$ veya mg/L ’dir.
$A_1, A_2 (Q_1, Q_2)$	İki-bölmeli dağılım kalıbında, sırasıyla merkezi ve çevresel bölmedeki ilaç miktarıdır; birimi ağırlık/ağırlık olarak $\mu\text{g/kg}$ veya mg/kg ’dir.
α	Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinin başlangıç (dağılım) döneminin eğimi veya hız sabitesinin matematik olarak ifadesidir; ilk-hızlı dağılım sabitesi olarak da bilinir ve ilaçların merkezi bölmeden çevresel bölmeğe geçiş hızı sabitesini gösterir; birimi $1/\text{zaman}$ veya zaman^{-1} (yani dk^{-1} veya saat^{-1})’dir.
β	Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinin atılma döneminin eğimi veya hız sabitesinin matematik olarak eğimidir; yavaş-ikinci dağılım olarakta bilinir ve ilaçların çevresel bölmeden merkezi bölmeğe geçiş hızı sabitesini gösterir; birimi $1/\text{zaman}$ veya zaman^{-1} (yani dk^{-1} veya saat^{-1})’dir.
γ	Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinin atılma dönemi uç kısmının eğimi veya hız sabitesinin matematik olarak ifadesidir; 3-bölmeli dağılım modelinde karşılaşılan bir terimdir; birimi $1/\text{zaman}$ veya zaman^{-1} (yani dk^{-1} veya saat^{-1})’dir.
$B, k_e, \lambda_z, k_{el}$	Çeşitli yollarla atılan ilacın atılma hız sabitesidir; tek bölmeli modelde genellikle k_e , çok bölmeli modelde ise diğer terimler kullanılır; birimi $1/\text{zaman}$ veya zaman^{-1} (yani dk^{-1} veya saat^{-1})’dir.
$A_{B(t)}$	Bir t zamanında vücutta bulunan ilaç yoğunluğudur.
Cl_β Cl	Vücudun tüm yollarla atılarak ilaçtan temizlenmesidir; $Vd_\beta, V_1.k_{10}$ veya D/EAA eşitlikleriyle hesaplanır; birimi ml/dk.kg veya L/saat.kg ’dir.
$Cl_{(m)}$	Metabolit klirensidir.
Cl_m	Metabolik klirensdir; birimi hacim/zaman.kg’dir.
Cl_{nr}	Birim zamanda, başta BT olmak üzere, böbrekler dışında, ilaçtan temizlenen plazma hacmini ifade eder.

Tablo 2.2. Bazı önemli farmakokinetik terimler ve anlamları (**devamı**) (33).

Terim	Anlamı
Cl_r	Birim zamanda ilaçtan temizlenen plazma hacmidir; birimi ml/dk.kg veya L/saat.kg'dır.
D	Normal olarak kullanılan dozdur.
D_e	İdame dozudur.
D^* (D_c)	Başlangıç veya yükleme dozudur.
EAA	Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinde t_0 'dan t_∞ 'a kadar değişen zamanda eğrinin altındaki alandır; birimi $\mu\text{g.saat/ml}$ veya mg.saat/L ' dir.
F^*	Sistemik biyoyararlanımdır.
FD	Emilen ilaç miktarıdır.
F_{cl}	Dozaj aralığında vücuttan atılan ilaç miktarıdır; bu terim doz aralıkları esnasında görülen kararlı durum yoğunluğundaki dalgalanmaları ifade eder.
k_0	Sabit (sıfır derece) infüzyon hızıdır.
$k_d(k_{15})$	Değişmemiş ilacın birinci derece atılma hız sabitesidir.
k_{10}	İki ve daha fazla bölmeli modelde merkezi bölmeden atılma hız sabitesidir; birimi 1/zaman veya zaman^{-1} (yani, dk^{-1} veya saat^{-1}) dir.
k_{12}	İki bölmeli modelde merkezi bölme ve çevresel bölme arasındaki birinci derece geçiş hız sabitesidir; $A.B(\beta - \alpha)^2/A.\beta + B.\alpha(A+B)$ veya $\alpha + \beta - k_{21} - k_{10}$ eşitliklerinden hesaplanabilir; birimi 1/zaman veya zaman^{-1} (yani, dk^{-1} veya saat^{-1}) dir.
k_{21}	İki bölmeli modelde merkezi bölme ve çevresel bölme arasındaki birinci derece geçiş hız sabitesidir; $A.\beta + (\beta - \alpha)/A + B$ veya $A.\beta + B.\alpha/A + B$ eşitliklerinden hesaplanabilir; birimi 1/zaman veya zaman^{-1} (yani, dk^{-1} veya saat^{-1}) dir.
k_a k_{a1}	Emilmeli verilmeye (Dİ yol hariç diğer yollar) birinci derece emilme hız sabitesidir; uzun etkili ilaç şekillerinde bunun k_{a1} ve k_{a2} diye bilinen, ilki başlangıçtaki hızlı emilme hız sabitesini, ikincisi sonraki yavaş emilme hız sabitesini gösteren 2 şekli vardır; birimi 1/zaman veya zaman^{-1} (yani, dk^{-1} veya saat^{-1}) dir.
$k_{e(m)}$	Metabolit atılma hız sabitesidir; birimi 1/zamandır.
k_i	İdrarla (böbrekten) atılma hız sabitesidir; birimi 1/zamandır.
k_k	Karaciğerden atılma hız sabitesidir; birimi 1/zamandır.
k_m	Metabolit oluşum hız sabitesidir; birimi 1/zamandır.
MRT	Ortalama kalış süresini ifade eden bu terim ilacın vücuttan yaklaşık %63,2'sinin atılması için gereken süredir; Dİ kullanıma durumunda $(A_1/\alpha^2 + A_2/\beta^2) \times 1/EAA$; damar dışı kullanıma durumunda $(A_1/\alpha^2 + A_2/\beta^2 - A_3/k_a^2) \times 1/EAA$ eşitliği ile hesaplanabilir; birimi zamandır.
Q(A)	Birim zamanda vücuda giren ilaç miktarıdır.

Tablo 2.2. Bazı önemli farmakokinetik terimler ve anlamları (**devamı**) (33).

Terim	Anlamı
Q_a	Uygulama yerinde bulunan emilecek ilaç miktarıdır.
$Q_u(A_u)$	Birim zamanda idrarla atılan ilaç miktarıdır; birimi ağırlık/hacim esasına göre belirtilir.
$Q_{u\infty}$	İdrarla atılan toplam miktardır.
$Q_{u(m)}$	Birim zamanda idrarla atılan metabolit miktarıdır.
$t_{1/2}$	Tek bölmeli modele göre ilacın yarı ömrü ($0.693/k_e$ veya $0.693/\beta$)'dür; plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinde atılma dönemi yarı ömrü veya biyolojik yarı ömür diye de bilinir; birimi zamandır.
$t_{1/2(m)}$	Metabolit atılma yarı ömrüdür; birimi zamandır.
$t_{1/2a}$	Tek bölmeli modele göre, uygulama yerinden emilme yarı ömrüdür ve $0,693/k_a$ eşitliğinde hesaplanır; birimi zamandır.
$t_{1/2k_e}$	Tüm atılma yolları ile atılma yarı ömrüdür; $0,693/k_e$ eşitliğinden hesaplanır; birimi zamandır.
t_d	Etki süresidir.
T	Tek bölmeli modelde infüzyonun kesildiği zamandır.
V_1	İki bölmeli dağılım modelinde plazma düzeyi ile belirlenen merkezi bölmenin dağılım hacmidir.
V_2	İki bölmeli dağılım modelinde plazma düzeyi ile belirlenen çevresel bölmenin dağılım hacmidir.
V_d	Görünür dağılım hacmidir; birimi hacim/ağırlık olarak L/kg'dır.
$V_{d\beta}$ V_{dalan}	Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinde α -dikkate alınmaksızın β -dönemiyle veya EAA'a göre elde edilen görünür dağılım hacmidir; Dİ yolla verilme durumunda $Doz/EAA.\beta$ veya $Doz/(A/\alpha+B/\beta).\beta$; damar dışı verilme durumunda $Doz.F/EAA.\beta$ eşitlikleri ile hesaplanabilir; birimi hacim/ağırlık olarak L/kg'dır.
V_{dss} V_{deq}	Plazmada karalı durumda ilaç yoğunluğu-zaman eğrisine göre hesaplanan görünür dağılım hacmidir; $V_1+V_1(k_{12}/k_{21})$ veya CI.OKS eşitliklerinden hesaplanır.
Y_p	Bir t zamanında plazmadaki ilaç yoğunluğudur; birimi ağırlık/hacimdir.
$Y_{p(sağl)}$	Sağaltıcı plazma ilaç yoğunluğunu ifade eder
Y_p^o	Tek dozda Dİ yolla verilen bir ilacın sıfır zamanda plazma yoğunluğudur; A+B eşitliğinden hesaplanır.
Y_τ	İnfüzyonun kesildiği anda V hacmindeki ilaç yoğunluğudur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇLER

