



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences



**SUBTOKSİK DOZLARDA UYGULANAN
İVERMEKTİN VE KARPROFEN'İN
FARMAKOKİNETİĞİ/TOKSİKOKİNETİĞİ ÜZERİNE
DAMAR İÇİ YAĞ EMÜLSİYONUNUN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

BÜŞRA ASLAN AKYOL

Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi

Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 10102.08



BALIKESİR

2023

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SUBTOKSİK DOZLARDA UYGULANAN
İVERMEKTİN VE KARPROFEN'İN
FARMAKOKİNETİĞİ/TOKSİKOKİNETİĞİ ÜZERİNE
DAMAR İÇİ YAĞ EMÜLSİYONUNUN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

BÜŞRA ASLAN AKYOL

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. CENGİZ GÖKBULUT

Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu:10102.08

Proje No: 2021/009-Balıkesir Üniversitesi BAP

BALIKESİR

2023



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde **Büşra ASLAN AKYOL** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

**“Subtoksik Dozlarda Uygulanan İvermektin ve Karprofen’in
Farmakokinetiği/Toksikokinetiği Üzerine Damar İçi Yağ Emülsiyonunun
Etkilerinin Araştırılması”**

başlıklı tez çalışması,

Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından

DOKTORA TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/11/2023

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Songül SONAL
Bursa Uludağ Üniversitesi
(Başkan)

Prof. Dr. Cengiz GÖKBULUT
Balıkesir Üniversitesi
Üye **(Danışman)**

Prof. Dr. İzzet KARAHAAN
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ
Bursa Uludağ Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Doktora Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 06/12/2023 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Ziya İLHAN
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

06/12/2023

Büşra ASLAN AKYOL

İTHAF



Kadınlara...

TEŞEKKÜR

Akademik hayatımda bana yol gösteren; bilgi birikimi, tecrübe ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Cengiz GÖKBULUT'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim boyunca bilimsel katkılarını esirgemeyen Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. İzzet KARAHAN, Prof. Dr. Şahver Ege HİŞMİOĞULLARI ve Doç. Dr. Dilek AKŞİT'e; Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Elif AKSÖZ ve Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan KORKUT'a; Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI'na saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda yardımlarını ve desteklerini her zaman hissettiren Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Asistanları Dr. Arş. Gör. Fazilet ŞEN ve Dr. Arş. Gör. Nurullah GÜÇLÜ'ye; manevi desteğini her zaman hissettiren Uzm. Vet. Hek. Deniz Nazlı KURNAZ KARAKAŞ'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca eğitimim süresince yardımları için Arş. Gör. Dr. Hasan SUSAR ve lisansüstü öğrenci arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Doktora bursiyeri olduğum 100/2000 Doktora Programı'nı yürüten YÖK ve doktora bursiyeri olduğum 2211-A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı'nı yürüten TÜBİTAK'a; tezimi 2021/009 proje numarasıyla destekleyen Balıkesir Üniversitesi BAP birimine teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak beni bugünlere getiren, desteğini ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen annem Sibel ASLAN ve babam Talip ASLAN'a; her zaman beni cesaretlendiren ve sabrı ile tüm doktora eğitimim boyunca yanımda olan sevgili eşim Dr. Öğr. Üyesi Eyüp Tolga AKYOL'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İntravenöz Lipit Emülsiyonu (İLE)	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Formülasyonları	4
2.1.3. Etki Mekanizması	5
2.1.4. Doz Rejimi Önerileri	9
2.1.5. Yan Etkiler	10
2.1.6. Beşerî Hekimlikte İLE Kullanımı	12
2.1.7. Veteriner Hekimlikte İLE Kullanımı	13
2.2. Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar.....	21
2.2.1. Karprofen	21
2.2.1.1. Etki Şekli	22
2.2.1.2. Kullanım Alanları.....	23
2.2.1.3. Farmakokinetik/Toksikokinetik	24
2.2.1.4. Toksik ve Yan Etkiler	28
2.3. Anthelmintik İlaçlar	29
2.3.1. İvermektin	30
2.3.1.1. Etki Şekli	31
2.3.1.2. Etki Spektrumu.....	32
2.3.1.3. Farmakokinetik/Toksikokinetik	32
2.3.1.4. Toksik ve Yan Etkiler	37

3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Deney Hayvanı	40
3.2. İlaç Uygulama ve Örnek Alma İşlemi	41
3.3. İlaç Analizleri	43
3.3.1. Karprofen Analizi	43
3.3.1.1. Standart Hazırlama	44
3.3.1.2. Plazma Ekstraksiyonu	44
3.3.1.3. HPLC Şartları	45
3.3.1.4. Enantiyospesifik Analiz	45
3.3.1.5. Geri Alım ve Metodun Değerlendirilmesi	46
3.3.2. İvermektin Analizi	46
3.3.2.1. Standart Hazırlama	47
3.3.2.2. Plazma Ekstraksiyonu	47
3.3.2.3. HPLC Şartları	48
3.3.2.3. Geri Alım ve Metodun Değerlendirilmesi	48
3.4. Kinetik ve Biyokimyasal Parametreler	49
3.5. İstatistiksel Analiz	49
4. BULGULAR.....	50
4.1. Karprofen Analizi	50
4.1.1. Kinetik Parametreler	56
4.1.2. Biyokimyasal Parametreler	62
4.2. Enantiyospesifik Analiz	63
4.2.1. Kinetik Parametreler	68
4.3. İvermektin Analizi	84
4.3.1. Kinetik Parametreler	89
4.3.2. Biyokimyasal Parametreler	97
5. TARTIŞMA	99
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	111
KAYNAKLAR	113
ÖZGEÇMİŞ.....	133
EKLER.....	134
EK 1. Etik Kurul İzin Belgesi	134
EK 2. BAP Proje Kabul Sözleşmesi	135

ÖZET

SUBTOKSİK DOZLARDA UYGULANAN İVERMEKTİN VE KARPROFEN'İN FARMAKOKİNETİĞİ/TOKSİKOKİNETİĞİ ÜZERİNE DAMAR İÇİ YAĞ EMÜLSİYONUNUN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Damar içi yağ emülsiyonu olarak da adlandırılan intravenöz lipit emülsiyonu çeşitli bitkisel yağlar, yumurta fosfolipitleri, su ve gliserinden oluşan parenteral bir beslenme formülasyonudur. Son yıllarda hem beşerî hem de veteriner hekimliğinde, özellikle lipofilik ilaçların ve çeşitli bileşiklerin akut toksikasyonlarında tedavi amacıyla etiket dışı etkin bir antidot olarak kullanılmaktadır. İntravenöz lipit emülsiyonunun etki mekanizması net olarak belli olmamakla birlikte toksikasyona neden olan ilaçların kinetik davranışları üzerine etkisi de tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, subtoksik dozlarda damar içi yolla uygulanan ivermektin ve karprofen kinetik davranışları üzerine intravenöz lipit emülsiyonunun etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışma klinik olarak sağlıklı ve ilaç uygulanmamış, ortalama 2.78 ± 0.2 kg ağırlığında, 24 adet erkek Yeni Zelanda tavşanı üzerinde gerçekleştirildi. Her bir grupta 12 adet tavşan olacak şekilde karprofen ve ivermektin gruplarına ayrıldı. Karprofen grubunda, 6 tavşana sadece karprofen (12 mg/kg, damar içi), diğer 6 tavşana aynı dozda karprofen ve belirli aralıklarla üç defa bolus olarak intravenöz lipit emülsiyonu (2.5 ml/kg) uygulandı. Uygulamalar sonrası 0.5, 1., 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24., 32., 48. saatlerde ve 3., 4., 5. günlerde kan örnekleri alındı. İvermektin grubunda, 6 tavşana sadece ivermektin (0.6 mg/kg, damar içi), diğer 6 tavşana aynı dozda ivermektin ve belirli aralıklarla üç defa bolus olarak intravenöz lipit emülsiyonu (2.5 ml/kg) uygulandı. Uygulamalar sonrası 0.5., 1., 2., 4., 8., 12., 16., 24., 32., 48. saatlerde ve 3., 4., 5., 6., 7., 8., 10., 15., 20. günlerde kan örnekleri alındı. Plazma örneklerinde ilaç konsantrasyonları yüksek basınçlı sıvı kromatografi ile belirlendi. Kinetik parametreler ivermektin uygulamalarında bölmesiz ve üç bölmeli, karprofen uygulamalarında ise sadece bölmesiz model kullanılarak hesaplandı. Biyokimyasal analizler ise otoanalizör cihazında yapıldı.

Hiçbir hayvanda klinik olarak herhangi bir olumsuzluk gözlenmedi. Tavşanlara karprofen ve eş zamanlı intravenöz lipit emülsiyonu uygulamasını takiben C_0 ve ilk 6 saat EAA değerlerinin yüksek ve $V_{d_{ss}}$ ile V_z değerlerinin ise düşük olduğu belirlendi ($P<0.05$). Biyokimyasal parametrelerde 1. gün trigliserit ve uygulama süresince ALT ile AST düzeylerinde artış tespit edildi ($P<0.05$). İvermektin ve eş zamanlı intravenöz lipit emülsiyonu uygulamasını takiben C_0 , EAA, OKS ve $T_{1/2\alpha}$ değerlerinin yüksek ve Cl , V_z , $V_{d_{ss}}$, K_{12} ve Cl_{D1-2} değerlerinin ise düşük ($P<0.05$) olduğu belirlendi. Biyokimyasal parametrelerde 2. gün kolesterol düzeylerinde artış belirlendi ($P<0.05$).

Sonuç olarak, intravenöz lipit emülsiyonunun tavşanlarda ivermektin ve karprofenin kinetik profilini değiştirdiği ve etki mekanizmasının lipit lavabo teorisini destekler nitelikte olduğu fikrine varıldı.

Anahtar Kelimeler: İvermektin, intravenöz lipit emülsiyonu, karprofen, kinetik.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF INTRAVENOUS LIPID EMULSION ON PHARMACOKINETICS/TOXICOKINETICS OF IVERMECTIN AND CARPROFEN ADMINISTERED AT SUBTOXIC DOSES

Intravenous lipid emulsion, also called intravenous fat emulsion, is a parenteral nutritional formulation consisting of various vegetable oils, egg phospholipids, water and glycerin. In recent years, it has been used as an effective antidote off-label for treatment in both human and veterinary medicine, especially in the acute toxication of lipophilic drugs and toxic compounds. Although the mechanism of action of intravenous lipid emulsion is not clear, the effect on the kinetic behavior of drugs that cause a toxication has not been fully elucidated. In this study, it was aimed to investigate the effect of intravenous lipid emulsion on the kinetic behavior of ivermectin and carprofen administered intravenously at subtoxic doses.

In this study was carried out on 24 clinically healthy and drug-free male New Zealand rabbits with an average weight of 2.78 ± 0.2 kg. 12 rabbits in each group were divided into ivermectin and carprofen groups. In the carprofen group, 6 rabbits were received carprofen alone (12 mg/kg, intravenously) and the other group (6 rabbits) received same dose of carprofen with intravenous lipid emulsion (2.5 ml/kg) as bolus three times at regular intervals. Blood samples were collected 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 16, 24, 32 and 48 hour and 3, 4 and 5 days. In the ivermectin group, 6 rabbits were received ivermectin alone (0.6 mg/kg, intravenously) and the other group (6 rabbits) received same dose of ivermectin with intravenous lipid emulsion (2.5 ml/kg) as bolus three times at regular intervals. Blood samples were collected 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32 and 48 hour and 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15 and 20 days. Drug concentrations in plasma samples were determined by high pressure liquid chromatography. Kinetic parameters were calculated using a non-compartment and three-compartment model for ivermectin, and only a non-compartment model for carprofen. Biochemical analyzes were performed on an autoanalyzer device.

No clinical adverse effects were observed in any animals. It was determined that C_0 and AUC values in the first 6 hours were significantly higher ($P < 0.05$) and V_{dss} and V_z values were significantly lower ($P < 0.05$) in the group that was administered

intravenous lipid emulsion to the rabbits. Biochemical parameters increased in triglyceride on the 1st day and in ALT and AST levels during the application ($P<0.05$). It was determined that C_0 , AUC, MRT and $T_{1/2\alpha}$ values were significantly higher ($P<0.05$) and Cl, V_z , V_{dss} , K_{12} and Cl_{D1-2} values were significantly lower ($P<0.05$) in the group that was administered intravenous lipid emulsion to the rabbits. Biochemical parameters increased in cholesterol levels was determined on the 2nd day in the group treated with intravenous lipid emulsion ($P<0.05$).

As a result, it was concluded that intravenous lipid emulsion changed the kinetic profile of ivermectin and carprofen in rabbits and the mechanism of action supports the lipid sink theory.

Keywords: *Ivermectin, intravenous lipid emulsion, carprofen, kinetics.*

SİMGİ VE KISALTMALAR DİZİNİ

μg	: Mikrogram
μl	: Mikrolitre
μm	: Mikrometre
AI	: Abomazum İçi
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AP	: Alkalın Fosfataz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
C_0	: Sıfır Noktasında Plazma İlaç Konsantrasyonu
C_{doruk}	: Doruk Konsantrasyon Miktarı
Cl	: Klirens
Cl_{D1-2}	: Kompartmanlar Arası Klirens
CoA	: Koenzim A
COVID	: Coronavirus Hastalığı (Koronavirüs Disease)
COX	: Siklooksijenaz
CPCR	: Kardiyopulmoner Serebral Resüsitasyon (Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation)
DA	: Deri Altı
DI	: Damar İçi
dl	: Desilitre
EAA	: Eğri Altı Alan
EMAA	: İlk Moment Eğrisi Altında Kalan Alan
FOS	: Aşırı Yağ Yüklenme Sendromu (Fat Overload Syndrome)
g	: Gram
GGT	: Gama Glutamil Transferaz

GluCl	: Glutamat Kapılı Klorür Kanalları
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (High Pressure Liquid Chromatography)
IC	: İnhibitör Konsantrasyon
İLE	: İntravenöz Lipit Emülsiyonu
K ₁₂	: Merkezden Doku Bölmesine Aktarım Hızı
kg	: Kilogram
L	: Litre
LAST	: Lokal Anesteziklerin Sistemik Toksisitesi
mg	: Miligram
ML	: Makrosiklik Lakton
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mM	: Milimol
NSAID	: Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaç (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug)
OKS	: Ortalama Kalış Süresi
PGE ₂	: Prostaglandin E ₂
P-gp	: Permeabilite Glikoprotein
PO	: Per Oral
Rİ	: Rumen İçi
T	: Topikal
T _{1/2α}	: Dağılım Dönemindeki Yarılanma Ömrü
T _{1/2β}	: Eliminasyon Dönemindeki Yarılanma Ömrü
T _{1/2γ}	: Terminal Eliminasyon Yarılanma Ömrü
T _{1/2λz}	: Terminal Eliminasyon Yarı Ömrü
T _{doruk}	: Doruk Konsantrasyona Ulaşmak İçin Geçen Süre

U	: Ünite
$V_{d_{ss}}$	: Kararlı Durum Dağılım Hacmi
V_z	: Terminal Dağılım Hacmi
λ_z	: Eliminasyon Hız Sabiti



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Karprofen kimyasal yapısı.....	22
Şekil 2.2. İvermektinin kimyasal yapısı.....	31
Şekil 3.1. Gruplandırma ve çalışma düzeni.	40
Şekil 3.2. Hayvanların kulaklarının tıraş edilmesi ve katater uygulaması.....	41
Şekil 4.1. Karprofen analizi için standart kalibrasyon eğrisi.	50
Şekil 4.2. Yoğunluğu 0.1 µg/ml olan karprofen analitik standardının HPLC analizinden elde edilen kromatogram.....	53
Şekil 4.3. Yoğunluğu 10 µg/ml olan karprofen analitik standardının standardın HPLC analizinden elde edilen kromatogram.....	53
Şekil 4.4. Boş plazmanın HPLC analizinden elde edilen kromatogram.....	53
Şekil 4.5. Plazma yoğunluğu 0.5 µg/ml olacak şekilde hazırlanan karprofen örneklerinin HPLC analizinden elde edilen kromatogram.	54
Şekil 4.6. Plazma yoğunluğu 5 µg/ml olacak şekilde hazırlanan karprofen örneklerinin HPLC analizinden elde edilen kromatogram.	54
Şekil 4.7. Karprofen 12 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 15. dakikada alınan örneklerin HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar.	54
Şekil 4.8. Karprofen 12 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 4.saatte alınan örneklerin HPLC'de analizinden elde edilen kromatogramlar.....	55
Şekil 4.9. Karprofen 12 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 3. günde alınan örneklerin HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar.....	55
Şekil 4.10. Karprofen 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.	60
Şekil 4.11. Karprofen 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.	61

Şekil 4.12. Karprofen ve İLE'nin damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben hayvanların ortalama doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.	62
Şekil 4.13. Yoğunluğu 1 µg/ml olan R (-) ve S (+) enantiyomer analitik standardının HPLC analizinden elde edilen kromatogram.	65
Şekil 4.14. Yoğunluğu 10 µg/ml olan R (-) ve S (+) enantiyomer analitik standardının HPLC analizinden elde edilen kromatogram.	65
Şekil 4.15. Boş plazmanın HPLC analizinden elde edilen kromatogram.	65
Şekil 4.16. Plazma yoğunluğu 1 µg/ml olacak şekilde hazırlanan R (-) ve S (+) enantiyomer örneklerinin HPLC analizinden elde edilen kromatogram. ...	66
Şekil 4.17. Plazma yoğunluğu 20 µg/ml olacak şekilde hazırlanan R (-) ve S (+) enantiyomer örneklerinin HPLC analizinden elde edilen kromatogram. ...	66
Şekil 4.18. Karprofen 12 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 15. dakikada alınan R (-) ve S (+) enantiyomer örneklerin HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar.	66
Şekil 4.19. Karprofen 12 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 4.saatte alınan R (-) ve S (+) enantiyomer örneklerin HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar. ..	67
Şekil 4.20. Karprofen 12 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 1. günde alınan R (-) ve S (+) enantiyomer örneklerin HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar.	67
Şekil 4.21. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların bireysel doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.....	76
Şekil 4.22. Karprofen 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların bireysel doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.	77
Şekil 4.23. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların bireysel doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.....	78

Şekil 4.24. Karprofen 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların bireysel doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.	79
Şekil 4.25. Karprofen ve İLE'nin damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların ortalama doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.	80
Şekil 4.26. Karprofen ve İLE'nin damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların ortalama doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.	81
Şekil 4.27. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben R (-) ve S (+) enantiyomer için hayvanların doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.	82
Şekil 4.28. Karprofen ve İLE'nin damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben R (-) ve S (+) enantiyomer için hayvanların ortalama doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.	83
Şekil 4.29. İvermektin analizi için standart kalibrasyon eğrisi.	84
Şekil 4.30. Yoğunluğu 50 ng/ml olan ivermektin analitik standardının HPLC analizinden elde edilen kromatogram.	86
Şekil 4.31. Yoğunluğu 500 ng/ml olan ivermektin analitik standardının standardın HPLC analizinden elde edilen kromatogram.	86
Şekil 4.32. Boş plazmanın HPLC analizinden elde edilen kromatogram.	86
Şekil 4.33. Plazma yoğunluğu 5 ng/ml olacak şekilde hazırlanan ivermektin örneklerinin HPLC analizinden elde edilen kromatogram.	87
Şekil 4.34. Plazma yoğunluğu 50 ng/ml olacak şekilde hazırlanan ivermektin örneklerinin HPLC analizinden elde edilen kromatogram.	87
Şekil 4.35. İvermektin 0.6 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 15. dakikada alınan örneklerin HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar.	87
Şekil 4.36. İvermektin 0.6 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 2. saat alınan örneklerin HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar.	88
Şekil 4.37. İvermektin 0.6 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 6. gün alınan örneklerin HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar.	88

- Şekil 4.38.** İvermektinin 0.6 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri. 94
- Şekil 4.39.** İvermektinin 0.6 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri. 95
- Şekil 4.40.** İvermektin ve İLE'nin damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben hayvanların ortalama doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri. 96



TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Ticari İLE müstahzarları ve yağ içerikleri.	5
Tablo 2.2. Toksikasyona neden olabilecek bazı lipofilik ilaçların log P değerleri.	6
Tablo 2.3. Veteriner hekimliğinde İLE kullanım protokolleri.	9
Tablo 2.4. Çeşitli toksikasyonlarda İLE uygulaması ile olumlu sonuçlar elde edilen vakalar.	16
Tablo 2.5. Karprofen enantiyomerlerinin stereoselektif kinetiğinde tür varyasyonu.	26
Tablo 2.6. Karprofen ve enantiyomerlerinin farklı hayvanlarda yarı ömür ve klirens değerleri.	27
Tablo 2.7. Farklı hayvan türlerinde uygulanan ivermektinin farmakokinetik parametreleri.	35
Tablo 2.8. İvermektinin damar içi uygulama sonrası farklı hayvan türlerinde farmakokinetik parametreleri.	36
Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler.	43
Tablo 3.2. Çalışmada kullanılan cihazlar.	43
Tablo 4.1. Karprofenin plazmadan ekstraksiyonunu takiben gün içi varyasyonları.	51
Tablo 4.2. Karprofenin plazmadan ekstraksiyonunu takiben günler arası varyasyonları.	52
Tablo 4.3. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel plazma konsantrasyonları.	56
Tablo 4.4. Karprofenin 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel plazma konsantrasyonları.	57
Tablo 4.5. Karprofen ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben hayvanların ortalama plazma konsantrasyonları.	57
Tablo 4.6. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri.	58
Tablo 4.7. Karprofenin 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri.	58
Tablo 4.8. Karprofen ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben hayvanların ortalama kinetik parametreleri.	59

Tablo 4.9. Karprofen ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben 48 saat için hesaplanan ortalama parsiyel eğri altı alan değerleri.	59
Tablo 4.10. Karprofen ve İLE'nin damar içi eş zamanlı uygulamasının biyokimyasal parametrelere etkisi.	64
Tablo 4.11. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların bireysel plazma konsantrasyonları.	69
Tablo 4.12. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların bireysel plazma konsantrasyonları.	69
Tablo 4.13. Karprofenin 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların bireysel plazma konsantrasyonları.	70
Tablo 4.14. Karprofenin 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların bireysel plazma konsantrasyonları.	70
Tablo 4.15. Karprofen ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların ortalama plazma konsantrasyonları.	71
Tablo 4.16. Karprofen ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların ortalama plazma konsantrasyonları.	71
Tablo 4.17. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların bireysel kinetik parametreleri.	72
Tablo 4.18. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların bireysel kinetik parametreleri.	72
Tablo 4.19. Karprofenin 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların bireysel kinetik parametreleri.	73
Tablo 4.20. Karprofenin 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların bireysel kinetik parametreleri.	73
Tablo 4.21. Karprofen ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların ortalama kinetik parametreleri.	74
Tablo 4.22. Karprofen ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların ortalama kinetik parametreleri.	74
Tablo 4.23. Karprofen ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben R (-) ve S (+) enantiyomerler için hayvanların ortalama kinetik parametreleri.	75

Tablo 4.24. İvermektinin plazmadan ekstraksiyonunu takiben gün içi varyasyonları.	85
Tablo 4.25. İvermektinin plazmadan ekstraksiyonunu takiben günler arası varyasyonları.	85
Tablo 4.26. İvermektinin 0.6 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel plazma konsantrasyonları.	89
Tablo 4.27. İvermektinin 0.6 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel plazma konsantrasyonları.	90
Tablo 4.28. İvermektin ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben hayvanların ortalama plazma konsantrasyonları.	90
Tablo 4.29. İvermektinin 0.6 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri.	91
Tablo 4.30. İvermektin 0.6 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri.	91
Tablo 4.31. İvermektin ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben hayvanların ortalama kinetik parametreleri.	92
Tablo 4.32. İvermektinin 0.6 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben üç bölmeli modele göre hayvanların bireysel kinetik parametreleri.	92
Tablo 4.33. İvermektin 0.6 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben üç bölmeli modele göre hayvanların bireysel kinetik parametreleri.	92
Tablo 4.34. İvermektin ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben hayvanların üç bölmeli modele göre ortalama kinetik parametreleri.	93
Tablo 4.35. İvermektin ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben 10 gün için hesaplanan ortalama parsiyel eğri altı alan değerleri.	93
Tablo 4.36. İvermektin ve İLE'nin damar içi eş zamanlı uygulamasının biyokimyasal parametrelere etkisi.	98

1. GİRİŞ

Pestisitler, analjezik-antiinflamatuvar, anthelmintik, bitkisel takviyeler ve anestezi ile sedatif ilaçların evcil hayvanlarda en sık zehirlenme nedenleri arasındadır (Kıvanç ve Yılmaz, 2014; Oğuz, 2017; Tokur ve ark., 2021). Hayvanlarda görülen diğer vakalara ise soğan, sarımsak, ksilitol, kuru üzüm ve çikolata gibi gıda maddeleri ile rodentisid ve insektisid/herbisid gibi maddelerin yol açtığı rapor edilmekle birlikte bilinen bir antidotu olmayan toksinin alınmasında, mümkünse toksinin uzaklaştırılması ve destekleyici tedavinin yapılması önerilmektedir (Kıvanç ve Yılmaz, 2014). Son on yılda, çeşitli zehirlenmelerin önlenmesinde intravenöz lipit emülsiyonu (İLE) uygulanmasını destekleyen hem beşerî hem de veteriner hekimliğinde çeşitli vakalar (Caulfield ve ark., 2022; Cavana ve ark., 2020; Rosenblatt ve ark., 2006; Sirianni ve ark., 2008) rapor edilmiş ve konuyla ilgili de birçok bilimsel araştırma yapılmıştır (Dolanbey ve ark., 2019; Fernandez ve ark., 2011; Weinberg ve ark., 1998; Weinberg, 2006a; Weinberg ve ark., 2006).

İLE ile ilgili araştırmalar 1970'lerde başlamıştır (Kriegelstein ve ark., 1974). Toksikolojide kullanımına ise 1990'larda deneysel bupivakain toksisitesinin tedavisi ile başlanmıştır (Weinberg ve ark., 1998). Standart resüsitasyon tedavilerinin başarısız olduğu lokal anesteziyelerin sistemik toksisitesi (LAST) olgularında İLE kullanımı ile tedaviye hızlı bir şekilde olumlu cevaplar alınmıştır (Weinberg, 2006a; Weinberg ve ark., 2008). Acil servislerde ve diğer kritik bakım birimlerinde lipofilik ilaç toksisitesinde bir tedavi seçeneği olarak kabul gören İLE, LAST tedavileri için de kullanılmaktadır (Weinberg, 2006a). Bununla birlikte, herbisitler ve pestisitler de dahil olmak üzere diğer lipofilik bileşiklerin toksisiteleri için de bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (DeGroot, 2014; Diez-Sepulveda ve ark., 2021; Gil ve ark., 2013). Veteriner hekimliğinde tedavi amacıyla ilk İLE kullanımı, moksidektin toksikasyonunun görüldüğü bir köpekte Crandell ve Weinberg (2009) tarafından bildirilmiş, ilk uygulamadan sonra olumlu bir gelişme gözlenmiş ve ikinci uygulamadan sonra ciddi bir iyileşme kaydedildiği rapor edilmiştir.

Veteriner hekimliğinde paraziter hastalıkların kontrol ve sağaltımında ön plana çıkan ivermektin aynı zamanda beşerî hekimlikte de kullanılmaktadır (Ottesen, 2006; Sauerbrey, 2008). Ayrıca korona virüs hastalığı 2019 (Coronavirus Disease, COVID-19) pandemisinde özellikle şiddetli pulmoner tutulumu olan hastalarda tedavi sırasında ivermektin uygulanması daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Kaur ve ark., 2021; Rajter ve ark., 2021). İvermektinin tedavi dozlarında dahi hayvanlarda ve insanlarda toksikasyona neden olabileceği bildirilmiştir (Baudou ve ark., 2020; Pollio ve ark., 2018; Rendic, 2021; Wright ve ark., 2011).

Veteriner hekimliğinde başta ağrı yönetimi olmak üzere osteoartrit ve inflamasyon tedavisinde karprofen ön plana çıkmaktadır (Lees ve ark., 1994; Lipscomb ve ark., 2002). İvermektinde olduğu gibi karprofenin de tavsiye edilen dozlarda kullanıldığında hayvanlarda toksikasyona ve ciddi yan etkilere yol açabileceği belirtilmiştir (Curry ve ark., 2005; Mansa ve ark., 2007). Bu gibi durumlarda her iki ilacın da bilinen bir antidotu olmadığı için semptomatik tedavi yapılmakla birlikte İLE kullanımı tavsiye edilmektedir (Chumbler ve ark., 2020; Pollio ve ark., 2018; Saqib ve ark., 2015). Fakat İLE'nin başta lipofilik karakterdeki çeşitli ilaçların ve ksenobiyotiklerin akut toksikasyonlarında tedavi edici etkisi bilinmesine rağmen etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (Enokiya ve ark., 2017; Heinonen ve ark., 2015; Litonius ve ark., 2012; Shi ve ark., 2013; Weinberg, 2006b). Zehirlenmeye neden olan bileşiklerin farmakokinetik/toksikokinetik davranışları üzerine İLE uygulamasının olası etkilerine dair kısıtlı araştırma bulunmaktadır. Lipit lavabo teorisine göre İLE, zehirlenme nedeni olan ilaç veya diğer toksik bileşikler periferden sistemik dolaşıma çekerek toksik etkiye neden oldukları doku ve organlarda (kalp ve beyin gibi) toksik yoğunluklarının azalmasını sağlamaktadır (Fernandez ve ark., 2011). Bu nedenle İLE'nin, özellikle lipofilik ilaç/toksik bileşiklerin başta dağılım hacimleri olmak üzere farmakokinetik/toksikokinetik kalıplarında önemli değişikliklere neden olabileceği ve bu değişikliklerin tedavinin etki mekanizması üzerinde önemli bir rol oynayabileceği düşünüldü. Bu çalışmanın amacı, yüksek lipofiliteye sahip olan ivermektin ve karprofenin tavşanlara damar içi yolla subtoksik dozlarda uygulanmalarını takiben ilaçların kinetik davranışları üzerine İLE uygulamasının etkilerinin araştırılması ve İLE'nin toksikasyonlardaki tedavi edici etki mekanizmasının anlaşılmasına katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İntravenöz Lipit Emülsiyonu (İLE)

Damar içi yağ emülsiyonu olarak da adlandırılan İLE başta soya fasulyesi yağı olmak üzere bitkisel yağlar ve/veya balık yağı, yumurta fosfolipitleri, su ve gliserin gibi çeşitli bileşiklerden (Tablo 2.1) oluşan bir mikroemülsiyon olarak tanımlanmaktadır (Fernandez ve ark., 2011). Bunun dışında İLE hem yetişkin hem de pediatrik hastalarda parenteral beslenme formülasyonu olarak uzun bir kullanım geçmişine sahip olmakla birlikte aynı zamanda ilaç taşıyıcısı olarak da kullanılmaktadır (Fernandez ve ark., 2011; Vanek ve ark., 2012). Son yıllarda ise İLE hem veteriner hem de beşerî hekimliğinde yağda çözünürlüğü yüksek olan bileşiklerin neden olduğu toksikasyonlar başta olmak üzere diğer toksikasyonlarda da tedavi amacıyla etkin bir antidot olarak kullanılmaya başlanmıştır (Bruenisholz ve ark., 2012; Ellsworth ve ark., 2013; Finn ve ark., 2009; Robben ve Dijkman, 2017; Weinberg, 2009). Tedavilerdeki kullanımının ilk etkinliği LAST’da gösterilmiştir (Weinberg ve ark., 1998; Weinberg ve ark., 2003). Kullanım amacının temel mantığı, toksik ilaç ya da bileşiğin toksisitesinin azaltılması veya sonlandırılması amacıyla lipit emülsiyonlarının damar içi yolla uygulanmasıdır (Bischoff ve ark., 2014; Bosch ve ark., 2018; Cavana ve ark., 2020; Escajeda ve ark., 2015; Fernandez ve ark., 2011; Sirianni ve ark., 2008; Williams ve ark., 2015).

2.1.1. Tarihçe

1970’lerde tavşanlarda klorpromazin (Krieglstein ve ark., 1974), sıçanlarda fenitoinin (Straathof ve ark., 1984) davranışları üzerine İLE’nin etkilerini değerlendiren çalışmalar ile araştırmalar başlamıştır. İLE’nin toksikolojide kullanımına ise 1990’ların sonlarında sıçanlarda deneysel bupivakain toksisitesinde tedavi edici etkisinin ortaya konduğu bir araştırma öncü olmuştur (Weinberg ve ark., 1998). Köpeklerde yapılan araştırmalarda, yüksek dozda bupivakain

toksikasyonundan 20 dakika sonra bile İLE tedavisinin etkinliğini doğrulanmıştır (Weinberg ve ark., 2003). Rosenblatt ve ark. (2006), 20 ml %0.5 bupivakain ve 20 ml %1.5 mepivakainin yanlılıkla damar içi olarak uygulandığı bir hastanın İLE ile tedavi edildiği ilk vaka raporunu yayınlamıştır. Çeşitli vaka raporları lokal anestezi ilaçların sistemik toksisitesinde standart resüsitasyon tedavisi başarısız olduktan sonra İLE uygulaması ile çoğunlukla hızlı bir şekilde geri dönüş olduğunu göstermiştir (Weinberg, 2006a; Weinberg ve ark., 2008). İLE tedavisi, acil servislerde ve diğer kritik bakım birimlerinde akut ilaç toksisitesinde özellikle de lipofilik olanlarda bir tedavi seçeneği olarak kabul görmekte olup, lokal anestezi toksisitesinde İLE uygulaması için protokoller de oluşturulmuştur (Weinberg, 2006a).

İLE tedavisi, sadece ilaçların toksisitesinin tedavisi ile sınırlı olmayıp, herbisitler ve pestisitler de dahil olmak üzere diğer birçok lipofilik bileşik toksisiteleri için de yeni bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılmaktadır. Veteriner hekimlikte İLE kullanımının ilk klinik vaka raporu Crandell ve Weinberg (2009) tarafından bir köpek yavrusunda bildirilmiştir. Bu vakada 16 haftalık dişi bir Jack Russell Terrier, atlar için kullanıma uygun olan moksidektin formülasyonuna şüpheli maruziyetten kısa bir süre sonra akut nöbetler ve ardından paraliz şikayetleri ile hastaneye getirilmiştir. Moksidektin toksisitesi doğrulandıktan sonra başlangıç tedavisi olarak diazepam, glikopirolat ve damar içi sıvılar uygulanmıştır. Fakat bunlar yetersiz kaldığı için parenteral beslemenin yağ bileşeni olarak kullanılan %20 soya yağı emülsiyonu 2 ml/kg bolus olarak damar içi uygulanmış, ardından maruziyetten 10 saat sonra 4 ml/kg/sa 4 saat boyunca ve 25 saat sonra 30 dakika süreyle 0.5 ml/kg/dk tekrar uygulanmıştır. İlk dozdan sonra hafif bir iyileşme görülmüş ve ikinci dozdan sonraki 30 dakika içinde önemli bir gelişme kaydedilmiştir. Köpeğin nörolojik durumunun ikinci uygulamadan 6 saat sonra nüks olmaksızın normale döndüğü bildirilmiştir.

2.1.2. Formülasyonları

Günümüzde toksikasyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan %20'lik Intralipid® emülsiyonu; soya yağı kökenli uzun zincirli trigliseritlerden oluşmaktadır (Waitzberg ve ark., 2006). Soya yağı ihtiva eden emülsiyonlar, yapılarında linoleik, oleik, palmitik, linolenik ve stearik yağ asitleri bulundurulur ve parenteral beslenmede

ve toksikasyonların tedavisinde en sık kullanılan intravenöz lipit emülsiyonlarıdır (Aljadani ve ark., 2020).

Tipik olarak 80 nm çapında, küçük lipozom moleküllerinden meydana gelen İLE'nin lipozom içeriği, %10'luk bir emülsiyonda %30'luk bir emülsiyona kıyasla daha yüksektir. Bu durum, yağ oranının daha yüksek düzeyde emülsiyonlaşmasına neden olur. Lipozom içeriği ne kadar yüksek olursa, lipozomların katabolizması da o kadar yüksek oluşur ve lipoprotein-X oluşumu ile hiperkolesterolemiye neden olabilir. Emülsiyonun yağ konsantrasyonu ve uygulama hızı ile tedavinin uzunluğu lipozomların ve dolayısıyla kolesterolün birikmesine neden olur. Toksikasyon gözlenen hastalarda enerji üretimini hızla arttırmak, toksin kinetiğini değiştirmek veya damar içi alan içerisinde hızla bir "lipit lavabo" bölmesi yaratmak için İLE'nin hızlı uygulanması önerilmektedir (Fernandez ve ark., 2011; Waitzberg ve ark., 2006; Weinberg ve ark., 2003). Ticari olarak temin edilebilen İLE müstahzarları Tablo 2.1'de listelenmiştir.

Tablo 2.1. Ticari İLE müstahzarları ve yağ içerikleri (Fernandez ve ark., 2011).

Ürün	Üretici	Yağ Kaynağı
Intralipid®	Fresenius Kabi, Uppsala, İsveç	Soya (%100)
Liposin III®	Hospira, Lake Forest, IL, ABD	Soya (%100)
Lipoven®	Fresenius Kabi, Uppsala, İsveç	Soya (%100)
LipofundinMCT®	B. Braun, Melsungen, Almanya	Hindistan cevizi (%50), soya (%50)
Omegaven®	Fresenius Kabi, Uppsala, İsveç	Balık (%100)
Lipoplus®	B. Braun, Melsungen, Almanya	Hindistan cevizi (%50), soya (%40), balık (%10)
Clinoleic®	Baxter, Deerfield, IL, ABD	Zeytin (%80), soya (%20)
SMOFLipid®	Fresenius Kabi, Uppsala, İsveç	Hindistan cevizi (%30), soya (%30), zeytin (%25), balık (%15)

2.1.3. Etki Mekanizması

Toksikasyonlarda İLE kullanımının etki mekanizması tam olarak ortaya konulamamakla birlikte bazı teoriler ortaya atılmıştır.

Lipit Lavabo (Lipit Sink) Teorisi: İlk olarak Weinberg ve ark. (1998) tarafından ortaya atılan “lipit lavabo” teorisi, İLE için en yaygın kabul gören etki mekanizmasıdır (Cave ve Harvey, 2009a; Picard ve Meek, 2006; Straathof ve ark., 1984; Weinberg ve ark., 2003). İLE infüzyonu, genişlemiş bir lipit faz yaratır ve bunun sonucunda oluşan denge sayesinde toksik ilaç dokulardan sistemik dolaşımdaki sıvı plazma fazına ve ardından da lipit fazına yönlendirilerek eliminasyon gerçekleştirilir. Her ne kadar kesin etki mekanizması bilinmese de emülsiyonun bağlayıcı özelliğinin muhtemel olarak önemli bir kriter olduğu düşünülmektedir (Mazoit ve ark., 2009). Emülsifiye lipit damlacıklarının kan gibi sulu bir ortama infüzyonu, teorik olarak parçalanmış lipofilik maddelerin toplandığı lipit lavaboları oluşturur. Özellikle yağ-su dağılımı büyük olan lipofilik maddeler “lipit lavabolara” çekilir ve doku ile kan arasında lipofilik maddelerin yüksek konsantrasyonlu bölgelerden (kalp veya beyin) lipit lavabolarına geçişini sağlayan bir konsantrasyon farkı meydana gelir (Fernandez ve ark., 2011). Bu hipoteze dayanarak İLE, herhangi bir lipofilik ilacın veya toksik maddenin neden olduğu toksikasyonun tedavisinde kullanılabilmektedir. Log P değeri ve dolayısıyla lipofilik özelliği yüksek olan ilaç veya toksik maddeler lipit lavabolara çekilir ve bu maddelerin sistemik dolaşıma taşınması ve burada tutulması, dokuların daha düşük yoğunluklarda toksik bileşiklere maruz kalmasına ve dolayısıyla toksik etkilerin azalmasına neden olur (Cave ve Harvey, 2009a; Picard ve Meek, 2006; Straathof ve ark., 1984; Weinberg ve ark., 2003). Klorpromazin, bupropion, bupivakain ve diğer lipofilik ilaç (log P>1.0) (Tablo 2.2) toksikasyonlarında İLE’nin etki mekanizması, en iyi lipit lavabo teorisi ile açıklanabilmektedir (Kriegelstein ve ark., 1974; Sirianni ve ark., 2008; Weinberg ve ark., 1998; Weinberg ve ark., 2006).

Tablo 2.2. Toksikasyona neden olabilecek bazı lipofilik ilaçların log P değerleri (Fernandez ve ark., 2011).

İlaç	Log P	İlaç	Log P
Amlodipin	1.90	Lidokain	2.26
Baklofen	1.30	Loratadin	5.20
Bupivakain	3.64	Metoprolol	1.88
Bupropion	3.47	Moksidektin	4.10
Karbamazepin	2.30	Naproksen	3.18
Karprofen	3.80	İvermektin	5.80
Klorfeniramin	3.17	Nifedipine	3.22
Klorpromazin	5.35	Prometazin	2.85

Alternatif Mekanizmalar: İLE, teorik olarak hücre içi yağ asidi içeriğini arttırabilir ve dolayısıyla lokal anestezi bloğundan kaynaklanan azalmış adenosin trifosfat (ATP) üretiminin üstesinden gelebilir. Sonuçta ortaya çıkan artmış hücre içi yağ asidi içeriğinin kardiyomiyositte geliştirilmiş ATP sentezine katkıda bulunması mümkündür. Normal aerobik koşullar altında yağ asitleri, miyosit oksidatif fosforilasyonu için tercih edilen substrattır ve kardiyak ATP'nin yaklaşık %80-90'ını oluştururlar. Yağ asidi transportu kesintiye uğrarsa ATP üretimi azalır, miyositin canlı kalması olumsuz etkilenir ve bu durum potansiyel olarak kardiyak toksisiteye yol açabilir (Collins-Nakai ve ark., 1994). Köpek miyokardında artan plazma trigliserit konsantrasyonunun etkilerini inceleyen bir çalışmada, iskemik reperfüzyon sonrası yüksek doz lipit uygulamasının miyokardiyal iskemiden fonksiyonel iyileşmeye kadar ilerleyici bir düzelme sağladığı tespit edilmiştir (Van de Velde ve ark., 1996).

Lipit bileşeninin İLE uygulamasından sonra endojen şilomikronlara benzer şekilde davrandığı düşünülmektedir (Bania ve ark., 2007; Felice ve Schumann, 2008). İLE'deki lipit partikülleri, kolesterol içermemekle birlikte fosfolipit vezikülleri ve triaçilgliserol moleküllerinden oluşmaktadır. Uygulanan lipitler ilk önce apolipoprotein C ve E'ye bağlandıkları serumda bulunurlar. Sonrasında lipoprotein lipaz tarafından serbest yağ asitleri ile gliserole ayrılarak hücre zarlarını kolayca geçerler (Olivecrona ve Olivecrona, 1998). Gliserol hücreye girdikten sonra glikolitik döngüye girer ve serbest yağ asitleri de mitokondriye taşınır. Serbest yağ asitleri asetil koenzim A (CoA)'ya bağlanarak dış mitokondriyal zarı geçerler. Daha sonra karnitin palmitol transferaz I ile zar boyunca ve karnitin açilkarnitin translokaz ile iç mitokondriyal zar boyunca taşınırlar. Mitokondriye girdikten sonra açil-karnitin kompleksi, yağ asidi-CoA'yı yeniden oluşturmak için karnitin palmitol transferaz II ile bağlanmaktadır (Turner-Lawrence ve Kerns, 2008).

İnfüzyon olarak uygulanan İLE'nin serbest yağ asidi miktarını arttırarak bupivakain gibi bazı toksik bileşikler tarafından indüklenen mitokondriyal yağ asidi metabolizması inhibisyonunu önlediği bildirilmiştir (Turner-Lawrence ve Kerns, 2008). Bupivakain ve diğer lokal anestezi, karnitin açilkarnitin translokazı inhibe ederek yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasını bloke ederler. İLE uygulamasının yarışmalı inhibisyon ya da bilinmeyen bir mekanizma aracılığıyla bu inhibisyonun önlenmesine yardımcı olabileceği ve bu durumun da serbest yağ asidi kullanımı ile

enerji üretiminin artmasıyla sonuçlanabileceği düşünülmektedir (Cave ve Harvey, 2009b).

Tedavide İLE kullanımının miyokardiyal performansı geliştirici etkilerinin hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artmasına bağlı olabileceği de bildirilmiştir (Fernandez ve ark., 2011; Turner-Lawrence ve Kerns, 2008). İzole kalp dokusu üzerinde yapılan çalışmalar artmış serbest yağ asitlerinin özellikle de stearat, linolenat, palmitat ve oleatın miyokardiyumdaki voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının aktivasyonunu uyardığını, sitozolik kalsiyum konsantrasyonları ile kalp fonksiyonlarını arttırdığını göstermiştir (Turner-Lawrence ve Kerns, 2008).

Akut miyokardiyal iskemi sırasında artmış hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarının zararlı etkileri olabileceği fakat bu artışın kalsiyum kanal bloker toksikasyonuna bağlı sekonder miyokardiyal disfonksiyon vakalarında kardiyak fonksiyonun iyileştirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Turner-Lawrence ve Kerns, 2008). Karnitin açıl transferaz inhibitörü olan oksfenisin, deneysel olarak miyokardiyal serbest yağ asidi oksidasyonunu bloke etmek için kullanılmıştır (Jodalen ve ark., 1988). Sıçanlarda verapamil toksikasyonu için oksfenisin uygulamasının İLE tedavisi üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, oksfenisin uygulamasının İLE'nin yararlı etkilerine müdahale etmediği bildirilmiş ve bu durum, serbest yağ asitlerinin miyokardiyal kullanımından ziyade kalsiyum kanal blokajının ortadan kaldırıldığını düşündürmüştür (Bania ve ark., 2007).

Yapılan bazı çalışmalarda İLE uygulamasının ilaçların plazma konsantrasyonlarında belirgin değişikliklere yol açmaması nedeniyle ilacın toksine duyarlı organlardan duyarlı olmayan organlara doğru yeniden dağılımının olabileceği ve lipidin pasif elektrostatik ve termodinamik parametrelere dayalı olarak ilacın atılımını kolaylaştıracağı da düşünülmektedir (Fettiplace ve ark., 2015). Dolayısıyla bupivakain ile yapılan bir çalışmada bupivakaini plazmada hapseden bir “lipit lavabo” yerine, İLE'nin ilacı dolaşım sisteminde hareket ettiren ve ilacın yeniden dağılımını hızlandıran bir “lipit mekiği” gibi davranan dinamik bir bölge sağlayabileceği düşünülmektedir (Fettiplace ve Weinberg, 2018; Heinonen ve ark., 2015; Litonius ve ark., 2012). Dolayısıyla “lipit lavabo” teorisinin zamanla, ilacı plazmada kısıtlı bir bölgede tutan lavabo yerine hareket ettiren ve yeniden dağılımını

hızlandıran ‘‘lipit mekiği’’ etkisi gösteren fikre dönüşebileceği fakat bunun için daha fazla çalışma yapılması gerektiği belirtilmiştir (Fettiplace ve Weinberg, 2018).

2.1.4. Doz Rejimi Önerileri

İLE infüzyonlarında, parenteral beslenme için önerilen uygulama dozu ve oranı dikkate alınmalıdır (Fernandez ve ark., 2011). Beşerî hekimliğinde İLE için önerilen doz 2 g/kg/gün’dür (Turner-Lawrence ve Kerns, 2008). Bu doz %20’lik İLE ile 10 ml/kg/gün şeklinde hacimsel olarak da ifade edilebilir. Veteriner hekimliğinde tavsiye edilen dozlar da beşerî hekimliğindekiler ile benzerdir ancak toksikasyon tedavilerinde parenteral besleme gereksinimleri için belirtilen dozlar aşılabilmektedir (Fernandez ve ark., 2011). Doz önerilerinin toksik bileşimin lipit çözünürlük derecesine bağlı olarak her lipofilik bileşik için ayrı ayrı uyarlanması gerekebileceği bildirilmiştir (Hiller ve ark., 2010; Weinberg ve ark., 2003).

İLE standart semptomatik ve destekleyici bakıma yardımcı olarak kullanılmalıdır. Tedavi protokolleri, toksik bileşikler ve türler arasında değişiklik gösterebilmektedir (Felice ve Schumann, 2008). Bununla birlikte veteriner hekimliğinde yaygın olarak kullanılan farklı İLE kullanım protokolleri Tablo 2.3’te listelenmiştir.

Tablo 2.3. Veteriner hekimliğinde İLE kullanım protokolleri.

Bolus	İnfüzyon	Notlar
1.5 ml/kg 2-3 dk	0.25 ml/kg/dk 30-60 dk	Serum 2 saatte bir kontrol edilmeli, gerektiği kadar tekrarlanmalı, 3 dozdan sonra iyileşme yoksa devam edilmemeli (Fernandez ve ark., 2011).
1.5 ml/kg 5-15 dk	0.25 ml/kg/dk 1-2 saat	Semptomlar tekrar kendini gösterirse birkaç saat içinde tekrar edilebilir, serum lipemik ise uygulamaya devam edilmemeli (Gwaltney-Brant ve Meadows, 2012).
-	1.5 ml/kg 30 dk	Bir kedide lidokain toksikasyonunda kullanılmıştır (O’Brien ve ark., 2010).
2 ml/kg	4 ml/kg/dk 4 saat, sonrasında 0.5 ml/kg/dk 30 dk	Bir köpekte moksidektin toksikasyonunda kullanılmıştır, ikinci infüzyon ilk infüzyondan 15 saat sonra verilmiştir (Crandell ve Weinberg, 2009).

Çoğu tedavi protokolünde %20'lik lipit solüsyonları tercih edilir. Genellikle birkaç dakika boyunca yavaş bolus olarak ve ardından venöz katater yoluyla 30-60 dakika boyunca infüzyon olarak uygulanır. İnfüzyon 0.11 g/kg/sa dozunda uygulanmalı, yan etkilerin önüne geçilebilmesi için daha hızlı uygulanmamalıdır. Serum her iki saatte bir takip edilmeli, hasta hala semptomatikse ve serumda lipemi yoksa ek infüzyonlar düşünülmelidir. Serum turuncu ya da sarı bir renk almış veya 3 dozdan sonra herhangi bir iyileşme kaydedilmemiş ise İLE tedavisine devam edilmemelidir (Felice ve Schumann, 2008). Bununla birlikte %20'lik formülasyonlar, %10'luk formülasyonlara göre daha yüksek oranda serbest fosfolipit içerdiği için genellikle tercih edilmektedir. Ancak serbest fosfolipitlerin İLE klirensini azaltan lipoprotein lipaz aktivitesi ile etkileşimleri nedeniyle yan etki potansiyeli artabilmektedir (Weinberg, 2006a).

2.1.5. Yan Etkiler

Yan etkiler nadir olarak görülmekle birlikte emülsiyona karşı verilen doğrudan reaksiyon ya da emülsiyonunun kontaminasyonu nedeniyle oluşabilir. Kontaminasyon, İLE gibi besin açısından zengin ürünler için özellikle önemlidir. Uygunsuz ve steril olmayan tekniklerle kullanılması mikrobiyal kontaminasyona yol açabilir. Ayrıca, tromboflebit ile birlikte lokal ya da sistemik enfeksiyon ve venöz tahriş gözlenebilir. Emülsiyona karşı doğrudan gösterilen reaksiyonlarda ise akut zıt pirojenik reaksiyon veya kolloid reaksiyon gözlenebileceği bildirilmiştir (Turner-Lawrence ve Kerns, 2008). Ayrıca formülasyonda mevcut olan yumurta fosfolipiti veya soya yağı bileşenlerine karşı alerjik reaksiyonlar da meydana gelebilir. Klinik reaksiyonlar, nadir olmakla birlikte uygulamadan sonra 20 dakika içinde ortaya çıkabilen anafilaktik reaksiyon benzeri belirtileri içerebilmektedir. Ateş, bulantı, kusma, nefes darlığı, taşipne, siyanoz, aritmi, hipotansiyon ve kardiyovasküler kollaps bu belirtiler arasındadır (Driscoll, 2006; Felice ve Schumann, 2008).