1. Yüksek performanslı sıvı kromatografi (Agilent 1100)
2. Santrifüj (Heraeus Labofuje 200)
3. pH metre (Metler Toledo)
4. Vorteks (Wiggen Hanser)
5. Hassas terazi (Sartorius BP 121 S)
6. Derin dondurucu (Profilo Eurolux)
7. Manyetik karıştırıcı (Elektro Mag-M21)
8. Deiyonize su cihazı (Millipore)
9. Otomatik pipet (Finnpipette 10-100 µl, 100-1000 µl)
10. Cam Tüp (5 ml, 10 ml)
11. Ependorf tüp (1,5 ml)
12. Vida kapaklı tüp (10 ml)
13. Mezür (25 ml, 50 ml, 100 ml, 1000 ml)
14. Balon joje (25 ml, 50 ml, 100 ml, 250 ml, 1000 ml)
15. Erlenmayer (250 ml, 500 ml)

16. Cam pipet (1 ml, 5 ml, 10 ml, 25 ml)
17. Pipet ucu (100 µl, 1000 µl)
18. Tüp tutucu

3.1.1. Kimyasal Maddeler

1. Metanol (Merck 106008)
2. Etil asetat (Merck 868)
3. Asetonitril (Merck114291)
4. Glasiyel asetik asit (Merck 100056)
5. Na₂HPO₂ (Merck 106573)
6. KH₂PO₄ (Merck 105101)
7. Sülfadoksin
8. Sülfaklozin

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Hayvan Materyali

Çalışmada, 14 adet 30 günlük erkek etçi piliç kullanılmıştır. Hayvanlar günlük olarak alınmış ve 30 gün süreyle kontrollü olarak beslenmiştir.

3.2.2. Gruplar

Otuzuncu günün sonunda iki grup oluşturulmuştur. Sülfaklozin, birinci gruba 60 mg/kg.ca dozunda damar içi olarak, ikinci gruba ise aynı dozda sonda ile kursak içi olarak tek sefer verilmiştir. Verilmeyi takiben, 0,083., 0,25., 0,50., 1., 2., 4., 6., 8., 12., 24., 36., 72. saatlerde kanat altı venasına girilerek kan alınmıştır. Kanlar 3000 rpm 10 dakika santrifüj edilerek serumları çıkarılmıştır. Serumlar analiz edilinceye kadar -20 °C'de saklanmıştır.

Tablo 3.1. Kontrol ve deneme grubu uygulama çizelgesi.

Grup	Uygulanan Madde	Uygulama Doz	Uygulama Şekli	Uygulama Süresi
Grup 1 (n:7)	Sülfaklozin	60 mg/kg.ca	Damar içi	Tek sefer
Grup 2 (n:7)	Sülfaklozin	60 mg/kg.ca	Kursak içi	Tek sefer

3.2.3. Çalışmada Kullanılan Tampon ve Çözeltilerin Hazırlanması

1 M Fosfat Tampon [1 M Na₂HPO₄ + 1 M KH₂PO₄ (1:4, v/v, pH 6,3)].

3.2.4. Serum Sülfaklozin Yoğunluğunun Belirlenmesi

Serum örneklerinin ekstraksiyon aşaması Ascalone (37) tarafından bildirilen yöntemle yapılmıştır. Bu yöntemle göre; 0,5 ml serum alınmış ve üzerine 0,2 ml 1 M fosfat tampon (pH 6,3) ilave edilmiştir. Ardından 5 ml etil asetat ilave edilerek 15 dakika süreyle vortekste karıştırılmıştır. Ardından 3000 rpm de 10 dakika süre ile santrifüj edilmiştir. Santrifüjü takiben üstteki kısımdan 2 ml alınarak başka bir tüpe aktarılmış ve 50 °C’de kurutucuda tamamen uçuncaya kadar bekletilmiştir. Ardından tüp içerisine 100 µl metanol ilave edilerek vorteks yardımıyla çözünmesi sağlanmış ve çözeltinin 20 µl’si HPLC cihazına uygulanmıştır.

HPLC’de ölçüm için Fuerte ve ark. (38)’nin bildirdiği yöntem ile Ascalone (37)’nin yöntemi birlikte modifiye edilerek kullanılmıştır.

PLC cihazının şartları;

Dedektör: UV-VIS Spektrofotometrik

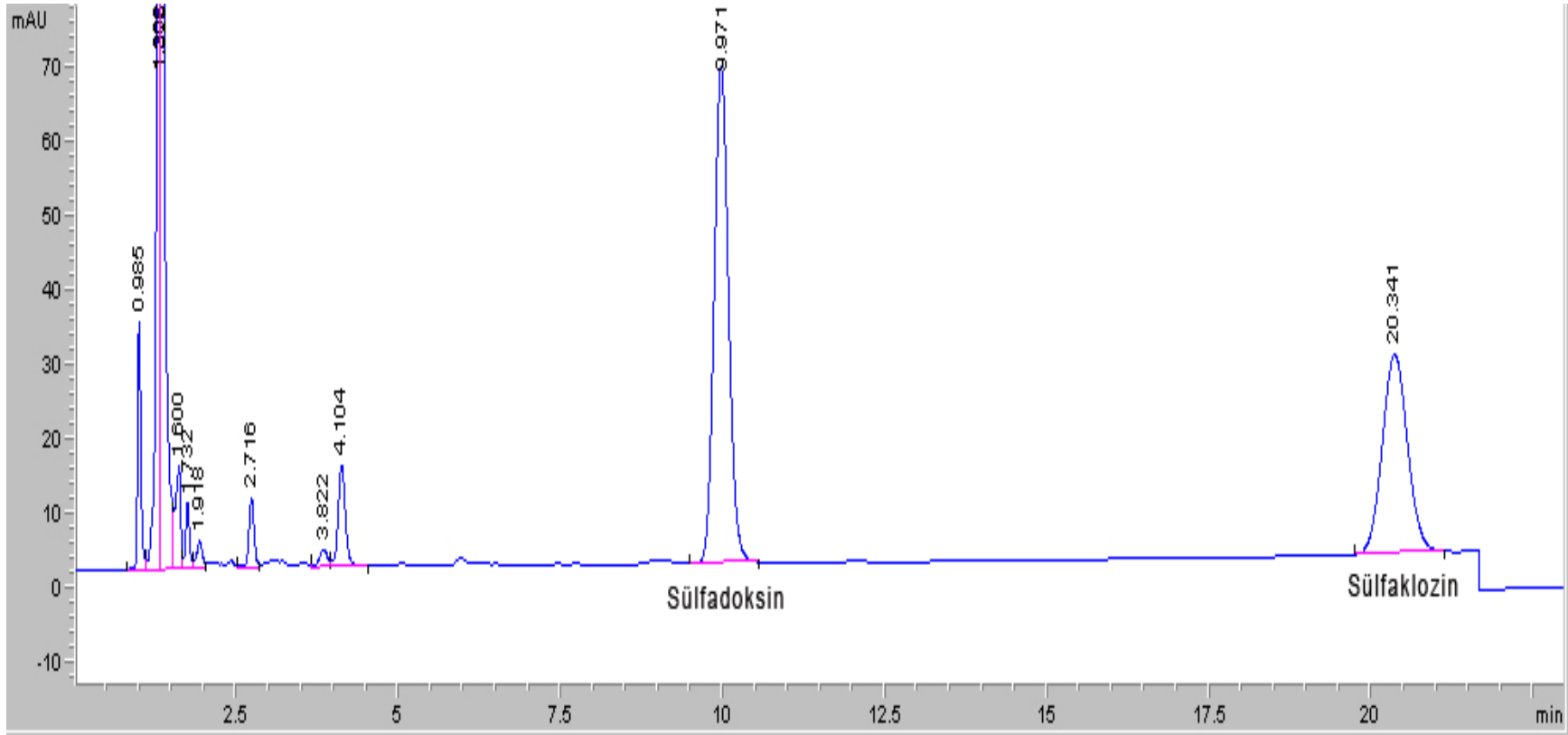
Kolon: C18 (250x4,6 mm-5 µm)

Haraketli faz: 845 ml deiyonize su+145 ml asetonitril+10 ml glasiyel asetik asit

Dalga Boyu: 270 nm

Akış hızı: 2 ml/dk

Ölçümlerde internal standart olarak sulfadoksin kullanılmıştır.



Şekil 3.1. HPLC’de belirtilen koşullarda alınmış serum sülfadoksin ve sülfaklozin piki (10 µg/ml).

3.2.5. Standart Eğrilerin Çizilmesi

Standart eğrinin çizilmesi için denemeye başlamadan önce gruplarda hayvanlardan alınan kanlardan çıkarılan serumlarda aşağıda belirtilen yoğunluklarda üç tekrarlı örnekler hazırlanmıştır. Ardından numunelere yapılan işlemler bu örneklerde de tekrarlanmıştır. Böylece 1 µg/ml serum-200 µg/ml serum aralığında standart eğrisi çizdirilmiştir (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Sülfaklozin standart eğrisinin hazırlanmasında kullanılan ilaç yoğunlukları.

Standart	Yoğunluk (µg/ml serum)
1	1
2	2,5
3	5,0
4	10,0
5	15,0
6	50,0
7	100,0
8	150,0
9	200,0

3.2.6. Yöntemin Geri Kazanımının Tespiti

Yöntemin geri kazanımının hesaplanmasında serumda 2,5 µg/ml, 5,0 µg/ml ve 10 µg/ml sülfaklozin olacak şekilde üç farklı yoğunluk seçilmiş ve her biri üç kez tekrarlanmıştır. Geri kazanımının hesaplanmasında deneme için kullanılan serumlar, hayvanlardan deneme öncesi alınan kanlardan çıkarılmıştır. Serumlara belirtilen yoğunluklara denk gelecek şekilde aynı hacimde (50'şer µl) metanolde çözdürülmüş sülfaklozin ilave edilerek vortekslenmiş 30 dakika oda ısısında bekletildikten sonra numune analizlerinde izlenen yol takip edilmiştir. Elde edilen pik alanları aynı yoğunluktaki standart pik alanlarına oranlanmıştır. Elde edilenler % değerlerin ilk önce her bir ilaç yoğunluğu için bireysel anlamda ortalaması alınmış ve daha sonra üç farklı yoğunluktakilerin % değer ortalaması alınarak yöntemin geri kazanımı hesaplanmıştır.

3.2.7. Yöntemin Duyarlılığının (Tanımlama Sınırı ve Ölçüm Sınırı) Tespiti

Cihaz şartlandıktan sonra, 1,00 µg/ml yoğunluktan başlayarak giderek seyreltmek suretiyle pik alanları (sülfaklozin piki/gürültü piki) arasındaki oran 3:1 (tanımlama sınırı) ve 9:1 (ölçüm sınırı) oluncaya kadar seyreltme işlemine devam edilmiştir.

3.2.8. Kesinlik Tespiti

Seruma önceden ilave edilmiş 2,5 µg/ml, 5,0 µg/ml ve 10 µg/ml sülfaklozin ekstraksiyonu takiben kullanılmıştır. Uygulamaya, sabah 9.00'da başlanmış ve şartlanmış hale gelen cihaza 2 saat arayla dört kez uygulanmış bu uygulamaya 3 gün devam edilmiştir. Bu zaman aralığı, cihazın çalıştığı ve çalışmaya son verildiği zamanlar dikkate alınarak belirlenmiştir. Böylece belirtilen yoğunluklar için gün içi ve günler arası elde edilen pik alanlarının bağıl standart sapmaları (%RSD) belirlenmiştir.

3.2.9. Farmakokinetik Hesaplamalar

Serum ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinden her bir dağılım modeli için r^2 değerleri hesaplanmış ve uygun r^2 değeri esas alınarak dağılım modelleri çıkarılmıştır. Merkezi bölmedeki ilaç miktarı (A_1), çevresel bölmedeki ilaç miktarı (A_2), serum ilaç yoğunluğu dağılım dönemi hız sabitesi (α), serum ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi (β), emilmeli verilmelerde birinci derece emilme hız sabitesi (k_a), α dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$), β dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$), kursak içi verilme durumunda sindirim kanalından emilme yarı ömrü ($t_{1/2a}$), ilacın vücuttan %63,2'nin atılması için geçen süre (MRT), serum ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi (t_{dorum}), serum doruk ilaç yoğunluğu (Y_{dorum}), görünür dağılım hacmi (V_{dalan}), kararlı durumda görünür dağılım hacmi (V_{dss}), merkezi bölme dağılım hacmi (V_1), çevresel bölme dağılım hacmi (V_2), toplam serum klirensi (Cl), ilacın merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi (k_{12}), ilacın çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi (k_{21}), ilacın merkezi bölmeden geri dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi (k_{10}), t_0 anında serum ilaç yoğunluğu (Y_p^0), t anına kadar serum ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan ($EAA_{0 \rightarrow t}$), ∞ anına kadar serum ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan ($EAA_{0 \rightarrow \infty}$) ve biyoyararlanım (F)'in hesabı Shumaker (39) ve Wagner (40) tarafından bildirilen eşitlikleri esas alan PKCALC ve GW-BASIC programlarda gerçekleştirilmiştir.

3.3. İSTATİSTİK ANALİZ

İstatistik analizler, SPSS 13,0 for Windows paket programında gerçekleştirilmiştir. Veriler, aritmetik ortalama ve standart hata şeklinde verilmiştir. Gruplar arası önemliliğin tespitinde Student t testi kullanılmıştır.