İLE kullanımına karşı subakut reaksiyonlar da görülebilir ve genellikle aşırı yağ yüklenme sendromu (Fat Overload Syndrome, FOS) olarak adlandırılmaktadır. Fazla hacim veya endojen lipit klirens mekanizmalarına baskın gelen yüksek uygulama hızlarının bir sonucu olarak meydana gelir. Lipitlerin plazma klirensinin

azaldığı hastalarda da FOS ortaya çıkabilmektedir. Yağ embolisi, hiperlipidemi, hepatomegali, ikterus, şipenomegali, trombositopeni, artan pıhtılaşma süreleri ve hemoliz ile sonuçlanabilir (Turner-Lawrence ve Kerns, 2008). Beyin dokusunda meydana gelen patolojiler sonucunda, kronik lipit uygulamasına bağlı olarak FOS'lu hastalarda multifokal eksiklikler ve fokal nöbetler gibi nörolojik komplikasyonlar da gözlenebilmektedir (Schulz ve ark., 1994).

İLE kullanımı akciğer ve fizyolojik fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Pulmoner arter basıncında artış, kısmi arteriyel oksijen basıncının solunan oksijen seviyesine düşmesi, alveolar/arteriyel parsiyel oksijen basıncında artış ile intrapulmoner şant gözlenebilir ve İLE kullanımının sonlandırılmasıyla bu değişikliklerin önüne geçilebilir. İLE kullanımından kaynaklanan akciğer fonksiyondaki değişiklikler; lipit metabolizması ürünlerine, retiküloendotelyal sistemdeki lipit partikül birikimine bağlı olarak azalmış difüzyon kapasitesine ve pulmoner vasküler tonudaki değişikliklere ve sekonder olarak arteriyel oksijenin azalmasına bağlı şekillenmektedir. Potansiyel akciğer hastalığı olabilecek hastalarda hızlı bir İLE infüzyonunun, dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (Hwang ve ark., 1990).

Hipertrigliseridemi ve lipemi, İLE kullanımının kaçınılmaz sonuçları olarak kabul edilmiş ve insanlarda kardiyovasküler hastalık ve pankreatit riski ile ilişkilendirilmiştir (Ng, 2001). Köpeklerde ise pankreatit ve nöbet gelişimi açısından predispozisyon oluşturduğu düşünülmektedir (Xenoulis ve ark., 2008). Bununla birlikte, birincil hiperlipidemili köpeklerde artan bir pankreatit insidansı gözlenmiştir (Xenoulis ve Steiner, 2010).

İLE'nin spesifik formülasyonları farklı etkilere sahip olabilir. %20 Intralipid®, %20 Medialipid® ve omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerini içeren emülsiyonlar değerlendirildiğinde; Intralipid®, kalp hızında hafif bir artışa ve arteriyel pH'ta geçici bir düşüşe; diğerleri ise miyokardiyal kasılma performansında azalmaya yol açabilmektedir. Bu nedenlerle, spesifik rahatsızlığı olan ya da bazı hastalıklara predispoze olan hayvanlarda İLE formülasyonlarının seçimine dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir (Van de Velde ve ark., 1998).

2.1.6. Beşerî Hekimlikte İLE Kullanımı

İlk vaka raporlarının kardiyopulmoner serebral resüsitasyona (Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation, CPR) yanıt vermeyen lokal anestezi ile ilişkili kardiyopulmoner arrest vakalarında tedavi olarak İLE kullanımı ile ilgili olduğu bildirilmiştir (Hoegberg ve ark., 2016). Rosenblatt ve ark. (2006), bupivakain ve mepivakain nedeniyle kardiyak arrest gelişen bir hastada ilk başarılı İLE kullanımını bildirmişlerdir. %20'lik İLE formülasyonu 1.2 ml/kg damar içi bolus ve ardından infüzyon (0.5 ml/kg/sa, 2 saat) olmak üzere toplamda 100 ml olarak uygulanmıştır. Bolus uygulamasından kısa bir süre sonra sinüs ritmi ve spontan dolaşımın düzeldiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte hastanın iyileştiği ve komplikasyon olmadığı rapor edilmiştir (Rosenblatt ve ark., 2006). Marwick ve ark., (2009) bupivakainle ilişkili kardiyak arrest sonucu İLE tedavisi uygulanan bir hastada kardiyotoksitenin nüksettiğini bildirmiş ve bu nedenle; hastalarda uzun süreli takibin önemi ve lokal anestezik toksikasyonunda İLE tedavisinin potansiyel gerekliliğini vurgulamışlardır.

Sirianni ve ark. (2008) tarafından nöbet ve bipolar bozuklukların tedavisinde kullanılan bupropion ile lamotrijinin oral olarak birlikte alındığını bir hasta 100 ml (1.8 ml/kg damar içi, bolus) %20 İLE ile tedavi edilmiş ve uygulamadan hemen sonra kardiyovasküler parametrelerde ilerleyen gelişmelerle birlikte hasta hafif nörolojik disfonksiyon ile taburcu edilmiştir. Bununla birlikte bupropion plazma konsantrasyonlarının, İLE uygulamasından sonra yüksek seviyelere ulaştığı ve potansiyel olarak plazma bölmesine kaydığı ve böylece vücuttan temizlenmesine olanak sağlayan "lipit lavabo" hipotezini desteklediği belirtilmiştir. Daha az lipofilik bir ilaç olan lamotrijinin plazma konsantrasyonunda benzer bir artış meydana gelmediği tespit edilmiştir. Başka bir vaka raporunda antipsikotik bir ilaç olan haloperidolün neden olduğu ventriküler aritmilerin İLE uygulaması ile ortadan kaldırıldığı saptanmıştır (Weinberg ve ark., 2009). Sonrasında verapamil, ketiapin ve sertralin doz aşımının tedavisinde de İLE kullanımının başarılı olduğu vaka raporları bildirilmiştir (Finn ve ark., 2009; Young ve ark., 2009).

Bupropion, karbamazepin, hidroksiklorokin ve flekainide bağlı görülen toksikasyonlarda da İLE kullanımından sonra klinik iyileşme bildirilmiştir (Broeke ve ark., 2016; Ellsworth ve ark., 2013; Kaiser ve ark., 2020; Sirianni ve ark., 2008). Han

ve ark. (2010), glifosat toksikasyonu tedavisi gören bir hastada klinik belirtilerin giderek kötüleşmesi nedeniyle %20'lik 500 ml İLE uygulandığını ve hastada herhangi bir yan etki olmadan iyileştiğini bildirmişlerdir. Başka bir vaka raporunda ise metoprolol toksikasyonu nedeniyle tedavi alan bir hastaya 300 ml İLE uygulamasının başarılı olduğu rapor edilmiştir (Escajeda ve ark., 2015).

2.1.7. Veteriner Hekimlikte İLE Kullanımı

İlk yayınlar genellikle deneysel çalışmalardan oluşmaktadır (Krieglstein ve ark., 1974; Shah ve Sawchuk, 1991). Krieglstein ve ark. (1974), bu alanda ilk araştırmalardan birini gerçekleştirerek tavşanlarda oluşturdukları klorpromazin toksisite modelini hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmanın *in vivo* kısmında tüm hayvanlara klorpromazin (30 mg/kg, damar içi) uygulaması kontrol grubunun ölümüyle sonuçlanırken, İLE ile önceden tedavi edilen gruptaki bazı hayvanlarda ölüm gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu çalışmanın *in vitro* kısmında tavşan kanına İLE ilavesi değerlendirilmiş ve İLE'nin mevcut serbest klorpromazin fraksiyonunu önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır. Benzer bir çalışmada, tavşanlara siklosporinle birlikte uygulanan %20 İLE'nin, siklosporinin kinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve eş zamanlı İLE uygulamasının siklosporinin toplam vücut klirensi ile dağılım hacmini azalttığı bildirilmiştir (Shah ve Sawchuk, 1991).

Sıçan modelinde bupivakain ile indüklenen asistolün, İLE ile ön tedavisinin etkileri değerlendirilmiş ve İLE tedavisi alan grupta bupivakainin LD₅₀ değerinin %48 arttığı bildirilmiştir (Weinberg ve ark., 1998). Birkaç yıl sonra Weinberg ve ark. (2003), 12 köpekte bupivakain kaynaklı kardiyotoksitenin tedavisinde İLE ile %0.9 sodyum klorür uygulamasının etkisini değerlendirmiştir. Benzer hacimlerde %0.9 sodyum klorür ve %20 İLE (4 ml/kg, damar içi, 2 dakika boyunca, ardından 0.5 ml/kg/dk, damar içi, 10 dakika) uygulaması gerçekleştirilmiştir. %0.9 sodyum klorür grubundaki hiçbir hayvan kardiyovasküler iyileşme göstermemiş ve ölmüşlerdir. Ancak İLE ile tedavi edilen hastaların hepsinin hayatta kaldığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte başka bir çalışmada, izole sıçan kalbinde bupivakain ile asistol indüksiyonu sonrasında İLE'nin etkileri değerlendirilmiştir. İLE grubunda spontan dolaşımın daha hızlı geri döndüğü ve ardından kalp fonksiyonunun iyiye gittiği, aynı

zamanda bupivakain miktarının kalp dokusunda hızlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir (Weinberg ve ark., 2006).

Lokal anesteziklerin yanı sıra lipofilik bileşiklerin toksikasyonlarında da İLE tedavisi kullanılabilmektedir (Levine ve ark., 2016). Tavşan modelinin kullanıldığı bir araştırmada klomipraminin neden olduğu hipotansiyonun tedavisinde İLE kullanımının, sodyum klorür ve sodyum bikarbonata üstün olduğu kanıtlanmıştır (Harvey ve Cave, 2007). Bununla birlikte tiyopentalin neden olduğu solunum depresyonunda, verapamil kardiyotoksitesinde ve propranolol ile uyarılan hipotansiyonun değerlendirilmesinde benzer sonuçlar bildirilmiştir (Cave ve ark., 2005; Harvey ve Cave, 2008; Tebbutt ve ark., 2006).

Başarılı İLE kullanımına ilişkin ilk vaka raporu, moksidektin doz aşımı olan bir köpekte bildirilmiştir (Crandell ve Weinberg, 2009). Sonrasında kedi, köpek, keçi, at ve aslan gibi çeşitli türlerde bildirilen toksikasyonların yönetiminde İLE kullanımına ilişkin birçok olumlu vaka raporu ve serisi yayınlanmıştır (Bischoff ve ark., 2014; Bruenisholz ve ark., 2012; Robben ve Dijkman, 2017; Saqib ve ark., 2015; West ve Rusbridge, 2021). Fakat disülfoton, bromethalin ve ivermektin toksikasyonu olan köpeklerde İLE kullanımının başarısız olduğu bildirilmiş (Wright ve ark., 2011) ve bu hayvanlarda kusurlu permeabilite glikoprotein (P-gp) olabileceği belirtilmiştir (Becker ve Young, 2017). Permetrin toksikasyonlu kedilerde yapılan randomize kontrollü bir klinik çalışma, İLE kullanımının geleneksek olarak tedavi edilen kedilerle karşılaştırıldığında klinik belirtilerde daha hızlı iyileşme sağladığını göstermiştir (Peacock ve ark., 2015).

Çeşitli ilaç ve ksenobiyotik toksikasyonlarında (amplodipin, baklofen, diltiazem, lamotrijin, lokal anestezikler, loperamid, makrosiklik laktonlar (ML), permetrin, sentetik kannabiodler, tremorjenik mikotoksinler, *Pieris japonica* gibi) İLE uygulamasının kullanımı Tablo 2.4'te özetlenmiştir. Yapılan deneysel çalışmalar ve vaka raporları, toksikasyonları İLE tedavisine yanıt veren ilaçların listesini β -blokerler, bupropion, bupivakain, karbamazepin, klomipramin, doksepin, flekanid, hidroklorokin ve verapamili içerecek şekilde genişletmiştir (Fernandez ve ark., 2011). Ancak zayıf lipofilik toksik maddeler de (baklofen, log P 1.30) İLE tedavisine iyi yanıt verebilmektedir. Bu durum elektrostatik etkileşimler gibi diğer fizikokimyasal

faktörlerin de İLE kullanımında etkili olabileceğini göstermiştir (Abdel-Hafez ve Abdel-Wahab, 2008; Fettiplace ve Weinberg, 2018).

Çoğu toksikasyonda %10'luk formülasyonlara göre %20'lik formülasyonların daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Fakat şiddetli kardiyotoksisitelerde %30'luk İLE'nin daha hızlı bir iyileşme sağlayabilecekleri belirtilmiştir (Fettiplace ve ark., 2014). Bununla birlikte hastalarda infüzyonun dozajı ve süresi farklı uygulayıcılar ile kurumlar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Tablo 2.3 ve 2.4'te yayınlanan vakalara ve araştırmalara dayalı olarak bazı doz rejimleri listelenmektedir. Hastalar, infüzyon sırasında aşırı hacim yüklenmesi belirtileri, pirojenik veya alerjik reaksiyonlar ve birkaç saat boyunca gecikmiş alerjik reaksiyonlar açısından izlenmelidir. İLE infüzyonunu takiben yeterli klinik iyileşme görüldüğünde, hastalar klinik belirtilerin geri dönüşü ya da gecikmiş alerjik reaksiyonlar için ise en az 12 saat boyunca izlenmelidir (Robben ve Dijkman, 2017).

Tablo 2.4. Çeşitli toksikasyonlarda İLE uygulaması ile olumlu sonuçlar elde edilen vakalar.

Yaş/ Cinsiyet	İrk	Tür	Çalışma Türü	Hayvan Sayısı	Toksik Madde	Maruz Kalma Yolu	Semptomlar	Kullanılan İLE	İLE Doz	Sonuç	Kaynak
5 yaş/ Erkek	Bald Eagle	Kartal	Vaka Raporu	1	Pentobarbital	Oral	Taşikardi	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus 5 dakika boyunca sonrasında 15 ml/kg/sa 1 saat süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Schmidt ve ark., 2023
4 yaş/ Erkek	Macaw	Papağan	Vaka Raporu	1	Brometalin	Oral	Herhangi bir klinik bulgu gözlenmemiş	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus 20 dakika boyunca sonrasında 23 ml/kg/sa 1 saat süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	
8 yaş/ Erkek	Burmese	Kedi	Vaka Raporu	1	Bupivakain	İntraplevral	Pityalizm Midriyazis	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus 5 dakika boyunca sonrasında 0.25 ml/kg/dk 25 dakika süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Caulfield ve ark., 2022
6 ay/ Erkek	Domestic Shorthair	Kedi	Vaka Serisi	1	Permetrin	Dermal	Tremor Ataksi Pityalizm	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus 5 dakika boyunca sonrasında 0.25 ml/kg/dk 1 saat süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Pietro ve ark., 2022
6 yaş/ Dişi	Domestic Shorthair	Kedi	Vaka Serisi	1	Permetrin	Dermal	Tremor Pityalizm	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus 5 dakika boyunca sonrasında 0.25 ml/kg/dk 1 saat süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	
6 ay-6 yaş/ Dişi-Erkek	Domestic Shorthair	Kedi	Vaka Serisi	7	Permetrin	Dermal	Tremor Ataksi	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus 5 dakika boyunca sonrasında 0.25 ml/kg/dk 1 saat süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	
4 yaş/ Dişi	Pogona vitticeps	Kerten- kele	Vaka Raporu	1	İvermektin	Gastrik gavaj	Sedasyon	%20 Intralipid®	2 ml/kg bolus 10 dakika boyunca sonrasında 0.25 ml/kg/dk 1 saat süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	DeMel ve ark., 2022
4 yaş/ Dişi	Melez	Köpek	Vaka Raporu	1	Amfetamin	Oral	Taşikardi Hiperestezi Bilateral midriyazis	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus 5 dakika boyunca sonrasında 0.25 ml/kg/dk 1 saat süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Harris ve ark., 2022

Tablo 2.4. (devam) Çeşitli toksikasyonlarda İLE uygulaması ile olumlu sonuçlar elde edilen vakalar.

Yaş/ Cinsiyet	İrk	Tür	Çalışma Türü	Hayvan Sayısı	Toksik Madde	Maruz Kalma Yolu	Semptomlar	Kullanılan İLE	İLE Doz	Sonuç	Kaynak
- / Dişi- Erkek	Lepidochelys kempii	Deniz kaplumbağası	Vaka Serisi	5	Brevetoksin	Oral	Ataksi Tremor	%20 Intralipid®	0.25 ml/kg bolus	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Perrault ve ark., 2021
- / Dişi- Erkek	Chelonia mydas	Deniz kaplumbağası	Vaka Serisi	4	Brevetoksin	Oral	Ataksi Tremor	%20 Intralipid®	0.25 ml/kg bolus	Olumlu, herhangi bir sekel yok	
1 yaş/ Dişi	Domestic Shorthair	Kedi	Vaka Raporu	1	Baklofen	Oral	Ataksi Bilateral midriyazis	%20 Intralipid®	2 ml/kg bolus 15 dakika boyunca sonrasında 0.05 ml/kg/dk 4 saat süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Cavana ve ark., 2020
12 yaş/ Erkek	Domestic Shorthair	Kedi	Vaka Raporu	1	Karprofen	Oral	Hiperestezi	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus 15 dakika boyunca sonrasında 0.25 ml/kg/dk 1 saat süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Chumbler ve ark., 2020
7 ay/ Erkek	Cavalier King Charles	Köpek	Vaka Raporu	1	Permetrin	Oral	Tremor	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus sonrasında 0.25 ml/kg/dk 1 saat süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Kopke ve Yozova, 2020
4 yaş/ Dişi	Labrador Retriever	Köpek	Vaka Raporu	1	Klorfenapir	Bilinmiyor	Hiperemik mukoz membranlar	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus sonrasında 15 ml/kg 1 saat süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Davy ve ark., 2019
3 yaş/ Erkek	Australian Shepherd	Köpek	Vaka Raporu	1	Emodepsid, Prazikuantel	Oral	Tremor Ataksi	%20 Lipofundin®	2 ml/kg bolus sonrasındaki saat içinde 210 ml	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Gaens ve ark., 2019
2 yaş/ Dişi	English Bulldog	Köpek	Vaka Raporu	1	Lamotrijin	Oral	Kusma Letarji	%20 Intralipid®	2 ml/kg bolus sonrasında 0.25 ml/kg/dk 1 saat süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Bellis ve Gibeon, 2018
9 ay/ Erkek	Australian Shepherd	Köpek	Vaka Raporu	1	Monensin	Oral	Bilateral midriyazis	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus 1 dakika boyunca sonrasında 15 ml/kg bolus 1 saat süresince sonrasında 15 ml/kg bolus	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Bosch ve ark., 2018

Tablo 2.4. (devam) Çeşitli toksikasyonlarda İLE uygulaması ile olumlu sonuçlar elde edilen vakalar.

Yaş/ Cinsiyet	İrk	Tür	Çalışma Türü	Hayvan Sayısı	Toksik Madde	Maruz Kalma Yolu	Semptomlar	Kullanılan İLE	İLE Doz	Sonuç	Kaynak
2.5 ay/ Dişi	Labrador Retriever	Köpek	Vaka Raporu	1	Metaldehit	Oral	Tremor Bilinç kaybı Bilateral nistagmus	%20 Lipofundin®	4 ml/kg bolus 15 dakika boyunca sonrasında 0.25 ml/kg/dk 60 dakika süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Lelescu ve ark., 2018
2 yaş/ Erkek	Pomeranian x Shih Tzu	Köpek	Vaka Raporu	1	Vitamin D ₃	Oral	Herhangi bir klinik bulgu gözlenmemiş	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus 15 dakika boyunca sonrasında 0.5 ml/kg/dk 30 dakika süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Perry ve ark., 2016
3 yaş/ Dişi	Pembroke Welsh Corgi	Köpek	Vaka Raporu	1	Naproksen	Oral	Herhangi bir klinik bulgu gözlenmemiş	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus 15 dakika boyunca sonrasında 0.31ml/kg/dk 60 dakika süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Herring ve ark., 2015
2 yaş/ -	Panthera Leo	Aslan	Vaka Raporu	1	İvermektin	Oral	Ataksi Halüsinasyon Tremor Bilateral körlük	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus sonrasında 0.25 ml/kg/dk 30 dakika boyunca ve ilk İLE uygulamasından 20 saat sonra 0.5 ml/kg/dk 30 dakika boyunca	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Saqib ve ark., 2015
3 yaş/ Erkek	Boxer	Köpek	Vaka Raporu	1	Sentetik kannabinoid	Oral	Agresyon Hiperesteti Aralıklı opistotonus	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus sonrasında 0.5 ml/kg/saat	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Williams ve ark., 2015
3 yaş/ Dişi	Nubian Doe	Keçi	Vaka Raporu	3	<i>Pieris japonica</i>	Oral	İştahsızlık Ağrı	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus 5 dakika boyunca	İki keçide sonuç olumlu herhangi bir sekel yok, bir keçide aspirasyon pnömonisi nedeniyle ölüm gözlenmiş	Bischoff ve ark., 2014

Tablo 2.4. (devam) Çeşitli toksikasyonlarda İLE uygulaması ile olumlu sonuçlar elde edilen vakalar.

Yaş/ Cinsiyet	İrk	Tür	Çalışma Türü	Hayvan Sayısı	Toksik Madde	Maruz Kalma Yolu	Semptomlar	Kullanılan İLE	İLE Doz	Sonuç	Kaynak
3 yaş/ Dişi	Melez	Köpek	Vaka Raporu	1	İbuprofen	Oral	Saldırganlık Hipersalivasyon	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus 15 dakika boyunca sonrasında 5 ml/kg/dk 2 saat süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Bolfer ve ark., 2014
1 yaş/ Erkek	Persian	Kedi	Vaka Raporu	1	Baklofen	Oral	Miyozis	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus 90 dakika boyunca sonrasında 7.5 ml/kg/dk 30 dakika süresince 2 defa, 5 dakika sonra aynı dozda infüzyon	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Edwards ve ark., 2014
2 yaş/ Dişi	Domestic Shorthair	Kedi	Vaka Raporu	1	Permetrin	Dermal	Tremor, nöbet, hipersalivasyon	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus sonrasında 0.25 ml/kg/dk 60 dakika süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	DeGroot, 2014
4 yaş/ Dişi	Pomeranian	Köpek	Vaka Raporu	1	Diltiazem	Oral	Herhangi bir klinik bulgu gözlenmemiş	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus x2 sonrasında 0.25 ml/kg/saat 1 saat boyunca ve 0.4-0.5 ml/kg/saat 16 saat boyunca	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Maton ve ark., 2013
1 yaş/ Dişi	Domestic Longhair	Kedi	Vaka Serisi	1	Permetrin	Dermal	Tremor Ataksi Hiperesteti	%20 İvelip®	0.25 ml/kg/dk 60 dakika süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Haworth ve Smart, 2012
9 ay/ Dişi	Domestic Shorthair	Kedi	Vaka Serisi	1	Permetrin	Dermal	Tremor	%20 İvelip®	1.5 ml/kg bolus 30 dakika boyunca sonrasında 0.25 ml/kg/dk 45 dakika süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	
2 yaş/ Dişi	Domestic Shorthair	Kedi	Vaka Serisi	1	Permetrin	Dermal	Ataksi	%20 İvelip®	1.5 ml/kg bolus 90 dakika boyunca sonrasında 0.25 ml/kg/dk 30 dakika süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	

Tablo 2.4. (devam) Çeşitli toksikasyonlarda İLE uygulaması ile olumlu sonuçlar elde edilen vakalar.

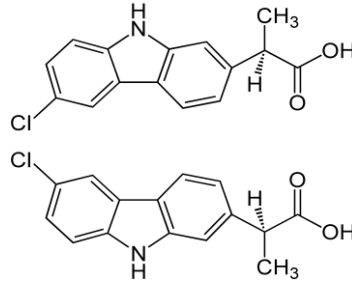
Yaş/ Cinsiyet	İrk	Tür	Çalışma Türü	Hayvan Sayısı	Toksik Madde	Maruz Kalma Yolu	Semptomlar	Kullanılan İLE	İLE Doz	Sonuç	Kaynak
11 ay/ -	Shetland Pony	At	Vaka Raporu	1	İvermektin Prazikuantel	Oral	Tremor Nistagmus	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus sonrasında 0.25 ml/kg/dk 30 dakika süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Bruenisholz ve ark., 2012
2 yaş/ Dişi	Border Collie	Köpek	Vaka Raporu	1	İvermektin	Oral	Tremor Ataksi Midriyazis	%20 Intralipid®	1.5 ml/kg bolus 10 dakika boyunca sonrasında 0.25 ml/kg/dk 60 dakika süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Clarke ve ark., 2011
1 yaş/ Erkek	Miniature Australian Shepherd	Köpek	Vaka Serisi	1	İvermektin	Oral	Ataksi Depresyon Tremor	%20 Liposin II®	1.5 ml/kg bolus sonrasında 0.25 ml/kg/saat 14 saat süresince, bir sonraki gün 7.5 ml/kg bolus 2 defa	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Wright ve ark., 2011
2 yaş/ Dişi	Australian Shepherd	Köpek	Vaka Serisi	1	İvermektin	Oral	Pityalizm Tremor Depresyon	%20 Liposin II®	1.5 ml/kg bolus sonrasında 0.5 ml/kg/dk 30 dakika süresince, bir sonraki gün 0.3 ml/kg/dk 50 dakika süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	
5 yaş/ Dişi	Miniature Australian Shepherd	Köpek	Vaka Serisi	1	İvermektin	Oral	Tremor Bilateral miyozis	%20 Liposin II®	1.5 ml/kg bolus sonrasında 0.5 ml/kg/dk 30 dakika süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	
5 yaş/ Erkek	Domestic Shorthair	Kedi	Vaka Raporu	1	Lidokain	Enjeksiyon	Letarji Dış uyaranlara karşı ciddi tepkisizlik	%20 Intralipid®	3 ml/kg bolus 30 dakika boyunca	Olumlu, herhangi bir sekel yok	O'Brien ve ark., 2010
4 ay/ Dişi	Jack Russel Terrier	Köpek	Vaka Raporu	1	Moksidektin	Oral	Ataksi Tremor Tonik klonik kasılmalar	%20 Intralipid®	6.5 ml bolus sonrasında 12 ml/saat 4 saat süresince	Olumlu, herhangi bir sekel yok	Crandell ve Weinberg, 2009

2.2. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

Ağrının önlenmesi ve yönetilmesi veteriner hekimlikte bakımın temel bir parçası haline gelmiştir. Ağrının giderilmesi amacıyla kullanılan ilaçlar analjezikler olarak bilinirler ve kendi içlerinde narkotik (opioid) ile narkotik olmayan analjezikler olarak ikiye ayrılırlar. Narkotik olmayan analjezikler de kendi arasında nonsteroid ve steroid yapılı (glukokortikosteroidler) bileşikler olarak iki gruba ayrılırlar. Narkotik olmayan analjezikler için de steroid yapıda olmayan ilaçların ağrı kesici etkileri opioidlere göre daha zayıftır fakat bağımlılık yapmamaları, solunum depresyonuna yol açmamaları, bilinç üzerinde etkili olmamaları, etkilerine karşı direnç gelişmemesi ve glukokortikosteroidler kadar yan etkiye sahip olmamaları nedeniyle veteriner hekimlikte sık kullanılırlar. Bunlarla birlikte ağrı kesici etkilerinin yanında ateş düşürücü ve yangı önleyici etkileri de bulunmaktadır. NSAID'lerin fizikokimyasal özellikleri benzerdir ve neredeyse çoğu zayıf organik asitlerdir (pKa 3.5-6.0) ve orta ile yüksek lipit çözünürlüğüne sahiptirler (Lees, 2018).

2.2.1. Karprofen

Karprofen (6-kloro- α -metilkarbazol-2-asetik asit) propiyonik asit türevi (Şekil 2.1) bir ilaç olmakla birlikte iki optik enantiyomerin (R (-) ve S (+)) rasemik (50:50) karışımıdır (Kemmerer ve ark., 1979). Genellikle oral ve enjekte edilebilir formları mevcuttur (Fox ve Johnston, 1997). İlacın analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri klinik olarak önerilen dozlarda COX-2 ve fosfolipaz A₂'nin geri dönüşümlü inhibisyonunun sonucu oluşmaktadır (Ricketts ve ark., 1998). Karprofenin COX-2 seçiciliği genellikle tolerans geliştirmeden ya da ilaç etkinliğinde bir azalma olmadan uzun ve kısa süreli ağrı yönetimi için oral formunun kullanılmasını etkili kılmaktadır (Lipscomb ve ark., 2002). Enjekte edilebilir formu ise perioperatif dönemde kısa süreli ağrı yönetimi ve oral ilaçların kontrendike olduğu hayvanlar için tercih edilmektedir (Buvanendron ve ark., 2003).



Şekil 2.1. Karprofenin kimyasal yapısı
(Kemmerer ve ark., 1979).

2.2.1.1. Etki Şekli

Karprofenin antiinflamatuvar etkisini COX inhibisyonu ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Ricketts ve ark., 1998). Prostaglandinlerin sentezinden COX-1 ve COX-2'nin sorumlu olduğu tespit edilmiştir (Laneuville ve ark., 1994). COX-1 genellikle birçok dokudan eksprese edilen yapıcı bir enzim olarak tanımlanmakla birlikte birçok fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinden sorumludur. COX-2 ise daha sınırlı olarak bulunmakla birlikte makrofajlar ile inflamatuvar hücreler tarafından sentezlenir ve ağrı, ateş, şişlik gibi yangı belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (Crofford, 1997). Dolayısıyla COX-2'nin inflamasyonla ilgili prostaglandinleri ürettiği sonucu çıkarıldığı için COX-2 üzerindeki seçici inhibitör etkinin inflamasyonu etkili bir şekilde azaltırken, gastrointestinal sistem ve renal sistem üzerindeki yan etkileri en aza indireceği düşünülmektedir (Ryn ve ark., 2000). Yapılan çalışmalarda karprofenin köpeklerde, COX-2'yi COX-1'e göre seçici olarak inhibe ettiği saptanmıştır (Brideau ve ark., 2001; Ricketts ve ark., 1998). Karprofenin siklooksijenazı inhibe etme gücü ve köpeklerde COX-1'e göre COX-2 için seçiciliği, yapılan araştırmalar tarafından tutarlı bir şekilde desteklenmemiştir (Brideau ve ark., 2001 McKellar ve ark., 1994). Siklooksijenaz inhibisyonu diğer hayvan türlerinde de araştırılmıştır. Karprofen, bir *in vivo* çalışmaya dayalı olarak koyunlarda güçlü bir COX inhibitörü olarak tanımlanmıştır ancak izoform seçiciliği belirlenmemiştir (Cheng ve ark., 2002). Karprofenin at kanına dayanan bir *in vitro* çalışmada siklooksijenazı inhibe ettiği fakat COX-2 için seçici olmadığı ve benzer şekilde kedi kanına dayanan *in vitro* testlerde karprofenin seçici bir COX-2 inhibitörü olabileceği gösterilmiştir (Brideau ve ark., 2001). Karprofen, siklooksijenaz üzerinde farklı inhibitör potansiyellere sahip RS ($\pm$) enantiyomerleri içeren rasemik bir karışımdır ve

bu durumun hayvan türleri ile ırklar arasındaki farklılıkların önemli bir nedeni olduğu düşünülmektedir. Karprofen nispeten seçici bir COX-2 inhibitörü olarak kabul edilir (Brideau ve ark., 2001; Ricketts ve ark., 1998).

2.2.1.2. Kullanım Alanları

Karprofen, COX-2 seçiciliği sayesinde başta kedi ve köpekler olmak üzere diğer hayvanlarda da tolerans gelişmeden ve ilaç etkinliği azalmadan uzun ve kısa süreli ağrı yönetiminde etkili bir şekilde kullanılmaktadır (Lipscomb ve ark., 2002). Bununla birlikte atlarda osteoartrit ve inflamasyonda, çiftlik hayvanlarında ise mastitis ile solunum yolu enfeksiyonlarında da tercih edilmektedir (Lees ve ark., 1994; Lohuis ve ark., 1991).

Ortopedi ve yumuşak doku operasyonu geçiren köpeklerde 4 mg/kg dozunda uygulanan karprofen, postoperatif yeterli ve etkili bir analjezi sağlayabilmektedir. Operasyon öncesi uygulamalarının daha etkili bir analjezi sağladığı bildirilmiştir (Lascelles ve ark., 1998). Postoperatif dönemde etkinliği μ -opioid agonistleri kadar etkili olmasa da yapılan bazı çalışmalarda karprofenin bazı opioidlerden daha üstün analjezik etki sağlayabildiği gösterilmiştir (McCann ve ark., 2004). Birçok çalışmada karprofenin osteoartrit için oldukça etkili bir analjezik olduğu gösterilmekle birlikte uzun süreli kullanımlarda köpeklerde nispeten iyi bir gastrointestinal toleransı vardır ve yarılanma ömrü sayesinde günde tek uygulama yeterli bir analjezi sağlamaktadır (Fox ve Johnston, 1997). Diğer NSAID'ler ile kıyaslandığında karprofenin daha az gastrointestinal yan etkilere sahip olmasının COX-1 izoformunun korunması ile ilişkili olabileceği ancak bazı hayvanlarda gastrointestinal yan etkilerin yine de görülebileceği belirtilmiştir (Fox ve Johnston, 1997).

Benzer şekilde karprofen kedilerde de 4 mg/kg deri altı yolla önerilmekle birlikte 2 mg/kg dozda da etkili olabilmektedir (Lascelles ve ark., 1995). Çoğu opioide göre daha etkili postoperatif analjezi sağlayabilmektedir. Meloksikam ile benzer derecede sağladığı analjezinin süresi yaklaşık olarak 20 saattir ve kedilerdeki değişken yarı ömrü nedeniyle uzun süreli karprofen uygulaması önerilmemektedir (Lascelles ve ark., 1995). Bununla birlikte aşırı duyarlılığı olan hayvanlarda iştah azalması, ishal,

melena, polidipsi, poliüri, ikterus, tremorlar ve davranışsal değişiklikler gibi semptomlar görülebilmektedir (Curry ve ark., 2005).

2.2.1.3. Farmakokinetik/Toksikokinetik

Karprofen, 273.72 g/mol moleküler ağırlığa ve 3.80 n-oktanol/su katsayısına sahip iki optik enantiyomerin R (-) ve S (+) rasemik (50:50) karışımlarını içeren ve bu nedenle farklı farmakokinetik ve farmakodinamik profillere sahip iki ilacın bir karışımından oluşan bir ilaçtır (Lees ve ark., 2002; Schmitt ve Guentert, 1990).

Karprofen asimetrik bir karbon atomu içerir ve iki enantiyomerik formda bulunur. İki enantiyomer arasında farmakokinetik/toksikokinetik ve farmakodinamik/toksikodinamik farklılıklar, hayvanları önemli ölçüde etkiler ve türler arasından önemli farklılıklar gösterebilir. Mevcut olarak bulunan ilaçlar iki enantiyomerin S (+) ve R (-)'nin rasemik (50:50) bir karışımını içerir (McKellar ve ark., 1994). Köpeklerde siklooksijenazlar ile yapılan bir *in vitro* çalışmada karprofenin S (+) enantiyomerinin antiinflamatuvar özelliği sağlayan enantiyomer olduğu ve COX-2'ye karşı R (-) enantiyomerinden 100 kat daha fazla aktif olduğu tespit edilmiştir (Ricketts ve ark., 1998). Benzer şekilde at kondrositleri kullanılarak yapılan bir *in vitro* çalışmada S (+) enantiyomerinin prostaglandin E₂ (PGE₂) üretimini yaklaşık 10-100 kat arası baskıladığı ve R (-) enantiyomeri tarafından üretilen proteoglikan sentezinin 10 katı uyarılma sağladığı gösterilmiştir (Armstrong ve ark., 1999). Koyunlarda R (-) enantiyomerinin eksudatta PGE₂ oluşumu üzerinde çok az etkiye sahip olduğu ve S (+) enantiyomerinin eksudatta PGE₂'yi inhibe etmede rasemik karışıma eşdeğer olduğu bildirilmiştir (Cheng ve ark., 2002). Rasemik karprofen uygulamasından sonra R (-) enantiyomerinin plazma konsantrasyonlarının buzağılarda, kedilerde ve ineklerde S (+) enantiyomerinden daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Tablo 2.5) (Armstrong ve ark., 1999; Lees ve ark., 1996; McKellar ve ark., 1994; Soraci ve ark., 1995). Fakat sıçanlarda plazmada S (+) enantiyomerinin daha baskın olduğu gösterilmiştir (Iwakawa ve ark., 1991). Köpeklerde yapılan bir çalışmada plazmada R (-) enantiyomerinin baskın olduğu rapor edilirken başka bir çalışmada R ve S formlarının konsantrasyonlarında önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir (Lipscomb ve ark., 2002; McKellar ve ark., 1994). Köpeklerde, atlarda,

insanlarda ve sıçanlarda bir enantiyomerin diğetine dönüşümü önemli oranlarda gerçekleşmediği için plazmadaki enantiyomerlerin oranı da etkilenmemektedir (Iwakawa ve ark., 1991; McKellar ve ark., 1994; Soraci ve ark., 1995). Köpeklerde her bir enantiyomerin plazma konsantrasyonları, rasemik karışımda eş zamanlı uygulamadan etkilenmeyeceği belirtilmiştir (McKellar ve ark., 1994).

Lipitte çözünürlüğü yüksek zayıf organik asit olan karprofen (pKa 4.3) oral yolla uygulandığında genellikle iyi emilir. Fakat absorpsiyon hızı ve kapsamı türe, mide pH'sına, beslenmeye ve gastrointestinal motiliteye göre değişmektedir (Lees, 2018). Uygulama yolu ve formülasyon karprofenin farmakokinetiğini etkilemektedir. Karprofenin oral formu genellikle uzun ve kısa süreli ağrı yönetimi için kullanılırken enjekte edilebilir formu perioperatif dönemde kısa süreli ağrı ve oral ilaçların kontrendike olduğu durumlarda tercih edilir (Buvanendron ve ark., 2003; Lipscomb ve ark., 2002). Oral ve enjekte edilebilir formlar arasındaki farmakokinetik olarak birincil fark ilaç uygulamasından sonra doruk plazma konsantrasyonlarıdır. 25 mg'lık tek bir oral karprofen hızla emilir ve 16.9 µg/ml'de maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşırken, 25 mg'lık tek bir deri altı olarak uygulanan karprofen 8 µg/ml'de plazma doruk konsantrasyonlarına ulaştığı bildirilmiştir (Clark ve ark., 2003). Oral yolla uygulanan ilacın hızla ve neredeyse tamamının emildiği ve %90'dan fazla biyoyararlanıma sahip olduğu rapor edilmiştir (McKellar ve ark., 1990; Schmitt ve Guentert, 1990). Bununla birlikte tek bir dozdan sonraki ilk 12 saatte ve tekrarlanan dozlarda kararlı durumda toplam ilaç absorpsiyonunun iki uygulama yolu için benzer olduğu da belirtilmiştir (Clark ve ark., 2003). Ayrıca hem oral hem de enjekte edilebilir formların terminal yarı ömürlerinin ortalama 11.7±3.1 saattir (Schmitt ve Guentert, 1990).

Tablo 2.5. Karprofen enantiyomerlerinin stereoselektif kinetiğinde tür varyasyonu.

Hayvan türü	Doz (mg/kg)	Uygulama yolu	EAA (Total EAA %)		Kaynak
			R (-)	S (+)	
Köpek	4	PO	64	36	McKellar ve ark., 1994
Köpek	2	PO, 1.gün	52	48	Lipscomb ve ark., 2002
		PO, 28.gün	57	43	
Kedi	0.7	Dİ	69	31	Taylor ve ark., 1996
	0.7	DA	67	33	
	4	Dİ	70	30	
	4	DA	72	28	
Buzağı	0.7	Dİ	58	42	Delatour ve ark., 1996a
Koyun	4	Dİ	74	26	Cheng ve ark., 2003

PO: Per oral, Dİ: Damar içi, DA: Deri altı, EAA: Eğri altında kalan alan.

Karprofen plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Bu durum plazmadan interstisyel sıvıya geçişi sınırlar. Dolayısıyla dağılım hacminin genellikle düşük olduğu belirtilmiştir (Galbraith ve McKellar, 1996). Yüksek derecede plazma proteinlerine bağlanmasının potansiyel bir terapötik avantajı inflamatuvar eksudatta birikmesidir. Eksudat dolaşımından sızan albümin açısından zengin olduğu için karprofenin albümine bağlanması akut inflamasyon bölgelerinde kalıcılık sağlar. NSAID'lerin eksudat konsantrasyonları ilaç vücut klirensi yüksek ve yarı ömürleri kısa olduğu için genellikle plazmadakileri aşmaktadır (Tablo 2.6). Karprofenin genellikle diğer NSAID'ler gibi eksudatta daha fazla bulunduğu bildirilmiştir (Armstrong ve ark., 1999; McKellar ve ark., 1994).

Tablo 2.6. Karprofen ve enantiyomerlerinin farklı hayvanlarda yarı ömür ve klirens değerleri.

Hayvan türü	Doz ve Uygulama yolu	Karprofen T _{1/2} (s)	Karprofen R (-) ve S (+) T _{1/2} (s)		Karprofen Cl (kg.dk/ml)	Karprofen R (-) ve S (+) Cl (kg.dk/ml)		Kaynak
Buzağı (8-10 hafta)	0.7 mg/kg, Dİ	43.4	49.7	37.4	0.04	0.04	0.05	Delatour ve ark., 1996a
Buzağı (16-17 hafta)	0.7 mg/kg, Dİ	33.8	37.7	37.4	0.05	0.04	0.06	Lees ve ark., 1996
Kedi	4 mg/kg, Dİ	19.4	21.3	14.6	0.1	0.13	0.32	Taylor ve ark., 1996
İnek	0.7 mg/kg, Dİ	30.7	-	-	0.04	-	-	Lohuis ve ark., 1991
Köpek	4 mg/kg, Dİ	-	7.4	5.2	-	0.28	0.47	Priymenko ve ark., 1998
At	0.7 mg/kg, Dİ	-	20.6	16.8	-	0.06	0.25	Armstrong ve ark., 1999
Koyun	0.7 mg/kg, Dİ	26.1	-	-	0.04	-	-	Welsh ve ark., 1992
	4 mg/kg, Dİ	33.7	-	-	0.04	-	-	

T_{1/2}: Biyolojik yarı ömür, Dİ: Damar içi, DA: Deri altı, Cl: Klirens.

Bu gruptaki ilaçların çoğunda olduğu gibi karprofen de öncelikle hepatik metabolizma ile daha az aktif/inaktif olan metabolitlere dönüştürülür. Ana metabolik yol karboksil grubunun glukuronik asit ile konjugasyonudur. Bu reaksiyon UDP-glukuroniltransferazlar (UGTs) tarafından katalize edilir ve 1-*O*-açıl-β-D-glukuronid diastereoizomerlerinin [R (-) ve S (+) glukuronidler] oluşumuna yol açar. UGT'ler karaciğerde bol miktarda bulunduğu için karprofenin biyotransformasyonunun esas olarak burada gerçekleştiği düşünülmektedir (Maire-Gauthier ve ark., 1998). Ayrıca karprofenin kiral inversiyonunun sıçan, at ve köpekler gibi farklı hayvan türlerinde meydana gelmediği bildirilmiştir (Iwakawa ve ark., 1991; McKellar ve ark., 1994). *In vitro* testlerde R (-) enantiyomerinin birkaç türün karaciğer mikrozomlarında S (+) enantiyomerinden daha yüksek bir oranda glukuronidasyona uğradığı tespit edilmiş (Maire-Gauthier ve ark., 1998) ve bununla birlikte atlardaki *in vivo* testlerde S (+) enantiyomerinin glukuronidasyonunun R (-) enantiyomerine göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (Soraci ve ark., 1995). Karprofenin glukuronidasyonunun potansiyel

stereoseçiciliği farklı türlerde gözlemlenen plazmadaki iki enantiyomerin davranışı arasındaki farklılıkları açıklamaktadır (Delatour ve ark., 1996b).

Köpeklerde karprofen metabolitlerinin %70-80'i dışkıyla ve %10-20'si idrarla atılmaktadır (Priymenko ve ark., 1998; Rubio ve ark., 1980). Tanımlanan metabolitler bir ester glukuronid ve 2 fenolik metabolitin, 7- hidroksi ile 8-hidroksi karprofenin eter glukuronidlerini içerir (Rubio ve ark., 1980). S (+) enantiyomer metabolitleri enterohepatik dolaşıma girer ve ilacın yaklaşık %34'ü yeniden sirküle edilir (Maire-Gauthier ve ark., 1998). Sıçanlarda ilacın %60-%75'i safra ve dışkı ile elimine edilirken %20-30'u idrarla atılır (Rubio ve ark., 1980). Sıçanlarda S (+) enantiyomeri plazmada baskın iken R (-) enantiyomerinin daha yüksek oranda glukuronidasyona uğradığı bildirilmiştir (Maire-Gauthier ve ark., 1998).

2.2.1.4. Toksik ve Yan Etkiler

Karprofen hayvanlarda ağrı yönetiminde sıklıkla ön plana çıkmaktadır. Özellikle kedi ve köpeklerde karprofenin oral biyoyararlanımı %90 üzerindedir ve uygulamadan 1-3 saat sonra pik plazma konsantrasyonlarına ulaşır. COX-2 seçiciliği sayesinde genellikle tolerans gelişmeden ve ilaç etkinliği düşmeden uzun ve kısa süreli ağrı yönetiminde etkili bir şekilde uygulanmaktadır (Lipscomb ve ark., 2002). Bununla birlikte ilaca karşı aşırı duyarlılığı olan hayvanlarda idiyosenkratik reaksiyonlar görüldüğü için bu hayvanlarda kullanımından kaçınılması gerektiği bildirilmiştir (Curry ve ark., 2005). Hasta sahipleri iştah azalması, kusma, ishal, melena, hematüri, polidipsi, poliüri, sarılık, davranış değişiklikleri, ataksi, paraliz gibi potansiyel yan etkileri hakkında bilgilendirilmelidir (Curry ve ark., 2005; Mansa ve ark., 2007).

Hayvanlarda karprofen ile ilişkili yan etkilerden bazıları gastrointestinal ve hematopoetik sistemlerle ilişkilidir. Ancak diğer NSAID'ler ile karşılaştırıldığında karprofenin daha az olumsuz etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Fox ve Johnston, 1997). Bununla birlikte bazı hayvanlarda gastrointestinal ülserasyon ve erozyonun yanı sıra mukozal bariyerin bozulmasıyla endotoksik şoka kadar gidebilecek ciddi semptomlar bildirilmiştir (Curry ve ark., 2005).

Karprofen karaciğer tarafından metabolize edilerek idrar ve dışkı aracılığıyla elimine edildiği için karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hayvanlarda dikkatli kullanılması gerektiği belirtilmiştir (Verbeeck, 1990). Terapötik dozlarda (0.2-4.4 mg/kg) karprofen kullanılan bazı köpeklerde hepatotoksisite geliştiği ve bu hayvanlarda anoreksi, kusma, sarılık, ishal, asites, hematüri gibi belirtilerin yanı sıra renal tübüler hasar olduğu tespit edilmiştir (MacPhail ve ark., 1998). Bununla birlikte hepatik yan etkilerin destekleyici bakım ve karprofen kullanımının kesilmesiyle normale döndüğü gözlenmiştir (Curry ve ark., 2005; MacPhail ve ark., 1998). Labrador Retriever cinsi köpeklerin hepatik nekroza yatkın olduğu ve karprofen uygulamasından yaklaşık 20 gün sonra klinik belirtilerin geliştiği, ayrıca gecikmiş trombosit agregasyonu olduğu tespit edilmiştir (MacPhail ve ark., 1998). Bu nedenle hemostatik anormallikleri olan hayvanlarda (Von Willebrand Hastalığı vb.) karprofen kullanımı önerilmemektedir (Curry ve ark., 2005).

Karprofenin hepatik ve renal rahatsızlığı olan hayvanlarda kullanılmaması gerektiği özellikle potansiyel olarak nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımına dikkat edilmesi, ciddi gastrointestinal yan etkiler olasılığı ile diğer antiinflamatuvar ve kortikosteroidlerle eş zamanlı uygulanmasından kaçınılması gerektiği ve bununla birlikte plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlarla ya da benzer şekilde metabolize edilen ilaçlarla eş zamanlı kullanıldığında toksikasyon gözlenebileceği bildirilmiştir (Curry ve ark., 2005; Fox ve Johnston, 1997; Mansa ve ark., 2007).

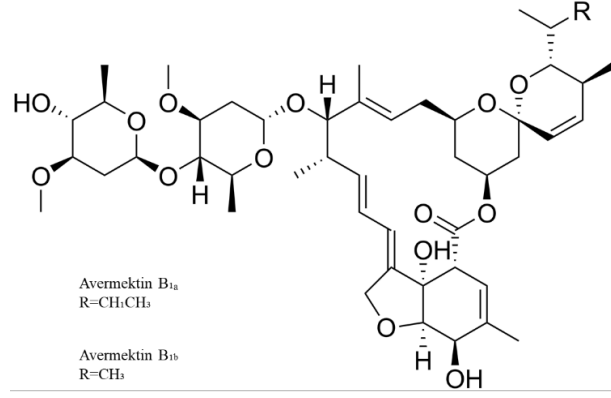
2.3. Anthelmintik İlaçlar

Paraziter enfeksiyonlar hem insanlarda hem de hayvanlarda önemli bir hastalık nedeni olmasının yanı sıra ekolojik tarım bölgeleri ile üretim alanlarında hayvancılığın sürdürülebilirliği için de önemli bir kısıtlayıcı sebep olmaya devam etmektedir (Selzer ve Epe, 2021). Zaman içerisinde halk sağlığı ve dezenfeksiyon yöntemlerindeki ilerlemeye rağmen (Herrero ve Thornton, 2013) toprak yoluyla bulaşan helmintlerin (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* ve *Ancylostoma duodenale*) hala dünya çapında iki milyardan fazla insanı etkilediği bildirilmiştir (Herrero ve Thornton, 2013). Bununla birlikte helmintiyazisin evcil hayvanlarda oldukça önemli olduğu

belirtilmiştir (Charlier ve ark., 2014). Özellikle gastrointestinal nematodlar hayvanlarda ölüm, şiddetli kilo kaybı ve hastalık kaynaklı üretim kayıplarına neden olan dünya genelinde çiftlik hayvanlarında büyük bir ekonomik öneme sahiptir. Atlarda helmintiyazis başlıca yetişkinleri kan emici olan ve larvaları koliklere neden olabilen nematodlar tarafından oluşturulmakla birlikte trematodlar ile sestodlar nadiren hastalık sebebidir (Kornaś ve ark., 2010). Domuzlar genellikle sestodlar ve nematodlar tarafından enfekte olurlar ancak nadiren hastalık görülür (Roepstorff ve ark., 2011). Kümes hayvanları farklı helmint çeşitlerinin neden olduğu enfeksiyona karşı oldukça hassastır. Kedi ve köpeklerin genel olarak görülen helmintlerini ise sestodlar ve nematodlar oluşturmaktadır (Ruff, 1999). Özellikle sıcak iklimlerde yaşayan köpeklerin kalp kurtları ve kancalı kurt enfeksiyonlarından daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (Parsons, 1987).

2.3.1. İvermektin

İvermektin, 22,23 dihidro-B_{1a} (>%80) ve 22,23 dihidro-B_{1b} (<%20) grubu içeren kimyasal olarak değiştirilmiş iki avermektinin bir karışımıdır (Şekil 2.2) (Fisher ve ark., 1989). Genellikle organik çözücülerde çözünen oldukça lipofilik bir maddedir. İvermektin 1980'li yıllarda antiparaziter bir bileşik olarak piyasaya çıkarılmış ve devam eden süreç içerisinde başta çiftlik hayvanları olmak üzere tüm hayvanlarda etkili bir antiparaziter olarak kullanılmıştır (Laing ve ark., 2017; Ōmura ve Crump, 2004). Ayrıca ivermektinin korana virüse karşı antiviral aktivitesi *in vitro* deneyler ile gösterilmiştir (Caly ve ark., 2020; Gupta ve ark., 2022; Jeffreys ve ark., 2022). Bu nedenle, insanlarda COVID-19 tedavisinde denenmiştir ve bununla ilgili klinik araştırmalar da mevcuttur (Ahmed ve ark., 2021; Buonfrate ve ark., 2022; Gorial ve ark., 2020).



Şekil 2.2. İvermektinin kimyasal yapısı
(Fisher ve Mrozik, 1989).

2.3.1.1. Etki Şekli

İvermektin, 874 g/mol moleküler ağırlığa ve 5.80 n-oktanol/su katsayısına sahiptir (Ho ve ark., 1990). İvermektinin lipofilik özelliği nematodlar tarafından transkütiküler alımını desteklemektedir (Ho ve ark., 1992). Yapılan çalışmalarda birçok gastrointestinal nematod için ivermektinin transkütiküler absorpsiyonunun oral absorpsiyon kadar önemli olabileceği ve bunun filaryal nematodlar için de benzer olduğu belirtilmiştir (Court ve ark., 1988; Howells ve Blainey, 1983).