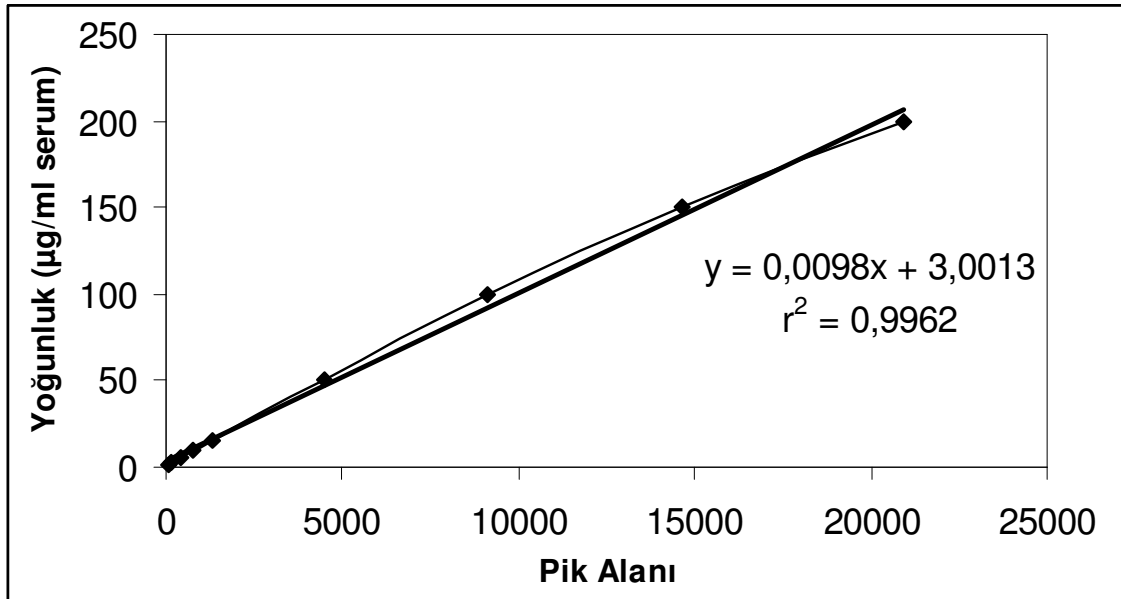
4. BULGULAR

4.1. SERUM SÜLFAKLOZİN STANDART EĞRİSİNİN ÇİZİLMESİNE YÖNELİK BULGULAR

Serum ilaç miktarının hesaplanması için serumda hazırlanan farklı yoğunluklardaki örneklerde numunelere uygulanan işlemler uygulandıktan sonra elde edilen pik alanları ile serum ilaç yoğunluklarının karşılaştırılması sonucu çizilen eğrinin seçilen aralıkta (1 µg/ml-200 µg/ml) doğrusal olduğu ($r^2:0,9962$) gözlenmiştir (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Sülfaklozin standart eğrisi için yoğunluk aralıkları ile HPLC’de denk gelen pik alanları.

Yoğunluk ($\mu\text{g/ml}$ serum)	HPLC’de Pik Alanı
1	103,52
2,5	166,10
5,0	443,05
10,0	779,61
15,0	1297,60
50,0	4455,70
100,0	9100,00
150,0	14627,00
200,0	22110,00

**Şekil 4.1.** Sülfaklozin standart eğrisi ve eğri denklemini.

4.2. SERUM SÜLFAKLOZİN GERİ KAZANIMININ TESPİTİNE YÖNELİK BULGULAR

Uygulanan üç farklı yoğunlukta (2,5 µg/ml, 5,0 µg/ml, 10,0 µg/ml) üç tekrarlı olarak gerçekleştirilen geri kazanım çalışmasında tespit edilen geri kazanım oranlarının ortalamaları % 89,20, %92,35 ve %93,40 çıkmıştır. Her üç yoğunluğun ortalaması ise %91,65 bulunmuştur.

4.3. YÖNTEMİN DUYARLILIĞINA (TANIMLAMA SINIRI VE ÖLÇÜM SINIRININ) YÖNELİK BULGULAR

Kullanılan yöntemde sülfaklozin için tanımlama sınırı (LOD) 0,03 µg/ml iken tespit sınırı (LOQ) ise 0,08 µg/ml bulunmuştur.

4.4. YÖNTEMİN KESİNLİK TESPİTİNE YÖNELİK BULGULAR

Üç farklı yoğunlukta (2,5 µg/ml, 5,0 µg/ml ve 10,0 µg/ml) gün içi uygulamalarda bağıl standart sapma değerleri (%RSD) sırasıyla % 2,20, % 5,10 ve % 3,95 iken günler arası uygulamada ise bu değerler % 4,75, % 3,44 ve % 2,25 çıkmıştır.

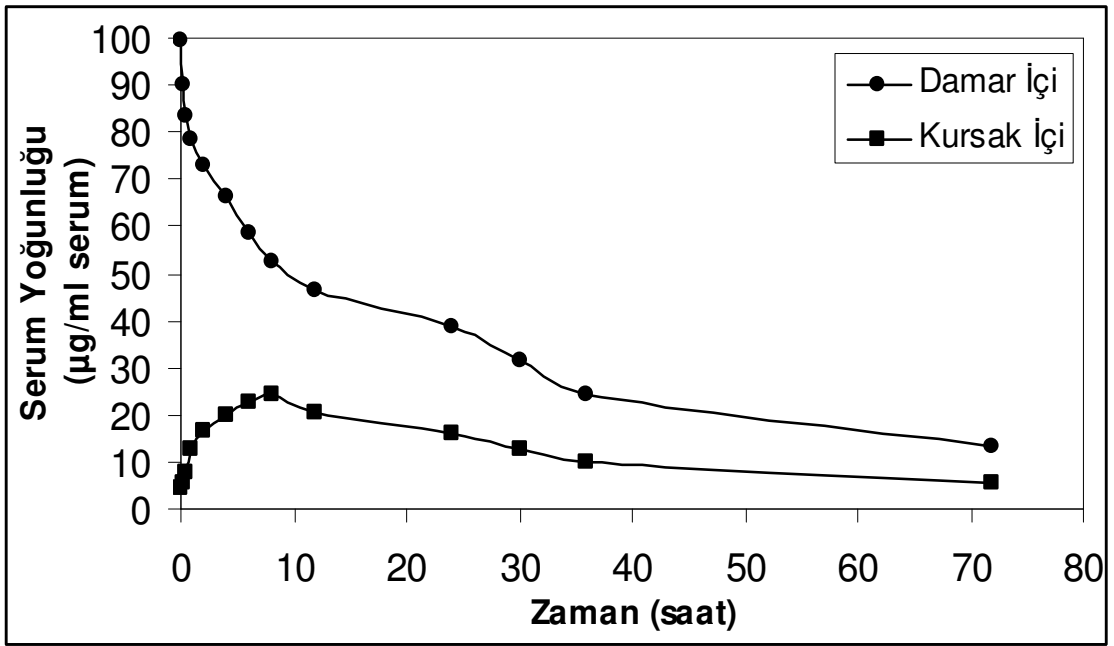
4.5. FARMAKOKİNETİK DEĞİŞKENLERE YÖNELİK BULGULAR

İlacın Dİ olarak verilmesini takiben sülfaklozin düzeyi 0.083, 0.50, 2, 6, 24 ve 72. saatlerde 99,62±3,31 µg/ml, 83,50±4,22 µg/ml, 72,68±5,02 µg/ml, 58,43±5,39 µg/ml, 38,66±4,04 µg/ml ve 13,14±1,64 µg/ml olarak seyretmiş iken kursak içi verilme durumunda 4,33±0,45 µg/ml, 7,95±0,72 µg/ml, 16,46±2,68 µg/ml, 22,88±3,00 µg/ml, 16,03±3,53 µg/ml ve 5,74±0,98 µg/ml bulunmuştur (Tablo 4.2, Şekil 4.2, Şekil 4.3).

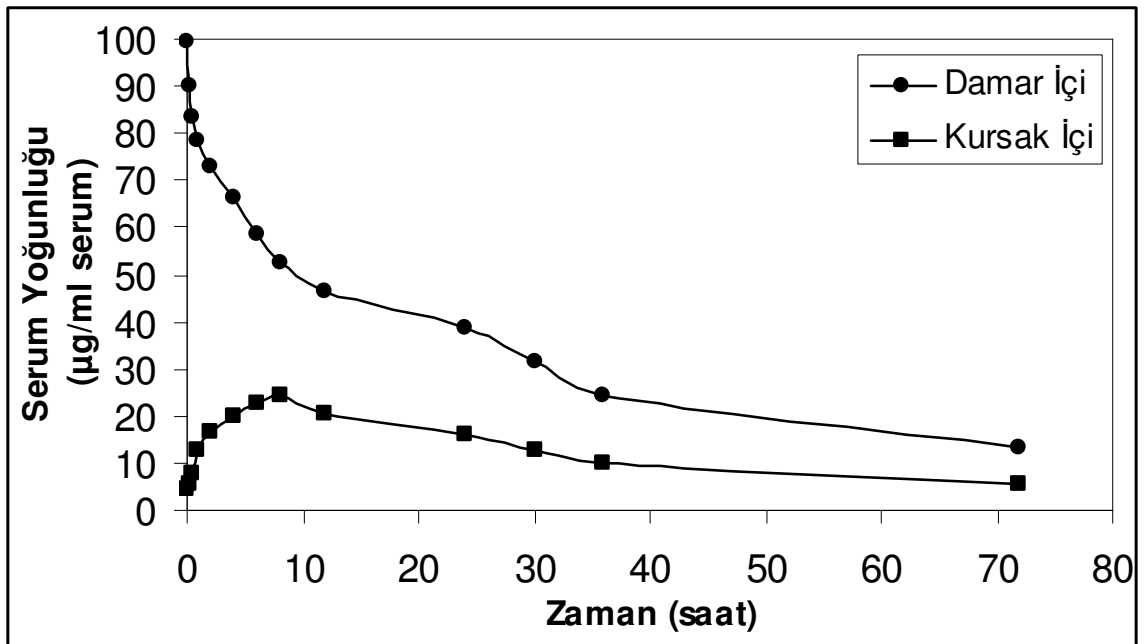
Farmakokinetik değişkenlerin hesaplanmasında kullanılacak dağılım modelleri için bireysel olarak r^2 değerleri çıkarılmış. Buna göre, iki bölmeli dağılım modeli r^2 (0,9819) değeri en yüksek çıkmıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda gruplar arası farklılıklar değerlendirildiğinde, damar içi ve kursak içi verilmeler arasında A_1 , A_2 , β , $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, V_{dalan} , $EAA_{0 \rightarrow t}$ ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ 'da istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$). İstatistiksel olarak önemli fark damar içi verilmeye göre kursak içi verilmede A_1 , A_2 , β , $EAA_{0 \rightarrow t}$ ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ 'da düşüş; $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT ve V_{dalan} 'da artış yönünde seyretmiştir (Tablo 4.3, Tablo 4.4).

Tablo 4.2. Kan alma dönemleri ve bu dönemlerde ortalama serum sülfaklozin yoğunlukları ($\mu\text{g/ml}$).

Kan Alma Dönemi (Saat)	Grup 1 (Damar İçi)	Grup 2 (Kursak İçi)
0,083	99,62 \pm 3,31	4,33 \pm 0,45
0,25	90,22 \pm 3,99	5,72 \pm 0,53
0,5	83,50 \pm 4,22	7,95 \pm 0,72
1	78,17 \pm 4,55	12,73 \pm 1,75
2	72,68 \pm 5,02	16,46 \pm 2,68
4	66,20 \pm 4,86	19,97 \pm 2,93
6	58,43 \pm 5,39	22,88 \pm 3,00
8	52,51 \pm 5,42	24,52 \pm 5,45
12	46,51 \pm 4,69	20,16 \pm 4,04
24	38,66 \pm 4,04	16,03 \pm 3,53
30	31,48 \pm 3,84	12,80 \pm 2,88
36	24,49 \pm 3,44	9,93 \pm 2,31
72	13,14 \pm 1,64	5,74 \pm 0,98



Şekil 4.2. Sülfaklozin serum ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi.



Şekil 4.3. Sülfaklozin logaritmik serum ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi.

Tablo 4.3. Sülfaklozinin damar içi ve kursak içi verilmede bazı farmakokinetik değişkenleri.

Değişken ^a	Grup 1	Grup 2
A ₁ (µg/ml)	34,41±2,67	20,88±4,59*
A ₂ (µg/ml)	63,15±4,87	18,94±5,39*
A ₃ (µg/ml)	-27,30±7,28	-
α (saat ⁻¹)	0,81±0,32	0,10±0,02
β (saat ⁻¹)	0,024±0,001	0,014±0,003*
k _a (saat ⁻¹)	-	0,67±0,24
t _{1/2α} (saat)	1,66±0,53	10,25±2,41*
t _{1/2β} (saat)	30,46±2,08	71,47±17,82*
t _{1/2a} (saat)	-	1,64±0,38
MRT (saat)	42,92±2,98	95,46±22,97*
t _{doruk} (saat)	-	6,00±0,61
Y _{doruk} (µg/ml)	-	28,47±4,87

^a. A₁, merkezi bölmedeki ilaç miktarı; A₂, çevresel bölmedeki ilaç miktarı; α, serum ilaç yoğunluğu dağılma dönemi hız sabitesi; β, serum ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi; k_a, emilmeli verilmelerde birinci derece emilme hız sabitesi; t_{1/2α}, α dönemi yarı ömrü; t_{1/2β}, β dönemi yarı ömrü; t_{1/2a}, kursak içi verilme durumunda sindirim kanalından emilme yarı ömrü; MRT, ilacın vücuttan %63,2'nin atılması için geçen süre; t_{doruk}, serum ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi; Y_{doruk}, serum doruk ilaç yoğunluğu. *. p<0.05.

Tablo 4.4. Sülfaklozinin damar içi ve kursak içi verilmede bazı farmakokinetik değişkenleri.

Değişken ^b	Grup 1	Grup 2
V _{dalan} (L/kg)	0,95±0,07	2,14±0,53*
V _{dss} (L/kg)	0,93±0,07	-
V ₁ (L/kg)	0,62±0,02	1,18±0,31
V ₂ (L/kg)	0,31±0,05	0,72±0,31
Cl (L/saat/kg)	0,022±0,003	0,020±0,000
k ₁₂ (saat ⁻¹)	0,27±0,10	0,03±0,01
k ₂₁ (saat ⁻¹)	0,52±0,21	0,05±0,01
k ₁₀ (saat ⁻¹)	0,036±0,003	0,024±0,004
Y _p ⁰ (µg/ml)	97,57±4,03	-
EAA _{0→t} (mg/saat/L)	2285,70±240,40	888,79±159,02*
EAA _{0→∞} (mg/saat/L)	2889,82±335,12	1443,09±169,28*
F (%)		49,93

^b. V_{dalan}, görünür dağılım hacmi; V_{dss}, kararlı durumda görünür dağılım hacmi; V₁, merkezi bölme dağılım hacmi; V₂, çevresel bölme dağılım hacmi; Cl, toplam serum klirensi; k₁₂ ilacın merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi; k₂₁ ilacın çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi; k₁₀ ilacın merkezi bölmeden geri dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi; Y_p⁰, t₀ anında serum ilaç yoğunluğu; EAA_{0→t}, t anına kadar serum ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan; EAA_{0→∞}, ∞ anına kadar serum ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan; F, biyoyararlanım. *. p<0.05

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. SERUM SÜLFAKLOZİN STANDART EĞRİSİNİN ÇİZİLMESİ

Yöntemde belirtilen koşullarda cihazın tespit edebileceği ilaç yoğunluğu üzerindeki yoğunluklarda serumda ilacın bulunabileceği miktar da göz önüne alınarak 1 µg/ml-200 µg/ml aralığında standart eğrisi çizilmiştir. Verilen ilaç yoğunluğu ve ilaca denk gelen pik alanına göre regresyon analizi yapılmış, analiz sonucunda belirtilen aralıkta eğrinin doğrusal olduğu ilişileşim katsayısı (r^2 : 0,9962) ile anlaşılmiştir. Doğrusal seyreden standart eğrisi için tespit edilen r^2 değerinin bire çok yakın çıkması çalışmada bu standart eğrisinin güvenle kullanılabilceğini göstermektedir. Farklı sülfonamidlerin miktar tayini için kullanılan yöntemlerde bu ilişileşim katsayısının yeterli olduğu anlaşılmalıdır (41, 42).