Avermektinlerin nematodlarda ve artropodlarda çeşitli elektrofizyolojik ile biyokimyasal tepkiler ortaya çıkardığı ve bu etkilerin, ligand kapılı klorür kanalları aracılı bir mekanizma ile gerçekleştiği tespit edilmiştir (McKellar ve Benchaoui, 1996). Genellikle ivermektin artropodlar ile nematodlarda motor aktivitede azalmaya ve paralize yol açmakla birlikte gözlenen paralitik etkilere, ligand kapılı klorür kanalları ya da glutamat kapılı klorür kanalları (GluCl) aracılık eder (Turner ve Schaeffer, 1989). Bununla birlikte, ligand kapılı klorür kanalları aracılı etkiler için GluCl kanalları üzerindikilerden çok daha yüksek ivermektin konsantrasyonları gereklidir (McKellar ve Benchaoui, 1996; Turner ve Schaeffer, 1989). GluCl kanalları, omurgasız canlılarda bulunan ligand kapılı iyon kanalı süper ailesinin üyeleridir (Cully ve ark., 1996).

Avermektinlerin omurgasızlar için seçici etkisinin ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (McKellar ve

Benchaoui, 1996). İvermektinin memeli türlerinin beyinde zayıf bir şekilde dağıldığı (Chiu ve Lu, 1989) ve sıçan beyindeki belirli bağlanma bölgelerine olan affinitesinin *C.elegans*'a göre çok daha düşük (100 kat) olduğu tespit edilmiştir (Turner ve Schaeffer, 1989). Ayrıca ivermektinlerin antiparaziter aktivitelerinde rol oynayan GluCl, memelilerde rapor edilmemiş ve bu durum ilaçların endektosit olarak seçiciliğinin başka bir nedeni olarak görülmüştür (McKellar ve Benchaoui, 1996).

2.3.1.2. Etki Spektrumu

İvermektin, çoğu larva ve yetişkin formu dahil olmak üzere birçok nematod türüne karşı etkili olmakla birlikte hayvanlarda bulunan çoğu artropod üzerinde de oldukça etkilidir (Canga ve ark., 2009). Akarlar, keneler, sinekler ve diptera larvaları dahil olmak üzere tüm önemli gastrointestinal ve akciğer nematodları ivermektine karşı hassastır (Campbell ve Benz, 1984; McKellar ve Benchaoui, 1996).

Köpeklerde ivermektin ve milbemisiner, *Dirofilaria immitis*'in profilaksisinde özel bir kullanım alanı bulmakla birlikte *Toxocara canis* başta olmak üzere birçok nematod ve birkaç ektoparazite karşı iyi bir aktiviteye sahiptirler (Anderson ve Roberson, 1982; Egerton ve ark., 1985; Yates ve ark., 2004; Yazwinski ve ark., 1981). Bazı Collie ırklarının ivermektin ile ilişkili toksisiteye duyarlılığından dolayı geniş spektrumlu aktivite sağlayacak doz oranlarında ticarileşmeleri engellenmiştir (McKellar ve Benchaoui, 1996).

2.3.1.3. Farmakokinetik/Toksikokinetik

Genel olarak ivermektin yağda yüksek oranda çözünür, geniş bir dağılım hacmine sahiptir ve yağ dokuda birikmesi nedeniyle uzun eliminasyon yarı ömrüne sahiptir (McKellar ve Benchaoui, 1996). Köpek ve kedilerin idrar ve safralarında elimine edilen metabolitlerin ya da ilaç miktarlarının ve metabolizmalarının hakkında spesifik bir bilgi bulunmamaktadır (Merola ve Eubig, 2018). Bu bilginin bilindiği türlerden elde edilen veriler, farklı bileşikler arasından değişen metabolizma derecesi ile genellikle ivermektinin büyük oranda safrada elimine edildiğini göstermektedir

(Shoop ve Soll, 2002). Büyük hayvan türlerinde ve insanlarda yapılan çalışmalar, enterohepatik siklus aracılığıyla ilaçların safrada eliminasyonu sonrası bağırsaktan yeniden emildiğini göstermektedir. Ürün formülasyonundaki farklılıklar ile birlikte uygulama yolu, tür, cinsiyet, doz, yaş gibi birçok faktör aynı ajan için bile farmakokinetik/toksikokinetik parametreleri önemli ölçüde değiştirebilmektedir (McKellar ve Benchaoui, 1996; McKellar ve Gokbulut, 2012; Shoop ve Soll, 2002).

Köpeklerde oral yoldan verilen ivermektinin maksimum plazma seviyesine (T_{doruk}) yaklaşık 4 saatte ulaşmaktadır (Gokbulut ve ark., 2006). Deri altı emilimi daha yavaş olmakla birlikte T_{doruk} köpeklerde yaklaşık 32-36 saat (Eraslan ve ark., 2010; Gokbulut ve ark., 2006) ve kedilerde 28 saat olarak saptanmıştır (Chittrakarn ve ark., 2009). İvermektinin köpeklere oral uygulamasından sonra eliminasyon yarı ömrü 3.3 gün iken (Al-Azzam ve ark., 2007; Gokbulut ve ark., 2006), deri altı uygulamasından sonra yaklaşık yarı ömür köpeklerde 3.2 gün (Gokbulut ve ark., 2006) ve kedilerde 3.4 gün olarak tespit edilmiştir (Chittrakarn ve ark., 2009). Aynı dozda yedi farklı ivermektin preparatının deri altı uygulamasından sonra farmakokinetik parametrelerdeki farklılıklar değerlendirilerek C_{doruk} 26.5-49.6 ng/ml aralığında ve EAA 2523-4956 ng/sa/ml aralığında olduğu tespit edilmiştir (Eraslan ve ark., 2010). Biyoyararlanımı yansıtan EAA, sistemik dolaşımdaki ilaç miktarının bir ölçüsüdür ve bu önemli farklılıklar formülasyonun farmakokinetik parametreler üzerindeki etkisini göstermektedir (Merola ve Eubig, 2018).

ML'ların klinik etkinliği, farmakokinetik davranışlarıyla yani optimal ve kalıcı antiparaziter aktivite elde etmek için gerekli olan parazitin aktif ilaç konsantrasyonlarına maruz kalma süresi ile yakından ilişkilidir. ML'ların antiparaziter spektrumları ve etkinlik modelleri benzerdir fakat her bileşiğin dozaj sınırlayıcı farklılıkları vardır. Fizikokimyasal özelliklerdeki farklılıklar formülasyon esnekliğindeki, kinetik davranıştaki ve endektosit aktivitelerinin gücü-kalıcılığı arasındaki farklılıkları açıklayabilir. Bu nedenle, farmakokinetik ya da plazma-doku değişimi modelinde yapılan küçük değişiklikler bile antiparaziter etkilerinin kalıcılığını önemli ölçüde etkilemektedir (Lanusse ve ark., 2018). Uygulama yolu ve formülasyonun, ivermektinin farmakokinetiğini önemli ölçüde etkilediği ve en fazla biyoyararlanımın deri altı uygulama başta olmak üzere oral yol ile de elde edildiği bildirilmiştir (Albert Lo ve ark., 1985). En düşük EAA değerleri, 200 µg/kg yerine 500

$\mu\text{g/kg}$ dozda uygulansa bile topikal uygulamadan sonra elde edilmiştir (Fink ve Porras, 1989). Parenteral uygulama oral yolla karşılaştırıldığında, ivermektin emilimini geciktirdiği fakat plazmada genel olarak daha yüksek biyoyararlanıma, daha uzun etki süresine ve daha iyi etkinliğe yol açtığı tespit edilmiştir (Flajs ve Grabnar, 2002). Molento ve ark. (2004), oral uygulamadan sonra ivermektinin daha düşük emiliminin P-gp'den kaynaklanabileceğini ve bu nedenle ivermektin bir P-gp blokörü olan verapamil ile uygulandığında C_{doruk} ve biyoyararlanımın arttığını, bu durumun da antiparaziter etkinlikte artışa yol açtığını tespit etmişlerdir. Farklı uygulama yolları ve dozlarda kullanılan ivermektinin hayvan türlerindeki farmakokinetik parametreleri Tablo 2.7'de özetlenmiştir.

Formülasyondaki küçük farklılıklar, ivermektinin antiparaziter aktivitesinde önemli değişikliklere neden olabilir (Albert Lo ve ark., 1985). İvermektinin sulu bir misel çözeltisi ile 60:40 (v/v) propilen glikol-gliserol formal içeren susuz bir formülasyonu sığırlara deri altı enjekte edilmiş ve sulu çözelti ile elde edilen biyoyararlanımın daha yüksek olmasına rağmen ilacın eliminasyon yarı ömrünün sulu olmayan formülasyonda (8-13 gün) sulu forma göre (2 gün) çok daha uzun olduğu gösterilmiş ve bu durum sulu olmayan formun daha yavaş absorpsiyon hızına bağlanmıştır (Campbell ve Benz, 1984).

İvermektin, farklı hayvan türlerinde yaygın olarak kullanıldığı için çok sayıda farmakokinetik ve biyoyararlanım çalışması bulunmaktadır (Canga ve ark., 2009; Flajs ve Grabnar, 2002; Lanusse ve ark., 2018; McKellar ve Gokbulut, 2012). Sığır, at, koyun, keçi, domuz, köpek ve tavşanlara damar içi olarak uygulanan ivermektinin farmakokinetik özelliklerini araştıran çalışmaların bir kısmı Tablo 2.8'de verilmiştir. İlaç, türe bağlı olarak oral, kas içi, deri altı ya da topikal yollarla uygulanabilmekle birlikte farmakokinetik özellikler doza bağımlıdır ve artan dozla birlikte EAA doğrusal bir artış göstermektedir (Canga ve ark., 2009).

Tablo 2.7. Farklı hayvan türlerinde uygulanan ivermektinin farmakokinetik parametreleri.

Hayvan Türü	Uygulama yolu	Doz (µg/kg)	C _{doruk} (ng/ml)	T _{doruk} (s)	EAA (ng.s/ml)	T _{1/2} (s)	OKS (s)	Kaynak
Sığır	DA	200	46.4	50.9	6384	132	129	Lifschitz ve ark., 1999
	T	500	16	191	9146.4	154	-	Laffont ve ark., 2001
Keçi	DA	200	21.8	72	3456	134.4	199.3	González ve ark., 2006
	DA	200	10.83	66	2646.24	135.6	223.44	Gokbulut ve ark., 2009a
	PO	200	15.9	24	516	-	-	Scott ve ark., 1990
	PO	200	10.33	13.68	292.32	16.08	27.12	Gokbulut ve ark., 2007
	T	500	3.75	46.08	552.48	56.4	114.72	Gokbulut ve ark., 2009b
	T	500	1.97	34.29	315.01	88.73	141.30	Gokbulut ve ark., 2011
	DA	200	24.1	64.1	4980	134.4	206.4	Echeverria ve ark., 2002
Koyun	DA	200	41.2	21.6	4320	132	160.8	Echevarria ve ark., 2002
	PO	200	11.3	31.9	1072.8	87.12	82.8	Mestorino ve ark., 2003
	Rİ	-	17.6	23.5	2260.8	-	-	Prichard ve ark., 1985
	Aİ	-	60.6	4.8	10560	-	-	Prichard ve ark., 1985
	DA	300	28.4	27.2	1713.84	35.2	-	Scott ve ark., 1992
Domuz	DA	300	9.7	33.2	2056.8	-	194.4	Craven ve ark., 2002
	DA	200	60.7	80	13209.6	88.2	114.7	Marriner ve ark., 1987
At	Kİ	200	31.4	84	7245.6	108.5	206.4	Perez ve ark., 2003
	T	200	4.29	103.29	1438.3	172.32	283.2	Gokbulut ve ark., 2010a
	PO	200	82.3	3.1	4821.6	66.3	-	Marriner ve ark., 1987
	PO	200	61.28	4.08	3959	156.72	176.16	Gokbulut ve ark., 2010a
	DA	200	16.75	29.28	2359.44	60.72	-	Chittrakarn ve ark., 2009
Köpek	PO	6	2.97	5.3	108	-	-	Daurio ve ark., 1992
Tavşan	DA	400	42	37.2	3543.1	-	-	McKellar ve ark., 1992
	DA	300	20.82	27.12	1764.5	48.48	66	Bassissi ve ark., 2006
	DA	300	32.02	26.4	4598.8	66	113.52	Gokbulut ve ark., 2010b
	DA	200	1.79	295.9	723	-	456.7	Oukessou ve ark., 1999
Deve	DA	200	3.24	144	1591	365	516	Oukessou ve ark., 1996
Fil	PO	100	5.41-8.49	-	410.4-487.2	74.88-107.28	-	Gandolf ve ark., 2009

DA: Deri altı, PO: Per oral, T: Topikal, Rİ: Rumen içi, Aİ: Abomazum içi, Kİ: Kas içi, C_{doruk}: Plazma doruk değeri, T_{doruk}: Plazma doruk süresi, EAA: Eğri altında kalan alan, T_{1/2}: Biyolojik yarı ömür, OKS: Ortalama kalış süresi.

Yüksek lipofilitesi nedeniyle ivermektin, özellikle karaciğer ve yağ olmak üzere vücut bölümlerine büyük ölçüde dağılır ve yavaş yavaş elimine edilir (McKellar ve Benchaoui, 1996). Köpeklerde yapılan bağlanma çalışmalarında, ivermektinin plazma albümin ve lipoproteinlerine büyük ölçüde bağlandığı gösterilmiştir (Rohrer ve Evans, 1990). Bu durum, yetersiz beslenen hayvanlarda ya da plazma proteinlerinin azaldığı hastalıklarda ilacın daha yüksek oranlarda serbest fraksiyonu olacağı için önem taşımaktadır (Flajs ve Grabnar, 2002). İvermektin yalnızca düşük plazma klirensi ile değil aynı zamanda yağ dokusundaki birikimi nedeniyle de vücutta uzun süre kalır ve plazma klirensi domuzlarda poligastrik türlere (keçi>koyun>sığır) göre daha yüksektir (Canga ve ark., 2009).

Tablo 2.8. İvermektinin damar içi uygulama sonrası farklı hayvan türlerinde farmakokinetik parametreleri.

Hayvan Türü	Doz (µg/kg)	Vd (kg/l)	EAA (ng.s/ml)	OKS (s)	T _{1/2} (s)	Cl (kg.d/l)	Kaynak
Koyun	200	3.9	2695	30	32	1.97	Alvarez ve ark., 2008
	200	5.3	346	23	23	3.9	Lifschitz ve ark., 2009
Keçi	200	6.3	1461	45	65	3.39	Gokbulut ve ark., 2008
Sığır	300	1.9	-	-	67	-	Albert Lo ve ark., 1985
	200	2.2	6096	67	64	0.79	Wilkinson ve ark., 1985
At	200	3.7	8251	147	139	0.63	Gokbulut ve ark., 2010a
Domuz	300	5.3	1808	17	32	4.01	Craven ve ark., 2001
Köpek	200	2.4	-	-	43	-	Albert Lo ve ark., 1985
Tavşan	200	-	677	-	34	-	Miyajima ve ark., 2015

Vd: Sanal dağılım hacmi, EAA: Eğri altında kalan alan, OKS: Ortalama kalış süresi, T_{1/2}: Biyolojik yarı ömür, Cl: Klirens.

İvermektin az oranlarda metabolize olur ve çoğu vücuttan değişmeden atılır (McKellar ve Benchaoui, 1996). Sıçanlarda, sığırlarda, koyunlarda, keçilerde ve domuzlarda metabolik çalışmalar yapılmıştır (Canga ve ark., 2009). Sığır, koyun ve sıçanlarda *in vivo* olarak izole edilen metabolitler 24-OH-H₂B_{1a} ve 24-OH-H₂B_{1b}'dir (Chiu ve ark., 1986). Domuzlarda *O*-demetilasyon türevleri izole edilen başlıca metabolitlerdir ve 3-*O*-desmetil metaboliti keçilerde bulunmuştur (Alvinerie ve ark., 1994). Koyun ve sığırlarda yağ dokusunda daha az polar metabolitler bulunmuş olup bu da her iki türde de karaciğer metabolitlerinin yağ asitleri ile esterleştiğini ve yağda polar olmayan şekilde depolandığı düşünülmektedir (Chiu ve ark., 1988).

İvermektin, uygulama yolundan bağımsız olarak tüm türlerde esas olarak safra ve dışkıyla elimine edilir ve uygulanan dozun %90'ını oluştururken idrar yoluyla atılım dozun <%2'sidir. (Chiu ve Lu, 1989). P-gp, safra kanallarında da bulunduğu için ilacın fekal atılımına katkıda bulunabilmektedir (Laffont ve ark., 2002). Ayrıca ivermektin kısıraklarda sütle atılmakla (Gokbulut ve ark., 2016) birlikte plazmadakine benzer konsantrasyonlarda tedavi edilen koyunların sütünde de bulunur ve ivermektin ile tedavi edilen koyunları emen kuzular süt yoluyla normal terapötik dozun yaklaşık %4'ünü almaktadır (Bogan ve ark., 1988).

2.3.1.4. Toksik ve Yan Etkiler

Önerilen terapötik dozlarda verilen ML bileşikleri, hayvan türlerinin çoğunda güvenlidir ve geniş terapötik indeksleri çok düşük yoğunluklarda etkili olmaları ve farmakodinamik etkilerinin seçiciliğine dayanmaktadır (Geary ve Moreno, 2012). Genel olarak avermektinlerin geviş getiren hayvanlarda, atlarda, domuzlarda ve Collie ırkı ile bazı Avustralya çoban köpekleri dışındaki çoğu köpek ırkında güvenli olduğu bildirilmiştir (Mealey ve ark., 2001). Fakat nematodlar, geniş bir toksin yelpazesinden korunmak için gerekli olabilecek taşıyıcı proteinleri kodlayan çoklu genlere sahip olsa da memelilerde böyle bir durum söz konusu değildir (Prichard ve Roulet, 2007). ATP bağlayıcı kaset taşıyıcıları, P-gp, çoklu ilaca dirençli proteinler ve meme kanserine dirençli protein gibi farklı proteinleri içeren bir ailedir (Lespine ve ark., 2007). P-gp, hücre içi konsantrasyonunu azaltan bir dışa atım pompası olarak da tanımlanan önemli bir taşıyıcı proteindir ve ABCB1 geni tarafından kodlanır (Lespine ve ark., 2009). Beyin kılcal endotel, bağırsak epitel, biliyer kanal, renal proksimal tübül epitel hücreleri ile plasenta ve testis hücrelerinde de bulunan P-gp, ivermektin toksisitesi ile yakından ilişkilidir (Lespine ve ark., 2007). Özellikle de kan beyin bariyerindeki bu taşıyıcı protein ivermektinin merkezi sinir sistemine girişini sınırlar (Roulet ve ark., 2003). Genetiği değiştirilerek P-gp noksanlığı oluşturulan farelerin beyinlerinde ivermektin birikiminin normal farelere kıyasla 87 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Schinkel ve ark., 1994).

İvermektin birçok türde yaygın olarak antiparaziter olarak kullanıldığı için çeşitli formülasyonları mevcuttur (Shoop ve Soll, 2002). Pet hayvanlarında *D. immitis*' in önlenmesi için ivermektin, moksidektin, milbemisin ya da selamektin içeren topikal ürünler yaygın olarak kullanılmaktadır (McKellar ve Benchaoui, 1996). Ayrıca ivermektin *D. immitis* için mikrofilarisit olarak çeşitli endikasyonlar ve demodektik ile sarkoptik uyuz ve diğer ekto-endo parazitlerin tedavisi için de etiket dışı olarak yaygın bir şekilde kullanım alanı bulmaktadır (Merola ve ark., 2009). Çiftlik hayvanlarında kullanılan birçok formülasyon konsantredir ve bu nedenle pet hayvanları kazara aşırı dozlara maruz kalabilmektedir (Merola ve Eubig, 2012). Doza ve etkilenen hayvan türüne bağlı olarak ve ivermektinin uzun yarılanma ömrü nedeniyle toksikasyonun haftalarca sürebileceği bildirilmiştir (Merola ve ark., 2009).

İvermektinin çiftlik hayvanları için enjekte edilebilir sıvı, oral, dökme, macun ve yem ön karışımı gibi çok sayıda kullanılabilir formu mevcuttur (Shoop ve Soll, 2002). Pet hayvanlarında *D. immitis* profilaksisinde kullanılan çiğnenebilir tabletleri bulunmaktadır (McKellar ve Benchaoui, 1996). Ayrıca insanlarda gastrointestinal strongiliodiazis ve onkoserkiazis tedavisi için tablet olan formu kullanılmaktadır (Ganesh ve Cruz, 2011; Strycharz ve ark., 2008). Çiftlik hayvanları için olan formülasyonların çoğu yüksek konsantrasyonlara sahiptirler ve dolayısıyla bu ürünler etiket dışı kullanılırken kazara ya da yanlış doz hesaplanması sonucu hayvanlar aşırı doza maruz kalabilmektedir (Merola ve ark., 2009; Merola ve Eubig, 2012). Tedavi edilen çiftlik hayvanlarının dışkısında elimine edilen ivermektine maruz kalma da potansiyel bir toksikasyon kaynağıdır (Merola ve Eubig, 2018).

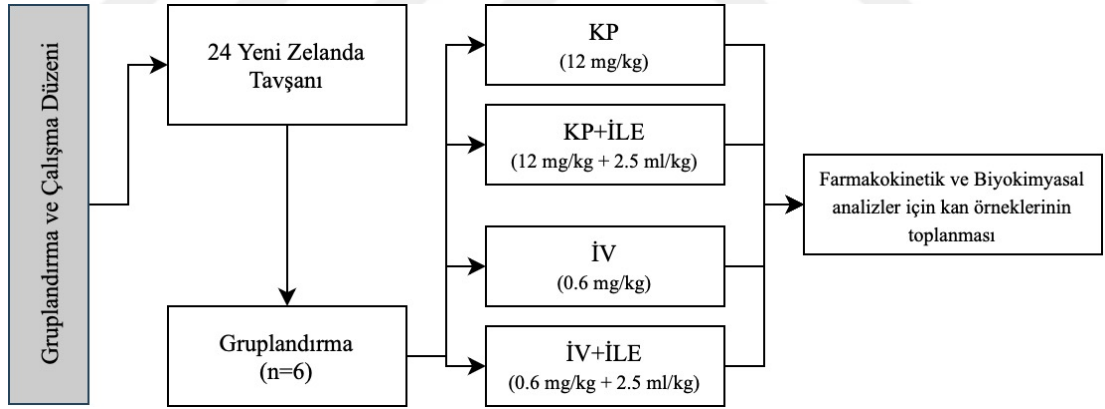
Vaka raporlarında 0.08-0.34 mg/kg arasında değişen dozlarda uygulanan ivermektin sonrasında duyarlılığı olan köpeklerde klinik semptomlar görüldüğü bildirilmiştir (Mealey ve ark., 2001; Merola ve ark., 2009). Ayrıca bu semptomların görüldüğü köpeklerin ABCB1 gen defekti yönünden kontrol edilmediği de belirtilmiştir. İvermektine yanıtlarının normal olduğu kabul edilen ırklarda 0.2 mg/kg'dan başlayan dozlarda hafif klinik belirtiler ve 1-2.5 mg/kg ile daha yüksek dozlarda şiddetli nörotoksik bulgular gözlemlendiği bildirilmiştir (Merola ve ark., 2009). Bazı Collie ırkı köpekler normal dozlarda ivermektine diğer köpeklere göre daha duyarlıdır ve 0.1 mg/kg gibi düşük dozlarda bile toksisite belirtileri gelişebilmektedir (Fassler ve ark., 1991). İvermektin duyarlı Collie ırkında, duyarlı olmayan köpeklere

göre ivermektinin beyin konsantrasyonlarının daha fazla olmasının sınırlı bir P-gp varlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Mealey ve ark., 2001). Bununla birlikte Collie ırkı dışındaki Avustralya ve İngiliz çoban köpeği gibi ırklarda, kedilerde, atlarda, büyük ve küçük ruminantlarda hatta insanlarda ivermektin toksisitesi gözlenebilmektedir (Abdou ve Sharkawy, 2004; Baudou ve ark., 2020; Fritz ve ark., 2009; Hadrick ve ark., 1995; Muhammad, 2004; Swor ve ark., 2009). İvermektin toksisitesinde en sık bildirilen klinik belirtiler arasında uyuşukluk, ataksi, hipersalivasyon, titreme, midriyazis, geçici körlük ve bradikardi bulunmaktadır (Hopper ve ark., 2002; Kenny ve ark., 2008; Merola ve ark., 2009). Körlük tipik olarak geçicidir ve retina ödemi ile elektroretinogram anormallikleri ile ilişkilendirilmektedir (Kenny ve ark., 2008). Ciddi şekilde etkilenen hastalarda nöbet, koma ve ölüm rapor edilmiştir (Hopper ve ark., 2002).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanı

Çalışmada ağırlıkları ortalama 2-3 kg arasında değişen toplam 24 adet erkek sağlıklı Yeni Zelanda tavşanı (4-8 aylık yaş aralığında) kullanıldı. Deneyler süresince tavşanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngü içerisinde yem ve su alımları serbest bırakılarak, sıcaklığı sabit tutulan ($18\pm3^{\circ}\text{C}$) ve nispi nemin %40-50 olduğu odada paslanmaz çelik kafeslerde her hayvan ayrı ayrı olacak şekilde barındırıldı. Çalışmaya, Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınan izin sonrası (2021/2-2) başlanmıştır (Ek 1). Tavşanlar ortalama ağırlıkları dengeli olacak şekilde her biri 6 adet hayvan içeren karprofen (KP), karprofen ve İLE (KP+İLE), ivermektin (İV), ivermektin ve İLE (İV+İLE) çalışma gruplarına ayrıldı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Gruplandırma ve çalışma düzeni.

Hayvanları birbirinden ayırt etmek için barındıkları kafesler çalışma gruplarına göre numaralandırılıp etiketlendi ve ayrıca her iki kulaklarının iç ve dış tarafları da numaralandırıldı. Uygulamalar sırasında hayvanların sabit durmasını sağlamak amacıyla hayvanlar serviyet beziyle sarıldı. Hayvanların her iki kulağı da kulak venleri açığa çıkacak şekilde tıraşlanarak dezenfekte edildi ve İLE uygulanacak kulağa katater (sarı branül) takıldı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Hayvanların kulaklarının tıraş edilmesi ve katater uygulaması.

3.2. İlaç Uygulama ve Örnek Alma İşlemi

Çalışmada kullanılan ilaç, kimyasal madde ve cihazlar Tablo 3.1 ve 3.2’ de sunuldu. Gruplara ayrılan hayvanlardan KP grubunda tedavi dozunun üç katı olacak şekilde 12 mg/kg dozda karprofen sol kulak venası aracılığıyla damar içi olarak uygulandı. Eş zamanlı olarak KP+İLE grubunda sol kulak venası aracılığıyla aynı dozda karprofen damar içi yolla ve İLE (Clinoleic %20) 2.5 ml/kg dozunda bolus olarak karprofen uygulamasından 10 dakika sonra ve 4 saat ara ile 2 kez olmak üzere

toplam 3 defa damar içi yolla uygulandı. İlaç uygulamalarından sonra tavşanlar herhangi bir yan etkiye karşı gün boyunca izlendi. Uygulamaları takiben diğer (sağ) kulak venasından ilaçların eliminasyon yarı ömürleri dikkate alınarak KP ve KP+İLE grupları için 0., 30. dakika, 1., 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24., 32., 48. saatlerde ve 3., 4., 5. günlerde 0.5 ml kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak etiketlendi. Biyokimyasal parametreler için ilave kan örnekleri (2 ml) 0., 1., 2., 3. ve 4. günlerde sarı kapaklı jelli tüplere alınarak etiketlendi. Kan örnekleri 3000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek ayrılan plazma ve serum örnekleri etiketlenmiş tüplere aktarılıp, analiz edilene kadar -20°C'ye ayarlanmış soğutucuda muhafaza edildi.

Gruplara ayrılan hayvanlardan İV grubunda tedavi dozunun üç katı olacak şekilde 0.6 mg/kg dozda ivermektin sol kulak venası aracılığıyla damar içi olarak uygulandı. Eş zamanlı olarak İV+İLE grubunda sol kulak venası aracılığıyla aynı dozda ivermektin damar içi yolla ve İLE (Clinoleic %20) 2.5 ml/kg dozunda bolus olarak ivermektin uygulamasından sonra 10 dakika sonra ve 4 saat ara ile 2 kez olmak üzere toplam 3 defa damar içi yolla uygulandı. İlaç uygulamalarından sonra tavşanlar herhangi bir yan etkiye karşı gün boyunca izlendi. Uygulamaları takiben diğer (sağ) kulak venasından ilaçların eliminasyon yarı ömürleri dikkate alınarak İV ve İV+İLE grupları için 0., 30. dakika, 1., 2., 4., 8., 12., 16., 24., 32., 48. saatlerde ve 3., 4., 5., 6., 7., 8., 10., 15., 20. günlerde 0.5 ml kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak etiketlendi. Biyokimyasal parametreler için ilave kan örnekleri (2 ml) 0., 1., 2., 3., 4. ve 20. günlerde sarı kapaklı jelli tüplere alınarak etiketlendi. Kan örnekleri 3000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek ayrılan plazma ve serum örnekleri etiketlenmiş tüplere aktarılıp, analiz edilene kadar -20°C'ye ayarlanmış soğutucuda muhafaza edildi.

Çalışmaya başlamadan önce EDTA'lı tüplere metot geliştirme ve validasyonda kullanılmak amacıyla her hayvandan ortalama 2 ml olmak üzere boş plazma elde etmek için farklı zamanlarda kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 3000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek ayrılan plazma örnekleri etiketlenmiş tüplere aktarılıp, analiz edilene kadar -20°C'ye ayarlanmış soğutucuda muhafaza edildi.

Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler.

Kimyasal madde	Kullanım amacı	Marka
Karprofen (%99.9)	Analitik standart	Supelco, Amerika
İvermektin (%99.9)	Analitik standart	Sigma-Aldrich, Almanya
Naproksen (%99.9)	Analitik standart	Supelco, Amerika
Doramektin (%99.9)	Analitik standart	
Karprofen (Rimadyl)	Damar içi uygulama	Zoetis, Almanya
İvermektin (Avromec)	Damar içi uygulama	Topkim, Türkiye
Clinoleic %20	Damar içi uygulama	Baxter, Belçika
Asetonitril	Mobil faz, çözücü	Sigma-Aldrich, Almanya
Fosforik asit	Ekstraksiyon	
Metanol	Mobil faz	
Asetik asit	Mobil faz	
Trietilamin	Derivatizasyon	
Etil kloroformat	Derivatizasyon	
L-leusinamid hidroklorür	Derivatizasyon	
Dipotasyum hidrojen fosfat (K ₂ HPO ₄)	Mobil faz	
Metilimidazol	Derivatizasyon	
Trifluoroasetik anhidrit	Derivatizasyon	

Tablo 3.2. Çalışmada kullanılan cihazlar.

Cihaz	Kullanım Amacı	Marka
HPLC	Plazma ilaç miktar tayini	Agilent, Almanya
Santrifüj	Kan örneklerinde plazma ve serum ayrımı	Hettich, Almanya
Buzdolabı	Örnek, ilaç ve analitik standartların saklanması	Arçelik, Türkiye
Vorteks	Homojenizasyon ve maddelerin çözülmesi	Isolab, Almanya
Mikro santrifüj	Kan örneklerinden plazma ayrımı	Hettich, Almanya
Vakum yoğunlaştırıcı	Solvent uzaklaştırılması	Heto, Danimarka
Kolon	Örneklerin analizi	Zorbax, Amerika
Kolon koruyucu	Kolonun korunması	Phenomenex, İngiltere
Floresan dedektör	Örneklerin analizi	Agilent, Almanya
Oto analizör	Biyokimyasal parametrelerin belirlenmesi	Randox, İngiltere

3.3. İlaç Analizleri

3.3.1. Karprofen Analizi

Plazma karprofen düzeyleri daha önce Parton ve ark. (2000) tarafından tarif edilen metotta yapılan bazı değişiklikler yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (High Pressure Liquid Chromatography, HPLC) ile belirlendi.

3.3.1.1. Standart Hazırlama

Stok karprofen standart solüsyonu (100 µg/ml ve 500 µg/ml) saf analitik karprofen standardı ile solvent olarak asetonitril kullanılarak hazırlandı. İnternal standart olarak kullanılan naproksen stok solüsyonu (10 µg/ml, 20 µl) saf analitik naproksen standardı ile solvent olarak asetonitril kullanılarak hazırlandı. Bu stok solüsyonlar 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100 ve 150 µg/ml olacak şekilde 10 ml'lik falkon tüpleri ile 25 ve 50 ml'lik balon şişelerde mobil faz ile seyreltilerek ara standart solüsyonları hazırlandı. Hazırlanan ara standart solüsyonlarının kromatografik analizleri yapılarak standart eğrileri oluşturuldu ve buradan r^2 değerleri hesaplanarak doğrulukları teyit edildi.

3.3.1.2. Plazma Ekstraksiyonu

Plazma örnekleri çözdürüldükten ve vortekslendikten sonra plazma karprofen düzeyleri daha önce Parton ve ark. (2000) tarafından tarif edilen metotta yapılan bazı değişiklikler HPLC ile analiz edildi. Buna göre 2 ml'lik kapaklı plastik tüplere 0.1 ml plazma örnekleri koyularak internal standart olarak naproksen (10 µg/ml, 20 µl) eklenerek 1 dakika vorteksle karıştırıldı. Plazma örneklerine 50 µl fosforik asit (pH: 2.50) eklenerek 1 dakika boyunca vortekslendi. Sonrasında 0.5 ml asetonitril eklenerek 1 dakika boyunca vortekslendi ve santrifüj (12.000 g'de, 2 dakika) edildi. Bunun sonucunda ayrılan süpernatant pipet yardımıyla alınıp temiz 2 ml'lik kapaklı plastik tüplere aktarılarak 65°C'ye ayarlı vakum yoğunlaştırıcıda uçuruldu. Sonrasında örnekler 300 µl mobil faz ile çözdürülerek 25 µl'si analiz için kromatografik sisteme uygulandı.

Örneklerin analizine başlamadan önce hayvanlardan alınan ilaç uygulanmamış kan örneklerinden elde edilen plazmadan 0.1 ml kapaklı plastik tüplere aktarılarak biri boş olmak üzere yoğunlukları 0.1, 0.25, 0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 ve 150 µg/ml olacak şekilde karprofen standart solüsyonlarından ilave edildi. Bunların üzerine de internal standart olarak naproksen (10 µg/ml, 20 µl) eklenerek ekstraksiyon işleminin geri alım oranları, gün içi ve günler arası varyasyon, en küçük tespit ve yoğunluk belirleme limitleri saptanarak yöntemin validasyonu gerçekleştirildi.

3.3.1.3. HPLC Şartları

Karprofen analizi için hareketli faz olarak asetonitril:metanol (50:50), ultra saf su (H₂O):%0.2 asetik asit (pH 4.5) karışımı izokratik programda, iki girişli pompa aracılığı ile akış hızı dakikada 1.2 ml olacak şekilde pompalandı ve analiz 6 dakikada tamamlandı. Analizde kolon olarak C₁₈ kolon (250 mm x 4.6 mm, 5 µm) ve kolon koruyucu olarak nükleosil C₁₈ (3 µm) kartuş kullanıldı. Analiz sırasında kolon ısı 50°C'ye ayarlandı. Analizler floresan dedektörde 240 nm eksitasyon ve 350 nm emülsiyon dalga boylarında yapıldı.

3.3.1.4. Enantiyospesifik Analiz

Karprofen, iki optik enantiyomerin R (-) ve S (+) rasemik (50:50) karışımlarını içeren formda üretilmekle birlikte ilacın analitik standardı da aynı oranlarda enantiyomerleri içermektedir. Uygun kolon öncesi türevlendirme (derivatizasyon) işlemleri yapılarak HPLC analizi ile bu iki optik enantiyomerin oranları belirlenebilmektedir. Dolayısıyla karprofenin enantiyomer oranları, ekstraksiyonu ve analizi yapılan plazma örneklerinde tespit edebilmek için HPLC'de tekrar analiz edildi. Bu amaçla Foster ve Jamali (1987) tarafından tarif edilen derivatizasyon yöntemi kullanıldı. Buna göre, plazma ekstraksiyonu karprofen analizinde olduğu gibi yapıldıktan sonra çöküntü mobil faz ile çözündürülmek yerine 100 µl (50 mM trietilamin) eklenerek vortekslendi ve 50 µl (60 mM etil kloroformat) eklenerek tekrar vortekslendi. Sonrasında 50 µl (1 M L-leusinamid hidroklorür ve 1 M trietilamin) eklendi ve 2 dakika sonra 50 µl ultra saf su eklenerek vortekslendi ve 25 µl'si analiz için kromatografik sisteme uygulandı.

Karprofen enantiyomerlerinin analizi için hareketli faz olarak metanol: dipotasyum hidrojen fosfat (K₂HPO₄) (pH: 5, 10 mM) karışımı gradient programda oranlar 70:30'dan (0. dakika) 90:10'a 12 dakikada değiştikten sonra tekrar başlangıçtaki oranına 12.5 dakikada ayarlandı ve kolonun bir sonraki enjeksiyona hazırlanması amacı ile dengeye gelmesi için 15 dakikaya kadar analiz sürdürüldü. İki girişli pompa aracılığı ile akış hızı dakikada 1.2 ml olacak şekilde pompalandı ve her bir analiz 15 dakikada tamamlandı. Analizde kolon olarak C₁₈ kolon (250 mm x 4.6

mm, 5 µm) ve kolon koruyucu olarak nükleosil C₁₈ (3 µm) kartuş kullanıldı. Analiz sırasında kolon ısı 50°C'ye ayarlandı. Analizler floresan detektörde 240 nm eksitasyon ve 350 nm emülsiyon dalga boylarında yapıldı.

3.3.1.5. Geri Alım ve Metodun Değerlendirilmesi

Karprofen için standart kalibrasyon eğrisi 0.1-150 µg/ml aralığında doğrusal olarak belirlendi. İlaç konsantrasyonları ve pik alanları arasındaki korelasyon tespit edildi ve korelasyon kat sayısının 0.9998 olduğu gözlemlendi. Tavşan plazmasında karprofen için kullanılan metodun uygunluğu ve doğruluğu örnek analizlerine başlamadan önce gün içi ve günler arası varyasyonlarla değerlendirilerek kontrol edildi. Bilinen miktarlarda karprofenin eklendiği boş plazmalardan geri alımlar, hazırlanan standartların enjeksiyonlarını takiben çıkan piklerin alanları ile karşılaştırılarak hesaplandı. Kromatografik analiz ve ekstraksiyonun doğruluğu bilinen miktarlarda ilaç içeren boş plazmaların varyasyon katsayısı ile değerlendirildi. İlaç yoğunluğu bilinmeyen örnekler analiz boyunca bilinen miktarda ilaç ilave edilmiş plazma örnekleri referans alınarak hesaplandı.

Karprofenin belirleme limiti pikin alıkonulma zamanında ana çizgi gürültüsü ölçülüp standart ilave edilmiş boş plazmanın analizi ile tespit edildi. Pikin çıkış zamanındaki ortalama ana çizgi gürültüsünün üç katı en küçük belirleme limiti olarak belirlendi. Analizde en küçük miktar tayin limiti olarak, belirleme limitinin 3 katı alındı ve bu değer 0.1 µg/ml olarak hesaplandı.

3.3.2. İvermektin Analizi

Plazma ivermektin düzeyleri daha önceki metotlarda (Anastassiades ve ark., 2003; Gokbulut ve ark., 2001) yapılan bazı değişiklikler ile HPLC ile belirlendi.

3.3.2.1. Standart Hazırlama

Stok ivermektin standart solüsyonu (100 µg/ml) saf analitik ivermektin standardından ve internal standart olarak kullanılan doramektin (1000 ng/ml, 25 µl) saf analitik doramektin standardından, solvent olarak asetonitril kullanılarak hazırlandı. Bu stok solüsyon 10, 50, 100, 500, 1000 ve 5000 ng/ml olacak şekilde 25 ve 50 ml'lik balon şişelerde seyreltildi. Hazırlanan ara standart solüsyonlarının kromatografik analizleri yapılarak standart eğrileri oluşturuldu ve buradan r^2 değerleri hesaplanarak doğrulukları teyit edildi.

3.3.2.2. Plazma Ekstraksiyonu

Plazma örnekleri çözdürüldükten ve vortekslendikten sonra plazma ivermektin düzeyleri daha önceki metotlarda (Anastassiades ve ark., 2003; Gokbulut ve ark., 2001) yapılan bazı değişiklikler ile HPLC ile analiz edildi. Buna göre, plazma örneklerinden 2 ml'lik kapaklı plastik tüplere 0.1 ml konuldu. Bunların üzerine internal standart olarak doramektin (1000 ng/ml, 25 µl) eklenerek 1 dakika vorteksle karıştırıldı. Sonrasında üzerlerine 0.25 ml asetonitril eklenerek 1 dakika boyunca vortekslendi ve santrifüj (12.000 g'de, 2 dakika) edildi. Üst sıvı faz pipet yardımıyla alınıp 2 ml'lik kapaklı plastik tüplere aktararak 65°C'ye ayarlı vakum yoğunlaştırıcı da uçuruldu. Sonra vakum yoğunlaştırıcıdan alınan örneklerin üzerine 50 µl asetonitril eklenip vortekslenerek derivatizasyon için asetonitril içinde 50 µl metilmidazol (1:1) ve asetonitril içinde 75 µl trifluoroasetik anhidrit (1:2) eklenip vortekslendi ve ardından 5 dakika bekletilip 50 µl'si analiz için kromatografik sisteme uygulandı.

Örneklerin analizine başlamadan önce, hayvanlardan alınan ilaç uygulanmamış kan örneklerinden elde edilen plazmadan 0.1 ml 2 ml'lik kapaklı tüplere aktararak biri boş olmak üzere yoğunlukları 1, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500 ve 1000 ng/ml olacak şekilde ivermektin standart solüsyonlarından ilave edildi. Bunların üzerine de internal standart olarak doramektin (1000 ng/ml, 25 µl) eklenerek ekstraksiyon işleminin geri alım oranı, gün içi ve günler arası varyasyon, en küçük tespit ve yoğunluk belirleme limitleri saptanarak yöntemin validasyonu gerçekleştirildi.

3.3.2.3. HPLC Şartları

İvermektin analizi için hareketli faz olarak asetonitril:metanol (50:50) karışımı izokratik programda iki girişli pompa aracılığı ile akış hızı dakikada 1.3 ml olacak şekilde pompalandı ve analiz 9 dakikada tamamlandı. Analizde kolon olarak C₁₈ kolon (250 mm x 4.6 mm, 5 µm) ve kolon koruyucu olarak nükleosil C₁₈ (3 µm) kartuş kullanıldı. Analiz sırasında kolon ısı 50°C'ye ayarlandı. Analizler floresan detektörde 365 nm eksitasyon ve 475 nm emülsiyon dalga boylarında yapıldı.

3.3.2.3. Geri Alım ve Metodun Değerlendirilmesi

İvermektin için standart kalibrasyon eğrisi 1.0-2500 ng/ml aralığında doğrusal olarak belirlendi. İlaç konsantrasyonları ve pik alanları arasındaki korelasyon tespit edildi ve korelasyon kat sayısının 0.9999 olduğu gözlemlendi. Tavşan plazmasında ivermektin için kullanılan metodun uygunluğu ve doğruluğu örnek analizlerine başlamadan önce gün içi ve günler arası varyasyonlarla değerlendirilerek kontrol edildi. Bilinen miktarlarda ivermektinin eklendiği boş plazmalardan geri alımlar, hazırlanan standartların enjeksiyonlarını takiben çıkan piklerin alanları ile karşılaştırılarak hesaplandı. Kromatografik analiz ve ekstraksiyonun doğruluğu bilinen miktarlarda ilaç içeren boş plazmaların varyasyon katsayısı ile değerlendirildi. İlaç yoğunluğu bilinmeyen örnekler analiz boyunca bilinen miktarda ilaç ilave edilmiş plazma örnekleri referans alınarak hesaplandı.

İvermektinin belirleme limiti pikin alıkonulma zamanında ana çizgi gürültüsü ölçülüp standart ilave edilmiş boş plazmanın analizi ile tespit edildi. Pikin çıkış zamanındaki ortalama ana çizgi gürültüsünün üç katı en küçük belirleme limiti olarak belirlendi. Analizde en küçük miktar tayin limiti olarak, belirleme limitinin 3 katı alındı ve bu değer 1.0 ng/ml olarak hesaplandı.

3.4. Kinetik ve Biyokimyasal Parametreler

Her hayvan için karprofen, karprofen ve İLE, ivermektin, ivermektin ve İLE uygulamasını takiben plazma konsantrasyon-zaman eğrileri çizilerek WinNonlin (Versiyon 5.2, Pharsight Corporation, Amerika) programı ile kinetik parametreler damar içi uygulama ve bölmesiz model kullanılarak analiz edildi. Ayrıca ivermektin çalışma grubu için kinetik parametreler üç bölmeli model kullanılarak da analiz edildi. Her hayvanın bireysel kinetik parametreleri [eliminasyon hız sabiti (λ_z), terminal eliminasyon yarı ömrü ($T_{1/2\lambda_z}$), eğri altında kalan alan (EAA), ilk moment eğrisi altında kalan alan (EMAA), damar içi enjeksiyonu takiben sıfır noktasında plazma ilaç konsantrasyonu (C_0), terminal aşamada görünür dağılım hacmi (V_z), kararlı durumda görülen dağılım hacmi ($V_{d_{ss}}$), klirens (Cl) ve ortalama kalış süresi (OKS)] hesaplandı.

Biyokimyasal parametreler [Aspartat Aminotransferaz, (AST), Alanin Aminotransferaz, (ALT), kolesterol, trigliserit, kreatinin, total protein] sarı kapaklı jelli tüplerden elde edilen serum kullanılarak oto analizör cihazında belirlendi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Kinetik ve biyokimyasal parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Aynı örnekleme zamanına ait gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken normal dağılım gösteren parametreler için t-testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arası farkların değerlendirilmesi için Bonferoni düzeltmesi kullanıldı. Her grup içerisinde biyokimyasal parametreler için uygulama sonrası çeşitli günlerde yapılan analizlerdeki değerler ile uygulama öncesi değerler t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlar $P < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistik programı olarak SPSS 26 (SPSS Inc., Amerika) kullanıldı.

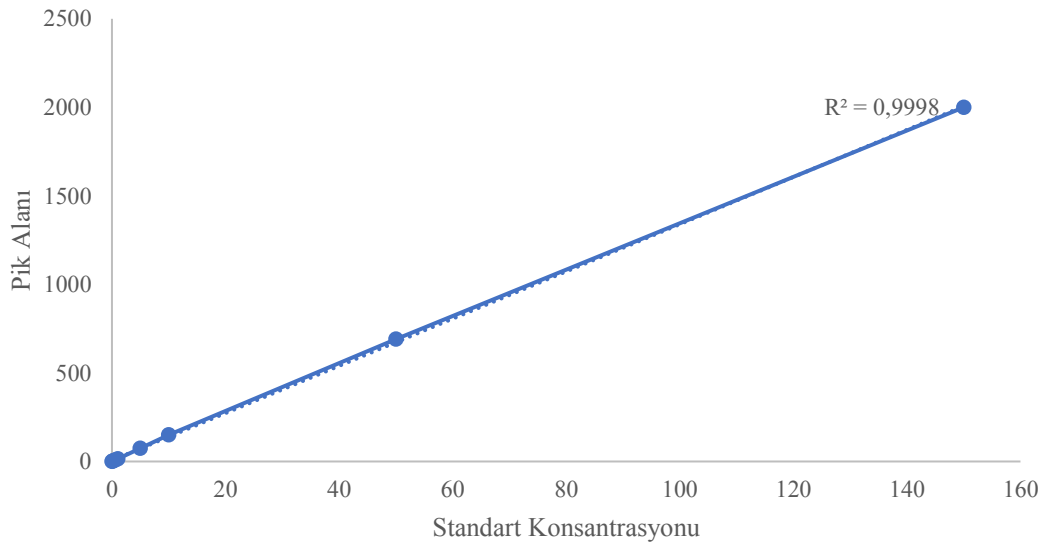
4. BULGULAR

4.1. Karprofen Analizi

Karprofen tek ve eş zamanlı İLE uygulaması sonrası tavşanlarda klinik olarak herhangi bir yan etki gözlemlenmedi. Tek karprofen ve eş zamanlı İLE uygulamasını takiben plazmada ilaç 0.25 ve 48. saatler arasında tespit edildi.

Karprofenin analiz sonucunda elde edilen gün içi ve günler arası varyasyon katsayıları sırasıyla Tablo 4.1 ve 4.2’de gösterildi. Ortalama ekstraksiyon geri alımı 73.40 ± 5.16 olarak hesaplandı.

Karprofen için standart kalibrasyon eğrisi Şekil 4.1’de, HPLC analizlerinden elde edilen kromatogramlar Şekil 4.2-4.9’da gösterildi. Karprofen pikinin 5.1 dakikada, internal standart olarak kullanılan naproksen pikinin de ise 3.8 dakikada çıktığı tespit edildi.



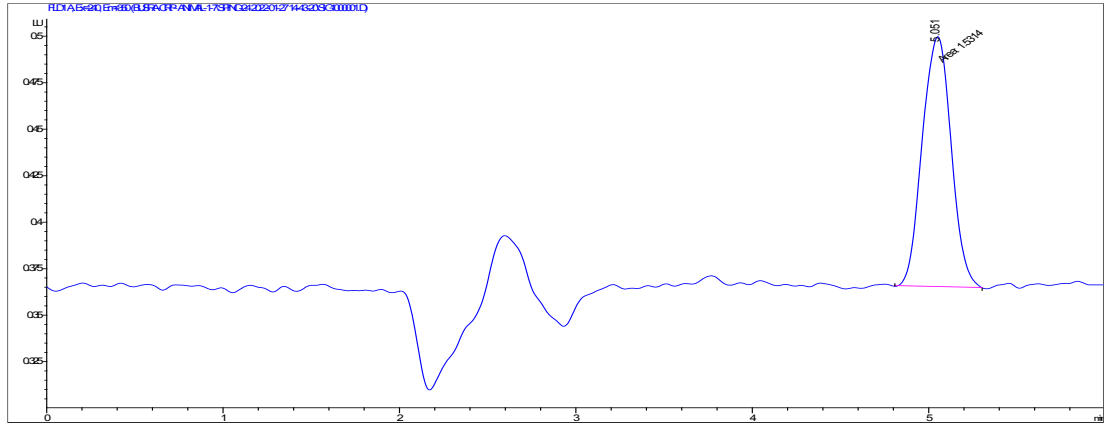
Şekil 4.1. Karprofen analizi için standart kalibrasyon eğrisi.

Tablo 4.1. Karprofen'in plazmadan ekstraksiyonunu takiben gün içi varyasyonları.

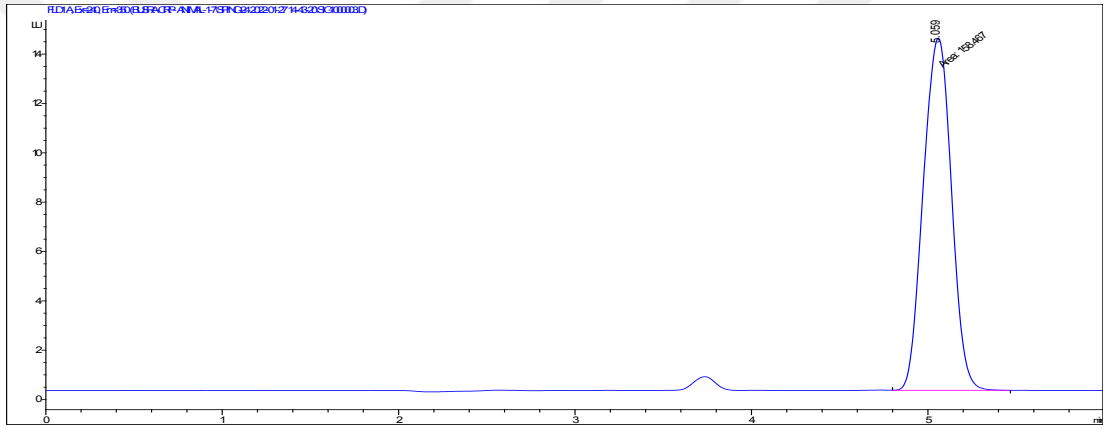
	İlave Edilen Yoğunluk (µg/ml)	Geri Alım (%)
S1	0	0
S2	0.1	71.53
S3	0.1	73.84
S4	0.1	75.00
S5	0.1	75.00
S6	0.5	68.57
S7	0.5	68.57
S8	0.5	66.42
S9	0.5	68.57
S10	1	70.71
S11	1	70.71
S12	1	68.57
S13	1	68.57
S14	5	73.71
S15	5	75.00
S16	5	75.00
S17	5	76.28
S18	10	64.40
S19	10	66.00
S20	10	64.00
S21	10	69.00
S22	20	68.70
S23	20	65.70
S24	20	66.00
S25	20	65.00
S26	50	76.23
S27	50	80.16
S28	50	80.16
S29	50	79.18
S30	100	74.06
S31	100	80.03
S32	100	81.00
S33	100	74.60
S34	150	73.00
S35	150	81.50
S36	150	79.00
S37	150	73.10
Ortalama		72.41
Standart Sapma		5.21
Varyasyon Katsayısı		7.19

Tablo 4.2. Karprofen'in plazmadan ekstraksiyonunu takiben günler arası varyasyonları.

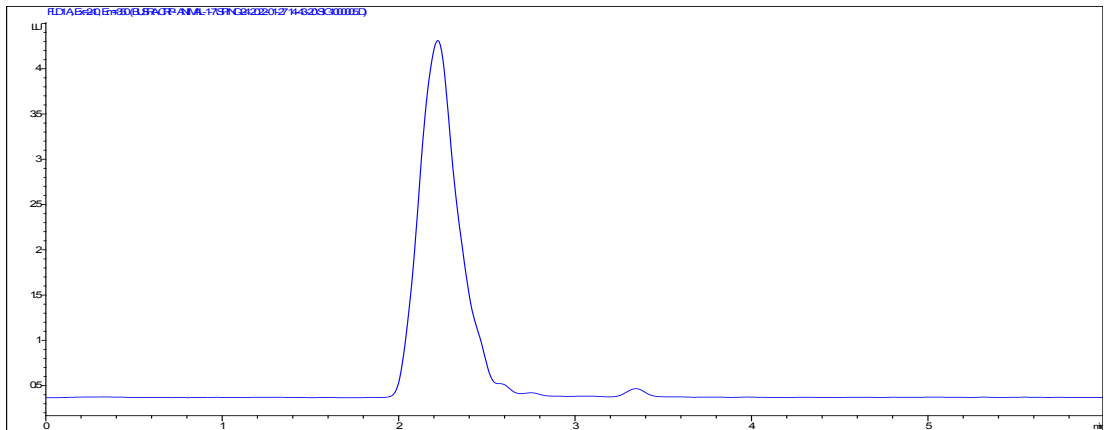
	İlave Edilen Yoğunluk (µg/ml)	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün
S1	0	0	0	0	0
S2	0.1	64.00	72.00	70.71	72.85
S3	0.5	60.00	64.00	72.85	69.23
S4	1	65.03	74.43	69.92	73.88
S5	5	71.32	79.39	76.69	78.35
S6	10	67.97	71.35	75.55	69.26
S7	20	66.08	68.57	73.33	84.00
S8	50	76.14	84.00	84.52	84.00
S9	100	79.06	77.00	82.03	80.18
S10	150	78.69	76.00	81.50	81.11
Ortalama		69.81	74.08	76.34	75.80
Standart Sapma		6.86	5.94	5.25	5.30
Varyasyon Katsayısı		9.82	8.01	6.87	6.99



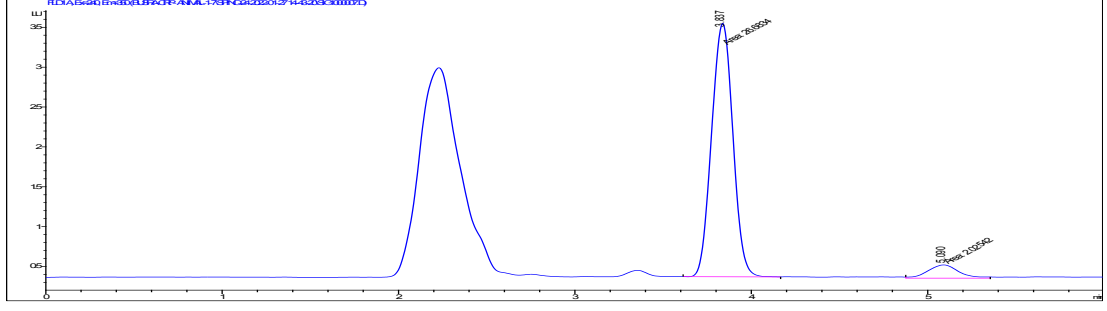
Şekil 4.2. Yoğunluğu 0.1 µg/ml olan karprofen analitik standardının HPLC analizinden elde edilen kromatogram.



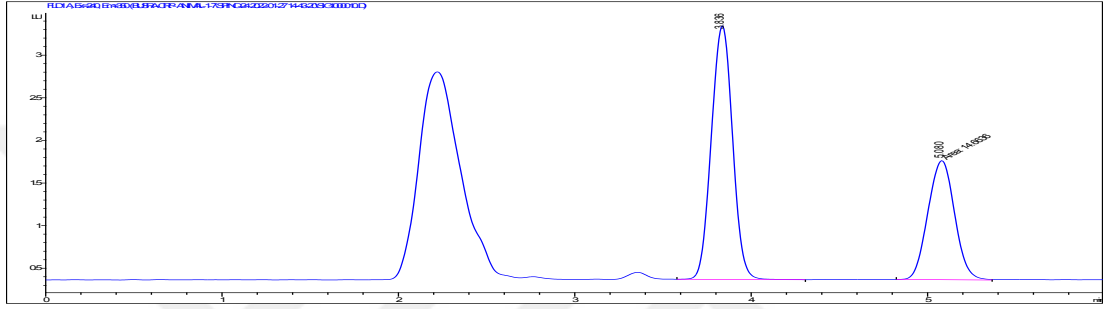
Şekil 4.3. Yoğunluğu 10 µg/ml olan karprofen analitik standardının standardın HPLC analizinden elde edilen kromatogram.



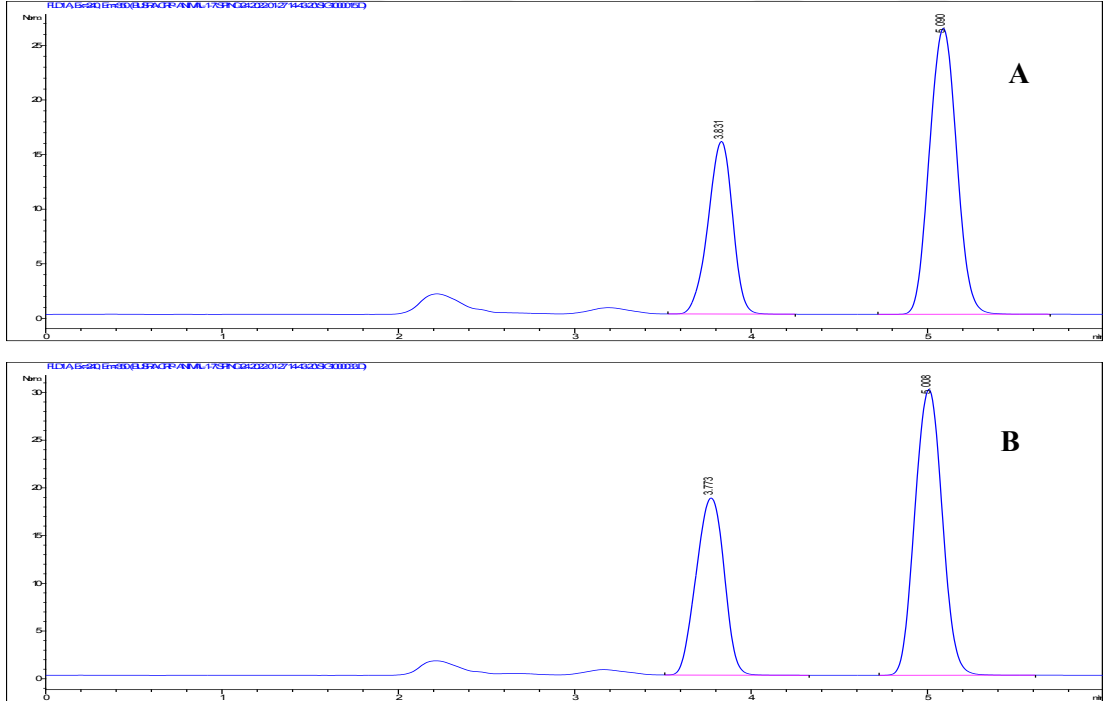
Şekil 4.4. Boş plazmanın HPLC analizinden elde edilen kromatogram.



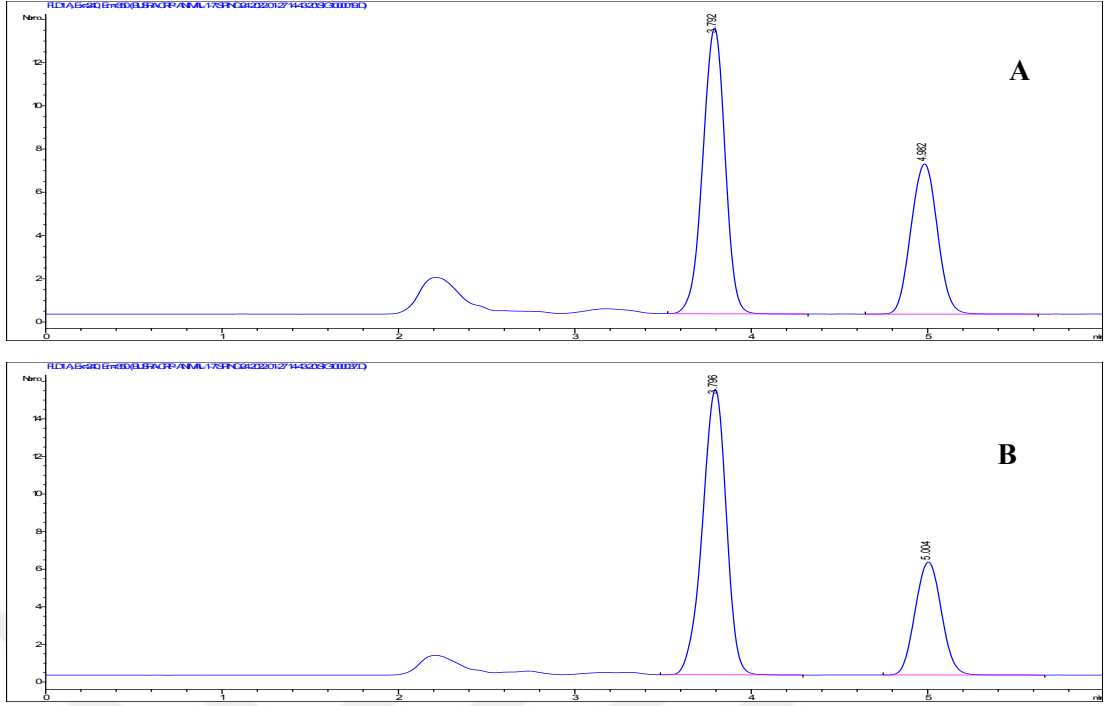
Şekil 4.5. Plazma yoğunluğu 0.5 µg/ml olacak şekilde hazırlanan karprofen örneklerinin HPLC analizinden elde edilen kromatogram.



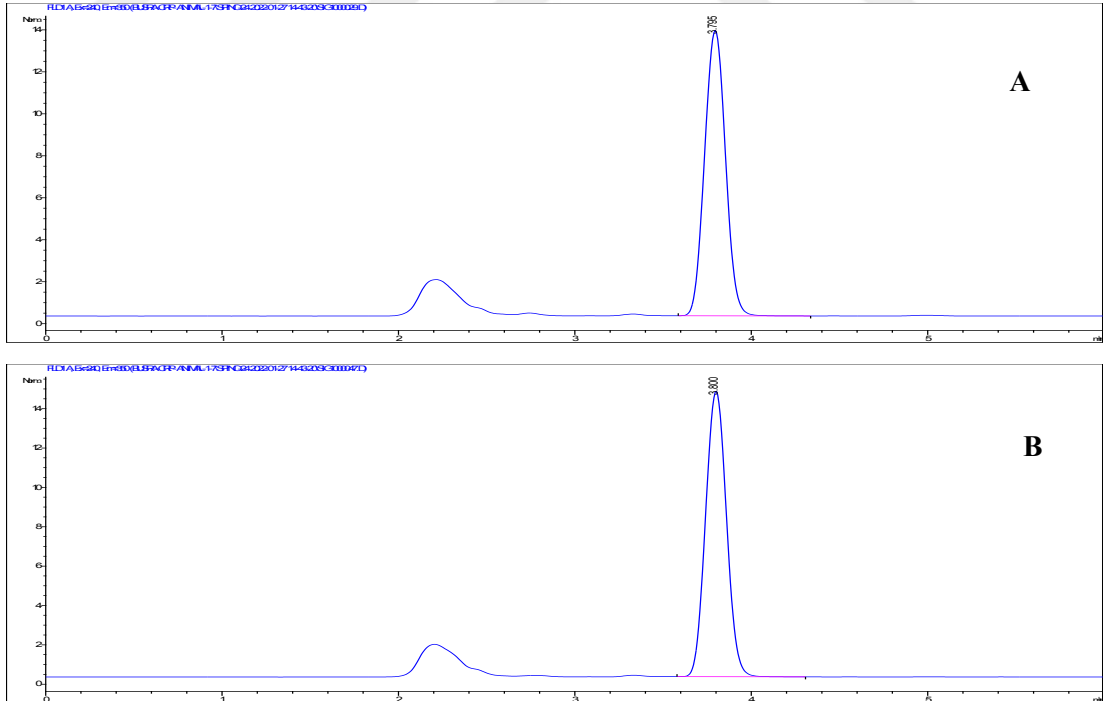
Şekil 4.6. Plazma yoğunluğu 5 µg/ml olacak şekilde hazırlanan karprofen örneklerinin HPLC analizinden elde edilen kromatogram.



Şekil 4.7. Karprofen 12 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 15. dakikada alınan örneklerin HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar.



Şekil 4.8. Karprofen 12 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 4.saatte alınan örneklerin HPLC'de analizinden elde edilen kromatogramlar.



Şekil 4.9. Karprofen 12 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 3. günde alınan örneklerin HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar.

4.1.1. Kinetik Parametreler

Analizler sonucunda karprofenin hayvanlarda plazma konsantrasyonları Tablo 4.3-4.5'te, kinetik parametreler Tablo 4.6-4.9'da, plazma konsantrasyon zaman eğrileri ise Şekil 4.10-4.12'de gösterildi.

Karprofen ve İLE ile eş zamanlı uygulamayı takiben karprofen 48. saate kadar tespit edilebildi. Tavşanlara karprofen uygulamasını takiben $T_{1/2\lambda_z}$, $EAA_{0-\infty}$, Cl , Vd_{ss} ve $OKS_{0-\infty}$, sırasıyla 5.32 ± 1.37 saat, 283.61 ± 84.74 $\mu\text{g.s/ml}$, 0.05 ± 0.02 L/kg.s, 0.22 ± 0.01 L/kg ve 5.17 ± 1.42 saat olarak belirlenirken, İLE ile eş zamanlı uygulamasını takiben $T_{1/2\lambda_z}$, $EAA_{0-\infty}$, Cl , Vd_{ss} ve $OKS_{0-\infty}$, sırasıyla 4.54 ± 0.47 saat, 320.81 ± 51.19 $\mu\text{g.s/ml}$, 0.04 ± 0.01 L/kg.s, 0.17 ± 0.01 L/kg, 4.56 ± 0.68 saat olarak tespit edildi. İLE uygulamasını takiben V_z , Vd_{ss} değerlerinde anlamlı bir azalma; C_0 ve 48 saat için hesaplanan EAA_{0-48} değerlerinde ilk 6 saatte anlamlı bir artış tespit edildi (Tablo 4.8 ve 4.9) ($P < 0.05$). Diğer parametrelerde ise bir fark tespit edilmedi ($P > 0.05$).

Tablo 4.3. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel plazma konsantrasyonları.

Zaman (saat)	Hayvan Numaraları					
	1	2	3	4	5	6
0.25	94.73	74.64	82.50	81.93	90.87	70.32
0.5	71.13	57.70	63.13	65.71	68.15	52.96
1	53.26	36.31	45.45	49.07	52.29	36.33
2	38.09	20.98	31.82	36.27	38.52	25.26
4	24.27	10.09	19.48	22.61	26.15	14.28
6	16.86	5.33	13.59	17.92	18.40	9.47
8	13.15	3.43	9.77	11.95	13.56	6.78
12	6.20	1.25	4.92	6.19	8.23	2.73
16	3.20	0.44	2.57	3.58	4.36	1.26
24	1.65	0.12	0.94	1.19	1.40	0.32
32	0.71	0.00	0.38	0.46	0.63	0.10
48	0.21	0.00	0.05	0.11	0.10	0.00
72	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
96	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
120	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Tablo 4.4. Karprofen 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel plazma konsantrasyonları.

Zaman (saat)	Hayvan Numaraları					
	7	8	9	10	11	12
0.25	104.03	112.00	90.51	104.54	96.08	101.43
0.5	79.80	91.30	83.76	83.21	64.35	80.48
1	62.68	74.14	62.40	60.66	50.05	61.98
2	42.32	48.21	38.23	38.57	33.52	40.17
4	20.03	27.76	17.43	21.04	19.22	21.09
6	13.08	18.26	12.93	12.68	14.39	14.27
8	8.40	14.61	7.76	8.74	9.75	9.85
12	3.62	6.72	2.92	3.99	3.99	4.25
16	1.45	5.00	1.86	1.52	2.51	2.47
24	0.58	1.72	0.62	0.62	0.76	0.86
32	0.24	0.55	0.19	0.17	0.27	0.28
48	0.00	0.10	0.00	0.00	0.00	0.02
72	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
96	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
120	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Tablo 4.5. Karprofen ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben hayvanların ortalama plazma konsantrasyonları.

Zaman (saat)	Karprofen	Karprofen+İLE
0.25	82.50±9.27	101.43±7.43*
0.5	63.13±6.76	80.48±8.90*
1	45.45±7.59	61.98±7.65*
2	31.82±7.27	40.17±4.90*
4	19.48±6.20	21.09±3.54
6	13.59±5.25	14.27±2.08
8	9.77±3.99	9.85±2.46
12	4.92±2.55	4.25±1.30
16	2.57±1.47	2.47±1.38
24	0.94±0.61	0.86±0.45
32	0.38±0.24	0.28±0.15
48	0.05±0.04	0.02±0.03
72	0.00±0.00	0.00±0.00
96	0.00±0.00	0.00±0.00
120	0.00±0.00	0.00±0.00

*İstatistiksel olarak karprofenden farklı (P<0.05).

Tablo 4.6. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik Parametreler	Hayvan Numaraları					
	1	2	3	4	5	6
λ_z (1/s)	0.09	0.25	0.16	0.14	0.12	0.17
$T_{1/2\lambda_z}$ (s)	7.55	2.70	5.32	4.91	5.38	3.85
C_0 (µg/ml)	126.16	96.55	107.88	102.15	121.16	93.37
EAA_{son} (µg.s/ml)	352.31	160.31	282.63	328.17	368.83	203.52
$EAA_{0-\infty}$ (µg.s/ml)	354.60	160.78	283.60	328.95	369.61	204.08
$EMAA_{son}$ (µg.s ² /ml)	2160.43	446.41	1533.27	1933.93	2291.39	834.19
$EMAA_{0-\infty}$ (µg.s ² /ml)	2295.16	459.46	1584.27	1976.92	2334.69	855.11
OKS_{son} (s)	6.13	2.78	5.02	5.89	6.21	4.09
$OKS_{0-\infty}$ (s)	6.47	2.85	5.17	6.00	6.31	4.19
Vd_{ss} (L/kg)	0.21	0.21	0.22	0.21	0.20	0.24
V_z (L/kg)	0.36	0.29	0.30	0.25	0.25	0.32
Cl (L/kg.s)	0.03	0.07	0.05	0.03	0.03	0.05

λ_z : Eliminasyon hız sabiti, $T_{1/2\lambda_z}$: Terminal eliminasyon yarılanma ömrü, C_0 : İlk damar içi enjeksiyonu takiben sıfır noktasında plazma ilaç konsantrasyonu, EAA_{son} : 0. dakikadan son örnekleme zamanına kadar olan eğrinin altında kalan alan, $EAA_{0-\infty}$: 0. dakikadan ∞ 'a kadar olan eğrinin altında kalan alan, $EMAA_{son}$: Konsantrasyon zaman profilinde 0. dakikadan son örnekleme zamanına kadar olan moment eğrisi altında kalan alan, $EMAA_{0-\infty}$: Konsantrasyon zaman profilinde 0. dakikadan ∞ 'a kadar olan moment eğrisi altında kalan alan, OKS_{son} : 0. dakikadan son örnekleme zamanına kadar olan ortalama kalış süresi, $OKS_{0-\infty}$: 0. dakikadan ∞ 'a kadar olan ortalama kalış süresi, Vd_{ss} : Kararlı durum dağılım hacmi, V_z : Terminal durum dağılım hacmi, Cl : Klirens.

Tablo 4.7. Karprofenin 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik Parametreler	Hayvan Numaraları					
	7	8	9	10	11	12
λ_z (1/s)	0.15	0.12	0.16	0.16	0.15	0.15
$T_{1/2\lambda_z}$ (s)	4.34	5.44	4.32	4.09	4.51	4.54
C_0 (µg/ml)	135.61	137.39	97.80	131.33	143.45	129.12
EAA_{son} (µg.s/ml)	303.57	421.24	282.96	301.48	288.55	319.56
$EAA_{0-\infty}$ (µg.s/ml)	305.07	422.02	284.15	302.49	290.30	320.81
$EMAA_{son}$ (µg.s ² /ml)	1169.27	2398.59	1125.77	1191.82	1329.56	1443.01
$EMAA_{0-\infty}$ (µg.s ² /ml)	1226.82	2442.48	1171.09	1229.90	1397.26	1493.51
OKS_{son} (s)	3.85	5.69	3.97	3.95	4.60	4.42
$OKS_{0-\infty}$ (s)	4.02	5.78	4.12	4.06	4.81	4.56
Vd_{ss} (L/kg)	0.15	0.16	0.17	0.16	0.19	0.17
V_z (L/kg)	0.24	0.22	0.26	0.23	0.26	0.25
Cl (L/kg.s)	0.03	0.02	0.04	0.03	0.04	0.04

Tablo 4.8. Karprofen ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben hayvanların ortalama kinetik parametreleri.

Kinetik Parametreler	Karprofen	Karprofen+İLE
λ_z (1/s)	0.16±0.06	0.15±0.01
$T_{1/2\lambda_z}$ (s)	5.32±1.37	4.54±0.47
C_0 (µg/ml)	107.88±13.28	129.12±16.14*
EAA_{son} (µg.s/ml)	282.63±84.35	319.56±51.42
$EAA_{0-\infty}$ (µg.s/ml)	283.61±84.74	320.81±51.19
$EMAA_{son}$ (µg.s ² /ml)	1533.27±748.14	1443.01±482.63
$EMAA_{0-\infty}$ (µg.s ² /ml)	1584.27±777.12	1493.51±480.49
OKS_{son} (s)	5.02±1.36	4.42±0.69
$OKS_{0-\infty}$ (s)	5.17±1.42	4.56±0.68
V_{dss} (L/kg)	0.22±0.01	0.17±0.01*
V_z (L/kg)	0.30±0.04	0.25±0.02*
Cl (L/kg.s)	0.05±0.02	0.04±0.01

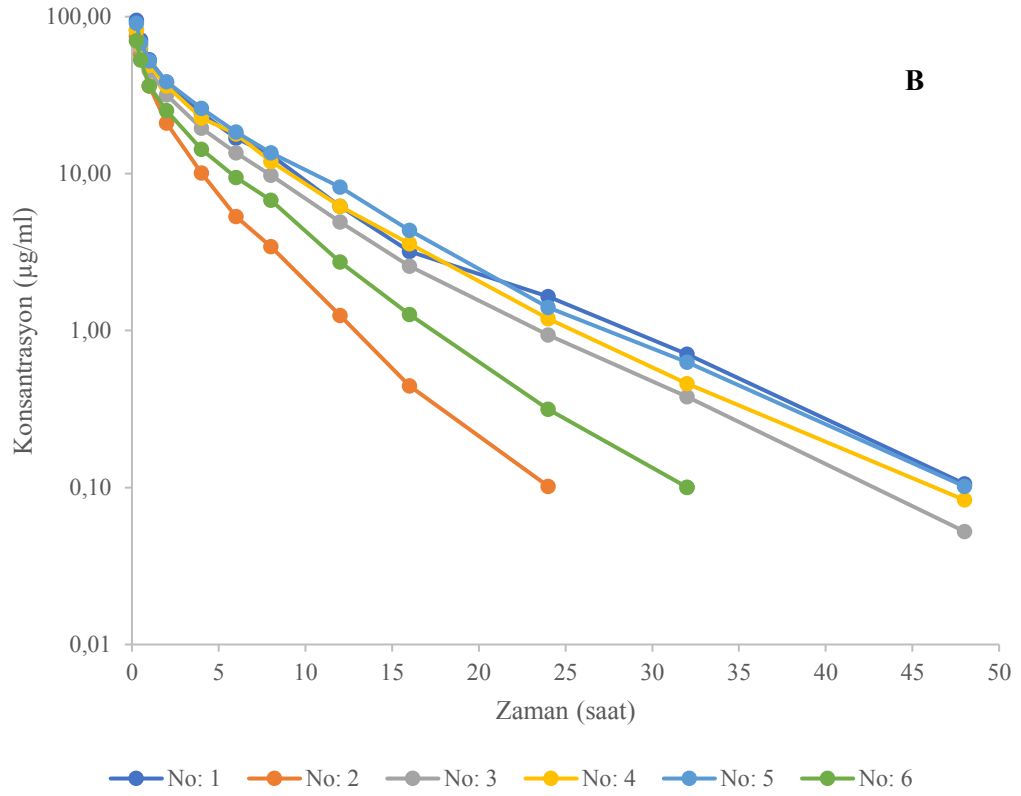
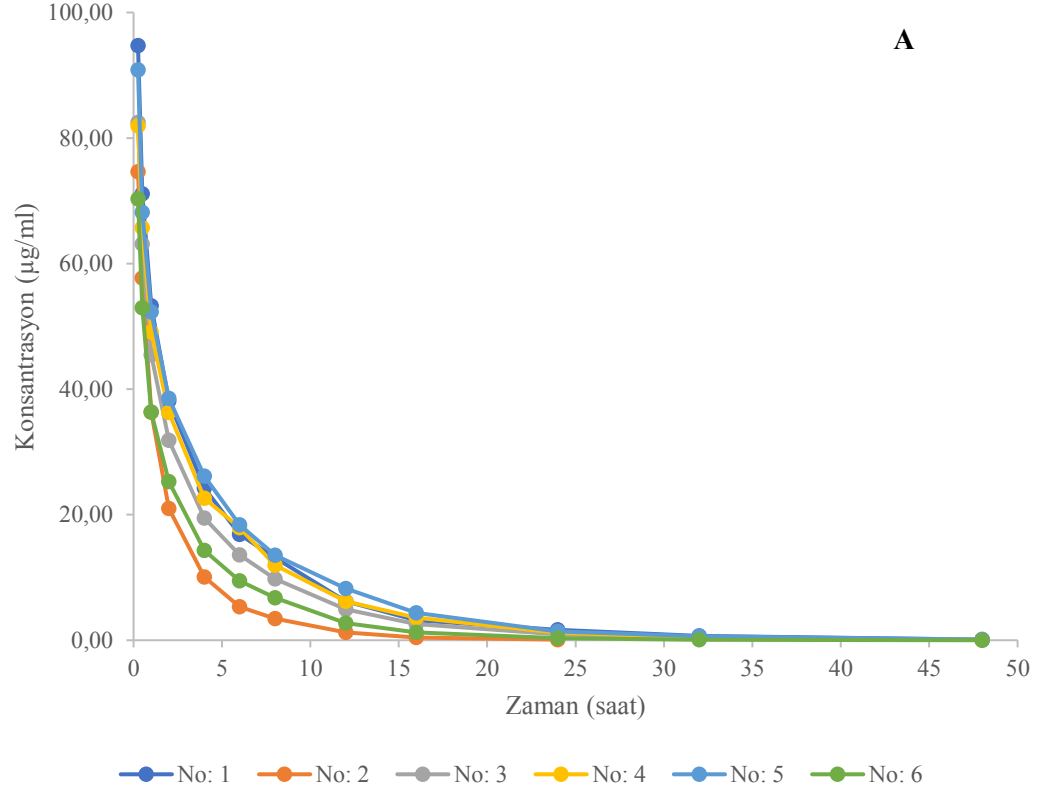
*İstatistiksel olarak karprofenden farklı (P<0.05).

Tablo 4.9. Karprofen ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben 48 saat için hesaplanan ortalama parsiyel eğri altı alan değerleri.

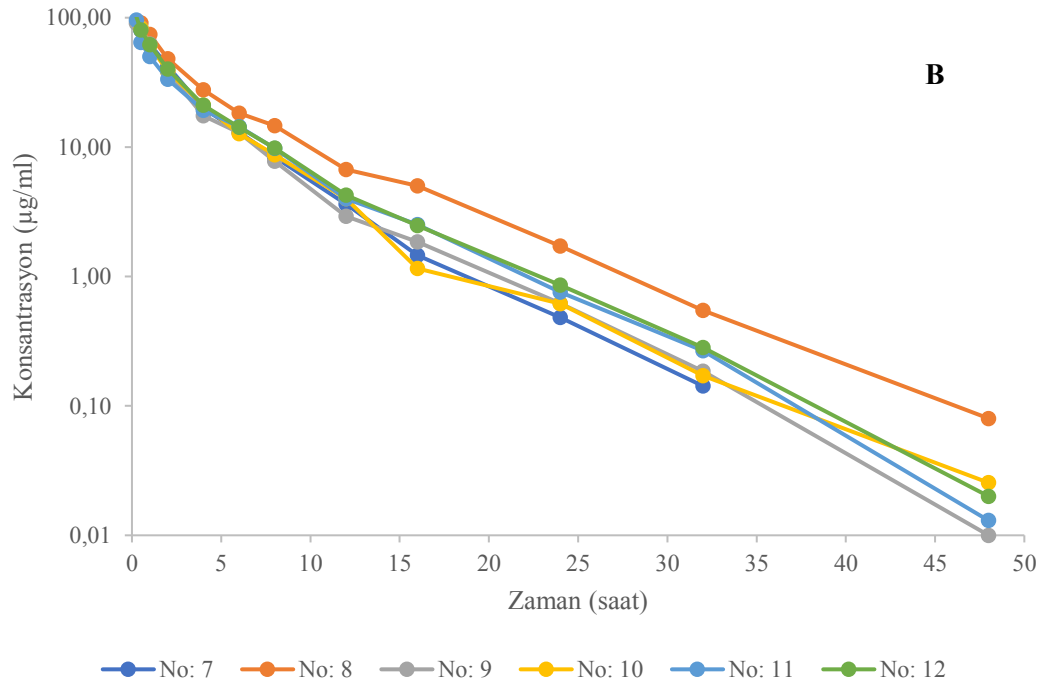
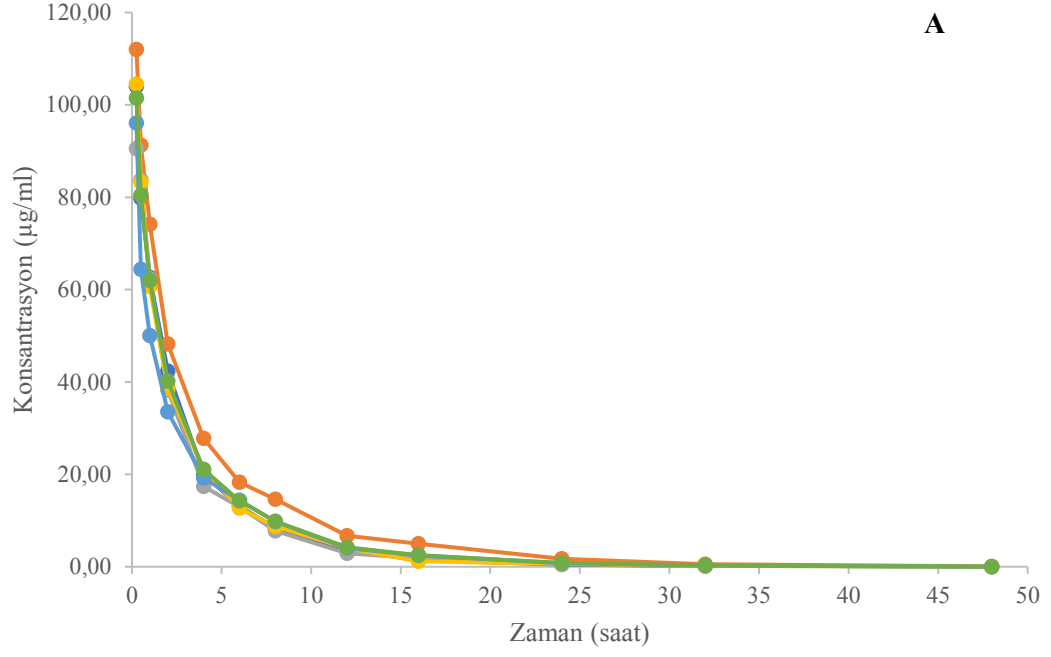
Kinetik Parametre	Saat	Karprofen	Karprofen+İLE
EAA_{0-48} (µg.s/ml)	0.25	23.79±3.13	28.81±3.01*
	0.5	42.00±5.33	51.55±4.19*
	1	69.14±9.22	87.17±7.46*
	2	107.78±17.25	138.17±14.14*
	4	159.08±31.98	199.52±22.99*
	6	192.16±44.52	234.88±28.37*
	8	215.53±54.67	259.00±32.61
	12	244.92±69.11	287.20±40.24
	16	259.89±77.93	300.63±45.57
	24	273.91±87.04	313.94±52.73
	32	279.17±90.91	318.52±55.19
	48	282.89±93.98	320.95±56.72

EAA_{0-48} : 0. dakikadan 48.saate kadar olan eğrinin altında kalan alan.

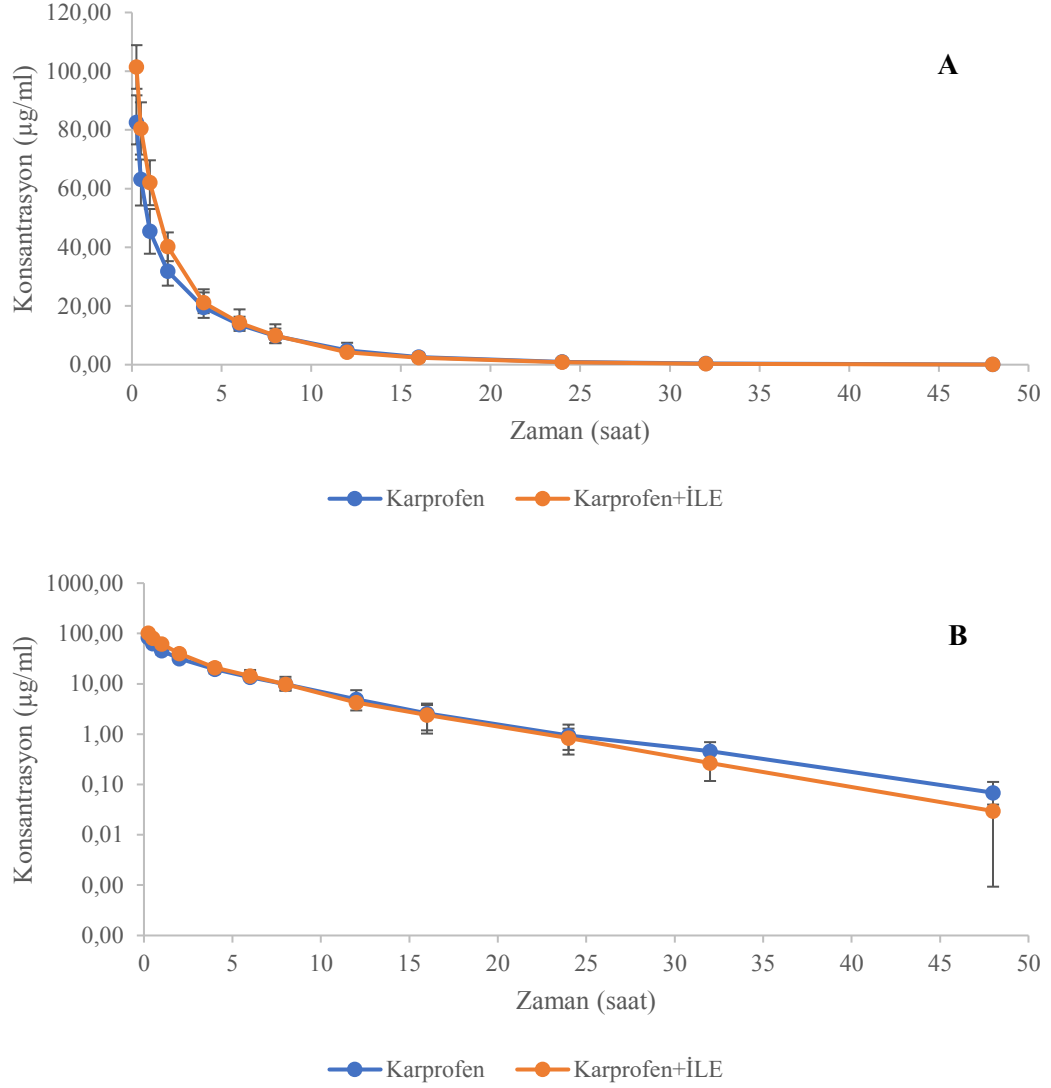
*İstatistiksel olarak karprofenden farklı (P<0.05).



Şekil 4.10. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.



Şekil 4.11. Karpfen 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.



Şekil 4.12. Karprofen ve İLE'nin damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben hayvanların ortalama doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.

4.1.2. Biyokimyasal Parametreler

Tavşanlara damar içi yolla 12 mg/kg karprofen ve 2.5 ml/kg İLE eş zamanlı uygulamasını takiben biyokimyasal parametreler Tablo 4.10'da sunuldu. Karprofen ve eş zamanlı İLE uygulamasını takiben gruplar arasında yapılan değerlendirmede İLE grubunda 1. gün trigliserit; 1, 2, 3 ve 4. gün ALT; 1, 2, 3 ile 4. gün AST düzeylerinde anlamlı bir artış gözlemlendi ($P < 0.05$). Karprofen grubundaki 1. ve 2. gün trigliserit değerlerinde 0. güne göre anlamlı bir artış gözlemlendi ($P < 0.05$). Karprofen uygulanan grupta eş zamanlı İLE uygulamasını takiben 1, 2 ve 3. gün trigliserit değerlerinde 0.

güne göre anlamlı bir artış gözlemlendi ($P<0.05$). Karprofen grubundaki 1 ve 2. gün ALT değerlerinde 0. güne göre anlamlı bir azalma gözlemlendi ($P<0.05$). Karprofen uygulanan grupta eş zamanlı İLE uygulamasını takiben 1, 2, 3 ve 4. gün ALT değerlerinde 0. güne göre anlamlı bir artış gözlemlendi ($P<0.05$). Karprofen grubundaki 2 ve 3. gün AST değerlerinde 0. güne göre anlamlı bir azalma gözlemlendi ($P<0.05$). Karprofen uygulanan grupta eş zamanlı İLE uygulamasını takiben 4. gün AST değerlerinde 0. güne göre anlamlı bir artış gözlemlendi ($P<0.05$). Diğer parametrelerde ise bir fark tespit edilmedi ($P>0.05$).

4.2. Enantiyospesifik Analiz

Karprofen ve eş zamanlı İLE uygulamasını takiben ilaç plazmada 0.25 ve 48. saatler arasında, R (-) enantiyomeri karprofen ve eş zamanlı İLE uygulamasını takiben 0.25 ve 32 saatler arasında, S (+) enantiyomeri karprofen uygulamasını takiben 0.25 ve 16 saatler arasında iken eş zamanlı İLE uygulanmasını takiben 0.25 ve 24. saatler arasında tespit edildi. Bununla birlikte tüm saatlerde alınan kan örneklerinden elde edilen plazmada R (-) enantiyomerinin S (+) enantiyomerine göre daha baskın olduğu ve daha geç elimine edildiği tespit edildi.

Karprofen R (-) ve S (+) enantiyomerlerinin HPLC analizinden elde edilen kromatogramları Şekil 4.13-4.20’de gösterildi. R (-) enantiyomer pikinin 7.2 dakikada çıktığı, S (+) enantiyomer pikinin 7.9 dakikada çıktığı, internal standart olarak kullanılan naproksen pikinin ise 4.8 dakikada çıktığı tespit edildi.

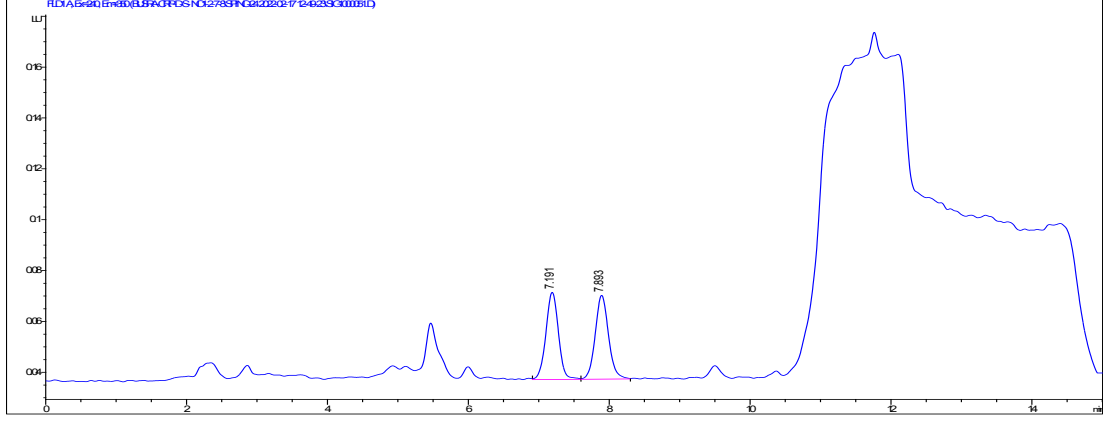
Tablo 4.10. Karprofen ve İLE'nin damar içi eş zamanlı uygulamasının biyokimyasal parametrelere etkisi.

Biyokimyasal Parametreler	Gruplar	0.gün	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün
Trigliserit (mg/dl)	KP	75.40±25.02	103.22±20.42 [#]	110.70±44.13 [#]	108.52±54.53	88.35±38.84
	KP+İLE		154.18±40.15 ^{*#}	133.45±42.65 [#]	102.98±28.62 [#]	89.62±23.28
Kolesterol (mg/dl)	KP	29.83±21.27	25.00±12.92	20.83±9.45	19.67±11.89	19.83±13.64
	KP+İLE		32.00±14.66	33.33±14.73	32.83±13.95	31.83±13.53
Total protein (g/dl)	KP	6.40±0.32	6.28±0.31	6.40±0.28	6.38±0.23	6.48±0.35
	KP+İLE		6.15±0.19	6.25±0.39	6.28±0.25	6.30±0.37
Kreatinin (mg/dl)	KP	0.94±0.10	0.98±0.12	0.92±0.09	0.94±0.07	0.99±0.16
	KP+İLE		0.97±0.10	0.91±0.11	0.91±0.10	0.90±0.10
ALT (U/L)	KP	39.31±14.00	29.62±10.91 [#]	28.78±11.70 [#]	30.28±12.99	32.37±15.52
	KP+İLE		53.32±11.59 ^{*#}	52.23±11.33 ^{*#}	55.32±15.19 ^{*#}	54.98±10.88 ^{*#}
AST (U/L)	KP	23.08±8.47	18.67±4.97	13.83±2.40 [#]	13.17±4.45 [#]	16.00±7.04
	KP+İLE		33.17±12.48 [*]	36.00±19.93 [*]	31.33±11.50 [*]	30.50±9.87 ^{*#}

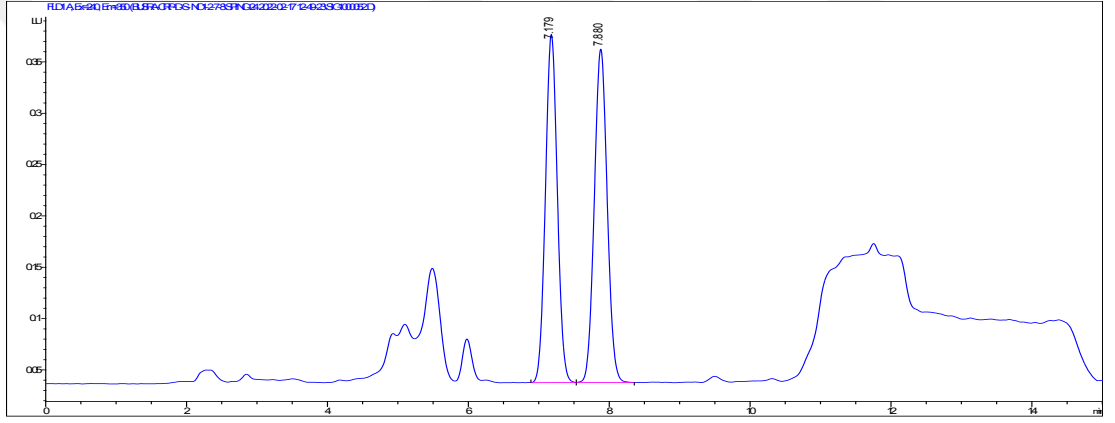
KP: Karprofen, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz.

*İstatistiksel olarak karprofenden farklı (P<0.05).

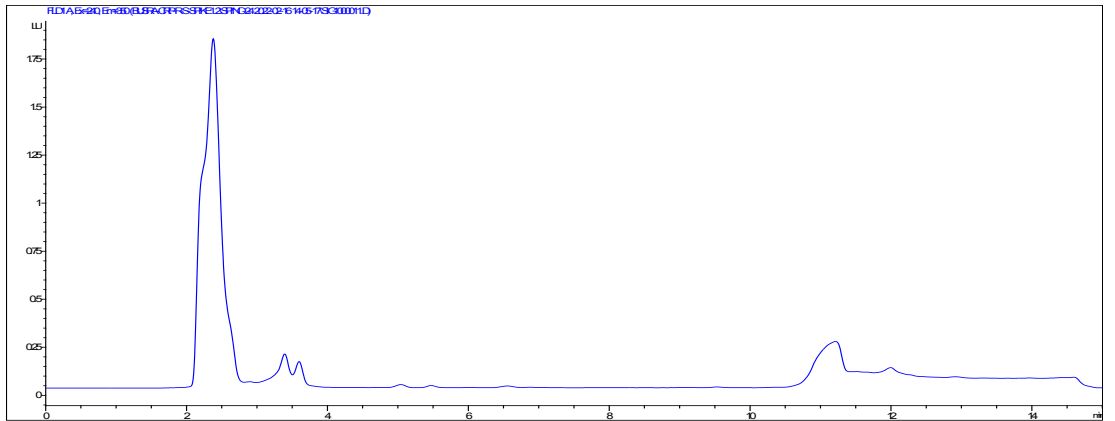
[#] İstatistiksel olarak 0. günden farklı (P<0.05).



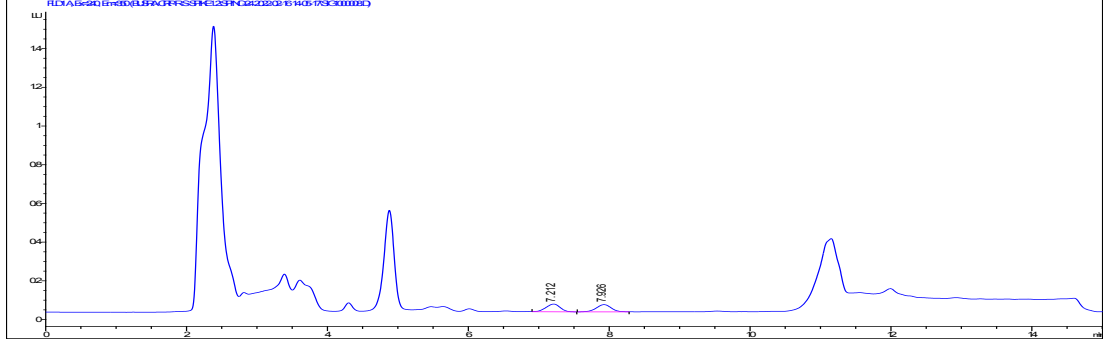
Şekil 4.13. Yoğunluğu 1 µg/ml olan R (-) ve S (+) enantiyomer analitik standardının HPLC analizinden elde edilen kromatogram.



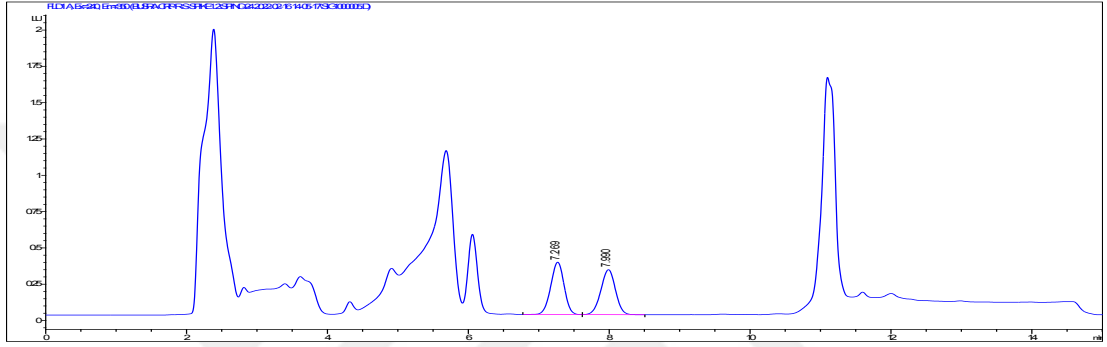
Şekil 4.14. Yoğunluğu 10 µg/ml olan R (-) ve S (+) enantiyomer analitik standardının HPLC analizinden elde edilen kromatogram.



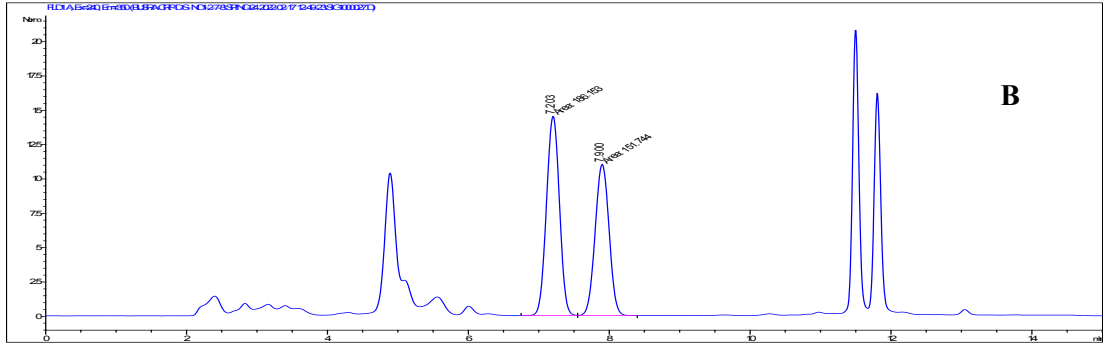
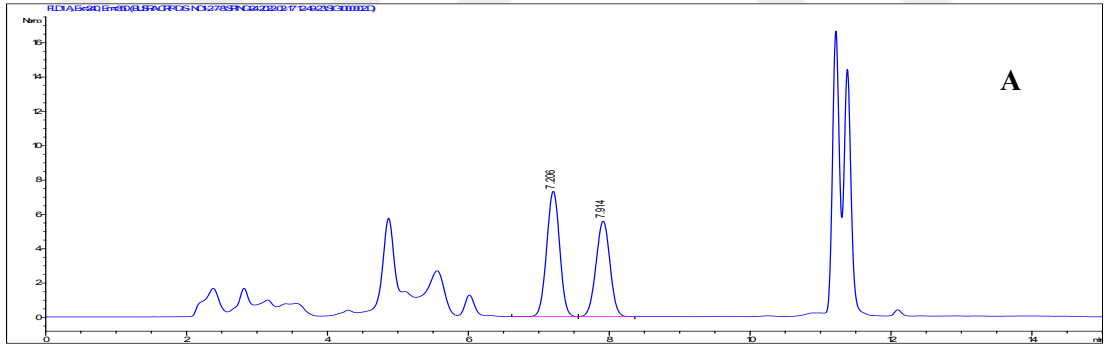
Şekil 4.15. Boş plazmanın HPLC analizinden elde edilen kromatogram.