5.2. SERUM SÜLFAKLOZİN GERİ KAZANIMININ TESPİTİNE YÖNELİK BULGULAR

Yöntemin geri kazanımı %91,65 çıkmıştır. Bu değer, farklı sülfonamid analizi için kullanılan yöntemlerin ekstraksiyon modellerinde alınan geri kazanım değerlerine yakın çıkmıştır (43-46).

5.3. YÖNTEMİN DUYARLILIĞININ (TANIMLAMA SINIRI VE ÖLÇÜM SINIRI) TESPİTİNE YÖNELİK BULGULAR

Sülfaklozin ölçümünde kullanılan yöntemin tanımlama sınırı (LOD) 0,03 µg/ml iken tespit sınırı (LOQ) ise 0,08 µg/ml bulunmuştur. Bu değerlerin farklı sülfonamidler için daha önce kullanılan yöntemlerle karşılaştırıldığında uygun olduğu anlaşılmıştır (28, 45, 47). Aynı zamanda analiz sonuçları göz önünde bulundurulduğunda yapılan farmakokinetik çalışma sonucunda kanatlı serumda gözlenen en küçük değer damar içi uygulamada 7,43 µg/ml iken kursak içi uygulamada ise 3,35 µg/ml olarak seyretmiştir. Bu sonuçlar, göz önünde bulundurulduğunda yöntemin tespit sınırının bu farmakokinetik çalışmanın gerçekleştirilmesi için yeterli olduğu sonucuna varılmıştır.

5.4. YÖNTEMİN KESİNLİK TESPİTİNE YÖNELİK BULGULAR

Gün içi ve günler arası uygulamalarda farklı ilaç yoğunluklarında elde edilen bağıl standart sapma kabul edilebilir sınırlar içinde gerçekleşmiştir. Zira, sülfonamidlerle ilgili diğer çalışmalarda tespit edilen bağıl standart sapmaların bu çalışmada kullanılan değerlere yakın olduğu gözlenmiştir (41, 48).

5.5. FARMAKOKİNETİK DEĞİŞKENLER

Kanatlılarda çeşitli sülfonamidlerin farmakokinetiğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda farklı yollarla verilen sülfonamidlerin bazı kinetik değişkenleri değerlendirilmiştir (49-52). Sülfaklozinin farmakokinetiği ile ilgili çalışmada (49) ise horozlara sadece damar içi verilen sülfaklozinin farmakokinetiği incelenmiş bu parametreler üzerine testosteron hormonunun etkisi değerlendirilmiştir. Diğer taraftan, çeşitli mikrobiyal hastalıklarda ve özellikle de protozoal hastaklardan olan sindirim sistemi koksidiyozunda, kursak aracılığı ile alım şeklinde sıkça kullanılan sülfaklozinin damar içi ve kursak içi uygulamalarında çeşitli farmakokinetik değişkenlerin değerlendirildiği çalışmaya ise rastlanmamıştır.

İlacın damar içi verilmesini takiben $t_{1/2\alpha}$ değeri $1,66\pm 0,53$ saat olarak gerçekleşmiştir. Bu değer, ilacın kursak içi verildiği grupta $10,25\pm 2,41$ saat olmuştur. Gözlenen değişimler arasında aynı zamanda istatistiksel olarak önemli bir fark da mevcuttur. Damar içi uygulamada değerler oldukça kısa seyretmesi ilacın bu yolla verilme durumunda dağılımın kursak içi vermeye göre daha hızlı olduğunu göstermektedir. Bu

değişken ile ilişkili olan α değerinde her iki gruptaki değişimlerde (damar içi verilmede kursak içi uygulamaya göre yüksek olması) söz konusu kısalmayı destekler niteliktedir. Y_p^0 değeri, çizilen grafikte ilacın damar içi verilmesi durumunda ilk andaki ilaç miktarını ortaya koymaktadır ve çizilen serum ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinden de bunu görmek mümkündür.

Damar içi verilme durumunda $t_{1/2\beta}$ değeri $30,46 \pm 2,08$ saat çıkmıştır. Aynı dozda kursak içi uygulama durumunda ise $t_{1/2\beta}$ $71,47 \pm 17,82$ saat olarak gerçekleşmiştir. Elde edilen sonuçlar, ilacın kursak içi verilme durumunda yarılanma ömrünün daha uzun olduğunu ortaya koymaktadır. Bu veri için gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark da söz konusudur. Yarılanma ömrünün yüksek olması aynı zamanda kursak içi verilmelerde dokulara dağılımının daha geniş ve dokularda kalış süresinin daha uzun olması ile ilişkili olabilir. Zira ilacın vücutta kalış süresini ortaya koyan diğer bir parametre olan MRT değerinde de her iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark söz konusudur. Bu değer, damar içi uygulamada $42,92 \pm 2,98$ saat iken kursak içi uygulamada ise $95,46 \pm 22,97$ saat çıkmıştır. Diğer taraftan bölmeler arası dağılımı yansıtan V_1 ve V_2 değerleri için ise her iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark söz konusu değildir. Fakat değerlerdeki değişimler kursak içi verilmede ilacın merkezi ve çevresel bölmelerde dağılımının daha geniş olduğunu yansıtmaktadır. Bölmelerdeki dağılımı ortaya koyan diğer bir parametre olan V_{dalan} değerindeki gruplar arasında gözlenen istatistiksel fark ve alanın kursak içi verilmede daha geniş olması da ilacın dokulardaki dağılım genişliğini dolayısıyla da yarılanma ömrünün kursak içi verilmede daha uzun olduğunu destekleyen diğer bir değişkendir. k_{10} ve Cl için gruplar arasında önemli bir fark görülmemekle birlikte ortalamalardaki değişimler de benzer durumu göstermektedir. Damar içi uygulama ile kursak içi uygulamada k_{12} değerlerinin k_{21} değerinden daha küçük çıkması ilacın merkezi bölmeden çevresel bölmeğe geçişinin yavaş çevresel bölmeden merkezi bölmeğe geçişinin ise hızlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Damar içi verilme dışında ilacın emilimini ve emilme oranını gösteren değişkenler arasında k_a , $t_{1/2a}$, $EAA_{0 \rightarrow t}$ ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ yer almaktadır. k_a değerinin düşük diğer taraftan $t_{1/2a}$ 'nın uzun olması ilacın emiliminin yavaş olduğunu göstermektedir. $EAA_{0 \rightarrow t}$ ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ değeri ise her iki grup arasında karşılaştırıldığında, iki grup arasında her iki değişken içinde istatistiksel olarak önemli bir fark söz konusudur. Bu değişimlerden

kursak içi uygulamada damar içi uygulamaya göre alanın oldukça dar olduğu anlaşılmaktadır. Biyoyararlanımın % 49,93 olması da ilacın emiliminin çok yüksek olmadığını ortaya koymaktadır. t_{doruk} 'un uzun Y_{doruk} 'un ise verilen ilaç dozuna göre düşük seyretmesi de ilacın biyoyararlanım oranını destekleyen değişkenler olarak görülebilir.