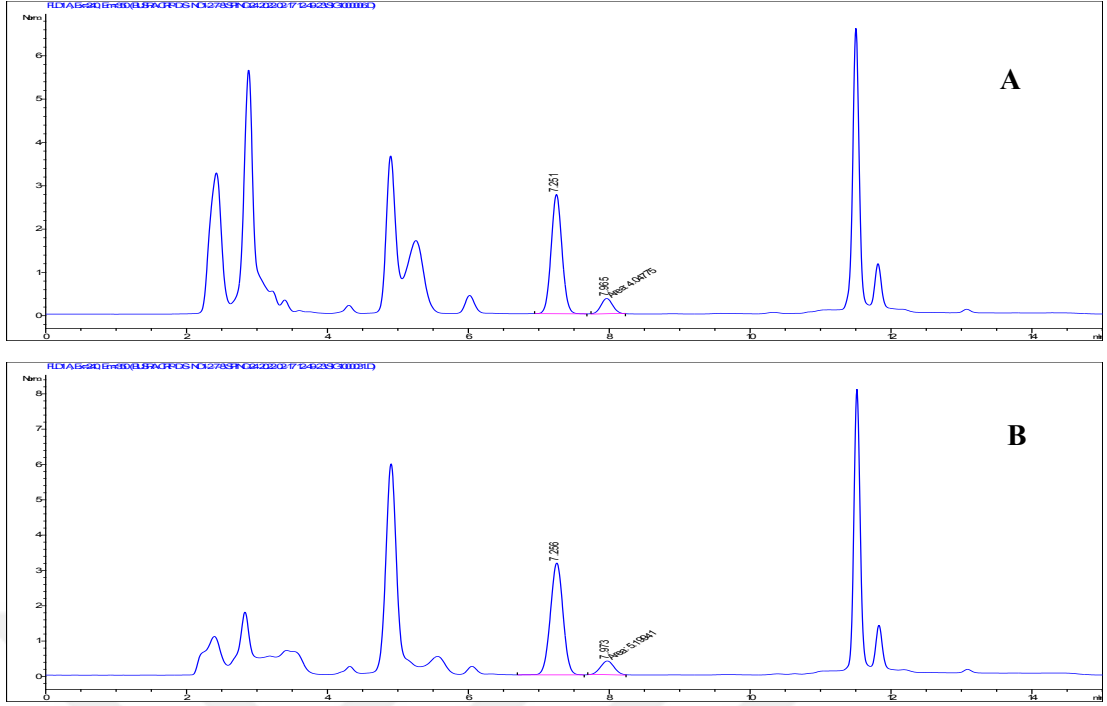
Şekil 4.16. Plazma yoğunluğu 1 µg/ml olacak şekilde hazırlanan R (-) ve S (+) enantiyomer örneklerinin HPLC analizinden elde edilen kromatogram.



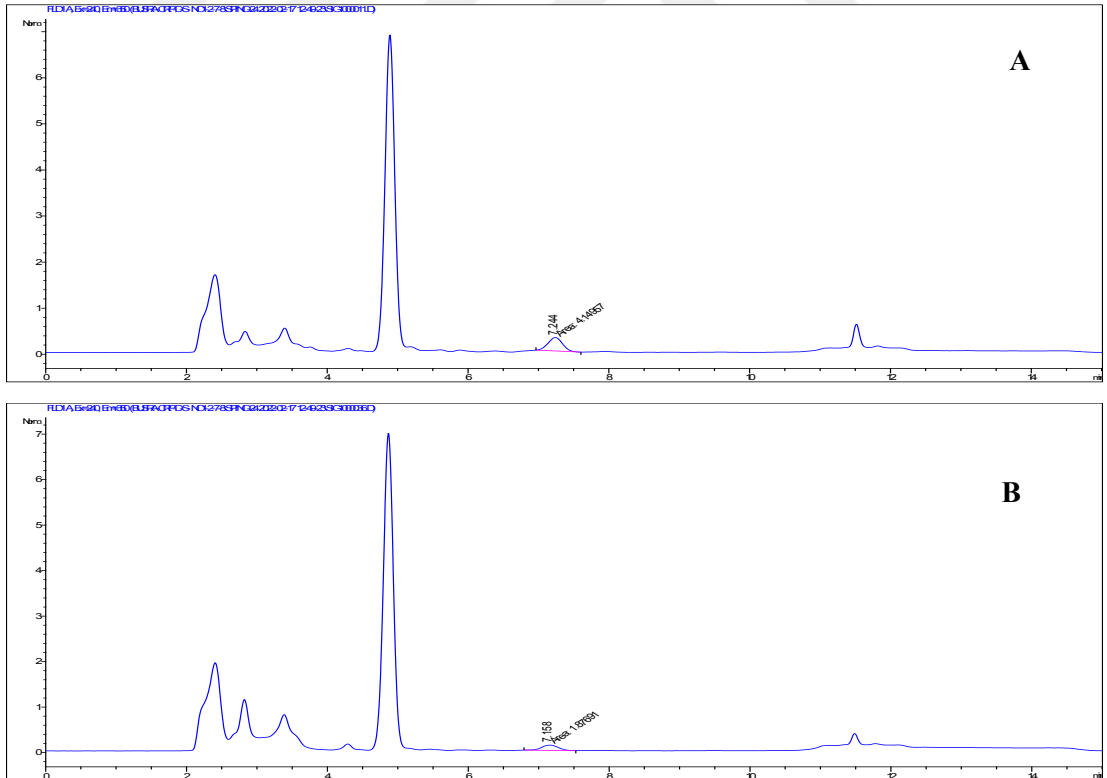
Şekil 4.17. Plazma yoğunluğu 20 µg/ml olacak şekilde hazırlanan R (-) ve S (+) enantiyomer örneklerinin HPLC analizinden elde edilen kromatogram.



Şekil 4.18. Karprofen 12 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 15. dakikada alınan R (-) ve S (+) enantiyomer örneklerin HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar.



Şekil 4.19. Karprofen 12 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 4.saatte alınan R (-) ve S (+) enantiyomer örneklerin HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar.



Şekil 4.20. Karprofen 12 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 1. günde alınan R (-) ve S (+) enantiyomer örneklerin HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar.

4.2.1. Kinetik Parametreler

Analizler sonucunda karprofenin R (-) ve S (+) enantiyomerlerinin hayvanlarda plazma konsantrasyonları Tablo 4.11-4.16'te, kinetik parametreler Tablo 4.17-4.23'da, plazma konsantrasyon zaman eğrileri ise Şekil 4.21-4.28'de gösterildi.

Karprofen ve eş zamanlı İLE uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri 0.25 ve 32 saatler arasında tespit edilebildi. Tavşanlara karprofen uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için $T_{1/2\lambda z}$, $EAA_{0-\infty}$, Cl , Vd_{ss} ve $OKS_{0-\infty}$, sırasıyla 4.23 ± 0.93 saat, 223.62 ± 69.57 µg.s/ml, 0.03 ± 0.01 L/kg.s, 0.16 ± 0.02 L/kg, 5.65 ± 1.37 saat olarak belirlenirken, İLE ile eş zamanlı uygulamasını takiben $T_{1/2\lambda z}$, $EAA_{0-\infty}$, Cl , Vd_{ss} ve $OKS_{0-\infty}$, sırasıyla 4.50 ± 0.39 saat, 246.57 ± 36.13 µg.s/ml, 0.02 ± 0.00 L/kg.s, 0.13 ± 0.01 L/kg, 5.32 ± 0.78 saat olarak tespit edildi. İLE uygulamasını takiben C_0 değerinde anlamlı bir artış ve Vd_{ss} değerinde anlamlı azalma tespit edildi (Tablo 4.21) ($P < 0.05$). Diğer parametrelerde ise bir fark tespit edilmedi ($P > 0.05$).

Karprofen uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri 0.25 ve 16 saatler arasında iken eş zamanlı İLE uygulanmasını takiben 0.25 ve 24. saatler arasında tespit edildi. Tavşanlara karprofen uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için $T_{1/2\lambda z}$, $EAA_{0-\infty}$, Cl , Vd_{ss} ve $OKS_{0-\infty}$, sırasıyla 2.28 ± 0.53 saat, 56.36 ± 13.22 µg.s/ml, 0.11 ± 0.03 L/kg.s, 0.19 ± 0.03 L/kg, 1.76 ± 0.37 saat olarak belirlenirken, İLE ile eş zamanlı uygulamasını takiben $T_{1/2\lambda z}$, $EAA_{0-\infty}$, Cl , Vd_{ss} ve $OKS_{0-\infty}$, sırasıyla 2.42 ± 0.71 saat, 73.39 ± 14.82 µg.s/ml, 0.08 ± 0.01 L/kg.s, 0.15 ± 0.01 L/kg, 1.78 ± 0.29 saat olarak tespit edildi. İLE uygulamasını takiben C_0 değerinde anlamlı bir artış ve Vd_{ss} değerinde anlamlı bir azalma tespit edildi (Tablo 4.22) ($P < 0.05$). Diğer parametrelerde ise bir fark tespit edilmedi ($P > 0.05$).

Karprofen uygulamasında S (+) enantiyomere göre R (-) enantiyomerde $T_{1/2\lambda z}$, $EAA_{0-\infty}$, $EMAA_{0-\infty}$, $OKS_{0-\infty}$, OKS_{son} , EAA_{son} , $EMAA_{son}$ değerlerinde anlamlı bir artış ve Vd_{ss} , V_z , Cl değerlerinde anlamlı bir azalma tespit edildi (Tablo 4.23) ($P < 0.05$). İLE uygulaması takiben S (+) enantiyomere göre R (-) enantiyomerde $T_{1/2\lambda z}$, $EAA_{0-\infty}$, $EMAA_{0-\infty}$, $OKS_{0-\infty}$, OKS_{son} , EAA_{son} , $EMAA_{son}$ değerlerinde anlamlı bir artış ve Vd_{ss} , V_z , Cl değerlerinde anlamlı bir azalma tespit edildi (Tablo 4.23) ($P < 0.05$). Diğer parametrelerde ise bir fark tespit edilmedi ($P > 0.05$).

Tablo 4.11. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların bireysel plazma konsantrasyonları.

Zaman (saat)	Hayvan Numaraları					
	1	2	3	4	5	6
0.25	51.28	43.98	46.20	44.79	51.22	39.72
0.5	40.68	36.93	38.39	39.23	42.45	32.65
1	34.19	26.51	31.07	32.96	36.34	25.34
2	28.51	17.37	24.82	27.73	30.53	19.94
4	20.89	9.16	17.06	19.70	23.05	12.51
6	15.44	4.97	12.50	16.38	17.10	8.60
8	12.32	3.26	9.18	11.22	12.80	6.29
12	5.99	1.25	4.73	5.87	7.93	2.61
16	3.09	0.44	2.47	3.42	4.22	1.18
24	1.16	0.11	0.84	1.19	1.40	0.32
32	0.41	0.00	0.35	0.00	0.63	0.00
48	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
72	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
96	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
120	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Tablo 4.12. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların bireysel plazma konsantrasyonları.

Zaman (saat)	Hayvan Numaraları					
	1	2	3	4	5	6
0.25	43.45	30.67	36.30	37.14	39.64	30.60
0.5	30.45	20.76	24.74	26.48	25.71	20.31
1	19.07	9.80	14.39	16.11	15.95	10.99
2	9.58	3.61	7.01	8.53	7.99	5.31
4	3.39	0.93	2.42	2.92	3.10	1.78
6	1.42	0.35	1.10	1.54	1.30	0.88
8	0.83	0.16	0.59	0.73	0.75	0.49
12	0.21	0.00	0.24	0.32	0.30	0.13
16	0.07	0.00	0.10	0.16	0.12	0.05
24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
32	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
48	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
72	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
96	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
120	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Tablo 4.13. Karprofenin 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların bireysel plazma konsantrasyonları.

Zaman (saat)	Hayvan Numaraları					
	7	8	9	10	11	12
0.25	56.86	61.60	51.57	58.35	53.12	56.30
0.5	47.40	53.10	50.90	52.42	39.12	48.59
1	41.54	45.55	42.09	44.22	33.70	41.42
2	31.92	33.56	29.95	31.89	25.72	30.61
4	17.30	22.54	15.23	19.18	16.78	18.21
6	11.90	15.75	11.78	11.86	13.17	12.89
8	7.83	13.23	7.21	8.25	9.17	9.14
12	3.38	6.30	2.73	3.83	3.79	4.01
16	1.45	4.70	1.70	1.39	2.41	2.33
24	0.58	1.57	0.57	0.62	0.76	0.82
32	0.24	0.55	0.00	0.17	0.27	0.31
48	0.00	0.10	0.00	0.00	0.00	0.00
72	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
96	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
120	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Tablo 4.14. Karprofenin 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların bireysel plazma konsantrasyonları.

Zaman (saat)	Hayvan Numaraları					
	7	8	9	10	11	12
0.25	47.17	50.43	38.94	46.19	42.95	45.14
0.5	32.39	38.20	32.86	30.78	25.23	31.89
1	21.14	28.58	20.31	16.43	16.35	20.56
2	10.40	14.64	8.27	6.67	7.79	9.56
4	2.73	5.22	2.19	1.86	2.43	2.89
6	1.19	2.51	1.15	0.82	1.21	1.38
8	0.57	1.37	0.55	0.49	0.57	0.71
12	0.24	0.42	0.19	0.17	0.20	0.24
16	0.00	0.21	0.11	0.07	0.10	0.12
24	0.00	0.07	0.03	0.00	0.00	0.05
32	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
48	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
72	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
96	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
120	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Tablo 4.15. Karprofen ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların ortalama plazma konsantrasyonları.

Zaman (saat)	R (-) Enantiyomer	R (-) Enantiyomer+İLE
0.25	46.20±4.47	56.30±3.61*
0.5	38.39±3.39	48.59±5.13*
1	31.07±4.35	41.42±4.12*
2	24.82±5.18	30.61±2.70*
4	17.06±5.30	18.21±2.51
6	12.50±4.83	12.89±1.52
8	9.18±3.76	9.14±2.14
12	4.73±2.44	4.01±1.21
16	2.47±1.42	2.33±1.24
24	0.84±0.52	0.82±0.38
32	0.35±0.26	0.31±0.24
48	0.00±0.00	0.00±0.00
72	0.00±0.00	0.00±0.00
96	0.00±0.00	0.00±0.00
120	0.00±0.00	0.00±0.00

*İstatistiksel olarak R (-) enantiyomerden farklı (P<0.05).

Tablo 4.16. Karprofen ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların ortalama plazma konsantrasyonları.

Zaman (saat)	S (+) Enantiyomer	S (+) Enantiyomer+İLE
0.25	36.30±5.04	45.14±3.91*
0.5	24.74±3.79	31.89±4.16*
1	14.39±3.46	20.56±4.46*
2	7.01±2.21	9.56±2.82
4	2.42±0.92	2.89±1.20
6	1.10±0.43	1.38±0.58
8	0.59±0.24	0.71±0.33
12	0.24±0.08	0.24±0.09
16	0.10±0.04	0.12±0.05
24	0.00±0.00	0.05±0.02
32	0.00±0.00	0.00±0.00
48	0.00±0.00	0.00±0.00
72	0.00±0.00	0.00±0.00
96	0.00±0.00	0.00±0.00
120	0.00±0.00	0.00±0.00

*İstatistiksel olarak S (+) enantiyomerden farklı (P<0.05).

Tablo 4.17. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik Parametreler	Hayvan Numaraları					
	1	2	3	4	5	6
λ_z (1/s)	0.14	0.25	0.16	0.14	0.13	0.19
$T_{1/2\lambda_z}$ (s)	4.85	2.70	4.23	4.76	5.21	3.62
C_0 ($\mu\text{g/ml}$)	64.64	52.37	55.65	51.13	61.80	48.32
EAA_{son} ($\mu\text{g.s/ml}$)	267.60	123.44	220.04	253.19	298.95	157.01
$EAA_{0-\infty}$ ($\mu\text{g.s/ml}$)	270.47	123.87	223.62	261.37	303.69	158.69
$EMAA_{\text{son}}$ ($\mu\text{g.s}^2/\text{ml}$)	1629.44	405.62	1234.77	1465.82	1962.00	710.94
$EMAA_{0-\infty}$ ($\mu\text{g.s}^2/\text{ml}$)	1741.47	417.59	1357.30	1718.40	2149.18	759.87
OKS_{son} (s)	6.08	3.28	5.25	5.78	6.56	4.52
$OKS_{0-\infty}$ (s)	6.43	3.37	5.64	6.57	7.07	4.78
Vd_{ss} (L/kg)	0.14	0.16	0.16	0.15	0.13	0.18
V_z (L/kg)	0.15	0.18	0.17	0.15	0.14	0.19
Cl (L/kg.s)	0.02	0.04	0.03	0.02	0.01	0.03

λ_z : Eliminasyon hız sabiti, $T_{1/2\lambda_z}$: Terminal eliminasyon yarılanma ömrü, C_0 : İlk damar içi enjeksiyonu takiben sıfır noktasında plazma ilaç konsantrasyonu, EAA_{son} : 0. dakikadan son örnekleme zamanına kadar olan eğrinin altında kalan alan, $EAA_{0-\infty}$: 0. dakikadan ∞ 'a kadar olan eğrinin altında kalan alan, $EMAA_{\text{son}}$: Konsantrasyon zaman profilinde 0. dakikadan son örnekleme zamanına kadar olan moment eğrisi altında kalan alan, $EMAA_{0-\infty}$: Konsantrasyon zaman profilinde 0. dakikadan ∞ 'a kadar olan moment eğrisi altında kalan alan, OKS_{son} : 0. dakikadan son örnekleme zamanına kadar olan ortalama kalış süresi, $OKS_{0-\infty}$: 0. dakikadan ∞ 'a kadar olan ortalama kalış süresi, Vd_{ss} : Kararlı durum dağılım hacmi, V_z : Terminal durum dağılım hacmi, Cl : Klirens.

Tablo 4.18. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik Parametreler	Hayvan Numaraları					
	1	2	3	4	5	6
λ_z (1/s)	0.32	0.51	0.24	0.23	0.26	0.29
$T_{1/2\lambda_z}$ (s)	2.16	1.34	2.27	2.89	2.66	2.31
C_0 ($\mu\text{g/ml}$)	62.00	45.31	53.32	52.09	61.11	46.10
EAA_{son} ($\mu\text{g.s/ml}$)	71.79	36.60	55.10	63.31	63.62	44.64
$EAA_{0-\infty}$ ($\mu\text{g.s/ml}$)	72.01	36.91	56.36	63.98	64.08	44.81
$EMAA_{\text{son}}$ ($\mu\text{g.s}^2/\text{ml}$)	127.86	36.90	96.74	124.79	119.87	74.29
$EMAA_{0-\infty}$ ($\mu\text{g.s}^2/\text{ml}$)	132.05	39.98	103.36	138.27	129.01	77.51
OKS_{son} (s)	1.78	1.00	1.66	1.97	1.88	1.66
$OKS_{0-\infty}$ (s)	1.83	1.08	1.76	2.16	2.01	1.72
Vd_{ss} (L/kg)	0.15	0.17	0.19	0.20	0.18	0.23
V_z (L/kg)	0.26	0.31	0.35	0.39	0.35	0.44
Cl (L/kg.s)	0.08	0.16	0.11	0.09	0.09	0.13

Tablo 4.19. Karprofenin 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik Parametreler	Hayvan Numaraları					
	7	8	9	10	11	12
λ_z (1/s)	0.15	0.13	0.16	0.16	0.15	0.16
$T_{1/2\lambda_z}$ (s)	4.47	5.19	4.11	4.17	4.55	4.50
C_0 (µg/ml)	68.20	71.46	52.24	64.95	72.13	65.79
EAA_{son} (µg.s/ml)	229.26	313.17	214.05	239.49	225.01	244.20
$EAA_{0-\infty}$ (µg.s/ml)	230.81	317.29	217.43	240.51	226.78	246.57
$EMAA_{son}$ (µg.s ² /ml)	1051.99	1960.92	919.38	1094.15	1219.21	1249.13
$EMAA_{0-\infty}$ (µg.s ² /ml)	1111.61	2123.69	1020.63	1133.03	1287.68	1335.33
OKS_{son} (s)	4.58	6.26	4.29	4.56	5.41	5.02
$OKS_{0-\infty}$ (s)	4.81	6.69	4.69	4.71	5.67	5.31
Vd_{ss} (L/kg)	0.12	0.12	0.12	0.11	0.15	0.13
V_z (L/kg)	0.16	0.14	0.16	0.15	0.17	0.16
Cl (L/kg.s)	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02

Tablo 4.20. Karprofenin 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik Parametreler	Hayvan Numaraları					
	7	8	9	10	11	12
λ_z (1/s)	0.47	0.26	0.19	0.26	0.35	0.31
$T_{1/2\lambda_z}$ (s)	1.45	2.57	3.55	2.59	1.94	2.42
C_0 (µg/ml)	68.69	66.57	46.14	69.31	73.11	64.77
EAA_{son} (µg.s/ml)	74.01	101.43	65.33	61.73	62.67	73.04
$EAA_{0-\infty}$ (µg.s/ml)	74.51	101.69	65.48	61.99	63.23	73.39
$EMAA_{son}$ (µg.s ² /ml)	111.63	227.46	115.71	87.87	95.48	127.64
$EMAA_{0-\infty}$ (µg.s ² /ml)	118.72	234.68	120.19	93.04	103.77	134.09
OKS_{son} (s)	1.50	2.24	1.77	1.42	1.52	1.69
$OKS_{0-\infty}$ (s)	1.59	2.30	1.83	1.50	1.64	1.78
Vd_{ss} (L/kg)	0.12	0.13	0.16	0.14	0.15	0.15
V_z (L/kg)	0.16	0.21	0.46	0.36	0.26	0.30
Cl (L/kg.s)	0.08	0.05	0.09	0.09	0.09	0.08

Tablo 4.21. Karprofen ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların ortalama kinetik parametreleri.

Kinetik Parametreler	R (-) Enantiyomer	R (-) Enantiyomer+İLE
λ_z (1/s)	0.17±0.05	0.16±0.01
$T_{1/2\lambda_z}$ (s)	4.23±0.93	4.50±0.39
C_0 (µg/ml)	55.66±6.38	65.80±7.24*
EAA_{son} (µg.s/ml)	220.04±67.66	244.20±35.44
$EAA_{0-\infty}$ (µg.s/ml)	223.62±69.57	246.57±36.13
$EMAA_{son}$ (µg.s ² /ml)	1234.77±583.08	1249.13±368.56
$EMAA_{0-\infty}$ (µg.s ² /ml)	1357.30±654.98	1335.33±403.43
OKS_{son} (s)	5.25±1.19	5.03±0.72
$OKS_{0-\infty}$ (s)	5.65±1.37	5.32±0.78
Vd_{ss} (L/kg)	0.16±0.02	0.13±0.01*
V_z (L/kg)	0.17±0.02	0.16±0.01
Cl (L/kg.s)	0.03±0.01	0.02±0.00

*İstatistiksel olarak R (-) enantiyomerden farklı (P<0.05).

Tablo 4.22. Karprofen ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların ortalama kinetik parametreleri.

Kinetik Parametreler	S (+) Enantiyomer	S (+) Enantiyomer+İLE
λ_z (1/s)	0.33±0.10	0.31±0.10
$T_{1/2\lambda_z}$ (s)	2.28±0.53	2.42±0.71
C_0 (µg/ml)	53.32±7.13	64.77±9.55*
EAA_{son} (µg.s/ml)	56.00±13.16	73.04±14.85
$EAA_{0-\infty}$ (µg.s/ml)	56.36±13.22	73.39±14.82
$EMAA_{son}$ (µg.s ² /ml)	96.75±35.71	127.64±50.95
$EMAA_{0-\infty}$ (µg.s ² /ml)	103.37±38.43	134.09±51.29
OKS_{son} (s)	1.66±0.34	1.69±0.30
$OKS_{0-\infty}$ (s)	1.76±0.37	1.78±0.29
Vd_{ss} (L/kg)	0.19±0.03	0.15±0.01*
V_z (L/kg)	0.35±0.06	0.30±0.11
Cl (L/kg.s)	0.11±0.03	0.08±0.01

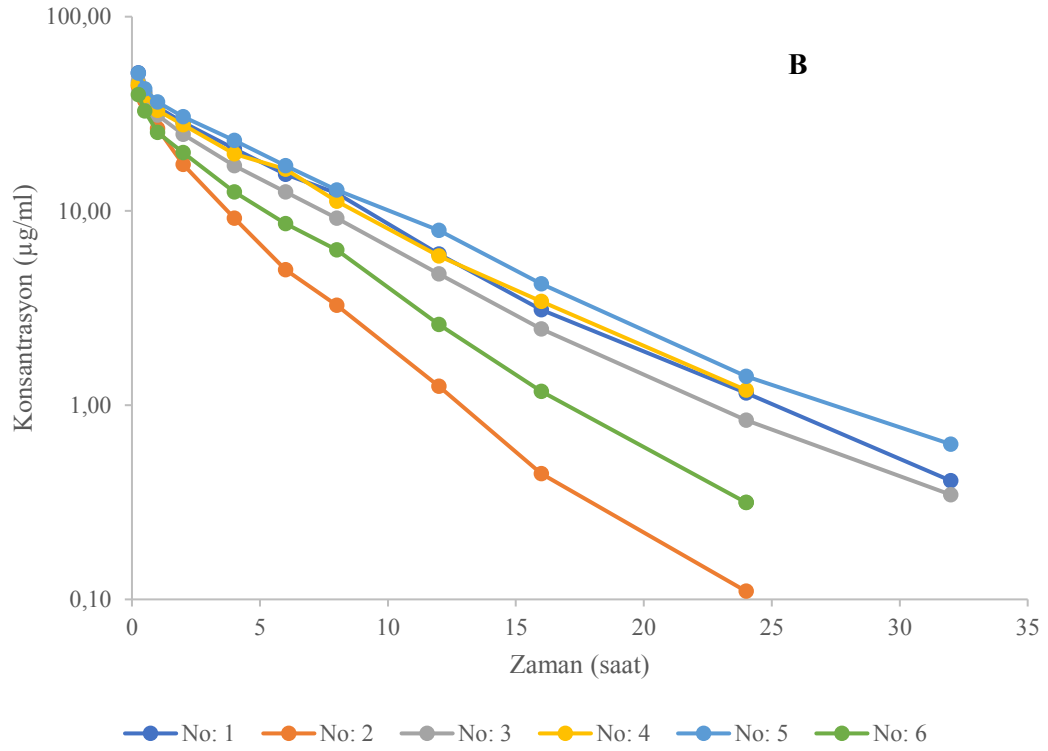
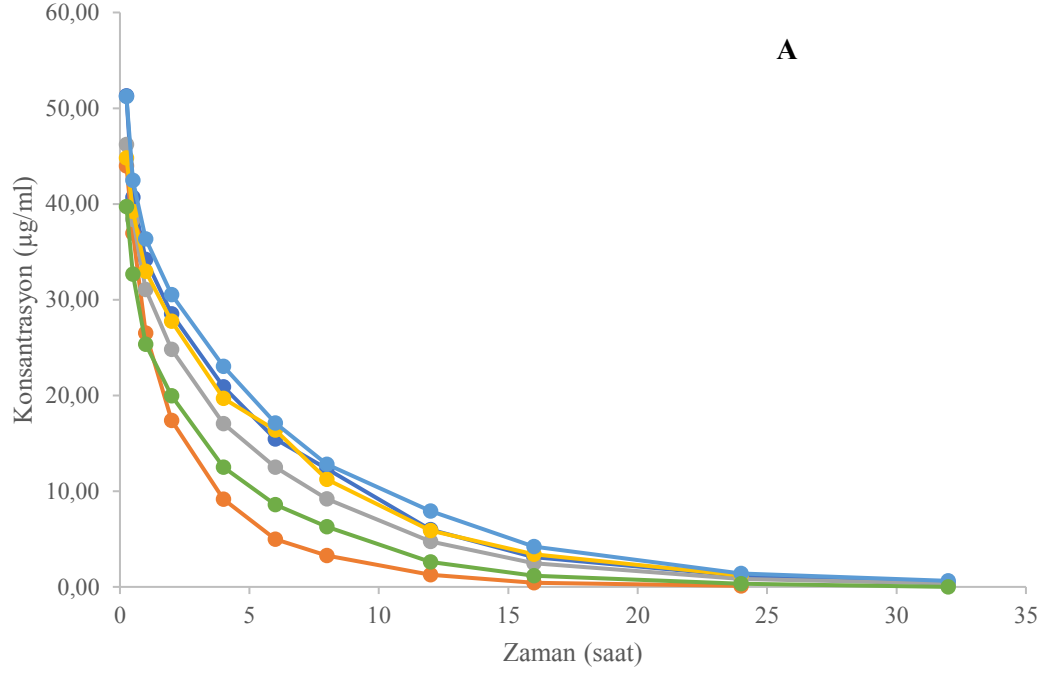
*İstatistiksel olarak S (+) enantiyomerden farklı (P<0.05).

Tablo 4.23. Karprofen ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben R (-) ve S (+) enantiyomerler için hayvanların ortalama kinetik parametreleri.

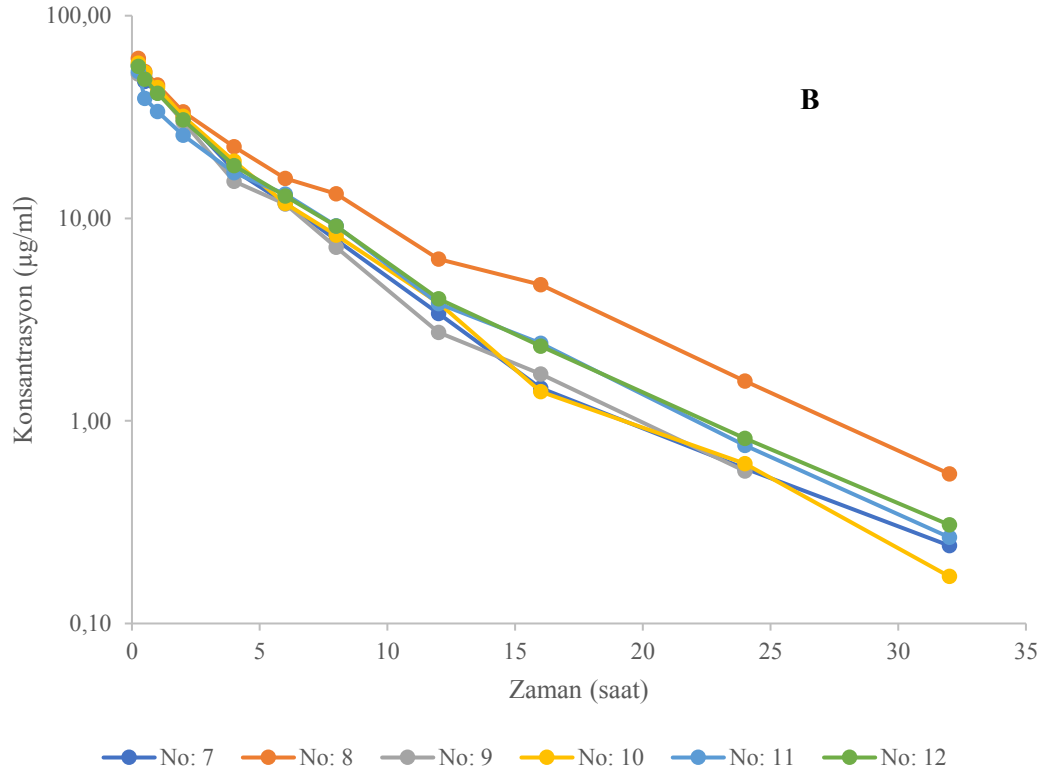
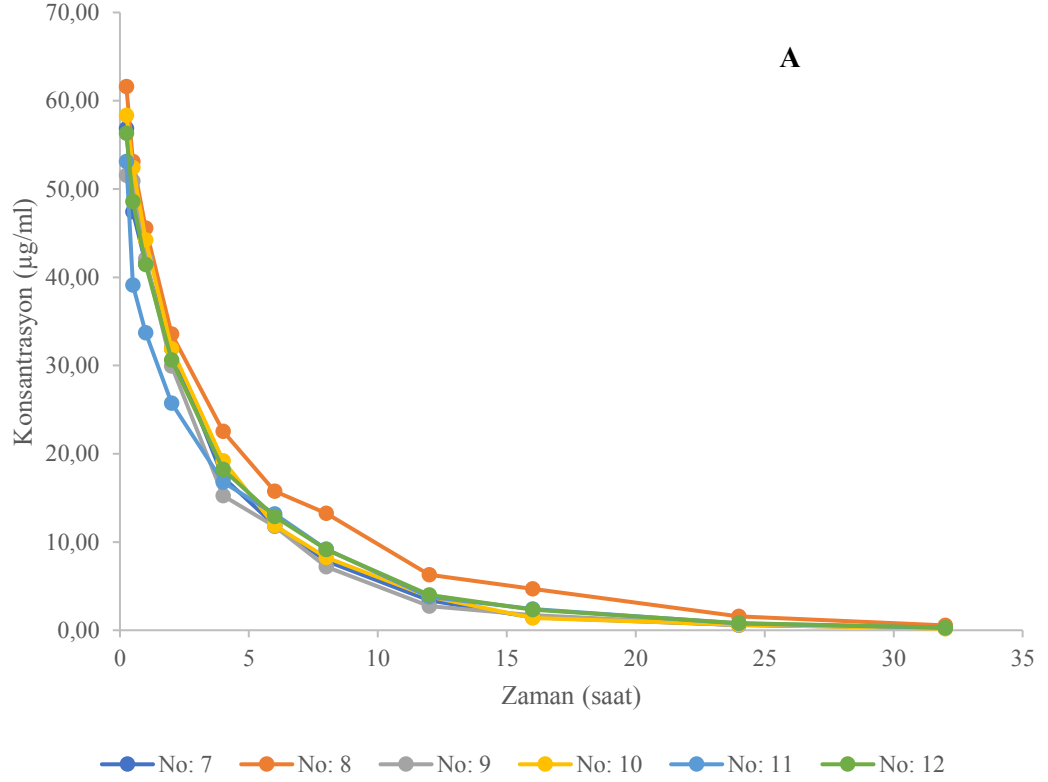
Kinetik Parametreler	R (-) Enantiyomer	S (+) Enantiyomer	R (-) Enantiyomer+İLE	S (+) Enantiyomer+İLE
λ_z (1/s)	0.17±0.05	0.33±0.10	0.16±0.01	0.31±0.10
$T_{1/2\lambda_z}$ (s)	4.23±0.93*	2.28±0.53	4.50±0.39**	2.42±0.71
C_0 (µg/ml)	55.66±6.38	53.32±7.13	65.80±7.24	64.77±9.55
EAA_{son}	220.04±67.66*	56.00±13.16	244.20±35.44**	73.04±14.85
$EAA_{0-\infty}$	223.62±69.57*	56.36±13.22	246.57±36.13**	73.39±14.82
$EMAA_{son}$	1234.77±583.08*	96.75±35.71	1249.13±368.56**	127.64±50.95
$EMAA_{0-\infty}$	1357.30±654.98*	103.37±38.43	1335.33±403.43**	134.09±51.29
OKS_{son} (s)	5.25±1.19*	1.66±0.34	5.03±0.72**	1.69±0.30
$OKS_{0-\infty}$ (s)	5.65±1.37*	1.76±0.37	5.32±0.78**	1.78±0.29
Vd_{ss} (L/kg)	0.16±0.02*	0.19±0.03	0.13±0.01**	0.15±0.01
Vz (L/kg)	0.17±0.02*	0.35±0.06	0.16±0.01**	0.30±0.11
Cl (L/kg.s)	0.03±0.01*	0.11±0.03	0.02±0.00**	0.08±0.01

*İstatistiksel olarak S (+) enantiyomerden farklı (P<0.05).

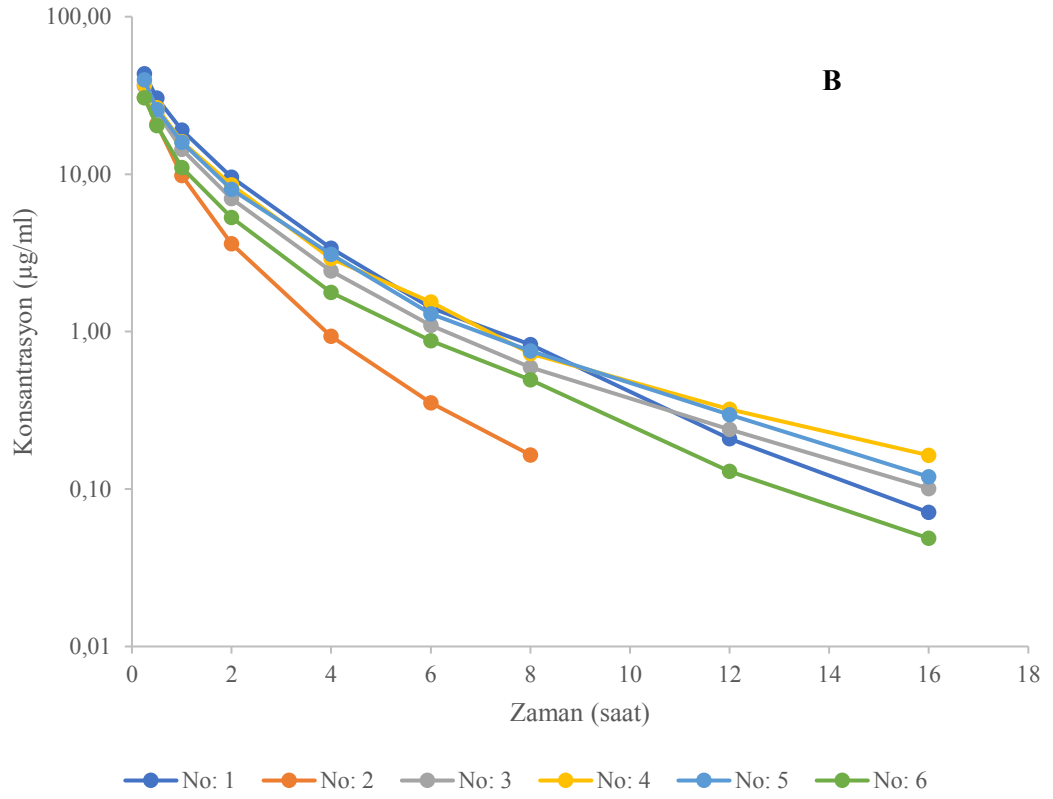
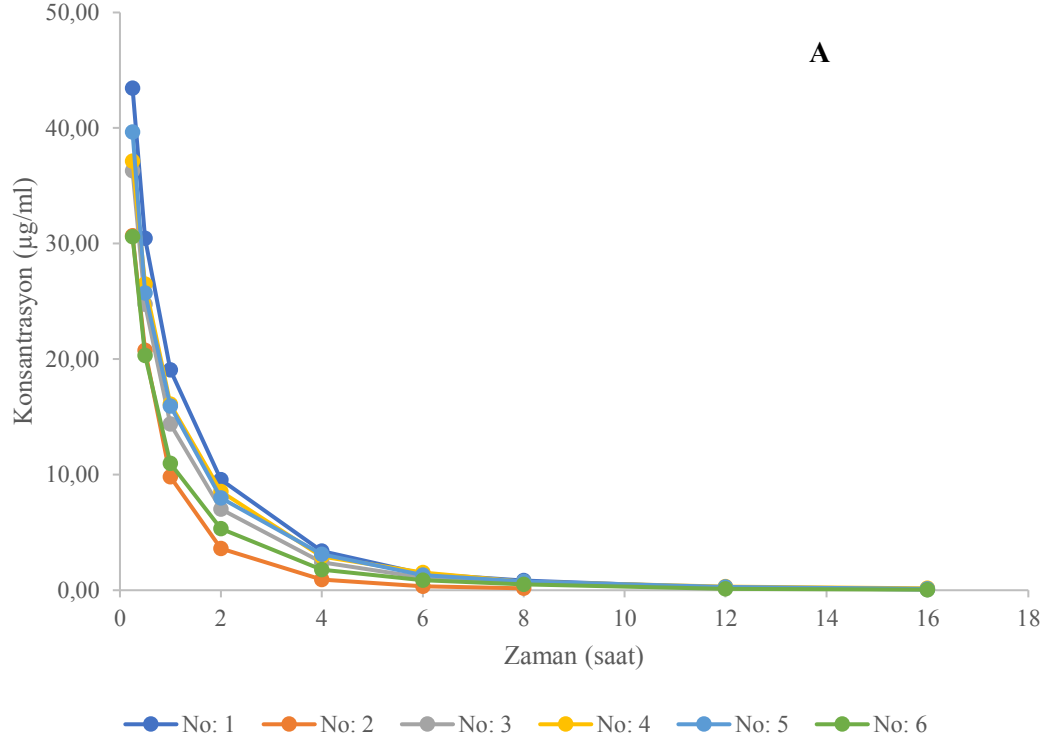
**İstatistiksel olarak S (+) enantiyomer+İLE'den farklı (P<0.05).



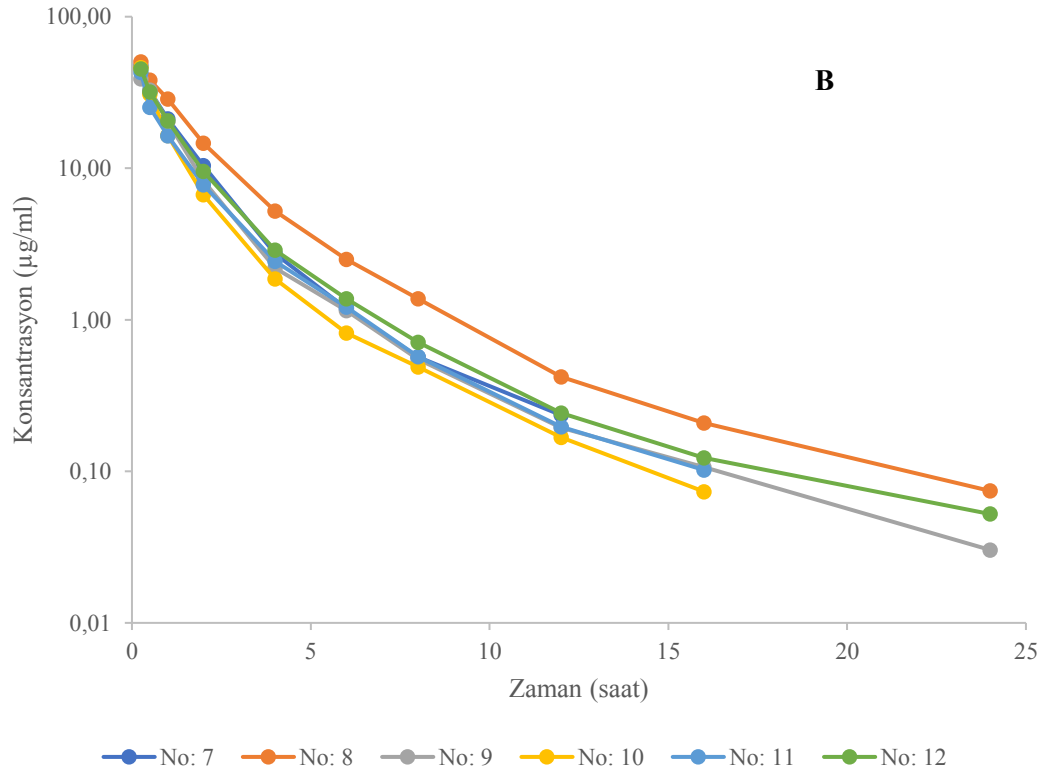
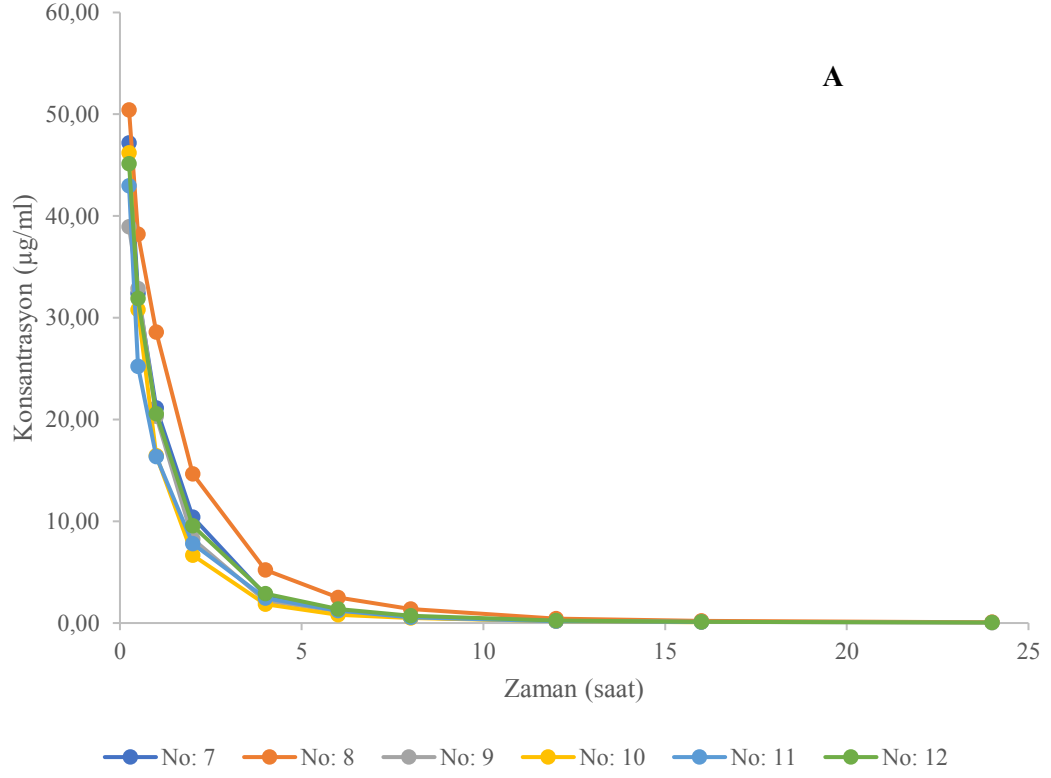
Şekil 4.21. Karpfenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların bireysel doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.



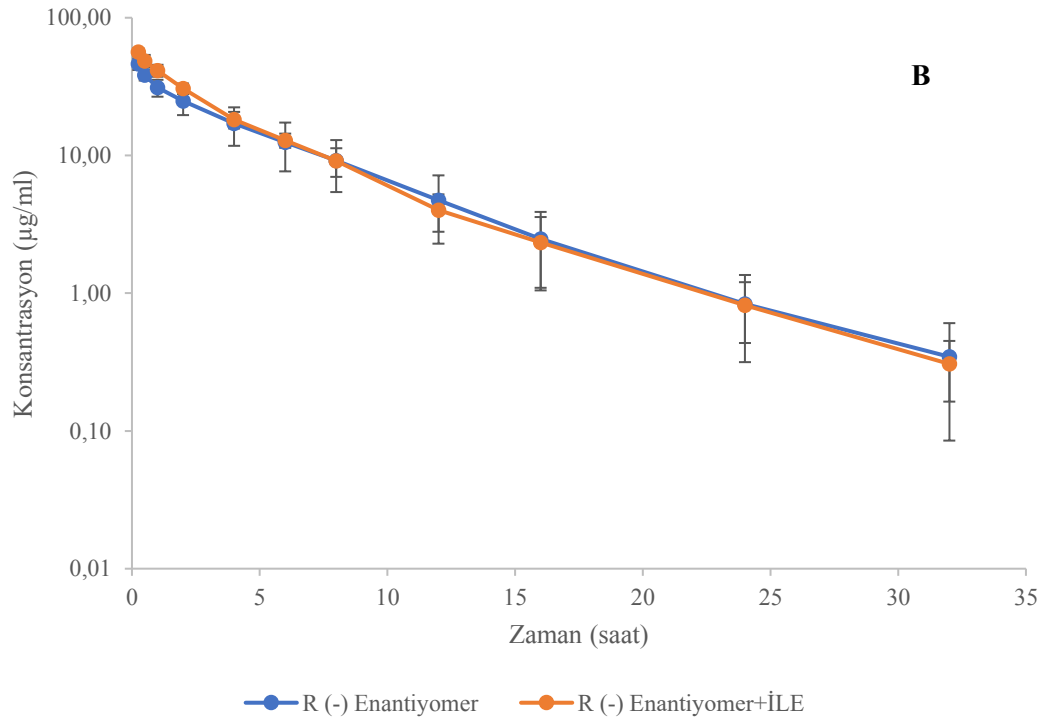
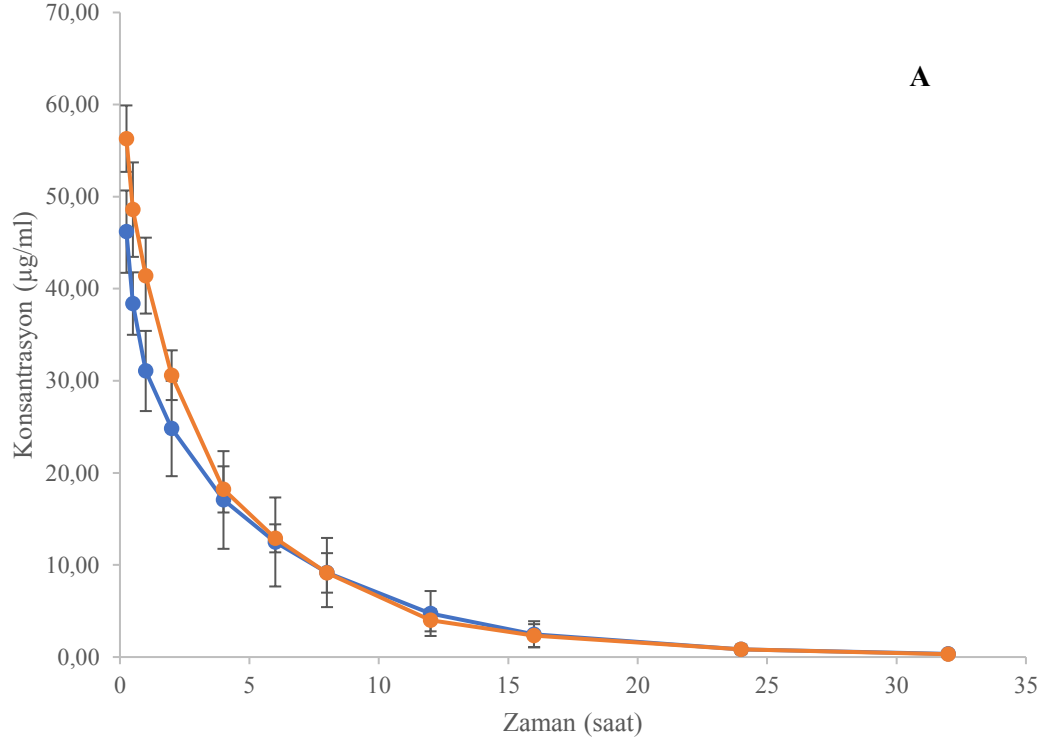
Şekil 4.22. Karprofen 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların bireysel doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.



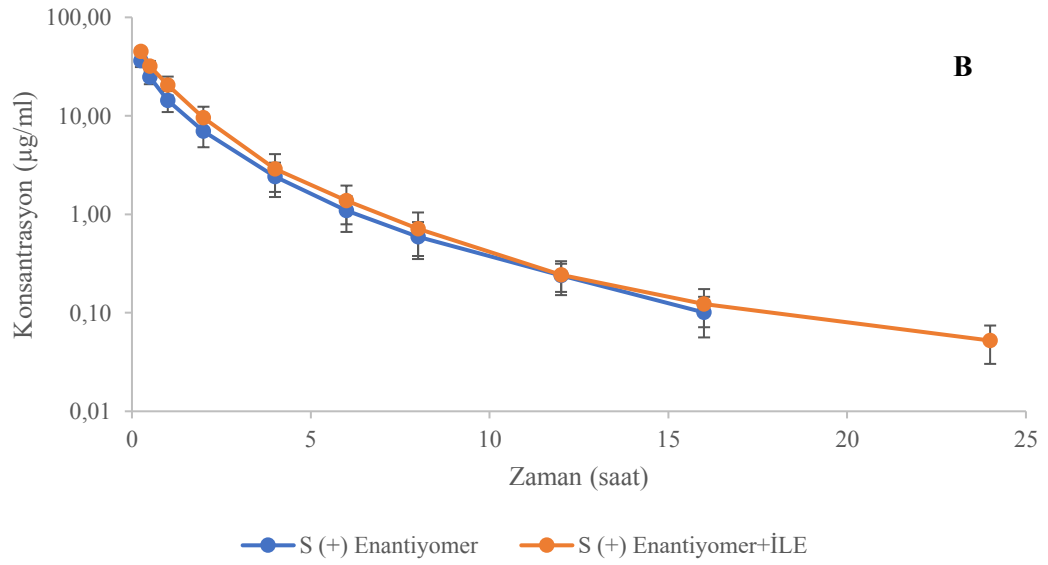
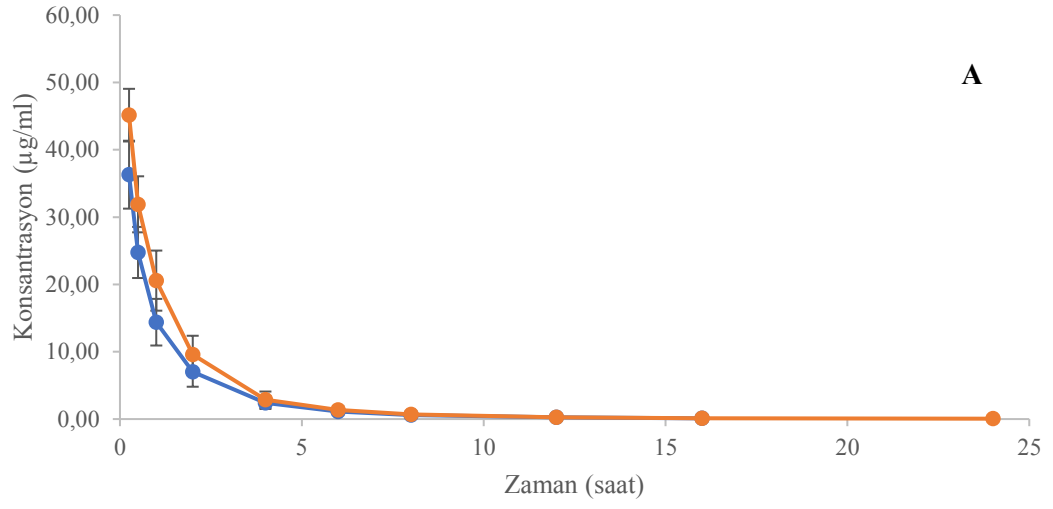
Şekil 4.23. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların bireysel doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.



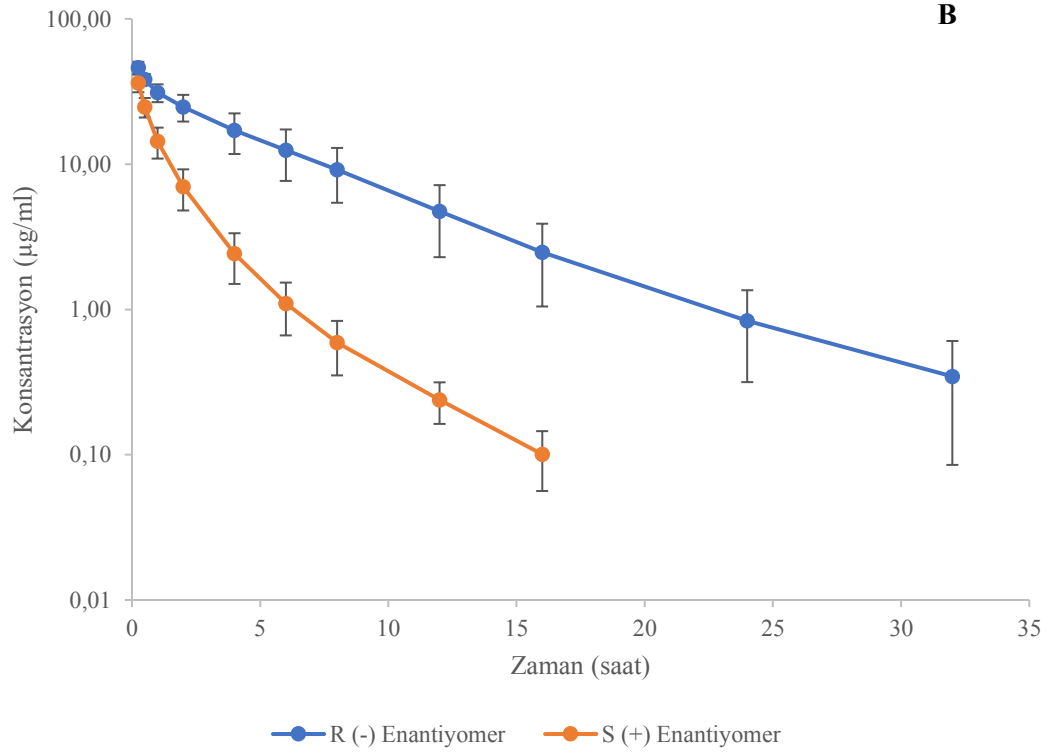
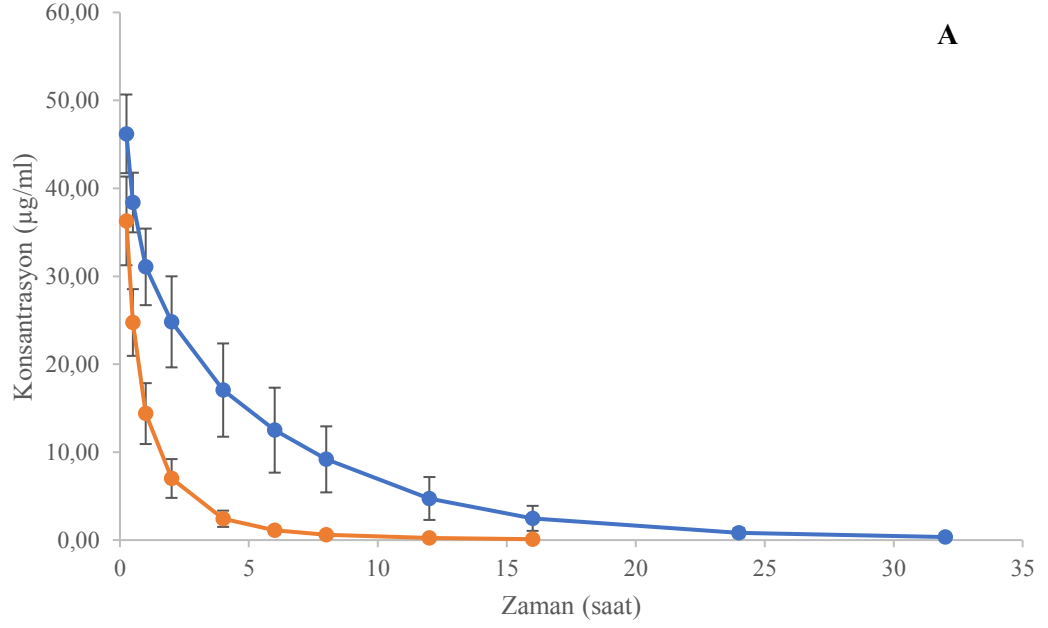
Şekil 4.24. Karprofen 12 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların bireysel doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.



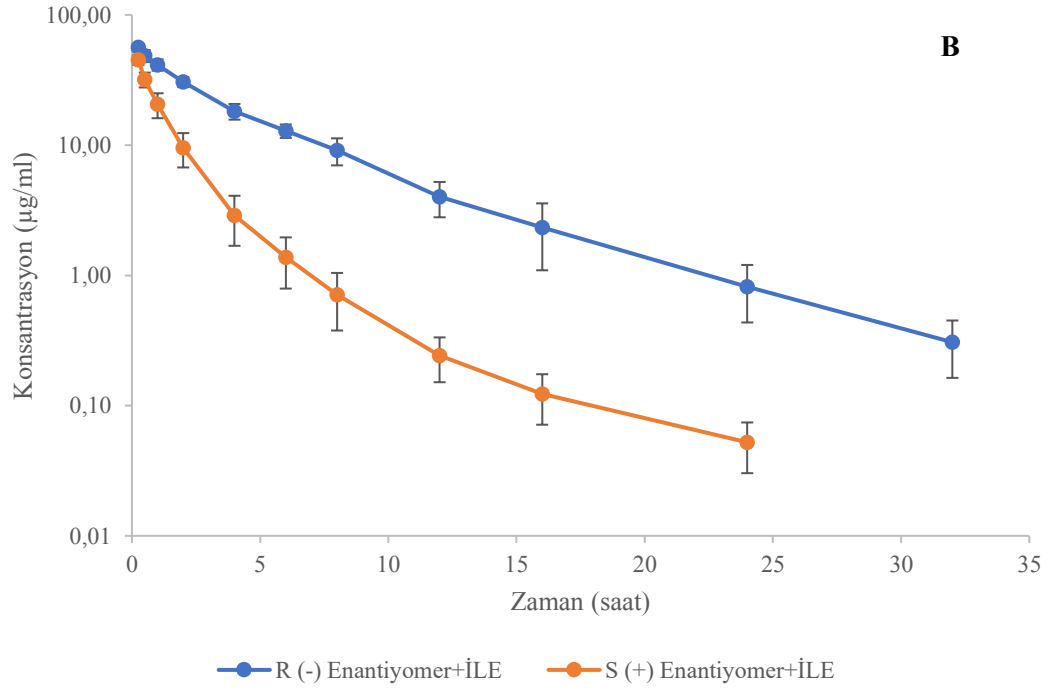
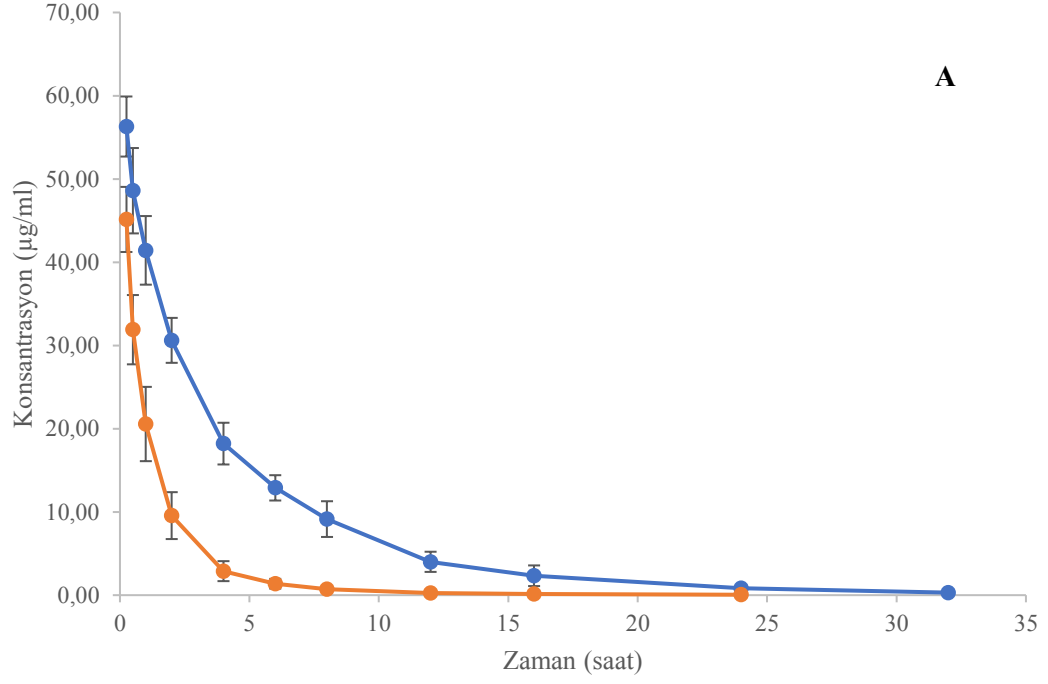
Şekil 4.25. Karprofen ve İLE'nin damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben R (-) enantiyomeri için hayvanların ortalama doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.



Şekil 4.26. Karprofen ve İLE'nin damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben S (+) enantiyomeri için hayvanların ortalama doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.



Şekil 4.27. Karprofenin 12 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben R (-) ve S (+) enantiyomer için hayvanların doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.



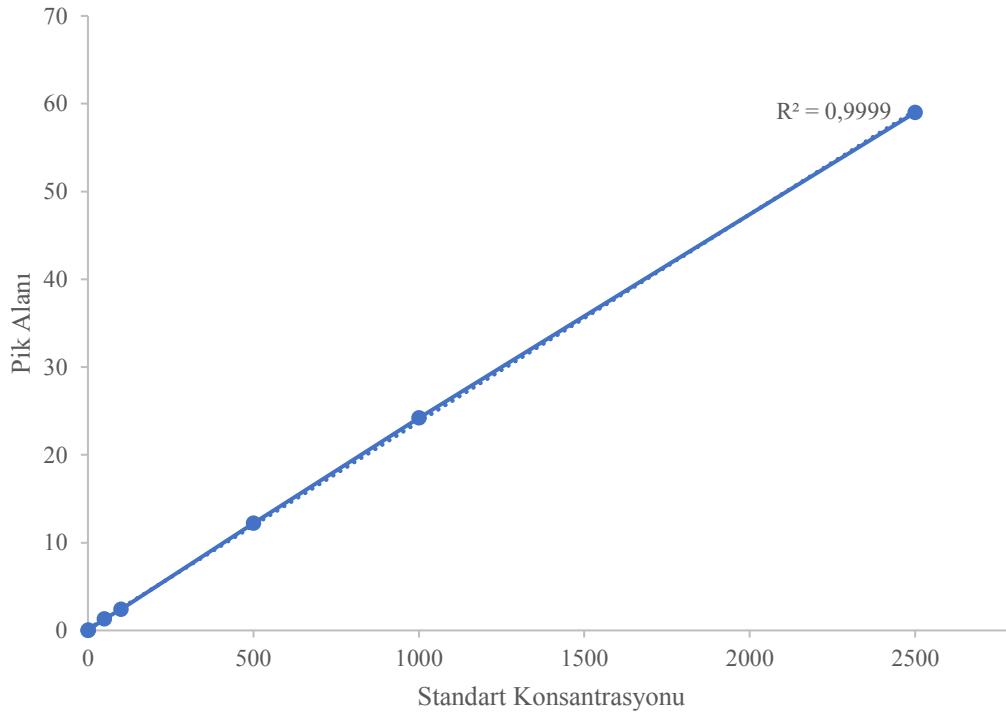
Şekil 4.28. Karprofen ve İLE'nin damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben R (-) ve S (+) enantiyomer için hayvanların ortalama doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.

4.3. İvermektin Analizi

İvermektin ve eş zamanlı İLE uygulaması sonrası tavşanlarda klinik olarak herhangi bir yan etki gözlemlenmedi. İvermektin uygulamasını takiben ilaç plazmada 0.01 ve 8. gün arasında, eş zamanlı İLE uygulamasını takiben 0.01 ve 10. günler arasında tespit edildi.

İvermektin analiz sonucunda elde edilen gün içi ve günler arası varyasyon katsayıları sırasıyla Tablo 4.24 ve 4.25'te gösterildi. Ortalama ekstraksiyon geri alımı 93.96 ± 3.47 olarak hesaplandı.

İvermektin için standart kalibrasyon eğrisi Şekil 4.29'da, HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar da Şekil 4.30-4.37'de gösterildi. İvermektin pikinin 7.7 dakikada çıktığı, internal standart olarak kullanılan doramektin pikinin ise 6.4 dakikada çıktığı tespit edildi.



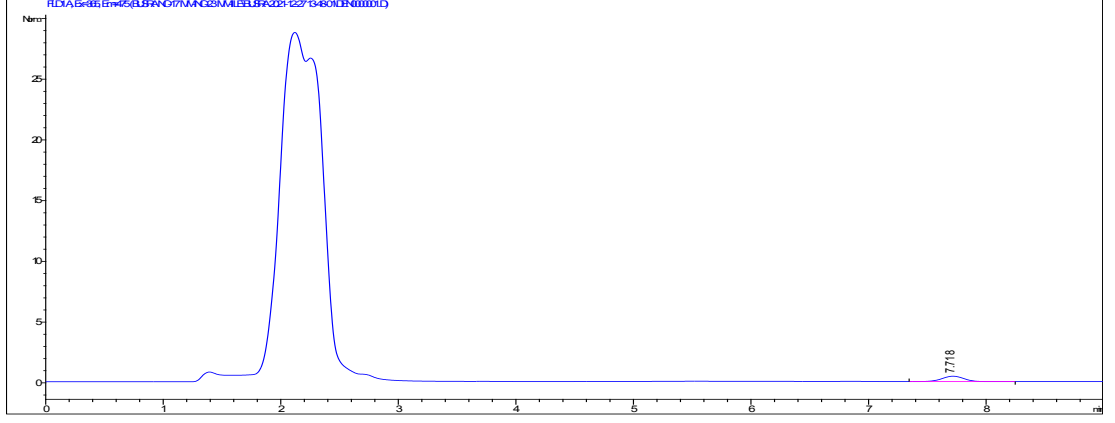
Şekil 4.29. İvermektin analizi için standart kalibrasyon eğrisi.

Tablo 4.24. İvermektinin plazmadan ekstraksiyonunu takiben gün içi varyasyonları.

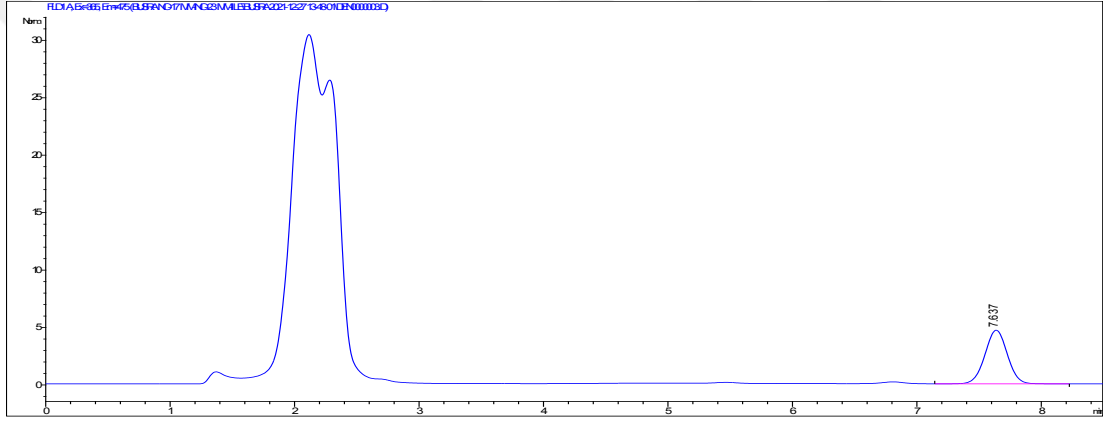
	İlave Yoğunluk (ng/ml)	Geri Alım (%)
S1	0	0
S2	5	103.28
S3	5	102.87
S4	5	100.81
S5	5	98.76
S6	10	96.70
S7	10	92.58
S8	10	100.81
S9	10	102.87
S10	25	102.87
S11	25	106.99
S12	25	104.52
S13	25	106.99
S14	50	94.64
S15	50	102.87
S16	50	98.76
S17	50	98.76
S18	100	86.41
S19	100	86.41
S20	100	89.50
S21	100	92.99
S22	250	95.10
S23	250	90.66
S24	250	91.55
S25	250	94.21
S26	500	89.77
S27	500	92.88
S28	500	100.88
S29	500	95.99
S30	1000	91.35
S31	1000	89.62
S32	1000	102.71
S33	1000	91.35
Ortalama		96.77
Standart Sapma		5.98
Varyasyon Katsayısı		6.18

Tablo 4.25. İvermektinin plazmadan ekstraksiyonunu takiben günler arası varyasyonları.

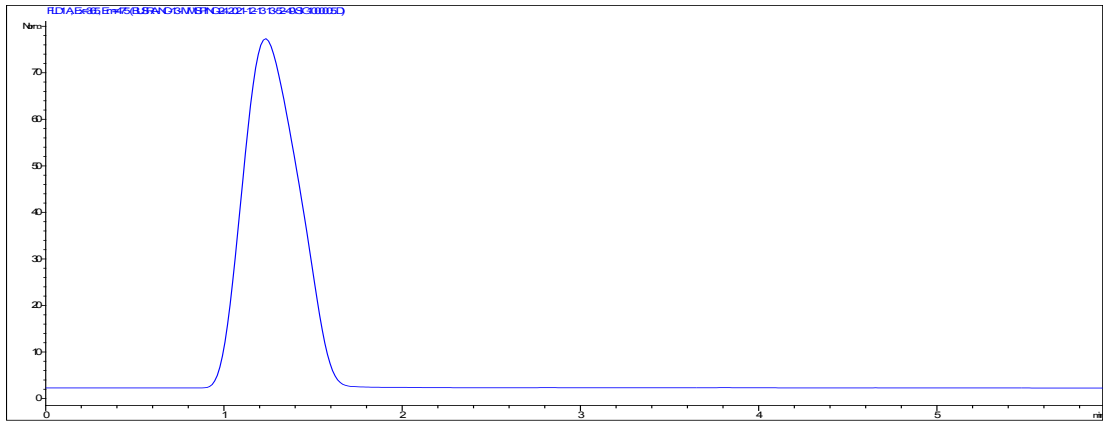
	İlave Yoğunluk (ng/ml)	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün
S1	0	0	0	0	0
S2	2.5	92.69	86.17	86.92	85.43
S3	5	86.53	95.01	93.22	94.59
S4	10	79.16	91.08	102.10	97.96
S5	25	95.82	91.08	94.05	94.59
S6	50	91.66	92.10	102.77	95.39
S7	100	83.32	88.55	101.32	100.32
S8	250	84.99	100.19	97.62	105.25
S9	500	85.41	94.12	97.84	100.65
S10	1000	86.80	87.99	91.99	101.23
S11	2500	92.75	98.14	89.79	89.52
Ortalama		87.91	92.44	95.76	96.493
Standart Sapma		5.14	4.47	5.43	5.89
Varyasyon Katsayısı		5.85	4.83	5.67	6.10



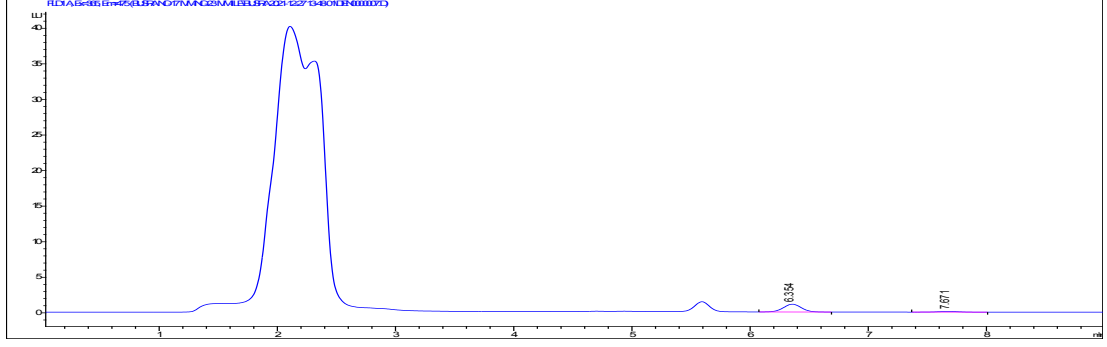
Şekil 4.30. Yoğunluğu 50 ng/ml olan ivermektin analitik standardının HPLC analizinden elde edilen kromatogram.



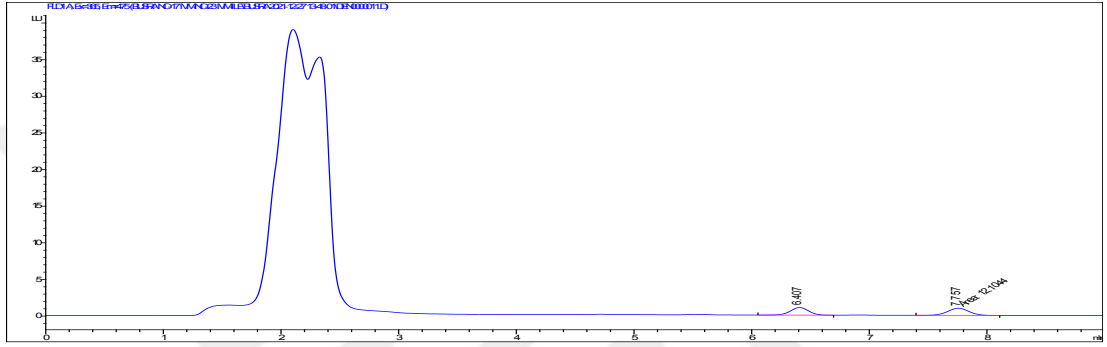
Şekil 4.31. Yoğunluğu 500 ng/ml olan ivermektin analitik standardının standardın HPLC analizinden elde edilen kromatogram.



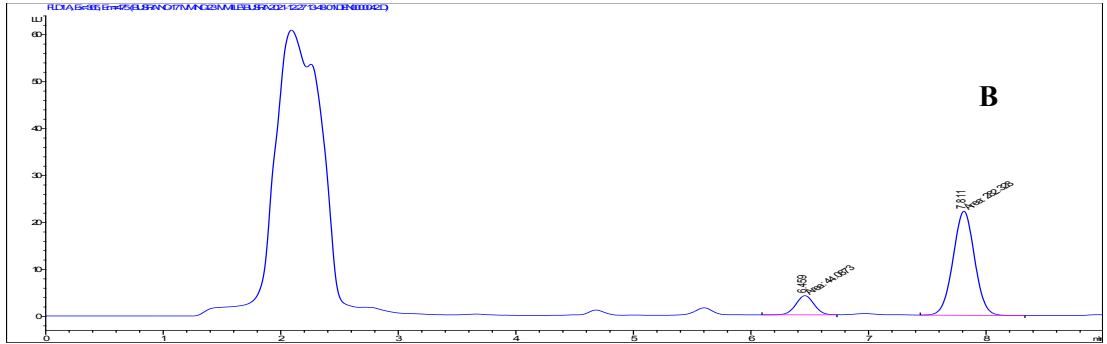
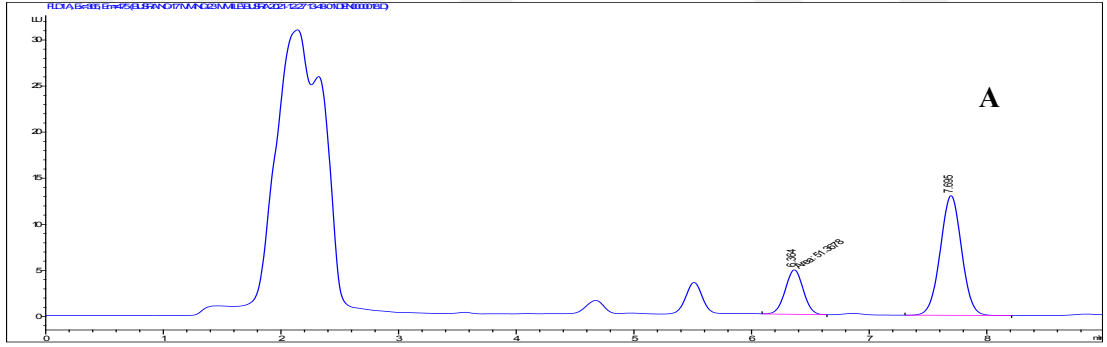
Şekil 4.32. Boş plazmanın HPLC analizinden elde edilen kromatogram.



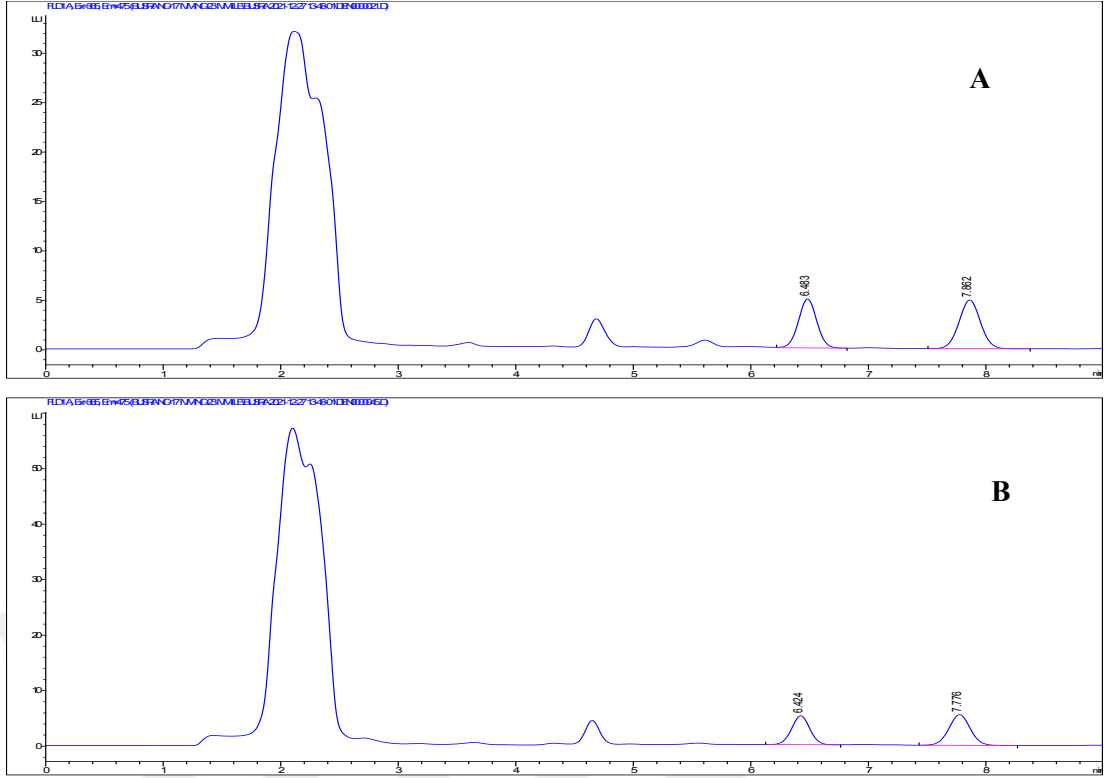
Şekil 4.33. Plazma yoğunluğu 5 ng/ml olacak şekilde hazırlanan ivermektin örneklerinin HPLC analizinden elde edilen kromatogram.



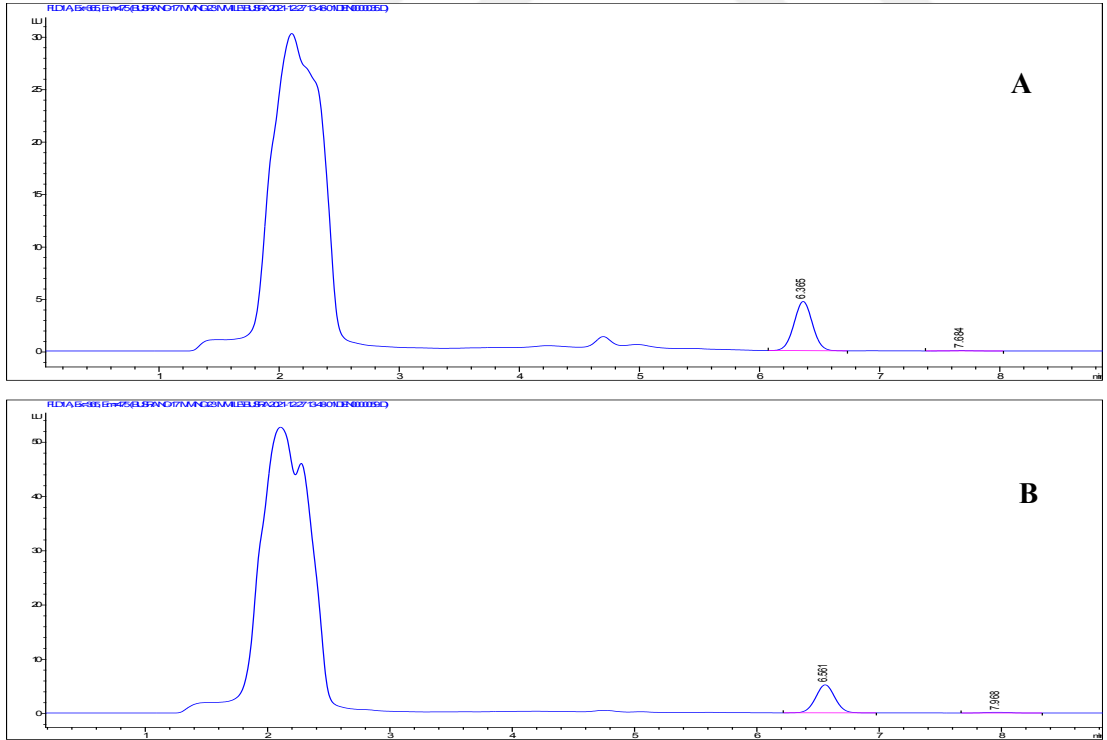
Şekil 4.34. Plazma yoğunluğu 50 ng/ml olacak şekilde hazırlanan ivermektin örneklerinin HPLC analizinden elde edilen kromatogram.



Şekil 4.35. İvermektin 0.6 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 15. dakikada alınan örneklerin HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar.



Şekil 4.36. İvermektin 0.6 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 2. saat alınan örneklerin HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar.



Şekil 4.37. İvermektin 0.6 mg/kg dozda damar içi (A) ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben (B) 6. gün alınan örneklerin HPLC analizinden elde edilen kromatogramlar.

4.3.1. Kinetik Parametreler

Analizler sonucunda ivermektinin hayvanlarda plazma konsantrasyonları Tablo 4.26-4.28’de, kinetik parametreleri Tablo 4.29-4.35’te, plazma konsantrasyon zaman eğrileri ise Şekil 4.38-4.40’da gösterildi.

Uygulamayı takiben ivermektin 0.01 ve 8. gün arasında, eş zamanlı İLE uygulamasını takiben 0.01 ve 10. günler arasında tespit edildi. Tavşanlara ivermektin uygulamasını takiben $T_{1/2\lambda_z}$, $EAA_{0-\infty}$, Cl , V_{dss} ve $OKS_{0-\infty}$, sırasıyla 1.43 ± 0.24 gün, 206.45 ± 76.71 ng.g/ml, 0.003 ± 0.001 ml/kg.g, 0.005 ± 0.002 ml/kg ve 1.40 ± 0.32 gün olarak belirlenirken, İLE ile eş zamanlı uygulamasını takiben $T_{1/2\lambda_z}$, $EAA_{0-\infty}$, Cl , V_{dss} ve $OKS_{0-\infty}$, sırasıyla 1.49 ± 0.22 gün, 360.84 ± 47.81 ng.g/ml, 0.002 ± 0.000 ml/kg.g, 0.003 ± 0.001 ml/kg, 1.59 ± 0.19 gün olarak tespit edildi. İLE uygulamasını takiben C_0 , $EAA_{0-\infty}$, $EMAA_{0-\infty}$, EAA_{son} , EAA_{0-10} , $EMAA_{son}$, OKS_{son} değerlerinde anlamlı bir artış ve V_z , Cl , V_{dss} değerlerinde anlamlı bir azalma tespit edildi (Tablo 4.31 ve 4.35) ($P < 0.05$). İLE uygulamasını takiben üç bölmeli modele göre hesaplanan K_{12} ve Cl_{D1-2} değerlerinde anlamlı bir azalma ve $T_{1/2\alpha}$ değerinde anlamlı artış tespit edildi (Tablo 4.34) ($P < 0.05$). Diğer parametreler de ise bir fark tespit edilmedi ($P > 0.05$).

Tablo 4.26. İvermektinin 0.6 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel plazma konsantrasyonları.

Zaman (gün)	Hayvan Numaraları					
	13	14	15	16	17	18
0.010	697.31	917.05	724.07	964.26	756.03	873.82
0.021	351.24	601.74	568.26	728.49	549.63	362.97
0.041	309.92	438.07	375.79	390.73	389.61	116.51
0.083	235.59	291.24	284.13	282.56	290.35	57.36
0.166	163.76	190.15	192.48	172.19	173.93	36.75
0.25	120.67	154.04	146.65	136.87	133.12	30.92
0.33	97.68	134.79	128.32	114.79	106.68	19.27
0.50	66.08	101.09	87.07	75.06	81.63	14.34
0.66	54.59	77.02	74.61	61.81	58.91	13.00
1	45.97	67.39	55.96	38.85	48.70	12.10
1.33	31.60	48.14	49.43	33.55	34.79	7.17
2	21.55	38.51	37.31	25.61	21.80	6.27
3	13.50	26.48	20.52	14.13	9.28	3.67
4	10.92	16.85	12.12	8.83	5.57	2.24
5	7.76	11.31	7.46	6.62	3.01	1.52
6	5.17	7.22	4.66	4.86	1.48	0.90
7	3.45	4.33	3.08	2.91	0.00	0.00
8	2.30	2.89	1.87	1.90	0.00	0.00
10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Tablo 4.27. İvermektinin 0.6 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel plazma konsantrasyonları.

Zaman (gün)	Hayvan Numaraları					
	19	20	21	22	23	24
0.010	1587.19	1630.47	1741.80	1730.59	1479.59	1408.46
0.021	1213.87	1211.74	1332.71	1260.73	1071.58	1028.71
0.041	864.03	879.57	788.66	735.04	605.29	432.63
0.083	417.93	451.48	299.44	374.50	358.69	432.63
0.166	220.70	255.86	177.13	218.65	143.48	206.70
0.25	187.83	182.46	143.39	167.48	134.51	139.40
0.33	145.57	149.71	118.09	125.61	115.23	91.33
0.50	126.79	123.98	88.57	97.69	86.98	76.91
0.66	119.74	102.93	80.13	86.06	76.22	61.05
1	103.68	93.57	84.35	79.09	67.25	52.88
1.33	67.62	79.54	84.35	69.78	60.53	38.46
2	54.10	58.00	50.61	59.08	44.84	33.65
3	24.79	38.24	29.52	35.82	25.56	24.52
4	13.52	24.74	20.24	18.61	17.93	14.90
5	7.89	12.82	10.54	12.10	11.21	10.09
6	4.51	9.00	7.17	7.91	7.62	7.21
7	2.25	5.62	4.64	5.58	5.38	4.81
8	1.35	3.37	2.95	3.26	4.26	3.36
10	0.00	1.12	1.10	1.40	1.79	1.44
15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Tablo 4.28. İvermektin ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben hayvanların ortalama plazma konsantrasyonları.

Zaman (gün)	İvermektin	İvermektin+İLE
0.010	822.09±110.86	1596.35±133.69*
0.021	527.05±145.74	1186.56±115.22*
0.041	336.77±115.52	717.54±171.38*
0.083	240.21±91.98	389.11±56.21*
0.166	154.88±98.91	203.75±38.92
0.25	120.38±45.30	159.18±23.16
0.33	100.25±41.95	124.26±21.48
0.50	70.88±30.09	100.15±20.65*
0.66	56.66±23.15	87.69±20.79*
1	44.83±18.74	80.14±18.24*
1.33	34.11±15.26	66.71±16.26*
2	25.17±11.89	50.05±9.57*
3	14.60±8.06	29.74±5.98*
4	9.42±5.13	18.33±4.00*
5	6.28±3.53	10.78±1.73*
6	4.05±2.40	7.24±1.49*
7	2.30±1.84	4.71±1.27*
8	1.49±1.21	3.09±0.96*
10	0.00±0.00	1.14±0.61*
15	0.00±0.00	0.00±0.00
20	0.00±0.00	0.00±0.00

*İstatistiksel olarak ivermektinden farklı (P<0.05).

Tablo 4.29. İvermektinin 0.6 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik Parametreler	Hayvan Numaraları					
	13	14	15	16	17	18
λ_z (1/g)	0.41	0.44	0.50	0.43	0.69	0.50
$T_{1/2\lambda_z}$ (g)	1.67	1.56	1.36	1.61	0.99	1.38
C_0 (ng/ml)	1366.56	1386.51	918.39	1269.60	1033.70	2069.06
EAA_{son} (ng.g/ml)	197.80	288.18	252.78	216.25	191.87	67.68
$EAA_{0-\infty}$ (ng.g/ml)	203.36	294.71	256.47	220.68	194.00	69.47
$EMAA_{son}$ (ng.g ² /ml)	287.75	445.55	353.59	276.49	177.14	56.07
$EMAA_{0-\infty}$ (ng.g ² /ml)	345.79	512.54	390.36	322.18	192.98	70.39
OKS_{son} (g)	1.45	1.54	1.39	1.27	0.92	0.82
$OKS_{0-\infty}$ (g)	1.70	1.73	1.52	1.46	0.99	1.01
Vd_{ss} (L/kg)	5.00	3.50	3.60	4.00	3.10	8.80
V_z (L/kg)	7.10	4.60	4.60	6.30	4.40	17.20
Cl (L/kg.g)	3.00	2.00	2.30	2.70	3.10	5.60

λ_z : Eliminasyon hız sabiti, $T_{1/2\lambda_z}$: Terminal eliminasyon yarılanma ömrü, C_0 : İlk damar içi enjeksiyonu takiben sıfır noktasında plazma ilaç konsantrasyonu, EAA_{son} : 0. dakikadan son örnekleme zamanına kadar olan eğrinin altında kalan alan, $EAA_{0-\infty}$: 0. dakikadan ∞ 'a kadar olan eğrinin altında kalan alan, $EMAA_{son}$: Konsantrasyon zaman profilinde 0. dakikadan son örnekleme zamanına kadar olan moment eğrisi altında kalan alan, $EMAA_{0-\infty}$: Konsantrasyon zaman profilinde 0. dakikadan ∞ 'a kadar olan moment eğrisi altında kalan alan, OKS_{son} : 0. dakikadan son örnekleme zamanına kadar olan ortalama kalış süresi, $OKS_{0-\infty}$: 0. dakikadan ∞ 'a kadar olan ortalama kalış süresi, Vd_{ss} : Kararlı durum dağılım hacmi, V_z : Terminal durum dağılım hacmi, Cl: Klirens.

Tablo 4.30. İvermektin 0.6 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik Parametreler	Hayvan Numaraları					
	19	20	21	22	23	24
λ_z (1/g)	0.61	0.48	0.47	0.45	0.41	0.39
$T_{1/2\lambda_z}$ (g)	1.12	1.43	1.45	1.52	1.69	1.76
C_0 (ng/ml)	2064.84	2181.64	2264.99	2361.40	2030.55	1916.99
EAA_{son} (ng.g/ml)	373.65	423.19	363.16	380.35	322.79	283.96
$EAA_{0-\infty}$ (ng.g/ml)	375.84	425.51	365.46	383.43	327.16	287.63
$EMAA_{son}$ (ng.g ² /ml)	438.52	653.46	552.74	593.63	530.17	446.00
$EMAA_{0-\infty}$ (ng.g ² /ml)	459.53	681.41	580.60	631.21	584.47	492.02
OKS_{son} (g)	1.17	1.54	1.52	1.56	1.64	1.57
$OKS_{0-\infty}$ (g)	1.22	1.60	1.58	1.64	1.78	1.71
Vd_{ss} (L/kg)	2.00	2.30	2.60	2.60	3.30	3.60
V_z (L/kg)	2.60	2.90	3.40	3.40	4.50	5.30
Cl (L/kg.g)	1.60	1.40	1.60	1.60	1.80	2.10

Tablo 4.31. İvermektin ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben hayvanların ortalama kinetik parametreleri.

Kinetik Parametreler	İvermektin	İvermektin+İLE
λ_z (1/g)	0.49±0.10	0.47±0.08
$T_{1/2\lambda_z}$ (g)	1.43±0.24	1.49±0.22
C_0 (ng/ml)	1340.63±402.72	2136.74±163.50*
EAA_{son} (ng.g/ml)	202.43±75.32	357.85±48.46*
$EAA_{0-\infty}$ (ng.g/ml)	206.45±76.71	360.84±47.81*
$EMAA_{son}$ (ng.g ² /ml)	266.10±135.98	535.75±83.70*
$EMAA_{0-\infty}$ (ng.g ² /ml)	305.71±154.85	571.54±83.36*
OKS_{son} (g)	1.23±0.29	1.50±0.16*
$OKS_{0-\infty}$ (g)	1.40±0.32	1.59±0.19
Vd_{ss} (L/kg)	4.67±2.13	2.73±0.61*
V_z (L/kg)	7.37±4.94	3.68±1.02*
Cl (L/kg.g)	3.12±1.29	1.68±0.24*

*İstatistiksel olarak ivermektinden farklı (P<0.05).

Tablo 4.32. İvermektinin 0.6 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben üç bölmeli modele göre hayvanların bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik Parametreler	Hayvan Numaraları					
	13	14	15	16	17	18
K_{12} (1/g)	33.54	57.74	22.76	24.04	36.32	26.82
$T_{1/2\alpha}$ (g)	0.002	0.006	0.014	0.014	0.008	0.007
$T_{1/2\beta}$ (g)	0.10	0.06	0.12	0.15	0.08	0.08
$T_{1/2\gamma}$ (g)	1.20	1.02	1.43	1.47	0.85	1.25
Cl_{D1-2} (L/kg.g)	10.42	18.40	13.61	10.17	18.03	7.12

K_{12} : Merkezden doku bölmesine aktarım hızı, $T_{1/2\alpha}$: Dağılım dönemindeki yarılanma ömrü, $T_{1/2\beta}$: Eliminasyon dönemindeki yarılanma ömrü, $T_{1/2\gamma}$: Terminal eliminasyon yarılanma ömrü, Cl_{D1-2} : Kompartmanlar arası klirens.

Tablo 4.33. İvermektin 0.6 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben üç bölmeli modele göre hayvanların bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik Parametreler	Hayvan Numaraları					
	19	20	21	22	23	24
K_{12} (1/g)	3.91	3.91	6.30	13.4	14.32	30.32
$T_{1/2\alpha}$ (g)	0.03	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01
$T_{1/2\beta}$ (g)	0.08	0.08	0.16	0.09	0.05	0.11
$T_{1/2\gamma}$ (g)	1.13	1.13	1.63	1.76	1.46	2.06
Cl_{D1-2} (L/kg.g)	1.19	1.19	1.61	3.31	3.92	7.77

Tablo 4.34. İvermektin ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben hayvanların üç bölmeli modele göre ortalama kinetik parametreleri.

Kinetik Parametreler	İvermektin	İvermektin+İLE
K ₁₂ (1/g)	69.07±13.00	12.04±10.06*
T _{1/2α} (g)	0.009±0.004	0.019±0.00*
T _{1/2β} (g)	0.10±0.03	0.09±0.03
T _{1/2γ} (g)	1.20±0.24	1.53±0.37
Cl _{D1-2} (L/kg.g)	12.96±4.56	3.16±2.53*

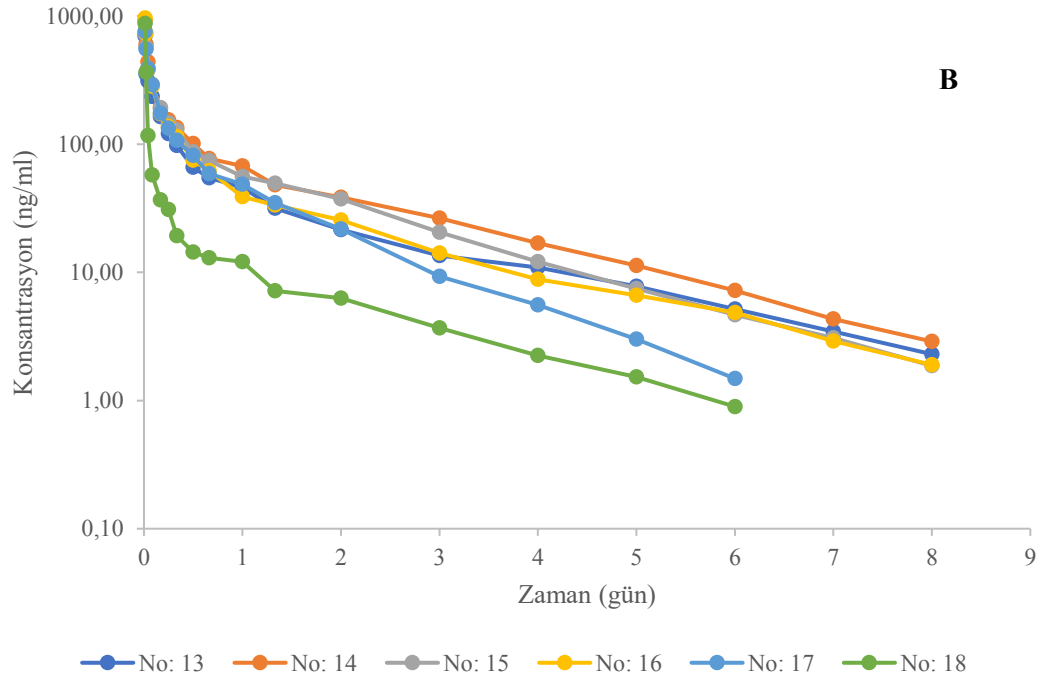
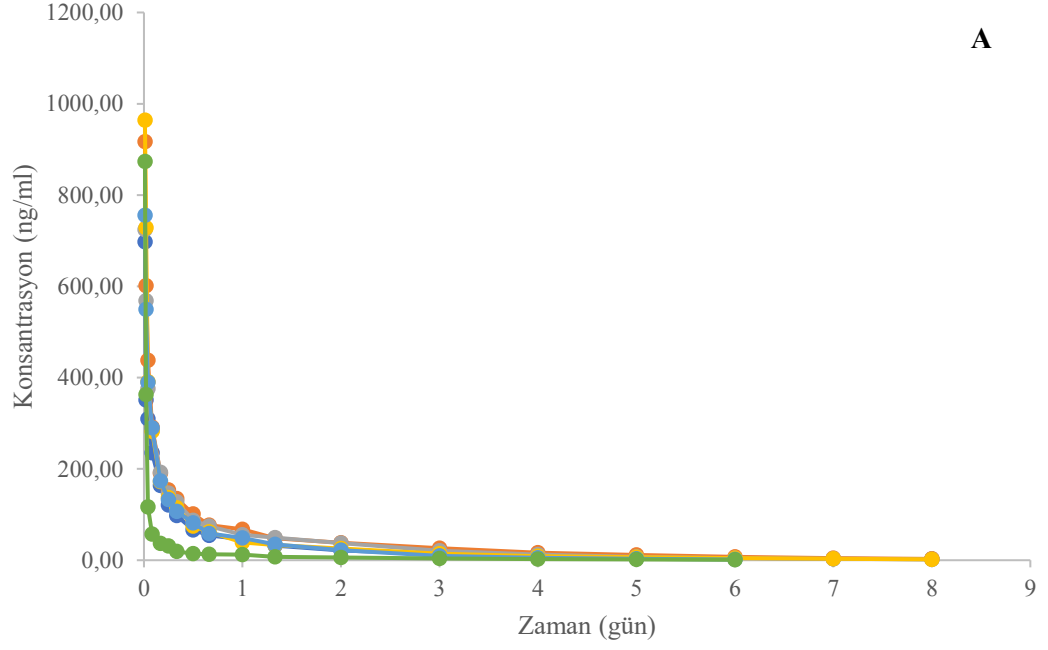
*İstatistiksel olarak ivermektinden farklı (P<0.05).

Tablo 4.35. İvermektin ve İLE'nin eş zamanlı uygulamasını takiben 10 gün için hesaplanan ortalama parsiyel eğri altı alan değerleri.