Konuyla ilgili olarak aynı ve benzer sulfonamidlerle kanatlılarda yapılan diğer farmakokinetik çalışmalar incelendiğinde, Lashev ark. (49) 50 mg/kg dozunda verdikleri sülfaklozinin $t_{1/2\beta}$, V_{dalan} , $EEA_{0 \rightarrow t}$ ve MRT değerlerini sırasıyla, $17,32 \pm 4,19$ saat, $0,65 \pm 0,07$ L/kg, $635,01 \pm 540,54$ $\mu\text{g/ml/kg}$ ve $24,87 \pm 6,02$ saat bulmuşlardır. İncelenen değişkenler bu çalışmada ise daha yüksek çıkmıştır. Diğer taraftan, Baert ve ark. (50), 33,34 mg/kg dozunda kursak içi verdikleri sülfadiazinin $t_{1/2\beta}$ 'sını 3,2 saat, V_{dalan} 'ını $0,43$ L/kg ve F'i % 80 olarak tespit etmişlerdir. El-Sayed ve ark. (51), sülfakinoksalin verdikleri etçi piliçlere damar içi verilme durumunda $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, Cl ve V_{dalan} 'ını $0,16 \pm 0,008$ saat, 12,6 saat, $0,278$ ml/kg/dk ve $0,44$ L/kg bulmuşlarken, kursak içi verilmeyi takiben ise Y_{doruk} , t_{doruk} ve F'i $107,8$ $\mu\text{g/ml}$, 5,56 saat, % 72,65 bulmuşlardır. Diğer taraftan, Li ve ark (52) etçi piliçlere kursak içi 200 mg/kg dozda uyguladıkları sülfamonometoksin ve sülfakinoksalinin $t_{1/2\beta}$ 'sının çeşitli dokularda (plazma, karaciğer, böbrek, kalp, akciğer ve kas dokusu) sırasıyla 4,7-9,0 ve 4,5-18,9 saat aralığında olduğunu bildirmişlerdir. Şahindokuyucu sülfokinoksalinin (7) etçi piliçlerdeki farmakokinetiğini incelediği çalışmasında damar içi verilme durumunda $t_{1/2\beta}$, MRT, V_1 , V_{dss} , Cl ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ değerlerini sırasıyla $15,52 \pm 0,57$ saat, $22,44 \pm 2,95$ saat, $0,26 \pm 0,01$ L/kg, $0,43 \pm 0,01$ L/kg, $0,019 \pm 0,007$ L/saat/kg ve $5090,30 \pm 194,40$ mg/saat/L olarak bildirmişken kursak içi uygulamada $t_{1/2\beta}$, MRT, V_1 , V_{dss} , Cl, t_{doruk} , Y_{doruk} , $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ ve F değerleri sırasıyla $18,14 \pm 0,62$ saat, $28,86 \pm 2,64$ saat, $0,38 \pm 0,02$ L/kg, $0,57 \pm 0,07$ L/kg, $0,021 \pm 0,003$ L/saat/kg, $6,00 \pm 0,00$ saat, $149,06 \pm 17,45$ $\mu\text{g/ml}$, $4763,40 \pm 561,01$ mg/saat/L ve % 93,57 bulmuştur. Altıntaş (9), sülfametoksazol verdiği etçi piliçlere damar içi verilme durumunda MRT ve $EAA_{0 \rightarrow 48}$ değerlerini sırasıyla $7,90 \pm 0,21$ saat, $389,43 \pm 20,6$ mg/saat/L; kursak içi verilme durumunda MRT, t_{doruk} , Y_{doruk} , $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ ve F değerlerini ise farklı spesiyaliter için $10,52 \pm 0,42$ - $15,95 \pm 1,50$ saat, 6 saat, $17,80 \pm 0,98$ - $21,24 \pm 0,64$ $\mu\text{g/ml}$, $199,62 \pm 6,9$ - $307,96 \pm 16,8$ mg/saat/L ve % 51,26-79,08 aralığında seyrettiğini belirtmiştir.

Sonuç olarak sülfaklozin için etçi piliçlerde elde edilen farmakokinetik veriler, ilacın biyoyararlanımının çok yüksek olmadığını göstermektedir. Bu sebeple de ilacın, öncelikli olarak sistemik enfeksiyonlardan daha ziyade sindirim kanalında seyreden paraziter ve mikrobiyal enfeksiyonların sağaltımında tercih edilmesi uygun olabilir. Fakat ilacın yarılanma ömrünün ve ortalama kalış süresinin ise yüksek olması etçi piliçlerde kullanımını takiben arınma süresine sadık kalınmasının önemini ortaya koymaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Mandell GL, Petri WA. Antimicrobial Agents: Sulfonamides, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Quinolones, and Agents for Urinary Tract Infections. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9. Baskı, McGraw-Hill, New York, 1998, pp. 1057-1065.
2. Beam TR. Textbook of Pharmacology. Ed: Smith, C.M., Reynard, A.M. W.B. Saunders Company, London, 1992, pp. 848-855.
3. Şener S. 2006, Sülfonamidler, alındı: Veteriner Farmakoloji, s:58-64, İstanbul Üniversitesi Yayın no: 4671, İstanbul.
4. Nizamlıoğlu F. Sülfonamid trimetoprim kombinasyonu uygulanan broyler piliçlerin plazma, kırmızı kas ve karaciğer düzeyleri ve atılma sürelerinin araştırılması. Veterinarium 1992;3: 22-27.
5. Pena M, Acedo MJ, Salnaş F, et al. Analysis of sulfamethazine in the precence of sulfametazine or sulfadiazine by firs-derivative photochemically induced fluorescence. J Pharm Biomed Anal 1995;13: 1107-1112.
6. Kaya S. Kemoterapötikler. İçinde: *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji*. Editörler: S. Kaya, İ. Piriñçi, A. Bilgili. 2. Baskı. 2. Cilt. A. Medisan Yayınevi. Ankara, 2000, s.: 375-390.
7. Şahindokuyucu F. Sağlıklı ve koksidiyozlu etlik piliçlerde sülfakinoksalinin farmakokinetiği. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2003.

8. Özkazanç N, Kaya S. Hayvanların pişmemiş yenilebilir dokularında sülfonamid analizi. Ankara Üniv Vet Fak Derg 1983;30: 624-638.
9. Altıntaş, L. Ağızdan kullanılan bazı sülfonamid preparatlarının broylerde biyoeşdeğerliği. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2006.
10. Elmas M. Bazı antimikrobiyal ilaçların plazma ve lenf sıvısındaki farmakokinetik profillerinin karşılaştırılması. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, 1997.
11. Smith CL, Keith RP. Review of the sulphonamides and trimethoprim. *Pediatrics in Review*. 2000;21: 368-371.
12. Prescott JF. Sulfonamides, Diaminopyrimidines, and Their Combinations. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Fourth Edition. Eds: Giguere, S., Prescott, J.F., Baggot, J.D., Walker RD, Dowling PM. Blackwell Publishing USA, 2006, pp. 249-262.
13. Barragry TB. Sulfonamids. *Veterinary Drug Therapy*. 5. Baskı, Williams Wilkins USA, 1994, pp. 295-313.
14. Howland RD, Mycek MJ. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. Eds: Harvey RA, Champe PC, Lippincott Williams, New York, 1997, pp. 341-393.
15. Clark WG, Brater DC, Johnson AR. Antimicrobial agents: sulfonamides and quinolones. *Goth's Medical Pharmacology*. 3. Baskı. Mosby Year Book, London, 1992, pp. 637-644.
16. Plumb DC. Sulfamethoxazole-trimethoprim, *Veterinary Drug Handbook*, Ames Iowa, 1999, pp. 586-589.
17. Watkins PJ, Gorrod JW. N-oxidation of trimethoprim to its isomeric N-oxides is mediated via cytochrome p-450 dependent pathway. *Eur J Drug Metab Pharm* 1987;12: 245-257.
18. Wen X, Wang JS, Backman JT, et al. Trimethoprim and sulfamethoxazole are selective inhibitors of CYP2C8 and CYP2C9, respectively. *Drug Metab Dispos* 2002;30: 631-635.
19. Adams HR. Sulfonamides, *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Ames, Iowa, 1995, pp. 753-773.
20. Cribb AE, Spielberg SP. Sulfamethoxazole is metabolized to the hydroxylamine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51: 522-526.
21. Alan A. Bıldırcınlara belirli dozlarda verilen sülfakinoksalinin plazma MDA düzeyi üzerine etkisi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Y. Lisans tezi. Kayseri, 2004.
22. USP. Sulfonamides (Veterinary-Systemic). The United States Pharmacopeial Convention. 2007, pp. 1-17.