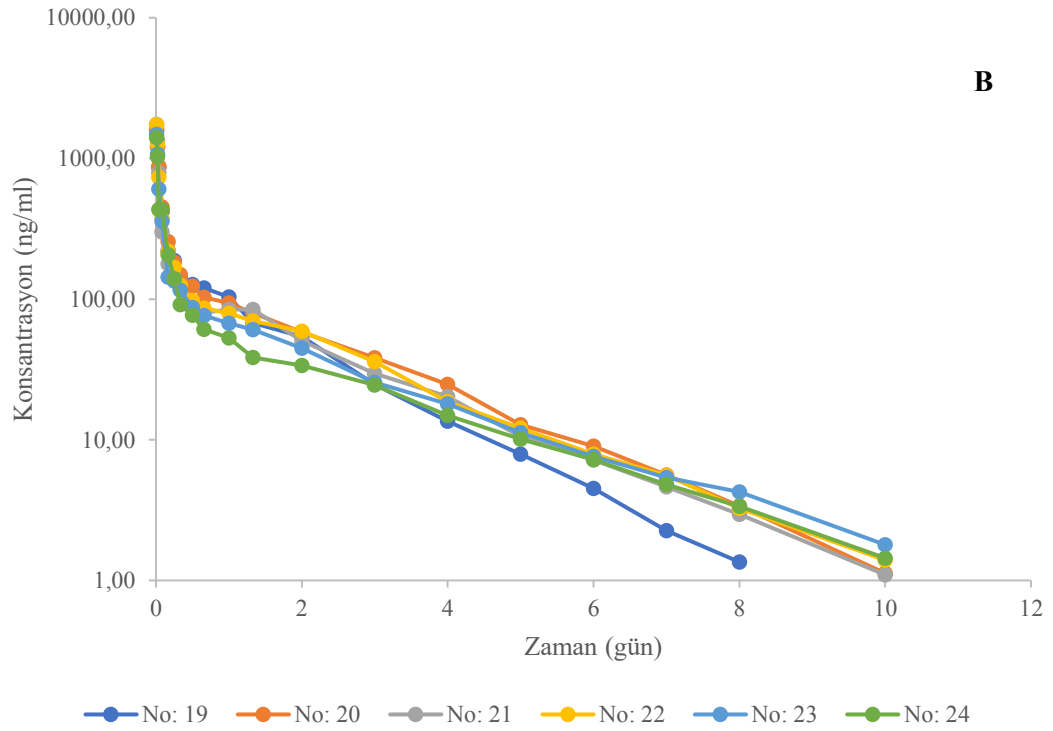
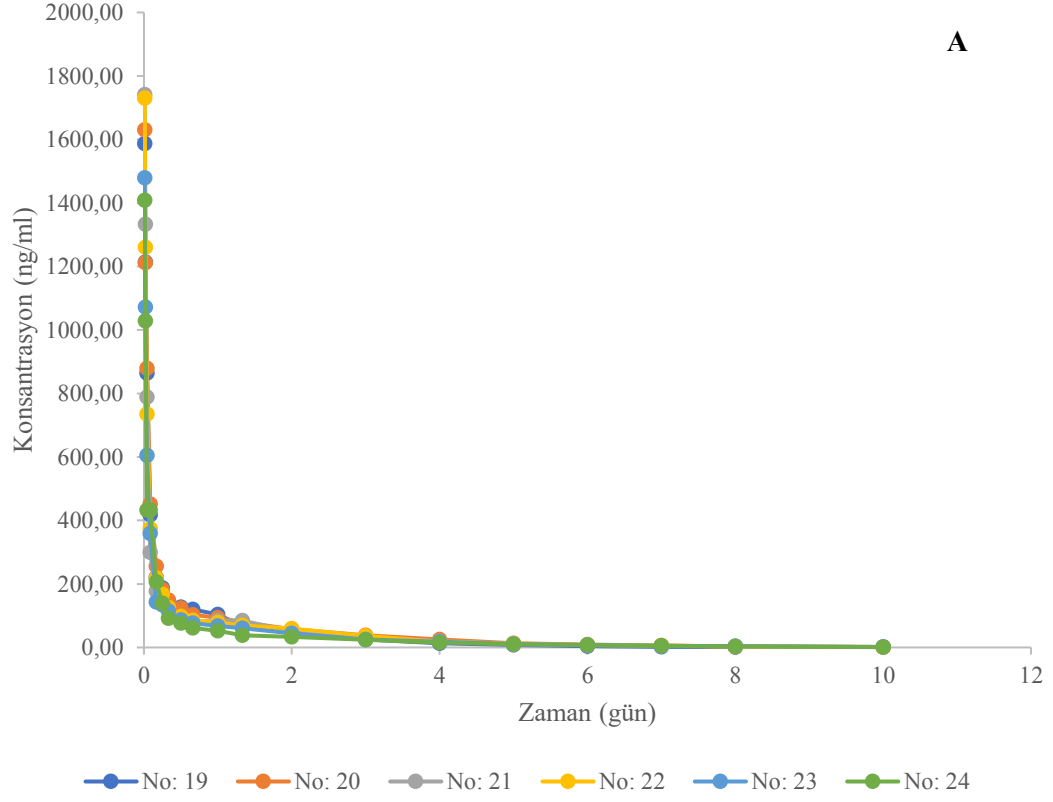
Kinetik Parametre	Gün	İvermektin	İvermektin+İLE
EAA ₀₋₁₀ (ng.g/ml)	0.0104	11.25±2.39	19.41±1.53*
	0.021	18.40±2.74	34.16±2.81*
	0.0416	27.29±3.45	53.77±5.41*
	0.083	39.24±6.20	76.68±8.48*
	0.166	55.63±11.73	101.29±9.75*
	0.25	67.19±15.89	116.53±11.96*
	0.333	76.35±19.44	128.29±13.66*
	0.5	90.64±25.34	147.03±16.89*
	0.66	100.84±29.52	162.06±19.95*
	1	118.10±36.33	190.59±26.11*
	1.33	131.12±41.65	214.82±30.80*
	2	150.98±50.34	253.93±37.74*
	3	170.87±59.57	293.83±43.99*
	4	182.88±65.44	317.86±46.99*
	5	190.73±69.20	332.41±48.29*
	6	195.89±71.69	341.41±48.62*
	7	234.11±39.49	347.39±48.71*
	8	236.95±29.83	351.29±48.55*
	10	00±00	352.47±53.03*

EAA₀₋₁₀: 0. günden 10. güne kadar olan eğrinin altında kalan alan.

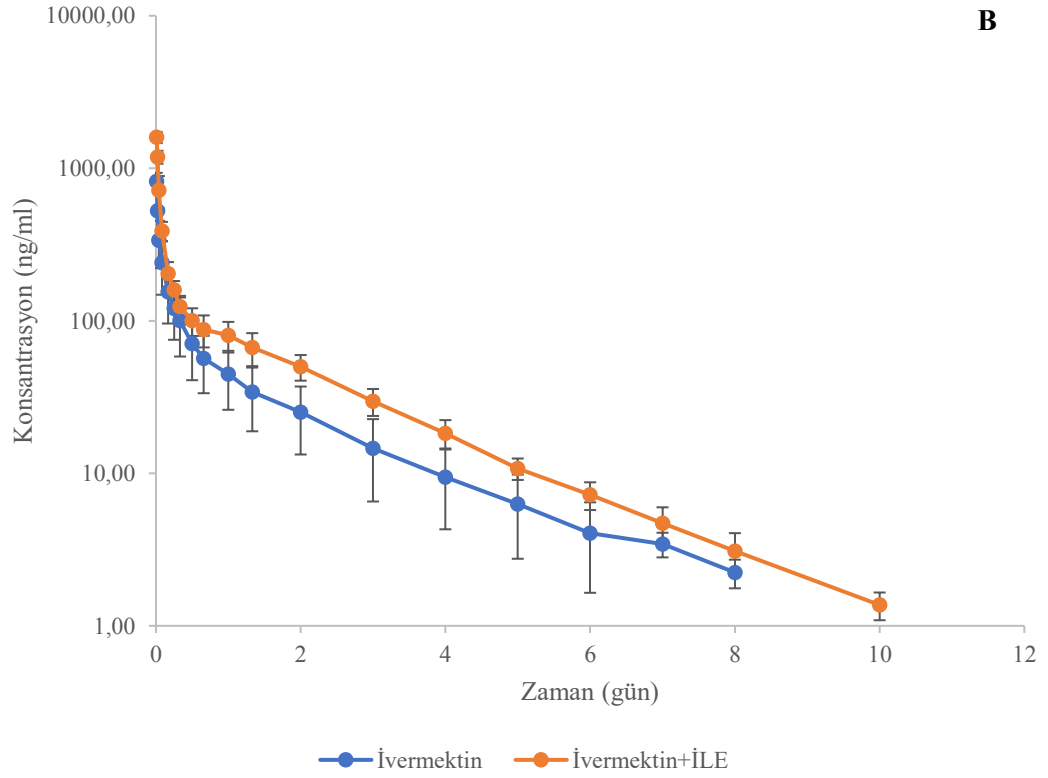
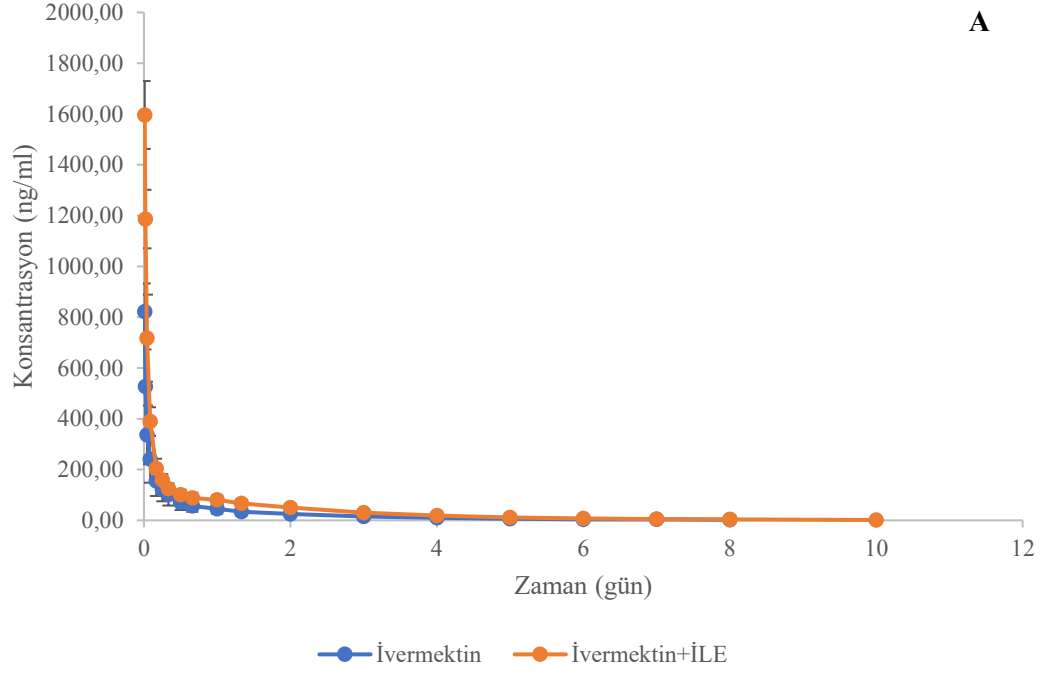
*İstatistiksel olarak ivermektinden farklı (P<0.05).



Şekil 4.38. İvermektinin 0.6 mg/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.



Şekil 4.39. İvermektinin 0.6 mg/kg ve İLE'nin 2.5 ml/kg dozda damar içi yolla uygulamasını takiben hayvanların bireysel doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.



Şekil 4.40. İvermektin ve İLE'nin damar içi eş zamanlı uygulamasını takiben hayvanların ortalama doğrusal (A) ve yarı logaritmik (B) plazma konsantrasyon zaman eğrileri.

4.3.2. Biyokimyasal Parametreler

Tavşanlara damar içi yolla 0.6 mg/kg dozda ivermektin ve 2.5 ml/kg dozda İLE eş zamanlı uygulamasını takiben biyokimyasal parametreler Tablo 4.36’da sunuldu. İvermektin ve eş zamanlı İLE uygulamasını takiben gruplar arasında yapılan değerlendirmede İLE grubunda 2. gün kolesterol düzeylerinde anlamlı bir artış görüldü ($P<0.05$). İvermektin uygulanan grupta eş zamanlı İLE uygulamasını takiben 2. gün total protein değerinde 0. güne anlamlı bir azalma görüldü ($P<0.05$). İvermektin uygulanan grupta eş zamanlı İLE uygulamasını takiben 1. gün AST değerinde 0. güne göre anlamlı bir azalma görüldü ($P<0.05$). Diğer parametrelerde ise bir fark tespit edilmedi ($P>0.05$).

Tablo 4.36. İvermektin ve İLE'nin damar içi eş zamanlı uygulamasının biyokimyasal parametrelere etkisi.

Biyokimyasal Parametreler	Gruplar	0.gün	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	20.gün
Trigliserit (mg/dl)	İV	107.20±52.24	138.53±81.05	179.30±68.25	156.88±62.47	138.77±75.17	117.20±64.19
	İV+İLE		127.97±54.82	140.08±27.27	113.27±69.82	106.15±73.49	83.60±30.26
Kolesterol (mg/dl)	İV	23.41±11.83	21.67±11.91	15.50±10.25	18.83±13.33	20.83±10.82	18.17±5.85
	İV+İLE		30.17±11.36	29.05±11.96*	28.00±11.87	26.33±10.63	25.50±16.85
Total protein (g/dl)	İV	6.07±0.51	5.97±0.23	6.07±0.18	6.10±0.76	6.23±0.25	6.45±0.29
	İV+İLE		5.65±0.73	5.53±0.73 [#]	5.92±0.90	5.83±0.69	6.02±0.68
Kreatinin (mg/dl)	İV	1.10±0.18	1.05±0.11	0.88±0.41	1.33±0.99	1.02±0.08	1.09±0.07
	İV+İLE		1.04±0.10	0.99±0.11	1.00±0.24	1.05±0.10	1.07±0.16
ALT (U/L)	İV	38.61±14.38	39.58±12.63	22.87±17.16	34.95±19.73	50.50±29.16	37.52±16.80
	İV+İLE		33.60±12.03	28.78±10.91	33.98±11.11	32.20±9.63	37.20±13.90
AST (U/L)	İV	22.17±9.40	19.33±7.15	19.17±16.40	25.50±16.08	26.17±17.57	20.83±17.14
	İV+İLE		12.50±3.62 [#]	14.17±5.95	14.67±5.28	18.50±13.17	16.67±4.55

İV: İvermektin, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz.

*İstatistiksel olarak ivermektinden farklı (P<0.05).

[#] İstatistiksel olarak 0. günden farklı (P<0.05).

5. TARTIŞMA

Literatürde İLE uygulamasının ilaçların veya toksik bileşiklerin farmakokinetik/toksikokinetik profillerine olan etkisini konu alan araştırma sayısı son derece sınırlıdır. İLE ile ilgili araştırmalar, tavşanlarda klorpromazin ve siklosporinin (Krieglstein ve ark., 1974; Shah ve Sawchuk, 1991), sıçanlarda da fenitoinin (Straathof ve ark., 1984) davranışları üzerine İLE'nin etkilerini değerlendiren çalışmalar ile başlamıştır. Shah ve Sawchuk (1991) tarafından siklosporinin kinetiği üzerine İLE etkisinin incelendiği bir araştırmada tavşanlara damar içi siklosporin ve eş zamanlı olarak 3 ml/kg İLE bolus olarak uygulanmıştır. Siklosporinin ile İLE'nin eşzamanlı uygulamasını takiben $T_{1/2\lambda z}$ (191 ± 25 dk) değeri sadece siklosporin uygulamasına göre $T_{1/2\lambda z}$ (298 ± 59 dk) anlamlı olarak oldukça düşük çıktığı bildirilmiştir. $EAA_{0-\infty}$ değerlerinin de İLE uygulanan (1922.9 ± 307.6 µg.dk/ml) tavşanlarda siklosporin grubuna göre (641.2 ± 253.3 µg.dk/ml) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Siklosporinin Cl ve V_{dss} değerlerinin eş zamanlı İLE uygulaması sonucunda yaklaşık %65-70 oranında azaldığı saptanmıştır. Eş zamanlı İLE uygulamasında plazmada siklosporinin serbest fraksiyonunun 0.05 ± 0.01 ve sadece siklosporin uygulandığında 0.17 ± 0.06 oranlarında olduğu tespit edilmiştir. Yani İLE'nin siklosporin ile birlikte uygulanmasının hem Cl hem de V_{dss} 'yi azalttığı ve bu azalmanın $OKS_{0-\infty}$ üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığı ve eş zamanlı İLE uygulamasının $T_{1/2\lambda z}$ 'nin azalmasına neden olarak siklosporinin vücuttan atılımını hızlandırdığı belirtilmiştir. Çalışmamızda ise karprofen grubunda V_{dss} ve V_z değerlerinin İLE uygulanan grupta anlamlı olarak düşük olduğu; C_0 ve ilk 6 saat için EAA değerlerinin ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.8 ve 4.9). Bununla birlikte R (-) ve S (+) enantiyomerleri için V_{dss} değerlerinin İLE uygulanan grupta anlamlı olarak düşük olduğu; C_0 değerlerinin ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. V_{dss} ve V_z değerlerinin azalması literatür veri ile benzerlik (Shah ve Sawchuk, 1991) göstermiştir. Bu durum, İLE uygulaması ile ilacın çevre dokulardan çekildiğini düşündürmüştür. Bununla birlikte ilk 6 saat için EAA değerinin de İLE uygulanan grupta anlamlı olarak daha yüksek olmasının, ilacın periferden sistemik dolaşıma çekildiğini destekler nitelikte olduğu kanaatine varıldı. Karprofen ve her iki enantiyomeri için de C_0

değerinin İLE uygulanan grupta anlamlı olarak daha yüksek olması ilacın sistemik dolaşımında yüksek konsantrasyonlarda bulunduğunu düşündürmektedir.

Krieglstein ve ark. (1974), İLE'nin tavşan kanındaki serbest klorpromazin fraksiyonu üzerindeki etkisini *in vitro* ve toksisitesi üzerindeki etkisini *in vivo* olarak değerlendirmişlerdir. *In vitro* olarak yapılan değerlendirmede tavşan kanına İLE eklenen grupta (0.87 ± 0.11) kontrol grubuna (2.23 ± 0.19) göre serbest klorpromazin miktarının düştüğü belirlenmiştir. Bu *in vitro* bulguya dayanarak İLE'nin kandaki klorpromazin için depolama yani bir tutulma alanı oluşturduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte depolama alanının oluşması *in vivo* olarak gerçekleştirilen çalışmalarda da meydana gelirse klorpromazinin akut toksik etkilerinin azalması gerektiği belirtilmiştir. *In vivo* çalışmalarda tavşanlara yüksek dozlarda klorpromazin uygulanmasından sonra sağ kalımlarına göre değerlendirme yapılmıştır. Yüksek dozlarla birlikte 2.5 ml/kg/dk infüzyon olarak İLE uygulanan gruplarda kontrol gruplarına göre yani İLE uygulanmayan hayvanlara göre daha az ölüm gözleendiği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise hem karprofen hem de ivermektin çalışma gruplarında eş zamanlı İLE uygulanan gruplarda V_{dss} ve V_z değerleri azalırken; EAA_{0-6} (karprofen) ve $EAA_{0-\infty}$ (ivermektin) değerlerindeki artıştan dolayı ilacın periferden sistemik dolaşıma çekildiği ve benzer şekilde (Krieglstein ve ark., 1974) ilaçlar için plazmada tutulma alanı oluştuğu düşünülmüştür. Straathof ve ark. (1984), sıçanlarda fenitoin konsantrasyonu üzerine İLE uygulamasını *in vitro* olarak değerlendirmiş ve İLE uygulanan grupta fenitoinin plazma konsantrasyonunun iki kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte *in vivo* değerlendirmede İLE uygulanan grupta klinik olarak daha hızlı bir düzelme görülmesinden dolayı $T_{1/2\lambda z}$ değerinin kısılacağı öngörülse de uzadığı bildirilmiştir. Enokiya ve ark. (2017), sıçanlara yüksek doz oral yolla verilen paliperidon uygulamasının kinetiği üzerine İLE etkisini değerlendirdikleri çalışmada İLE uygulanan grupta kontrol grubuna göre EAA değerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu, plazmada ilacın serbest fraksiyonun azaldığı ve hedef dokularda ilaç yoğunluğunun düşerek V_{dss} ve Cl değerlerinin azaldığı ve $T_{1/2\lambda z}$ 'nin uzadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda İLE uygulanan hem karprofen hem de ivermektin grubunda V_{dss} değeri bu çalışma (Enokiya ve ark., 2017) ile benzerlik gösterirken, Cl değerinin azalması İLE uygulanan ivermektin grubunda benzerlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda yağ oranı yüksek sıçanlarda zayıf sıçanlara göre Cl ve V_{dss} 'nin oldukça düşük olduğu ve aynı durumun obez ile zayıf

insanlar arasında da görüldüğü bildirilmiştir (Brunner ve ark., 1988; Yee ve ark., 1988). Bununla birlikte ivermektin grubunda İLE uygulanan grupta Cl ve V_{dss} değerindeki azalmanın $OKS_{0-\infty}$ değerinde anlamlı bir etkisi olmadığı ve literatür veri ile benzer (Shah ve Sawchuk, 1991) olduğu saptandı. Ayrıca ivermektin çalışma grubunda ivermektin ve eş zamanlı İLE uygulaması sonrasında $T_{1/2\lambda z}$ değerinin benzerlik gösterdiği gözlemlendi. Bu durumun ivermektinin düşük plazma klirensi (Canga ve ark., 2009), nispeten uzun yarılanma ömrü (McKellar ve Benchaoui, 1996) ve çalışmamızdaki son İLE'nin 8. saatte uygulanmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Çalışmamızda ivermektinin $T_{1/2\lambda z}$ değeri yaklaşık 35 saat olarak bulunmuş olup, tavşanlarda yapılan başka bir çalışmadaki $T_{1/2\lambda z}$ değeri ile benzerlik (yaklaşık 34 saat) göstermektedir (Miyajima ve ark., 2015). Harvey ve ark. (2009), klomipramin ile indüklenen hipotansiyonun oluşturulduğu tavşan modelinde İLE uygulamasının kinetik parametrelere etkisi değerlendirildiğinde İLE grubunda kontrol grubuna göre V_{dss} , OKS ve $T_{1/2\lambda z}$ anlamlı bir düşüş gösterdiğini bununla birlikte Cl değerinin de düştüğü fakat anlamlı olmadığı saptanmıştır. V_{dss} değerinin azalmasının ilacın dokulardan çekilerek plazma konsantrasyonunun arttığı, $T_{1/2\lambda z}$ değerinin azalmasıyla da ilacın daha kolay uzaklaştırılarak hipotansiyonun İLE grubunda daha çabuk düzeldiği bildirilmiştir. İLE, bupivakainin sistemik toksisitesini tersine çevirebilirken (Rosenblatt ve ark., 2006; Weinberg ve ark., 2003) İLE infüzyonundan sonra bupivakainin kinetiğinin net olmadığı belirtilmiştir. Shi ve ark. (2013) sıçanlarda yaptıkları çalışmada 3 ml/kg/dk infüzyon olarak İLE uygulamasının kinetik parametreler ve vücut üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Sırasıyla $T_{1/2\alpha}$ değerinin bupivakain grubuna göre İLE uygulanan grupta anlamlı olarak yüksek; K_{12} değerinin ise anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise ivermektin ve eş zamanlı İLE uygulanan hayvanların bölmesiz metoda göre hesaplanan ortalama kinetik parametreleri Tablo 4.31'de, üç bölmeli metoda göre hesaplanan ortalama kinetik parametreleri de Tablo 4.34'te verildi. Buna göre V_{dss} , V_z , Cl , K_{12} ve Cl_{D1-2} değerlerinin İLE uygulanan grupta anlamlı olarak düşük olduğu; $EAA_{0-\infty}$, C_0 , $OKS_{0-\infty}$ ve $T_{1/2\alpha}$ değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Karprofende olduğu gibi V_{dss} ve V_z değerlerinin azalması İLE uygulaması ile ilacın çevre dokulardan çekildiği fikrine varıldı. Bu değerler literatür veri ile benzerlik göstermektedir (Enokiya ve ark., 2017; Harvey ve ark., 2009; Nieto ve ark., 2018; Patlolla ve Vobalaboina, 2005; Shah ve Sawchuk, 1991; Zhao ve ark., 2010). Üç bölmeli metoda göre yapılan kinetik hesaplamalarda İLE uygulanan grupta $T_{1/2\alpha}$ değerinin artmasının

plazmada artan ivermektin konsantrasyonlarına işaret ettiği düşünüldü. Aynı zamanda K_{12} ile Cl_{D1-2} 'nin İLE uygulanan grupta anlamlı olarak daha az olmasından dolayı ivermektinin merkezden perifere geçişinin sınırlandığı düşünüldü. Benzer sonuçlar bupivakainin kinetiği üzerine İLE etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada da bildirilmiştir (Shi ve ark., 2013). Dolayısıyla İLE uygulamasının, ivermektin ve karprofen kinetik profilini değiştirdiği ve ilaçların periferden sistemik dolaşıma çekilmesini sağladığı ve bu durumun da lipit lavabo teorisini destekler nitelikte olduğu fikrine varıldı.

İLE parenteral beslenme formülasyonu olarak uzun bir kullanım geçmişine sahip olmakla birlikte aynı zamanda ilaç taşıyıcısı olarak da kullanılmaktadır ve bu durumunun ilaçların kinetik parametrelerini de etkileyebileceği belirtilmiştir (Engels ve ark., 2007; Fernandez ve ark., 2011; Zhao ve ark., 2010). Bir antihistaminik, kalsiyum kanal blokeri ve aynı zamanda serebral kan akış promotörü olan sinnarizin, serebral apopleksi, serebral arterioseklroz ve travma sonrası serebral semptomların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır (Sing, 1986). Sinnarizin pH'ya bağlı çözünme davranışı gösteren zayıf bir bazdır ve pH 1'de kolayca çözünürken 4'ten büyük pH değerlerinde çok düşük çözünürlüğe sahiptir (Ogata ve ark., 1986). Dolayısıyla sinnarizinin tablet ya da kapsül olarak alınması çok yavaş bir biyoyararlanım ve geniş bir bireysel varyasyon ile sonuçlanabilir. Dolayısıyla damar içi sinnarizin uygulamasının oral olarak uygulanmasına göre tam biyoyararlanım, daha yüksek terapötik etki ve daha düşük bireysel varyasyon sağlayan alternatif bir yöntem olduğu belirtilmiştir (Shi ve ark., 2009). Shi ve ark. (2010) sinnarizini İLE formülasyonu haline getirdikten ve gerekli stabilite testlerini gerçekleştirdikten sonra sıçanlara uyguladıklarında sinnarizin grubuna göre, Cl ve V_{dss} değerlerinde anlamlı bir azalış ve EAA değerinde anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada olduğu gibi başka ilaçlarında kimyasal karasızlıklarının formülasyonları için büyük bir zorluk teşkil ettiği ve kliniklerdeki uygulamalarını sınırlandırdığı belirtilmiştir (Shah ve ark., 1989). Bununla birlikte ilaçların formülasyonlarının kullanımının ateş, titreme ve nefrotoksisite gibi ciddi yan etkiler ile ilişkili olabileceği ve kullanımları için başlıca sınırlayıcı faktörler olduğu bildirilmiştir (Hamill, 2013; Laniado-Laborín ve Cabrales-Vargas, 2009). Bu gibi nedenlerden dolayı klinik olarak kullanımı sınırlanan çeşitli ilaçlar İLE olarak uygulanabilir forma getirildikten sonra farklı hayvanlarda kullanılarak kinetik parametrelere olan etkileri değerlendirilmiştir. İLE olarak

uygulanabilir forma getirilen amfoterisin B köpeklerde (Nieto ve ark., 2018), dosetaksel sıçan ve köpeklerde (Zhao ve ark., 2010), etoposid farelerde (Patlolla ve Vobalaboina, 2005) kullanıldıktan sonra EAA değerlerinin arttığı Cl ve Vd_{ss} değerlerinin ise azaldığı tespit edilmiştir. EAA değerlerinin artarken Vd_{ss} 'nin azalması ivermektin ve karprofen çalışma gruplarımızdaki eş zamanlı İLE uygulanan gruplardaki değerler ile benzerlik göstermektedir. Cl değerlerinin azalması ise ivermektin çalışma grubumuzdaki eş zamanlı İLE uygulanan grupta benzerdir. Bununla birlikte etoposidin İLE olarak uygulanabilir forma getirildikten sonra köpeklere uygulandığında kinetik parametrelerde anlamlı bir değişiklik gözlenmediği; bu durumun hayvan modelinin farklı olması ile farklı yağ içeriklerinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Dong ve ark., 2013).

Yağ içerikleri ile ilgili yapılan bir çalışmada kısa ve orta zincirli trigliseritleri içeren formülasyonların uzun zincirli formülasyonlara göre daha etkili olduğu (Ruan ve ark., 2012) bir diğer çalışmada ise orta zincirli formülasyonlar tek başına kullanıldığında ilaçları bağlama yeteneği üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı belirtilmiştir (Ward ve ark., 2002). Bununla birlikte yapılan diğer çalışmalarda ise uzun zincirli formülasyonların ilaçları bağlama kapasitelerinin daha yüksek olduğu ve dolayısıyla bu formülasyonların daha etkili olabileceği bildirilmiştir (Mazoit ve ark., 2009; Tang ve ark., 2016). Çalışmamızda kullanılan İLE formülasyonu yaklaşık olarak %80 zeytinyağı ve %20 soya yağı içermekle birlikte çoğunlukla uzun zincirli yağ asitlerinden oluşmaktadır. Damar içi olarak uygulanabilen formlara getirilen ilaç emülsiyonları ve hazır olarak kullanılan İLE formülasyonlarının yağ içeriğinin farklı olmasından dolayı uygulama sonrası kinetik parametrelerin de etkilenebileceği belirtilmiştir (Nieto ve ark., 2018; Shi ve ark., 2010; Zhao ve ark., 2010). Dolayısıyla farklı yağ içeriklerine sahip İLE formülasyonlarının kinetik parametreleri nasıl etkileyebileceğine dair daha fazla sayıda çalışma yapılmasının etki mekanizmasının anlaşılmasında da yararlı olacağı fikrine varıldı.

Çeşitli ilaç ve diğer toksik maddelerin akut toksikasyon vakalarında tedavi amacıyla kullanılan İLE'nin lipit lavabo teorisine dayanarak etkili olabileceğine dair olumlu görüşler bulunduğu kadar farklı mekanizmalar ile etkili olduğuna dair görüşler de bulunmaktadır (Cave ve Harvey, 2009b; Dureau ve ark., 2016; Eledjam ve ark., 1989; Heinonen ve ark., 2015; Litonius ve ark., 2012; Stehr ve ark., 2007). Gönüllü

insanlarda bupivakainin kinetiği üzerine İLE uygulamasının etkisinin araştırıldığı bir çalışmada İLE'nin bupivakainin serbest ve bağlı fraksiyonları üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığı fakat plazmadaki total bupivakaini düşürdüğü, dolayısıyla lipid lavabo teorisine uymadığı belirtilmiş ve bu durum İLE tedavisinden sonra bupivakainin hızlandırılmış yeniden dağılımı olarak yorumlanmıştır (Litonius ve ark., 2012). İnsanlarda lidokain uygulamasından önce İLE uygulamasının lokal anestezi toksisitesi üzerinde bir etkiye sahip olmadığı ve plazmada klinik olarak anlamlı bir lidokain tutulumuna yol açmadığı bildirilmekle birlikte lidokainin dağılım hacminin artabileceği şeklinde bir yorum getirilmesine yol açmıştır (Heinonen ve ark., 2015). Yapılan başka bir çalışmada İLE uygulamasının levobupivakain ve ropivakainin serum C_{donuk} değerlerini sırasıyla %30 ve %26 oranında azalttığı bildirilmiş ve bu durum da benzer şekilde iki ilacın yeniden dağılımı olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (Dureau ve ark., 2016). İLE'nin hücre içi yağ asidini arttırdığı ve dolayısıyla lokal anestezi bloğundan kaynaklanan azalmış ATP üretiminin üstesinden gelebileceği ve yağ asidi taşınması kesintiye uğradığında ATP üretiminin azalmasından dolayı miyosit sağ kalımının olumsuz etkileneyeceği ve potansiyel olarak kardiyak toksisite görülebileceği belirtilmiştir (Collins-Nakai, 1994). Van de Velde ve ark. (1996) köpeklerde bupivakainin neden olduğu miyokardiyal kontraktıl disfonksiyonun yüksek doz İLE uygulamasıyla iyiye gittiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte miyokartta kontraktıl anormalliklerin düzelmesinin ya yüksek plazma trigliserit seviyelerinin serbest yağ asitlerinin oksidatif fosforilasyonunu uyarmasından ya da metabolik substrattaki artıştan kaynaklanabileceği belirtilmiştir. İzole miyokard şeritlerinin ATP ile ön inkübasyonunun yapıldığı bir çalışmada ise bupivakainin neden olduğu kontraktılite depresyonunun önlendiği gösterilmiş ve bu nedenle İLE'nin kardiyak ATP sentezindeki azalmayı tersine çevirmek ya da üstesinden gelmek için hücre içi yağ asidi içeriğini arttırabileceği belirtilmiştir (Eledjam ve ark., 1989). Fakat Weinberg (2006b), lokal anestezi toksisitesinin iyonotropik ve metabotropik hücre sistemleri ile mitokondriyal metabolizmanın inhibisyonundan kaynaklanabileceğini, merkezi sinir sisteminin uyarımı ile kardiyak disfonksiyon ve dolaşım kollapsı ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir. Hayvan modellerinde İLE kullanımının inatçı kardiyak toksisiteyi güvenilir bir şekilde tersine çevirdiği ve bu durumun çevre dokulardan çekilen ilacın plazmada oluşan lipid lavabosunda toplanmasıyla dengenin yeniden sağlanmasına bağlı olabileceği de yapılan bir diğer çalışmada belirtilmiştir (Weinberg ve ark., 2006). Lokal anestezi kaynaklı miyokard depresyonundaki pozitif

etkilerden iyileşmiş metabolizmanın ya da İLE'nin lipit lavabo etkisinin sorumlu olup olmadığı belirsizliğinden dolayı Stehr ve ark. (2007) izole sıçan kalbinde bupivakain toksisitesi üzerine İLE'nin etkisini araştırdıkları çalışmalarında lipit uygulaması ile pozitif inotropik etki görüldüğünü bildirmişlerdir. Tavşanlarda oluşturulan deneysel atenolol toksisitesinde lipit grubundaki iyileşmenin daha erken ve kan basıncındaki değişikliklerin olumlu yönde görüldüğü bildirilmiştir (Cave ve Harvey, 2009b). Bununla birlikte bir β -blokör olan atenololün mitokondriyal oksidatif fosforilasyonunun inhibisyonuna neden olduğu da bilinmektedir (Sasao ve ark., 2001). İLE'nin yağ asitlerinin inhibisyonuna neden olan mekanizmayı engelleyerek ya da intramiyosit kalsiyum seviyesini arttırarak pozitif inotropik etki ile lipit grubunda iyileşmeyi hızlandırdığı rapor edilmiştir (Cave ve Harvey, 2009b; Fernandez ve ark., 2011; Turner-Lawrence ve Kerns, 2008). Çalışmamızda ise İLE'nin lipit lavabo teorisini destekler nitelikte olduğu düşünüldü. Dolayısıyla İLE'nin etki mekanizmasının yaş, tür, diyet, plazma proteinlerinin oranları, toksikasyona neden olan ilaç ya da diğer bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri gibi birçok durumdan etkilenebileceği ve bu nedenle etki mekanizmasının açıklığa kavuşturulması için daha detaylı çalışmalar yapılması gerektiği düşünüldü.

İvermektin, geniş etki spektrumu, kolay uygulanabilir ve ulaşılabilir olması gibi özelliklerinden dolayı iç ve dış parazitlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir makrosiklik laktondur (Canga ve ark., 2009). İvermektin ile ilgili toksikasyonlar çiftlik hayvanlarında nadir görülse de pet hayvanlarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Meekins ve ark., 2015; Merola ve ark., 2009; Swor ve ark., 2009). Bununla birlikte ivermektin gibi spesifik bir antidotu olmayan ve özellikle de lipofilik bileşiklerle görülen zehirlenmelerde İLE kullanımı önerilmektedir (Rothschild ve ark., 2010). Jourdan ve ark. (2015), ivermektin kullanılan kedilerde toksikasyon oluştuğunu ve İLE kullanımı sonrasında iyileşme görüldüğünü bildirmişlerdir. Başka bir vakada ise atlar için kullanıma uygun olan ivermektin içeren macunu yiyen bir kedide toksikasyon görüldüğü ve sinirsel belirtilerin İLE kullanımından sonra azalarak kaybolduğu rapor edilmiştir (Kidwell ve ark., 2014). Clarke ve ark. (2011) bir köpekte ivermektin alımının toksikasyona yol açtığı ve İLE uygulamasından sonra iyileşme görüldüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca İLE uygulamasından sonra ivermektin konsantrasyonunun arttığı tespit edilmiştir. Başka bir vakada ise midillilerde ivermektin toksikasyonunda İLE uygulaması sonrası düzelme görüldüğü ve ilacın İLE

uygulamasý sonrasında plazmada tutularak iyileþme görülmesinin lipit lavabo teorisini desteklediği belirtilmiþtir (Bruenisholz ve ark., 2012). alıþmamızda ivermektin ve eþ zamanlı İLE uygulanmasını takiben plazmadaki ivermektin konsantrasyonu anlamlı bir artış gstermiþ olup bu artış literatür veri ile benzerlik göstermektedir (Bruenisholz ve ark., 2012; Clarke ve ark., 2011). Benzer þekilde ivermektin alımı sonrasında bir köpek ve tayda görülen toksikasyon belirtilerinin İLE uygulamasý sonrasında düzeldiği rapor edilmiþtir (Pollio ve ark., 2018).

Evcil hayvanlarda NSAID'ler yaygın toksikasyon sebeplerinden biridir (Means ve Wismer, 2018). Karprofen, baþta köpekler olmak üzere sıklıkla reçete edilen NSAID'ler içinde yer almaktadır (Lascelles ve ark., 2007). İbuprofen ve naproksen kullanımı sonucunda toksikasyonların görüldüğü köpeklerde spesifik bir antidotun bulunmamasından dolayı semptomatik tedaviye ek olarak İLE kullanımının baþarılı olduğu bildirilmiþtir (Bolfer ve ark., 2014; Herring ve ark., 2015). Karprofenin de aynı gruptan ve benzer etki mekanizmasına sahip olması nedeniyle toksikasyonlarında İLE kullanımının baþarılı olabileceği dþnlerek; bir kedide görülen karprofen toksikasyonunun tedavisinde İLE uygulamasý yapılıþ ve kedilerde NSAID toksikasyonunda İLE kullanımının olumlu olduğu ilk vaka raporu olarak literatüre girmiþtir (Chumbler ve ark., 2020). Kedilerde bildirilen bu ilk vaka raporunda İLE uygulanmasından sonra karprofen konsantrasyonun arttığı saptanmıþtır (Chumbler ve ark., 2020). Baþka bir vaka raporunda ise  farklı köpeğin deđiþen dozlarda naproksen alımının neden olduğu toksikasyonun tedavisinde İLE kullanımının baþarılı olduğu bildirilmiþtir (Herring ve ark., 2015). Benzer þekilde bir köpekte ibuprofen toksikasyonunda İLE kullanımının baþarılı olduğu bildirilmiþtir (Bolfer ve ark., 2014). alıþmamızda karprofen ve eþ zamanlı İLE uygulanmasını takiben karprofen konsantrasyonundaki anlamlı artış Chumbler ve ark. (2020)'nın bildirdiği bir vaka raporu ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca karprofen hayvanlara göre hatta yaþa göre oldukça deđiþkenlik gösterebilen eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Kedilerde diğer hayvanlara göre karprofenin eliminasyon yarı ömrünün daha uzun olduğu belirtilmiþtir (Armstrong ve ark., 1999; Priymenko ve ark., 1998; Taylor ve ark., 1996; Welsh ve ark., 1992). alıþmamızda ise tavþanlar için karprofenin $T_{1/2\lambda z}$ değeri 5.37 ± 1.37 saat olarak tespit edildi ve bu değerin diğer hayvanların eliminasyon yarı ömründen daha kısa olduğu ve diğer hayvanlara göre karprofenin tavþanlarda daha hızlı elimine edildiği sonucuna varıldı. Dolayısıyla İLE uygulamasının baþarısını

uygulanan İLE dozu, süresi, maruz kalınan ilaç ya da toksik madde dozu gibi faktörlerin yanı sıra tür farklılığının da önemli şekilde etkileyebileceği düşünüldü.

Propiyonik asit türevi olan ilaçlar tek bir kiral merkeze sahip oldukları için kinetikleri bu durumdan etkilenmektedir. Bu ilaçlar R ve S olarak iki ayna görüntüsü olan enantiyomerik formları içeren rasemik karışımlardır (Ghezzi ve ark., 1998). Dolayısıyla bildirilen başarılı vaka raporlarında görülen ortalama ilaç konsantrasyonlarındaki farklılığın bir sebebi de bu durum olabileceği düşünülmüş; vücut hücre zarları, makromolekülleri ile enzimleri D-monosakkaritler ve L-aminoasitlere dayanan kiral bir ortam olmasından dolayı bu gruptaki ilaçların kiralitesinin oldukça önemli olduğu belirtilmiştir (Evans, 1992). Bu nedenle NSAID enantiyomerleri hemen hemen aynı fizikokimyasal özelliklere sahipken hem farmakokinetik hem de farmakodinamik farklılıklar gösterdiği gibi vücudun kiral ortamında da aynı farmakolojik özelliklere sahip değildir. Farmakokinetik farklılıklar iki enantiyomer için Cl , $T_{1/2\lambda z}$ ve $EAA_{0-\infty}$ değerlerinde ön plana çıkmaktadır (Lees ve ark., 2002). Çalışmamızda $T_{1/2\lambda z}$, $EAA_{0-\infty}$ ve $OKS_{0-\infty}$ değerleri R (-) enantiyomerde S (+) enantiyomere göre ve eş zamanlı İLE uygulamasında da anlamlı olarak daha yüksek, V_{dss} , V_z ve Cl değerlerinin ise R (-) enantiyomerde ve eş zamanlı İLE uygulamasında da anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi. $T_{1/2\lambda z}$, $EAA_{0-\infty}$ ve $OKS_{0-\infty}$ değerlerinin büyük ve Cl , V_z ve V_{dss} değerinin küçük olması nedeniyle S (+) enantiyomerine göre R (-) enantiyomerinin vücuttan daha geç uzaklaştırıldığı, dolayısıyla vücutta daha uzun süre kaldığı ve dolayısıyla R (-) enantiyomerin S (+) enantiyomere göre plazmada daha baskın olduğu düşünüldü. Bu veriler rasemik karprofen uygulamasından sonra R (-) enantiyomerinin plazma konsantrasyonlarının köpeklerde, buzağılarda, kedilerde, ineklerde, atlarda ve eşeklerde S (+) enantiyomerinden daha yüksek olduğu rapor edilen çalışmalarla benzerlik göstermektedir (Armstrong ve ark., 1999; Lees ve ark., 1996; McKellar ve ark., 1994; Mealey ve ark., 2004; Soraci ve ark., 1995). Fakat bazı çalışmalarda sıçanlarda (Iwakawa ve ark., 1991) ve tavşanlarda (Hawkins ve ark., 2008) plazmada S (+) enantiyomerinin daha baskın olduğu rapor edilmiştir. Görülen bu farklılıkların, ilaçların türler arasında değişkenlik gösteren plazma proteinlerine bağlanma oranları başta olmak üzere hayvanların sağlık durumu, yaşı, beslenmede diyet içeriği, ilaç metabolize edici enzimlerin türlere göre değişebilen farklılıkları gibi birçok durumdan kaynaklanabileceği düşünüldü.

Hayvanlarda görülen bazı vakalarda belirgin hematolojik, biyokimyasal, idrar tahlili, otopsi ya da histopatolojik anormallikler dikkate alınmazken (Epstein ve Hollingsworth, 2013; Hopper ve ark., 2002) bazılarında ise üre, kreatinin, albümin, total protein, kreatinin, kolesterol, alkalın fosfataz (AP), AST, ALT ve gamaglutamil transferaz (GGT) gibi belirteçlerin serum aktivitesindeki görülen değışikler klinik bulgularla desteklenmektedir (Arise ve Malomo, 2009; Dabhi ve ark., 2015; Rabab ve ark., 2015). Branco ve ark. (2021), tavşanlarda oluşturdukları deneysel ivermektin toksikasyonunda İLE uygulamasının trigliserit ve kolesterol miktarında artışa yol açtığını bildirmiştir. Bununla birlikte İLE bir yağ asidi kaynağı olduğu için kullanımının bir etkisi olarak hipertrigliseridemi beklenen bir durumdur (Driscoll, 2006). Tavşan (Harvey ve ark., 2014), sıçan (Hiller ve ark., 2010), at (Bruenisholz ve ark., 2012) ve koyunlarda (Akbari ve Dalir-Naghadeh, 2014; Bahçivan, 2020) İLE uygulamasının trigliserit konsantrasyonunu arttırdığı ve 24 saat sonra normale döndüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda ise hem ivermektin hem de eş zamanlı İLE uygulaması sonrasında her iki grupta da trigliserit konsantrasyonlarında günler arasında dalgalanmalar gözlemlendi ve bu değışikliklerin referans aralıklarında olduğu fakat gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı; İLE uygulanan grupta ise 2. gün kolesterol seviyesinde anlamlı bir artış görüldüğü ve daha sonraki günlerde değierlerin normal seviyelere düştüğü tespit edildi. Kolesterol değierindeki artışın literatür veri ile (Branco ve ark., 2021) uyumlu olduğu gözlemlendi. Karprofen grubunda ise İLE uygulamasını takiben İLE grubundaki trigliserit değierinde 1. günde ve 0. güne göre ilk 3 gün içinde anlamlı bir artış gözlemlendi. İLE uygulamasının trigliserit konsantrasyonunu arttırması literatür veriyi destekler niteliktedir (Akbari ve Delir-Naghadeh, 2014; Branco ve ark., 2021; Bruenisholz ve ark., 2012; Harvey ve ark., 2014; Hiller ve ark., 2010). Trigliserit ve kolesterol seviyelerinde artış görölse de ivermektin ve karprofen çalışma gruplarında farklılıkların olmasının nedeninin uygulanan ilaçların fiziko-kimyasal özelliklerinin farklı olması ve bu nedenle metabolizma farklılıklarından dolayı lipitlerle olan etkileşimlerinin de değışkenlik göstermesi olabileceğı düşünöldü. Ayrıca serum trigliserit konsantrasyonunun düzenlenmesinde görev alan fizyolojik mekanizmalar karmaşık olsa da hepatik sentez ve salgılama, yağ dokusu sekresyonu ve bağırsak emiliminin etkili olduğu ve insölin, glukagon ile katekolaminler gibi hormonlardan etkilendiğı bilinmektedir (Alves-Bezerra ve Cohen, 2017). Çalışmamızda gözlenen trigliserit ve kolesterol artışının geçici olduğu ve bu artışın hayvanlarda zararlı etkilere sebep olamayacağı düşünöldü.

Fakat hipertrigliserideminin akut pankreatit için bir risk faktörü olmasından dolayı (Levine ve ark., 2014) hipertrigliseridemi kontrolünün de oldukça önemli olduğu fikrine varıldı. Yapılan çalışmalarda serum trigliserit ve kolesterol düzeylerinin yanı sıra ALT, AST, gama glutamil transferaz (GGT), AP, kreatinin ve total protein gibi biyokimyasal belirteçlerde incelenmiştir. İLE uygulamasının ivermektin toksikasyonu üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada İLE uygulamasının AST değerini arttırdığı bildirilmiştir (Branco ve ark., 2021). Hiller ve ark. (2010), sıçanlara yüksek doz İLE uyguladıklarında ALT’de bir değişiklik olmadığını fakat AST değerinin yükseldiğini bildirmişlerdir. İvermektin toksikasyonu görülen bir aslanda İLE uygulaması sonrasında GGT ve AP aktivitesinde artış gözlemlendi fakat ALT ile AST’de değişiklik olmadığı rapor edilmiştir (Saqib ve ark., 2015). Çalışmamızda ivermektin ve eş zamanlı İLE uygulamasını takiben gruplar arasında ALT, AST, total protein ve kreatinin değerlerinde anlamlı bir fark tespit edilmedi. Tavşanlarda biyokimyasal parametrelerin referans aralıklarının geniş olduğu (Fielder, 2015; Melillo, 2007) ve çalışmamızdaki değerlerin de tavşanlar için belirtilen referans aralıkları içinde olduğu gözlemlendi. ALT ve AST değerinde bir fark olmaması literatür veriyi desteklemektedir (Saqib ve ark., 2015). Literatürdeki parametreler için gözlenen bu farklılıkların maruz kalınan ilaç miktarı, İLE’nin farklı dozları ve yağ içeriklerinden kaynaklanabileceği düşünüldü. Çalışmamızda karprofen ve eş zamanlı İLE uygulamasını takiben gruplar arasında ALT ve AST değerlerinde anlamlı bir artış görülürken total protein ve kreatinin değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. ALT ve AST değerlerindeki artışlar hepatosit hasarının bir göstergesi olarak yorumlanmaktadır. AST’nin karaciğer dışında kalp ve iskelet kasında da bulunmasından dolayı bir karaciğer harabiyetinden bahsetmek için ALT değeri ile de desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (Branco ve ark., 2021). Fakat hepatositlerdeki membran geçirgenlik artışının bile bu enzimlerin seviyelerini yükseltebilmesinden dolayı her artışın hepatosit hasarı olarak yorumlamanın da doğru olmayacağı belirtilmiştir (Ersoy, 2012). Hepatositlerde lipit birikiminin de ALT ve AST aktivitesinde artışa neden olabileceği belirtilmiştir (Castro ve ark., 2013). ALT ve AST değerlerinin aşırı yükseldiği durumlarda karaciğerde albümin/globülin sentezinin de azalabileceği ve dolayısıyla total protein değerlerinde de değişiklikler olabileceği belirtilmiştir (Lawrence ve Steiner, 2017). Ayrıca ALT ve AST seviyelerini yükselterek karaciğerde yük oluşturan ilaçların böbrek fonksiyonlarını da bozarak kreatinin değerlerini değiştirebileceği bildirilmiştir (Lawrence ve Steiner, 2017).