23. Sigel CW, Grace ME, Nichol CA, et al. Specific TLC determination of trimethoprim and sulfamethoxazole in plasma. *J Pharm Sci* 1974;63: 12121-12155.
24. Romváry A, Simon F. Sulfonamide residues in eggs. *Acta Vet Hung* 1992;40: 99-106.
25. Lashev LD, Pashov DA. Interspecies variations in plasma half-life of ampicillin, amoxycillin, sulphadimidine and sulphacetamide related to variations in body mass. *Res Vet Sci* 1992;53: 160-164.
26. Boison JO, Nachilobe P, Cassidy R, et al. Determination of trimethoprim and sulfadoxine residues in porcine tissues and plasma, *Can J Vet Res* 1996;60: 281-287.
27. Dagorn M, Delmas JM. Methods for assay of trimethoprim and sulfadiazine in broiler tissues using liquid chromatography. *Anal Chim Acta* 1994;285: 353-358.
28. Kaartinen L. Pharmacokinetics of sulfadoxine and trimethoprim and tissue irritation caused by two sulfadoxine-trimethoprim containing products after subcutaneous administration in pre-ruminant calves. *Vet Res* 2000;31: 517-526.
29. Nouws JF, Vree TB, Degen M, et al. Pharmacokinetics of a sulfamethoxazole-trimethoprim formulation in pigs after intravenous administration. *Vet Q*, 1997;13: 148-154.
30. Milne GWA. *Veterinary Drugs. Synonyms & Properties*. Gower Publishing, UK, 2002, pp.61.
31. Şanlı Y. Kemoterapotik ilaçlar. İçinde: *Veteriner Klinik Farmakoloji*. Özhan Matbaacılık. Ankara. s.: 719-1047, 1999.
32. Şanlı Y. *Veteriner İlaç Rehberi ve Bilinçli İlaç Kullanımı*, ICC, Ankara, 2003.
33. Kaya S. Farmakokinetik. İçinde: *Veteriner Farmakoloji*. Editör: Kaya S. Cilt 1, Medisan Yayınevi, Ankara. 2006, s: 21-88.
34. Holford NHG, Benet LZ. Farmakokinetik ve farmakodinami. İçinde: *Temel ve Klinik Farmakoloji*, ed: Katzung BG. Lange Medical Book. Barış Kitabevi, İstanbul. 1994, s: 45-65.
35. Dülger GA, Baktır G. Farmakokinetik parametreler. Alındı: *Farmakoloji Ders Kitabı*, ed: Bökesoy TA, Çakıcı İ, Melli M. Gazi Kitabevi, Ankara, 2000, s: 54-59.
36. Olson J. Farmakolojinin esasları. İçinde: *Klinik Farmakoloji*., Deva, İstanbul. 2000, s: 1-12.
37. Ascalone V. Assay of trimethoprim, sulfamethoxazole and its N4-acetyl metabolite in biological fluids by high-pressure liquid chromatography. *J High Resolution Chromatogr Commun* 1980;3: 261-264.

38. Fuerte V, Maldonado M, Rees GD. The multicomponent automated dissolution system: an alternative in the development and pharmaceutical analysis of generic polydrugs. *J Pharm Biomed Anal* 1999; 21: 267-272.
39. Shumaker RC. PKCALC. A basic interactive computer program for statistical and pharmacokinetic analysis of data. *Drug Metabol. Rev* 1986;17: 331-428.
40. Wagner JG. *Fundamentals of clinical pharmacokinetics*. Chicago: Drug Intelligence Pub Inc, USA, 1975.
41. He J, Wang S, Fang G, et al. Molecularly imprinted polymer online solid-phase extraction coupled with high-performance liquid chromatography-UV for the determination of three sulfonamides in pork and chicken. *J Agric Food Chem* 2008;56: 2919-2925.
42. Muldoon MT, Buckley SA, Deshpande SS, et al. Development of a monoclonal antibody-based cELISA for the analysis of sulfadimethoxine. 2. Evaluation of rapid extraction methods and implications for the analysis of incurred residues in chicken liver tissue. *J Agric Food Chem*. 2000;48: 545-550.
43. Takeda N, Akiyama Y. Pre-column derivatization of sulfa drugs with fluorescamine and high-performance liquid chromatographic determination at their residual levels in meat and meat products. *J Chromatogr* 1991; 558: 175-180.
44. Yang Z, Jin S, Liu W, et al. Determination of sulfamethazine and sulfamethoxazole in muscle of chicken by high performance liquid chromatography. *Wei Sheng Yan Jiu* 2003; 32: 625-627.
45. Amini H, Ahmadiani A. Rapid and simultaneous determination of sulfamethoxazole and trimethoprim in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 2007;43: 1146-1150.
46. Tsai CE, Kondo F, Ueyama Y, et al. Determination of sulfamethazine residue in chicken serum and egg by high-performance liquid chromatography with chemiluminescence detection. *J Chromatogr Sci* 1995;33: 365-369.
47. Biswas AK, Rao GS, Kondaiah N, et al. Simple multiresidue method for monitoring of trimethoprim and sulfonamide residues in buffalo meat by high-performance liquid chromatography. *J Agric Food Chem* 2007;55: 8845-8850.
48. Li JD, Cai YQ, Shi YL, et al. Determination of sulfonamide compounds in sewage and river by mixed hemimicelles solid-phase extraction prior to liquid chromatography-spectrophotometry. *J Chromatogr A* 2007;1139: 178-184.

49. Lashev LD, Bochukov AK, Penchev G. Effect of testosterone on the pharmacokinetics of sulphadimidine and sulphachloropyrazine in roosters-a preliminary report. *Br Vet J* 1995; 151:331-336.
50. Baert K, De Baere S, Croubels S, et al. Pharmacokinetics and oral bioavailability of sulfadiazine and trimethoprim in broiler chickens. *Vet Res Commun.* 2003; 27:301-319.
51. El-Sayed MGA, ABD El-Aziz MI, El-Kholy HMH. Kinetic behaviour of sulphaquinoxaline and amprolium in chickens. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 1995;102: 481-485.
52. Li T, Qiao GL, Hu GZ, et al. Comparative plasma and tissue pharmacokinetics and drug residue profiles of different chemotherapeutants in fowls and rabbits. *J Vet Pharmacol Ther* 1995;18: 260-273.

ÖZGEÇMİŞ

01.02.1983 yılında Ordu'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Samsun Terme'de tamamladı. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne 2000 yılında kayıt yaptırdı. Aynı Fakülteden 2005 yılında mezun oldu. 2005 yılında Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi oldu. Halen aynı bölüm öğrencisi olup, evlidir.