Çalışmamızda klinik olarak hiçbir hayvanda herhangi bir semptom gözlenmediği ve total protein ile kreatinin değerlerinde de değişiklik olmamasından dolayı tek başına ALT ve AST değerlerinin yükselmesinin karaciğer harabiyeti olarak yorumlamanın doğru olmayacağı fikrine varıldı. Bununla birlikte ALT seviyelerinin abdominal yağlanma ile korelasyon gösterdiği de belirtilmiştir (Friedman ve ark., 2014). Yapılan bir çalışmada ise serum numunesindeki İLE'nin neden olduğu lipeminin ALT, total protein ve kreatinin değerlerini ölçülemez hale getirdiği bildirilmiştir (Grunbaum ve ark., 2012). Lipemik örneklerin değerlendirilmesinde kolorimetrik-spektrofotometrik yöntem gibi ışık geçirgenlik yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler lipemik örneklerin bulanıklığı ve kullanılan cihazların çeşitlilik göstermesi, iç ve dış kalite kontrol düzeyi gibi birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle sonuçların farklılıklar gösterebileceği düşünüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Öncelikli olarak parenteral beslemede kullanılan İLE, hem beşerî hem de veteriner hekimliğinde, başta yağda çözünürlüğü yüksek olan ilaç/toksinler olmak üzere akut toksikasyon vakalarında tedavi amacıyla etkin bir antidot olarak etiket dışı kullanılmaktadır. Ayrıca klinik iyileşme, uygulamasının nispeten kolay oluşu ve düşük maliyet gibi avantajlar İLE'nin etiket dışı kullanımının artmasına neden olmuştur. Etiket dışı kullanımı sebebiyle hayvan türlerine göre güvenli bir dozaj protokolü bulunmamaktadır. Ayrıca, toksikasyona neden olan bileşiklerin kinetik davranışları üzerine İLE uygulamalarının etkisi net bir şekilde ortaya koyulamamıştır. Bu araştırma sonuçlarının, veteriner hekimliğinde yaygın olarak kullanılan ve tedavi dozlarında da bazı hayvan türlerinde toksikasyona neden olabilen ivermektin ile karprofenin kinetik davranışları üzerine İLE uygulamasının etkisinin araştırıldığı bir çalışma olarak bu alandaki farklı ilaç/toksin ile yapılan bilimsel çalışmalara katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada subtoksik dozlarda uygulanan ivermektin ve karprofenin kinetiğinin İLE uygulamasından etkilendiği ve çevre dokulardan sistemik dolaşıma çekilerek lipit lavabo teorisini desteklediği sonucuna varıldı. Bununla birlikte 2.5 ml/kg üç defa bolus olarak İLE uygulamasının tavşanlarda klinik olarak gözlemlenebilir bir yan etki oluşturmadığı görülmüştür. Ayrıca 2.5 ml/kg İLE uygulamasının trigliserit ve kolesterol seviyelerinin arttırdığı fakat birkaç gün sonra değerlerin düşerek normal seviyelere geldiği dolayısıyla bu artışın hayvanlara zarar vermediği düşünülmektedir. Serumun lipemik olması nedeniyle biyokimyasal parametreler için yapılan ölçümlerin farklılık gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

İvermektin ve karprofenle birlikte eş zamanlı İLE uygulamasının lipit lavabo teorisini destekler nitelikte olduğu kanaatine varılmasından dolayı bu teoriye dayanarak lipofilik karakterde olan ilaç ve diğer toksinlerle özellikle de spesifik bir antidotu bulunmayan ve semptomatik tedaviye cevap vermeyen bileşiklerle görülen

akut zehirlenmelerde İLE kullanımının tercih edilebileceği sonucuna varıldı. Ayrıca hastanın zehirlenmesine neden olan ilaç/toksinler biliniyorsa İLE uygulamasının toksik maddenin yarılanma ömrü göz önünden bulundurularak, bilinmiyor ise klinik semptomlar ortadan kalkıncaya kadar uygulamaya devam edilmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

Tedavi amacıyla kullanılan İLE formülasyonları farklı yağ içeriklerine sahiptir. Bu durumun zehirlenmeye neden olan ksenobiyotiklerin kinetik davranışları üzerinde farklı etkilere yol açabileceği, hatta bunun sonucunda da zehirlenmelerdeki tedavi edici etkinliklerinin değişkenlik gösterebileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla tedavide efektif kullanılabilmesi için farklı yağ içeriklerine sahip İLE formülasyonlarının ilaç/toksinlerin kinetiğini nasıl etkilediğine dair araştırmalar yapılmalıdır. Bununla birlikte lipofilik karakterde olan ilaç/toksin ve diğer ksenobiyotiklerin plazma davranışları üzerine İLE uygulaması kinetik parametreleri etkilemesi sonucunda, kan lipid profili farklı olan ve özellikle de hiperlipidemisi olan hastalarda kinetik davranışların değişkenlik gösterebileceği düşünülmektedir. Bu durumda da hastaların kan lipid profillerine göre doz ayarlanması ya da hiperlipidemik hastalarda gerçekleştirilen çoklu ilaç tedavilerinde özellikle kritik ilaçlar için kan lipid düzeylerinin normal değerlere getirilerek bu ilaçların daha etkili ve güvenli bir şekilde kullanımına olanak sağlanabileceği kanaatine varıldı. Ayrıca İLE uygulaması sonucunda görülen trigliserit ve kolesterol seviyelerinin artışı geçici olsa da tekrarlanan uygulamalarda bu durumun akut pankreatit için bir risk faktörü olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

İLE olarak kullanılan ürünler malnütrisyonlu hastalar için geliştirilmiştir. Hem hayvanlarda hem de insanlarda akut toksikasyonların tedavisi için kullanımı etiket dışıdır. Dolayısıyla akut toksikasyonların tedavisinde antidot olarak kullanılan İLE'nin etkinliğini ve güvenilirliğini belirlemek, etki mekanizmasının tam olarak ortaya konulabilmesi, çoklu ilaç kullanımlarını gerektiren durumlarda kinetik davranışını belirleyebilmek, aynı zamanda da etkili ve güvenli doz rejimi oluşturabilmek için yeni araştırmalar yapılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Hafez, A. A. and Abdel-Wahab, B. A. (2008). 5-(4-Chlorophenyl)-5, 6-dihydro-1, 3-oxazepin-7 (4H)-one derivatives as lipophilic cyclic analogues of baclofen: Design, synthesis, and neuropharmacological evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(17), 7983-7991. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.07.064>
- Abdou, K. A. and Sharkawy, A. A. (2004, February, 10-13). *Some toxicological studies on ivermectin in goats* [Oral Presentation]. Proceeding of the 20 Annual Meeting of the Egyptian Society of Toxicology, Alexandria, Egypt.
- Ahmed, S., Karim, M. M., Ross, A. G., Hossain, M. S., Clemens, J. D., Sumiya, M. K., Phru, C. S., Rahman, M., Zaman, K., Somani, J., Yasmin, R., Hasnat, M. A., Kabir, A., Aziz, A. B. and Khan, W. A. (2021). A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International Journal of Infectious Diseases*, 103, 214-216. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>
- Akbari, H. and Dalir-Naghadeh, B. (2014). The effects of short term intravenous infusion of a soybean based lipid emulsion on some blood constituents in sheep: A preliminary study. *Quarterly Journal*, 5(1), 35.
- Al-Azzam, S. I., Fleckenstein, L., Cheng, K. J., Dzimianski, M. T. and McCall, J. W. (2007). Comparison of the pharmacokinetics of moxidectin and ivermectin after oral administration to beagle dogs. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 28(8), 431-438. <https://doi.org/10.1002/bdd.572>
- Albert Lo, P. K., Fink, D. W., Williams, J. B. and Blodinger, J. (1985). Pharmacokinetic studies of ivermectin: effects of formulation. *Veterinary Research Communications*, 9(1), 251-268. <https://doi.org/10.1007/BF02215150>
- Aljadani, N. A., Elnaggar, M. H. R. and Assagaff, A. I. (2020). The Role of Fish Oil and Evening Primrose Oil against the Toxicity of Fenitrothion Pesticide in Male Rats. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*, 9(2).
- Alvarez, L., Lifschitz, A., Entrocasso, C., Manazza, J., Mottier, L., Borda, B., Virkel, G. and Lanusse, C. (2008). Evaluation of the interaction between ivermectin and albendazole following their combined use in lambs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(3), 230-239. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00953.x>
- Alves-Bezerra, M. and Cohen, D. E. (2017). Triglyceride metabolism in the liver. *Comprehensive Physiology*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170012>
- Alvinerie, M., Tardieu, D., Sutra, J. F., Bojensen, G. and Galtier, P. (1994, August, 9-12). *Metabolic profile of ivermectin in goats: an in vivo and in vitro evaluation* [Oral Presentation]. European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. Proceedings of the 6th International Congress, Edinburgh, England.
- Anastassiades, M., Lehotay, S. J., Štajnbaher, D. and Schenck, F. J. (2003). Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and “dispersive solid-phase extraction” for the determination of pesticide residues in produce. *Journal of AOAC International*, 86(2), 412-431. <https://doi.org/10.1093/jaoac/86.2.412>
- Anderson, D. L. and Roberson, E. L. (1982). Activity of ivermectin against canine intestinal helminths. *American Journal of Veterinary Research*, 43(9), 1681-1683.
- Arise, R. O. and Malomo, S. O. (2009). Effects of ivermectin and albendazole on some liver and kidney function indices in rats. *African Journal Biochemistry Research*, 3(5), 190-197.

Armstrong, S., Tricklebank, P., Lake, A., Frean, S. and Lees, P. (1999). Pharmacokinetics of carprofen enantiomers in equine plasma and synovial fluid—a comparison with ketoprofen. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 22(3), 196-201. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.1999.00202.x>

Association of Anaesthetists (2010). Safety Guideline, Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity. Retrieved July 20, 2022 from https://anaesthetists.org/Portals/0/PDFs/Guidelines/PDFs/Guideline_management_severe_local_anaesthetic_toxicity_v2_2010_final.pdf?ver=2018-07-11-163755-240&ver=2018-07-11-163755-240

Bahçivan, E. (2020). *İntravenöz lipit emülsiyonu uygulamasının marbofloksasinin kinetiği üzerine etkisi* [Doktora tezi, Selçuk Üniversitesi]. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=f10Kw4p1rmMDotyKRdYv1FF8SrbmJH3piofCR7xKwH02SbJargGCFfFRRC41IJ6a>

Bania, T. C., Chu, J., Perez, E., Su, M. and Hahn, I. H. (2007). Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. *Academic Emergency Medicine*, 14(2), 105-111. <https://doi.org/10.1197/j.aem.2006.10.094>

Bassissi, F., Lespine, A. and Alvinerie, M. (2006). Assessment of a liposomal formulation of ivermectin in rabbit after a single subcutaneous administration. *Parasitology Research*, 98(3), 244-249. <https://doi.org/10.1007/s00436-005-0073-z>

Baudou, E., Lespine, A., Durrieu, G., André, F., Gandia, P., Durand, C. and Cunat, S. (2020). Serious ivermectin toxicity and human ABCB1 nonsense mutations. *New England Journal of Medicine*, 383(8), 787-789. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1917344>

Becker, M. D. and Young, B. C. (2017). Treatment of severe lipophilic intoxications with intravenous lipid emulsion: a case series (2011–2014). *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 8, 77.

Bellis, T. J. and Gibeon, L. (2018). The use of intralipid emulsion therapy to treat severe cardiotoxicity secondary to lamotrigine ingestion in a dog. *Clinical Case Reports*, 6(10), 1982.

Bischoff, K., Smith, M. C. and Stump, S. (2014). Treatment of pieris ingestion in goats with intravenous lipid emulsion. *Journal of Medical Toxicology*, 10(4), 411-414. <https://doi.org/10.1007/s13181-014-0426-z>

Bogan, J. A., McKellar, Q. A., Mitchell, E. S. and Scott, E. W. (1988). Efficacy of ivermectin against *Cooperia curticei* infection in sheep. *American Journal of Veterinary Research*, 49(1), 99-100.

Bolfer, L., McMichael, M., Ngwenyama, T. R. and O'Brien, M. A. (2014). Treatment of ibuprofen toxicosis in a dog with IV lipid emulsion. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 50(2), 136-140. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5979>

Bosch, L., Bersenas, A. M. and Bateman, S. (2018). Acute polyneuromyopathy with respiratory failure secondary to monensin intoxication in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(1), 62-68. <https://doi.org/10.1111/vec.12684>

Branco, S. E. M. T., Mattoso, C. R. S., Botelho, A. F. M., Soto-Blanco, B. and Melo, M. M. (2021). Intravenous lipid emulsion treatment in rabbits with ivermectin toxicosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 31(3), 340-350. <https://doi.org/10.1111/vec.13048>

Brideau, C., Van Staden, C. and Chan, C. C. (2001). In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats. *American Journal of Veterinary Research*, 62(11), 1755-1760. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.1755>

Broeke, R., Mestrom, E., Woo, L. and Kreeftenberg, H. (2016). Early treatment with intravenous lipid emulsion in a potentially lethal hydroxychloroquine intoxication. *Netherlands Journal of Medicine*, 74(5), 210-214.

Bruenisholz, H., Kupper, J., Muentener, C. R., Dally, A., Kraemer, T., Naegeli, H. and Schwarzwald, C. C. (2012). Treatment of Ivermectin Overdose in a Miniature Shetland Pony Using Intravenous

Administration of a Lipid Emulsion. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 407-411. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00865.x>

Brunner, L. J., Vadiel, K. and Luke, D. R. (1988). Cyclosporine disposition in the hyperlipidemic rat model. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 59(3), 339-348.

Buonfrate, D., Chesini, F., Martini, D., Roncaglioni, M. C., Fernandez, M. L. O., Alvisi, M. F., Nobili, A., Casalini, G., Antinori, S., Gobbi, M., Campoli, C., Deiana, M., Pomari, E., Lunardi, G., Tessari, R. and Bisoffi, Z. (2022). High-dose ivermectin for early treatment of COVID-19 (COVER study): a randomised, double-blind, multicentre, phase II, dose-finding, proof-of-concept clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 59(2), 106516. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106516>

Buvanendran, A., Kroin, J. S., Tuman, K. J., Lubenow, T. R., Elmoftly, D., Moric, M. and Rosenberg, A. G. (2003). Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement: a randomized controlled trial. *Jama*, 290(18), 2411-2418. <https://doi.org/10.1001/jama.290.18.2411>

Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A. and Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 178, 104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>

Campbell, W. C. and Benz, G. W. (1984). Ivermectin: a review of efficacy and safety. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 7(1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1984.tb00872.x>

Canga, A. G., Prieto, A. M. S., Liébana, M. J. D., Martínez, N. F., Vega, M. S. and Vieitez, J. J. G. (2009). The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. *The Veterinary Journal*, 179(1), 25-37. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.07.011>

Castro, U. G. M., Santos, R. A. S. A. S., Silva, M. E., Lima, W. G., Campagnole-Santos, M. J. and Alzamora, A. C. (2013). Age-dependent effect of high-fructose and high-fat diets on lipid metabolism and lipid accumulation in liver and kidney of rats. *Lipids in Health and Disease*, 12(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-136>

Caulfield, S., Tinson, E. and Birkbeck, R. (2022). Successful treatment of local anaesthetic toxicity using intralipid 20% emulsion following intrathoracic bupivacaine overdose in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, 8(1), 20551169221104552. <https://doi.org/10.1177/20551169221104552>

Cavana, P., Iuliano, A. and Cagnotti, G. (2020). Use of intravenously lipid emulsion for treatment of baclofen toxicosis in a cat. *Pakistan Veterinary Journal*, 40(1), 133-135. <https://10.29261/pakvetj/2019.123>

Cave, G. and Harvey, M. (2009a). Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Academic Emergency Medicine*, 16(9), 815-824. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2009.00499.x>

Cave, G. and Harvey, M. (2009b). Lipid emulsion may augment early blood pressure recovery in a rabbit model of atenolol toxicity. *Journal of Medical Toxicology*, 5(1), 50.

Cave, G., Harvey, M. G. and Castle, C. D. (2005). Intralipid ameliorates thiopentone induced respiratory depression in rats: investigative pilot study. *Emergency Medicine Australasia*, 17(2), 180-181. <https://doi.org/10.1111/j.1742-6723.2005.00714.x>

Charlier, J., van der Voort, M., Kenyon, F., Skuce, P. and Vercruysse, J. (2014). Chasing helminths and their economic impact on farmed ruminants. *Trends in Parasitology*, 30(7), 361-367. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2014.04.009>

- Cheng, Z., Nolan, A. and McKellar, Q. A. (2002). Anti-inflammatory effects of carprofen, carprofen enantiomers, and NG-nitro-L-arginine methyl ester in sheep. *American Journal of Veterinary Research*, 63(6), 782-788. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2002.63.782>
- Cheng, Z., Nolan, A., Monteiro, A. and McKellar, Q. (2003). Enantioselective pharmacokinetics and cyclo-oxygenase inhibition of carprofen and carprofen enantiomers in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 26(5), 391-394. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2003.00498.x>
- Chittrakarn, S., Janchawee, B., Ruangrut, P., Kansanalak, S., Chethanond, U., Kobasa, T. and Thammapalo, S. (2009). Pharmacokinetics of ivermectin in cats receiving a single subcutaneous dose. *Research in Veterinary Science*, 86(3), 503-507. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2008.08.005>
- Chiu, S. H. L. and Lu, A. Y. (1989). Metabolism and tissue residues. In: W.C. Campbell (Ed.), *Ivermectin and Abamectin* (pp. 131-143). Springer.
- Chiu, S. H. L., Sestokas, E., Taub, R., Buhs, R. P., Green, M., Sestokas, R., Vandenheuvel, J. A., Arison, B. H. and Jacob, T. A. (1986). Metabolic disposition of ivermectin in tissues of cattle, sheep, and rats. *Drug Metabolism and Disposition*, 14(5), 590-600.
- Chiu, S. H., Carlin, J. R., Taub, R., Sestokas, E., Zweig, J., Vandenheuvel, W. J. and Jacob, T. A. (1988). Comparative metabolic disposition of ivermectin in fat tissues of cattle, sheep, and rats. *Drug Metabolism and Disposition*, 16(5), 728-736.
- Chumbler, N. S., Schildt, J. C., Mawby, D. I. and Papich, M. G. (2020). Use of intravenous lipid therapy in a cat with carprofen overdose. *Clinical Case Reports*, 8(4), 653-657. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2772>
- Clark, T. P., Chieffo, C., Huhn, J. C., Nimz, E. L., Wang, C. and Boy, M. G. (2003). The steady-state pharmacokinetics and bioequivalence of carprofen administered orally and subcutaneously in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 26(3), 187-192. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2003.00475.x>
- Clarke, D. L., Lee, J. A., Murphy, L. A. and Reineke, E. L. (2011). Use of intravenous lipid emulsion to treat ivermectin toxicosis in a Border Collie. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(10), 1328-1333. <https://doi.org/10.2460/javma.239.10.1328>
- Collins-Nakai, R. L., Noseworthy, D. and Lopaschuk, G. D. (1994). Epinephrine increases ATP production in hearts by preferentially increasing glucose metabolism. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 267(5), 1862-1871. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1994.267.5.H1862>
- Court, J. P., Murgatroyd, R. C., Livingstone, D. and Rahr, E. (1988). Physicochemical characteristics of non-electrolytes and their uptake by *Brugia pahangi* and *Dipetalonema viteae*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 27(2-3), 101-108. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(88\)90029-1](https://doi.org/10.1016/0166-6851(88)90029-1)
- Crandell, D. E. and Weinberg, G. L. (2009). Moxidectin toxicosis in a puppy successfully treated with intravenous lipids. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(2), 181-186. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00402.x>
- Craven, J., Bjørn, H., Hennessy, D. R. and Friis, C. (2002). The effects of body composition on the pharmacokinetics of subcutaneously injected ivermectin and moxidectin in pigs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 25(3), 227-232. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2002.00400.x>
- Craven, J., Bjørn, H., Hennessy, D., Friis, C. and Nansen, P. (2001). Pharmacokinetics of moxidectin and ivermectin following intravenous injection in pigs with different body compositions. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 24(2), 99-104. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2001.00309.x>
- Crofford, L. J. (1997). COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *The Journal of Rheumatology*, 49, 15-19.

Cully, D. F., Wilkinson, H., Vassilatis, D. K., Etter, A. and Arena, J. P. (1996). Molecular biology and electrophysiology of glutamate-gated chloride channels of invertebrates. *Parasitology*, 113(S1), 191-200. <https://doi.org/10.1017/S0031182000077970>

Curry, S. L., Cogar, S. M. and Cook, J. L. (2005). Nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41(5), 298-309. <https://doi.org/10.5326/0410298>

Dabhi, P. B., Ghodasara, D. J., Pandey, S., Ghodasara, P. D., Patil, V. M., Kapadiya, K. and Joshi, B. P. (2015). Toxicopathological studies of Carprofen in broiler chicks. *Indian Journals*, 39(2), 181-185. <https://doi.org/10.5958/0973-970X.2015.00044.9>

Daurio, C. P., Cheung, E. N., Jeffcoat, A. R. and Skelly, B. J. (1992). Bioavailability of ivermectin administered orally to dogs. *Veterinary Research Communications*, 16(2), 125-130. <https://doi.org/10.1007/BF01839009>

Davy, R. B., Campos, S. and Lynch, A. M. (2019). Acute chlorfenapyr toxicity in 3 dogs from a single household. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 29(6), 686-689. <https://doi.org/10.1111/vec.12894>

DeGroot, W. D. (2014). Intravenous lipid emulsion for treating permethrin toxicosis in a cat. *The Canadian Veterinary Journal*, 55(1), 1253.

Delatour, P., Foot, R., Foster, A. P., Baggo, D. and Lees, P. (1996a). Pharmacodynamics and chiral pharmacokinetics of carprofen in calves. *British Veterinary Journal*, 152(2), 183-198. [https://doi.org/10.1016/S0007-1935\(96\)80073-X](https://doi.org/10.1016/S0007-1935(96)80073-X)

Delatour, P., Garnier, F. and Maire, R. (1996b). Enantioselectivity in the excretion of glucuronides of carprofen in man, dogs and horses. *Bulletin de L'Académie Nationale de Médecine*, 180(7), 1565-1572.

DeMel, D., Gleeson, M., Schachterle, K. and Thomer, A. (2022). Successful treatment of ivermectin overdose in a bearded dragon (*Pogona vitticeps*) using gastric lavage and intravenous lipid emulsion. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 32(5), 680684. <https://doi.org/10.1111/vec.13218>

Diez-Sepulveda, J. C., Uribe-Burítica, F. L., Ángel-Isaza, A. M., Bustamante-Cristancho, L. A., Mejía-Herrera, F., Watts-Pajaro, F. A. and Rojas-Martínez, M. F. (2021). An 80-year-old woman with Alzheimer disease and accidental poisoning with pyrethroid pesticide successfully treated with intravenous lipid emulsion. *The American Journal of Case Reports*, 22, e928420-1. <https://doi.org/10.12659/AJCR.928420>

Dong, W., Zhang, L., Niu, Y., Fan, D., Wu, X., Tang, X. and Cai, C. (2013). A stable and practical etoposide-containing intravenous long-/medium-chain triglycerides-based lipid emulsion formulation: pharmacokinetics, biodistribution, toxicity, and antitumor efficacy. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(5), 559-571. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.769954>

Driscoll, D. F. (2006). Lipid injectable emulsions: pharmacopeial and safety issues. *Pharmaceutical Research*, 23(9), 1959-1969. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9092-4>

Dureau, P., Charbit, B., Nicolas, N., Benhamou, D. and Mazoit, J. X. (2016). Effect of Intralipid® on the dose of ropivacaine or levobupivacaine tolerated by volunteers: a clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology*, 125(3), 474-483. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001230>

Echeverría, J., Mestorino, N. and Errecalde, J. O. (2002). Comparative pharmacokinetics of ivermectin after its subcutaneous administration in healthy sheep and sheep infected with mange. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 25(2), 159-160.

Edwards, P., Shihab, N. and Scott, H. W. (2014). Treatment of a case of feline baclofen toxicosis with intravenous lipid therapy. *Veterinary Record Case Reports*, 2(1), e000059. <https://doi.org/10.1136/vetreccr-2014-000059>

- Egerton, J. R., Eary, C. H. and Suhayda, D. (1985). Dose-titration studies of ivermectin against experimental *Ancylostoma caninum* and *Uncinaria stenocephala* infections. *American Journal of Veterinary Research*, 46(5), 1057-1059.
- Eledjam, J. J., Coussaye, J. E., Brugada, J., Bassoul, B., Gagnol, J. P., Fabregat, J. R., Masse, C. and Sassine, A. (1989). In vitro study on mechanisms of bupivacaine-induced depression of myocardial contractility. *Anesthesia and Analgesia*, 69(6), 732-735.
- Ellsworth, H., Stellpflug, S. J., Cole, J. B., Dolan, J. A. and Harris, C. R. (2013). A Life-Threatening Flecainide Overdose Treated with Intravenous Fat Emulsion. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 36(3), 87-89. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03485.x>
- Engels, F. K., Mathot, R. A. and Verweij, J. (2007). Alternative drug formulations of docetaxel: a review. *Anti-cancer drugs*, 18(2), 95-103. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e3280113338>
- Enokiya, T., Zhang, E., Ikemura, K., Muraki, Y., Iwashita, Y., Iwamoto, T., Imai, H., Maruyama, K. and Okuda, M. (2017). Effect of lipid emulsion infusion on paliperidone pharmacokinetics in the acute overdose rat model: A potential emergency treatment for paliperidone intoxication. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109, 217-222. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.08.010>
- Epstein, S. E. and Hollingsworth, S. R. (2013). Ivermectin-induced blindness treated with intravenous lipid therapy in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(1), 58-62. <https://doi.org/10.1111/vec.12016>
- Eraslan, G., Kanbur, M., Liman, B. C., Çam, Y., Karabacak, M. and Altınordulu, Ş. (2010). Comparative pharmacokinetics of some injectable preparations containing ivermectin in dogs. *Food and Chemical Toxicology*, 48(8-9), 2181-2185. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.05.043>
- Ersoy, O. (2012). Karaciğer enzim yüksekliğinin değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*, 12(3), 129-135.
- Escajeda, J. T., Katz, K. D. and Rittenberger, J. C. (2015). Successful treatment of metoprolol-induced cardiac arrest with high-dose insulin, lipid emulsion, and ECMO. *The American Journal of Emergency Medicine*, 33(8), 1111. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.01.012>
- Evans, A. M. (1992). Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 42(3), 237-256. <https://doi.org/10.1007/BF00266343>
- Fassler, P. E., Tranquilli, W. J., Paul, A. J., Soll, M. D., DiPietro, J. A. and Todd, K. S. (1991). Evaluation of the safety of ivermectin administered in a beef-based formulation to ivermectin-sensitive Collies. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 199(4), 457-460.
- Felice, K. L. and Schumann, H. M. (2008). Intravenous lipid emulsion for local anesthetic toxicity: a review of the literature. *Journal of Medical Toxicology*, 4(3), 184-191. <https://doi.org/10.1007/BF03161199>
- Fernandez, A. L., Lee, J. A., Rahilly, L., Hovda, L., Brutlag, A. G. and Engebretsen, K. (2011). The use of intravenous lipid emulsion as an antidote in veterinary toxicology. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 21(4), 309-320. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2011.00657.x>
- Fettilplace, M. R. and Weinberg, G. (2018). The mechanisms underlying lipid resuscitation therapy. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 43(2), 138-149. <http://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000719>
- Fettilplace, M. R., Akpa, B. S., Ripper, R., Zider, B., Lang, J., Rubinstein, I. and Weinberg, G. (2014). Resuscitation with lipid emulsion: dose-dependent recovery from cardiac pharmacotoxicity requires a cardiotonic effect. *Anesthesiology*, 120(4), 915-925. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000142>

- Fettiplace, M. R., Akpa, B. S., Rubinstein, I. and Weinberg, G. (2015). Confusion about infusion: rational volume limits for intravenous lipid emulsion during treatment of oral overdoses. *Annals of Emergency Medicine*, 66(2), 185-188. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2015.01.020>
- Fink, D. W. and Porras, A. G. (1989). Pharmacokinetics of ivermectin in animals and humans. In: W.C. Campbell (Ed.). *Ivermectin and Abamectin* (pp. 113-130). Springer.
- Fielder, S. E. (2015). Serum biochemical reference ranges. Retrieved August 29, 2022 from Serum Biochemical Reference Ranges - Special Subjects - MSD Veterinary Manual <https://www.msdsvetmanual.com/special-subjects/reference-guides/serum-biochemical-analysis-reference-ranges>
- Finn, S. D. H., Uncles, D. R., Willers, J. and Sable, N. (2009). Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid®. *Anaesthesia*, 64(2), 191-194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05744.x>
- Fisher, M. H., Mrozik, H. and Campbell, W. C. (1989). Chemistry. In: W.C. Campbell (Ed.), *Ivermectin and Abamectin* (pp. 1-23). Springer.
- Flajs, V. C. and Grabnar, I. (2002). Ivermectin pharmacokinetics. *Slovenia Veterinary Research*, 39(3/4), 167-78.
- Foster, R. T. and Jamali, F. (1987). High-performance liquid chromatographic assay of ketoprofen enantiomers in human plasma and urine. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 416, 388-393. [https://doi.org/10.1016/0378-4347\(87\)80525-X](https://doi.org/10.1016/0378-4347(87)80525-X)
- Fox, S. M. and Johnston, S. A. (1997). Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210(10), 1493-1498.
- Friedman, L. S., Chopra, S. and Travis, A. C. (2014). Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. *Up to Date*, 4, 1-33.
- Fritz, M. L., Siegert, P. Y., Walker, E. D., Bayoh, M. N., Vulule, J. R. Miller, J. R. (2009). Toxicity of bloodmeals from ivermectin-treated cattle to *Anopheles gambiae* sl. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 103(6), 539-547. <https://doi.org/10.1179/000349809X12459740922138>
- Gaens, D., Leithäuser, C., Hamann, M. and Geyer, J. (2019). Adverse drug reactions after administration of emodepside/praziquantel (Profender®) in an MDR1-mutant Australian Shepherd dog: case report. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 296. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00296>
- Galbraith, E. A. and McKellar, Q. A. (1996). Protein binding and in vitro serum thromboxane B2 inhibition by flunixin meglumine and meclofenamic acid in dog, goat and horse blood. *Research in Veterinary Science*, 61(1), 78-81. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(96\)90115-0](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(96)90115-0)
- Gandolf, A. R., Lifschitz, A., Stadler, C., Watson, B., Galvanek, L., Ballent, M. and Lanusse, C. (2009). The pharmacokinetics of orally administered ivermectin in African elephants (*Loxodonta africana*): implications for parasite elimination. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 40(1), 107-112. <https://doi.org/10.1638/2008-0082.1>
- Ganesh, S. and Cruz, J. R. J. (2011). Strongyloidiasis: a multifaceted disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 7(3), 194.
- Geary, T. and Moreno, Y. (2012). Macrocyclic lactone anthelmintics: spectrum of activity and mechanism of action. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(6), 866-872. <https://doi.org/10.2174/138920112800399077>
- Ghezzi, P., Melillo, G., Meazza, C., Sacco, S., Pellegrini, L., Asti, C., Porzio, S., Marullo, A., Sabbatini, V., Caselli, G. and Bertini, R. (1998). Differential contribution of R and S Isomers in ketoprofen anti-inflammatory activity: role of cytokine modulation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 287(3), 969-974.

- Gil, H. W., Park, J. S., Park, S. H. and Hong, S. Y. (2013). Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication. *Clinical Toxicology*, 51(8), 767-771. <https://doi.org/10.3109/15563650.2013.821129>
- Gokbulut, C., Bilgili, A., Hanedan, B., Aksit, D., Aksoy, A. M. and Turgut, C. (2009a). Breed-related plasma disposition of ivermectin following subcutaneous administration in Kilis and Damascus goats. *Research in Veterinary Science*, 87(3), 445-448. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2009.04.003>
- Gokbulut, C., Bilgili, A., Hanedan, B., Aksit, D., Aksoy, A. M. and Turgut, C. (2009b). Sex-related plasma disposition of ivermectin following pour-on administration in goats. *Veterinary Parasitology*, 162(3-4), 342-345. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.03.004>
- Gokbulut, C., Bilgili, A., Kart, A. and Turgut, C. (2010b). Plasma dispositions of ivermectin, doramectin and moxidectin following subcutaneous administration in rabbits. *Laboratory Animals*, 44(2), 138-142. <https://doi.org/10.1258/la.2009.009053>
- Gokbulut, C., Cirak, V. Y., Senlik, B., Aksit, D. and McKellar, Q. A. (2011). The effects of different ages and dosages on the plasma disposition and hair concentration profile of ivermectin following pour-on administration in goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34(1), 70-75. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01189.x>
- Gokbulut, C., Cirak, V. Y., Senlik, B., Aksit, D., Durmaz, M. and McKellar, Q. A. (2010a). Comparative plasma disposition, bioavailability and efficacy of ivermectin following oral and pour-on administrations in horses. *Veterinary Parasitology*, 170(1-2), 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.01.041>
- Gokbulut, C., Karademir, U. and Boyacioglu, M. (2007). Comparison of plasma pharmacokinetic profile of ivermectin following administration of subcutaneous injection (Baymec®) and oral tablet (Efektin®) in goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 30(5), 489-491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2007.00888.x>
- Gokbulut, C., Karademir, U., Boyacioglu, M. and McKellar, Q. A. (2006). Comparative plasma dispositions of ivermectin and doramectin following subcutaneous and oral administration in dogs. *Veterinary Parasitology*, 135(3-4), 347-354. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.10.002>
- Gokbulut, C., Karademir, U., Boyacioglu, M. and McKellar, Q. A. (2008). The effect of sesame and sunflower oils on the plasma disposition of ivermectin in goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(5), 472-478. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00980.x>
- Gokbulut, C., Nolan, A. M. and McKellar, Q. A. (2001). Plasma pharmacokinetics and faecal excretion of ivermectin, doramectin and moxidectin following oral administration in horses. *Equine Veterinary Journal*, 33(5), 494-498. <https://doi.org/10.2746/042516401776254835>
- Gokbulut, C., Ozuicli, M., Aksit, D., Aksoz, E., Korkut, O., Yalcinkaya, M. and Cirak, V. Y. (2016). Comparative plasma and milk dispositions, faecal excretion and efficacy of per os ivermectin and pour-on eprinomectin in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39(6), 584-591. <https://doi.org/10.1111/jvp.12308>
- González, A., Sahagun, A. M., Diez, M. J., Fernandez, N., Sierra, M. and Garcia, J. J. (2006). Pharmacokinetics of a novel formulation of ivermectin after administration to goats. *American Journal of Veterinary Research*, 67(2), 323-328. <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.2.323>
- Gorial, F. I., Mashhadani, S., Sayaly, H. M., Dakhil, B. D., AlMashhadani, M. M., Aljabory, A. M., Abbas, H. M., Ghanim, M. and Rasheed, J. I. (2020). Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial). *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979>
- Grunbaum, A. M., Gilfix, B. M., Gosselin, S. and Blank, D. W. (2012). Analytical interferences resulting from intravenous lipid emulsion. *Clinical Toxicology*, 50(9), 812-817. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.731509>

- Gupta, P. S., Biswal, S., Panda, S. K., Ray, A. K. and Rana, M. K. (2022). Binding mechanism and structural insights into the identified protein target of COVID-19 and importin- α with in-vitro effective drug ivermectin. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(5), 2217-2226. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1839564>
- Gwaltney-Brant, S. and Meadows, I. (2012). Use of intravenous lipid emulsions for treating certain poisoning cases in small animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 42(2), 251-262. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.12.001>
- Hadrick, M. K., Bunch, S. E. and Kornegay, J. N. (1995). Ivermectin toxicosis in two Australian shepherds. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206(8), 1147-1152.
- Hamill, R. J. (2013). Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*, 73(9), 919-934. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0069-4>
- Han, S. K., Jeong, J., Yeom, S., Ryu, J. and Park, S. (2010). Use of a lipid emulsion in a patient with refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide. *Clinical Toxicology*, 48(6), 566-568. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.496730>
- Harris, S., McMichael, M. A., Harmon, R. and Boothe, D. (2022). Case Report: Successful Intravenous Lipid Emulsion Therapy for Canine Amphetamine Toxicosis. *Frontiers in Veterinary Science*, 1044. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.938021>
- Harvey, M. and Cave, G. (2007). Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Annals of Emergency Medicine*, 49(2), 178-185. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.07.016>
- Harvey, M. G. and Cave, G. R. (2008). Intralipid infusion ameliorates propranolol-induced hypotension in rabbits. *Journal of Medical Toxicology*, 4(2), 71-76. <https://doi.org/10.1007/BF03160958>
- Harvey, M., Cave, G. and Hoggett, K. (2009). Correlation of plasma and peritoneal diasylate clomipramine concentration with hemodynamic recovery after intralipid infusion in rabbits. *Academic Emergency Medicine*, 16(2), 151-156. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.00313.x>
- Harvey, M., Cave, G. and Ong, B. (2014). Intravenous lipid emulsion-augmented plasma exchange in a rabbit model of clomipramine toxicity; survival, but no sink. *Clinical Toxicology*, 52(1), 13-19. <https://doi.org/10.3109/15563650.2013.866242>
- Hawkins, M. G., Taylor, I. T., Craigmill, A. L. and Tell, L. A. (2008). Enantioselective pharmacokinetics of racemic carprofen in New Zealand white rabbits. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(5), 423-430. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00975.x>
- Haworth, M. D. and Smart, L. (2012). Use of intravenous lipid therapy in three cases of feline permethrin toxicosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(6), 697-702. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00804.x>
- Heinonen, J. A., Litonius, E., Salmi, T., Haasio, J., Tarkkila, P., Backman, J. T. and Rosenberg, P. H. (2015). Intravenous lipid emulsion given to volunteers does not affect symptoms of lidocaine brain toxicity. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 116(4), 378-383. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12321>
- Herrero, M. and Thornton, P. K. (2013). Livestock and global change: emerging issues for sustainable food systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(52), 20878-20881. <https://doi.org/10.1073/pnas.1321844111>
- Herring, J. M., McMichael, M. A., Corsi, R. and Wurlod, V. (2015). Intravenous lipid emulsion therapy in three cases of canine naproxen overdose. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(5), 672-678. <https://doi.org/10.1111/vec.12307>

Hiller, D. B., Di Gregorio, G., Kelly, K., Ripper, R., Edelman, L., Boumendjel, R., Drasner, K. and Weinberg, G. L. (2010). Safety of high volume lipid emulsion infusion. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 35(2), 140-144. <http://dx.doi.org/10.1097/AAP.0b013e3181c6f5aa>

Ho, N. F., Geary, T. G., Barsuhn, C. L., Sims, S. M. and Thompson, D. P. (1992). Mechanistic studies in the transcuticular delivery of antiparasitic drugs II: ex vivo/in vitro correlation of solute transport by *Ascaris suum*. *Molecular and biochemical parasitology*, 52(1), 1-13. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(92\)90031-E](https://doi.org/10.1016/0166-6851(92)90031-E)

Ho, N. F., Geary, T. G., Raub, T. J., Barsuhn, C. L. and Thompson, D. P. (1990). Biophysical transport properties of the cuticle of *Ascaris suum*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 41(2), 153-165. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(90\)90178-O](https://doi.org/10.1016/0166-6851(90)90178-O)

Hoegberg, L. C., Bania, T. C., Lavergne, V., Bailey, B., Turgeon, A. F., Thomas, S. H., Morris, Miller-Nesbitt, A. M., Magder, S., Gosselin, S. and Lipid Emulsion Workgroup. (2016). Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity. *Clinical Toxicology*, 54(3), 167-193. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1121270>

Hopper, K., Aldrich, J. and Haskins, S. C. (2002). Ivermectin toxicity in 17 collies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(1), 89-94. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2002.tb01611.x>

Howells, R. E. and Blainey, L. J. (1983). The moulting process and the phenomenon of intermoult growth in the filarial nematode *Brugia pahangi*. *Parasitology*, 87(3), 493-505. <https://doi.org/10.1017/S0031182000083013>

Hwang, T. L., Huang, S. L. and Chen, M. F. (1990). Effects of intravenous fat emulsion on respiratory failure. *Chest*, 97(4), 934-938. <https://doi.org/10.1378/chest.97.4.934>

Iwakawa, S., Spahn, H., Benet, L. and Lin, E. T. (1991). Stereoselective disposition of carprofen, flunoxaprofen, and naproxen in rats. *Drug Metabolism and Disposition*, 19(5), 853-857.

Jeffreys, L. N., Pennington, S. H., Duggan, J., Caygill, C. H., Lopeman, R. C., Breen, A. F., Jinks, J. B., Ardrey, Alison., Donnellan, S., Patterson, E. I., Hughes, G. L., Hong, D. W., Ward, S. A. and Biagini, G. A. (2022). Remdesivir–ivermectin combination displays synergistic interaction with improved in vitro activity against SARS-CoV-2. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 59(3), 106542. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106542>

Jodalén, H., Ytrehus, K., Moen, P., Hokland, B. and Mjøs, O. D. (1988). Oxfenicine-induced accumulation of lipid in the rat myocardium. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 20(3), 277-282. [https://doi.org/10.1016/S0022-2828\(88\)80060-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2828(88)80060-9)

Jourdan, G., Boyer, G., Raymond-Letron, I., Bouhsira, E., Bedel, B. and Verwaerde, P. (2015). Intravenous lipid emulsion therapy in 20 cats accidentally overdosed with ivermectin. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(5), 667-671. <https://doi.org/10.1111/vec.12371>

Kaiser, R. S., Dutta, A., Sarkar, M. and Datta, K. (2020). Carbamazepine poisoning: A narrow escape. *Journal of Pediatric Critical Care*, 7(3), 136. https://doi.org/10.4103/JPCC.JPCC_22_20

Kaur, H., Shekhar, N., Sharma, S., Sarma, P., Prakash, A. and Medhi, B. (2021). Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-sync review with clinical and computational attributes. *Pharmacological Reports*, 73(3), 736-749. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00195-y>

Kemmerer, J. M., Rubio, F. A., McClain, R. M. and Koechlin, B. A. (1979). Stereospecific assay and stereospecific disposition of racemic carprofen in rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68(10), 1274-1280. <https://doi.org/10.1002/jps.2600681021>

Kenny, P. J., Vernau, K. M., Puschner, B. and Maggs, D. J. (2008). Retinopathy associated with ivermectin toxicosis in two dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(2), 279-284. <https://doi.org/10.2460/javma.233.2.279>

Kıvanç, I. ve Yılmaz, O. (2014). 2000-2004 Yılları Arasında 4 Farklı İldeki Hayvanlarda Görülen Zehirlenme Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi. *Van Veterinary Journal*, 25(2), 27-30.

Kidwell, J. H., Buckley, G. J., Allen, A. E. and Bandt, C. (2014). Use of IV lipid emulsion for treatment of ivermectin toxicosis in a cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 50(1), 59-61. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5951>

Kopke, M. A. and Yozova, I. D. (2020). Management of presumptive canine permethrin toxicosis using intravenous lipid emulsion as an adjunctive therapy. *Veterinary Record Case Reports*, 8(2), e001041. <https://doi.org/10.1136/vetreccr-2019-001041>

Kornaś, S., Cabaret, J., Skalska, M. and Nowosad, B. (2010). Horse infection with intestinal helminths in relation to age, sex, access to grass and farm system. *Veterinary Parasitology*, 174(3-4), 285-291. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.09.007>

Krieglstein, J., Meffert, A. and Niemeyer, D. H. (1974). Influence of emulsified fat on chlorpromazine availability in rabbit blood. *Experientia*, 30(8), 924-926. <https://doi.org/10.1007/BF01938365>

Laffont, C. M., Alvinerie, M., Bousquet-Mélou, A. and Toutain, P. L. (2001). Licking behaviour and environmental contamination arising from pour-on ivermectin for cattle. *International Journal for Parasitology*, 31(14), 1687-1692. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(01\)00285-5](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(01)00285-5)

Laffont, C. M., Toutain, P. L., Alvinerie, M. and Bousquet-Mélou, A. (2002). Intestinal secretion is a major route for parent ivermectin elimination in the rat. *Drug Metabolism and Disposition*, 30(6), 626-630. <https://doi.org/10.1124/dmd.30.6.626>

Laing, R., Gillan, V. and Devaney, E. (2017). Ivermectin—old drug, new tricks?. *Trends in Parasitology*, 33(6), 463-472. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.02.004>

Laneuville, O., Breuer, D. K., Dewitt, D. L., Hla, T., Funk, C. D. and Smith, W. L. (1994). Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and-2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 271(2), 927-934.

Laniado-Laborín, R. and Cabrales-Vargas, M. N. (2009). Amphotericin B: side effects and toxicity. *Revista Iberoamericana de Micología*, 26(4), 223-227. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2009.06.003>

Lanusse, C. E., Imperiale, F. A. and Lifschitz, A. L. (2018). Macrocyclic lactones: endectocide compounds. In: J. E. Riviere and M. G. Papich (Eds.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (pp. 1102-1121). John Wiley and Sons.

Lascelles, B. D. X., Court, M. H., Hardie, E. M. and Robertson, S. A. (2007). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 34(4), 228-250. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2006.00322.x>

Lascelles, B. D. X., Cripps, P. J., Jones, A. and Waterman-Pearson, A. E. (1998). Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery*, 27(6), 568-582. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.1998.tb00533.x>

Lascelles, B. D. X., Cripps, P., Mirchandani, S. and Waterman, A. E. (1995). Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride. *Journal of Small Animal Practice*, 36(12), 535-541. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1995.tb02805.x>

Lawrence, Y. A. and Steiner, J. M. (2017). Laboratory evaluation of the liver. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 47(3), 539-553. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.005>

Lees, P. (2018). Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic drugs. In: J. E. Riviere and M. G. Papich (Eds.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (pp. 467-491). John Wiley and Sons.

- Lees, P., Aliabadi, F. S. and Landoni, M. F. (2002). Pharmacodynamics and enantioselective pharmacokinetics of racemic carprofen in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 25(6), 433-448. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2002.00436.x>
- Lees, P., Delatour, P., Foster, A. P., Foot, R. and Baggo, D. (1996). Evaluation of carprofen in calves using a tissue cage model of inflammation. *British Veterinary Journal*, 152(2), 199-211. [https://doi.org/10.1016/S0007-1935\(96\)80074-1](https://doi.org/10.1016/S0007-1935(96)80074-1)
- Lees, P., McKellar, Q., May, S. A. and Ludwig, B. (1994). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 26(3), 203-208. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1994.tb04370.x>
- Lelescu, C. A., Mureşan, C., Muste, A., Taulescu, M. A., Neagu, A. M. and Nagy, A. L. (2018). Successful treatment of metaldehyde toxicosis with intravenous lipid emulsion in a dog. *Acta Veterinaria Brno*, 86(4), 379-383. <https://doi.org/10.2754/avb201786040379>
- Lespine, A., Dupuy, J., Alvinerie, M., Coméra, C., Nagy, T., Krajcsi, P. and Orlowski, S. (2009). Interaction of macrocyclic lactones with the multidrug transporters: the bases of the pharmacokinetics of lipid-like drugs. *Current Drug Metabolism*, 10(3), 272-288. <https://doi.org/10.2174/138920009787846297>
- Lespine, A., Martin, S., Dupuy, J., Roulet, A., Pineau, T., Orlowski, S. and Alvinerie, M. (2007). Interaction of macrocyclic lactones with P-glycoprotein: structure–affinity relationship. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30(1), 84-94. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.10.004>
- Levine, M., Hoffman, R. S., Laverigne, V., Stork, C. M., Graudins, A., Chuang, R., Stellpflug, S.J., Morris, M., Miller-Nesbitt, A., Gosselin, S. and Lipid Emulsion Workgroup. (2016). Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetics toxicity. *Clinical Toxicology*, 54(3), 194-221. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1126286>
- Levine, M., Skolnik, A. B., Ruha, A. M., Bosak, A., Menke, N. and Pizon, A. F. (2014). Complications following antidotal use of intravenous lipid emulsion therapy. *Journal of Medical Toxicology*, 10(1), 10-14. <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0356-1>
- Lifschitz, A., Pis, A., Alvarez, L., Virkel, G., Sanchez, S., Sallovitz, J., Kujanek, R. and Lanusse, C. (1999). Bioequivalence of ivermectin formulations in pigs and cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 22(1), 27-34. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.1999.00172.x>
- Lifschitz, A., Entrocasso, C., Alvarez, L., Lloberas, M., Ballent, M., Manazza, J., Virkel, G., Borda, B. and Lanusse, C. (2009, July, 12-16). *P-glycoprotein modulation modifies ivermectin pharmacokinetics and its efficacy against resistant nematodes in lambs* [Oral presentation]. Proceedings of the 11th European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology International Congress, Leipzig, Germany.
- Lipscomb, V. J., Pead, M. J., Muir, P., AliAbadi, F. S. and Lees, P. (2002). Clinical efficacy and pharmacokinetics of carprofen in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record*, 150(22), 684-689. <https://doi.org/10.1136/vr.150.22.684>
- Litonius, E., Tarkkila, P., Neuvonen, P. J. and Rosenberg, P. H. (2012). Effect of intravenous lipid emulsion on bupivacaine plasma concentration in humans. *Anaesthesia*, 67(6), 600-605. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07056.x>
- Lohuis, J. A. C. M., Werven, T., Brand, A., Miert, A. S. J. P. A. M., Rohde, E., Ludwig, B., Heizmann, P. and Rehm, W. F. (1991). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen, a non-steroidal anti-inflammatory drug, in healthy cows and cows with Escherichia coli endotoxin-induced mastitis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 14(3), 219-229. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1991.tb00830.x>

- MacPhail, C. M., Lappin, M. R., Meyer, D. J., Smith, S. G., Webster, C. R. and Armstrong, P. J. (1998). Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(12), 1895-1901.
- Maire-Gauthier, R., Buronfosse, T., Magdalou, J., Herber, R., Besse, S., Delatour, P. and Benoit, E. (1998). Species-dependent enantioselective glucuronidation of carprofen. *Xenobiotica*, 28(6), 595-604. <https://doi.org/10.1080/004982598239344>
- Mansa, S., Palmér, E., Grøndahl, C., Lønaas, L. and Nyman, G. (2007). Long-term treatment with carprofen of 805 dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record*, 160(13), 427-430. <https://doi.org/10.1136/vr.160.13.427>
- Marriner, S. E., McKinnon, I. and Bogan, J. A. (1987). The pharmacokinetics of ivermectin after oral and subcutaneous administration to sheep and horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 10(2), 175-179. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1987.tb00097.x>
- Marwick, P. C., Levin, A. I. and Coetzee, A. R. (2009). Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesthesia and Analgesia*, 108(4), 1344-1346. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181979e17>
- Maton, B. L., Simmonds, E. E., Lee, J. A. and Alwood, A. J. (2013). The use of high-dose insulin therapy and intravenous lipid emulsion to treat severe, refractory diltiazem toxicosis in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(3), 321-327. <https://doi.org/10.1111/vec.12053>
- Mazoit, J. X., Le Guen, R., Beloeil, H. and Benhamou, D. (2009). Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 110(2), 380-386. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318194b252>
- McCann, M. E., Donald, R., Zhang, D., Brideau, C., Black, W. C., Hanson, P. D. and Hickey, G. J. (2004). In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. *American Journal of Veterinary Research*, 65(4), 503-512. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.503>
- McKellar, Q. A. and Benchaoui, H. A. (1996). Avermectins and milbemycins. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 19(5), 331-351. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1996.tb00062.x>
- McKellar, Q. A. and Gokbulut, C. (2012). Pharmacokinetic features of the antiparasitic macrocyclic lactones. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(6), 888-911. <https://doi.org/10.2174/138920112800399194>
- McKellar, Q. A., Delatour, P. and Lees, P. (1994). Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 17(6), 447-454. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1994.tb00276.x>
- McKellar, Q. A., Midgley, D. M., Galbraith, E. A., Scott, E. W. and Bradley, A. (1992). Clinical and pharmacological properties of ivermectin in rabbits and guinea pigs. *The Veterinary Record*, 130(4), 71-73. <https://doi.org/10.1136/vr.130.4.71>
- McKellar, Q. A., Pearson, T., Bogan, J. A., Gaibraith, E. A., Lees, P., Ludwig, B. and Tiberghien, M. P. (1990). Pharmacokinetics, tolerance and serum thromboxane inhibition of carprofen in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, 31(9), 443-448. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1990.tb00510.x>
- Mealey, K. L., Bentjen, S. A., Gay, J. M. and Cantor, G. H. (2001). Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics and Genomics*, 11(8), 727-733.
- Mealey, K. L., Matthews, N. S., Peck, K. E., Burchfield, M. L., Bennett, B. S. and Taylor, T. S. (2004). Pharmacokinetics of R (-) and S (+) carprofen after administration of racemic carprofen in donkeys and horses. *American Journal of Veterinary Research*, 65(11), 1479-1482. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.1479>

- Means, C. and Wismer, T. (2018). An overview of trends in animal poisoning cases in the United States: 2011 to 2017. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 48(6), 899-907. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.07.010>
- Meekins, J. M., Guess, S. C. and Rankin, A. J. (2015). Retinopathy associated with ivermectin toxicosis in five cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(11), 1238-1241. <https://doi.org/10.2460/javma.246.11.1238>
- Melillo, A. (2007). Rabbit clinical pathology. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 16(3), 135-145. <https://doi.org/10.1053/j.jepm.2007.06.002>
- Merola, V. A., Khan, S. and Gwaltney-Brant, S. (2009). Ivermectin toxicosis in dogs: a retrospective study. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 45(3), 106-111. <https://doi.org/10.5326/0450106>
- Merola, V. M. and Eubig, P. A. (2012). Toxicology of avermectins and milbemycins (macrocylic lactones) and the role of P-glycoprotein in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 42(2), 313-333. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.12.005>
- Merola, V. M. and Eubig, P. A. (2018). Toxicology of avermectins and milbemycins (macrocylic lactones) and the role of P-glycoprotein in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 48(6), 991-1012. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.07.002>
- Mestorino, N., Turic, E., Pesoa, J., Echeverría, J. and Errecalde, J. O. (2003). Pharmacokinetics in plasma of ivermectin after its oral (solution and tablets) administration to sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 26(4), 307-309.
- Miyajima, A., Yamamoto, Y. and Hirota, T. (2015). Effect of high fat intake on the pharmacokinetic profile of ivermectin in rabbits. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 30(3), 253-256. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2015.02.002>
- Molento, M. B., Lifschitz, A., Sallovitz, J., Lanusse, C. and Prichard, R. (2004). Influence of verapamil on the pharmacokinetics of the antiparasitic drugs ivermectin and moxidectin in sheep. *Parasitology Research*, 92(2), 121-127. <https://doi.org/10.1007/s00436-003-1022-3>
- Muhammad, G., Abdul, J., Khan, M. Z. and Saqib, M. (2004). Use of neostigmine in massive ivermectin toxicity in cats. *Veterinary and Human Toxicology*, 46(1), 28-29.
- Ng, D. (2001). Heparin in hypertriglyceridemia: Friend or foe?. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 138(6), 356-358. <https://doi.org/10.1067/mlc.2001.119433>
- Nieto, J., Alvar, J., Rodríguez, C., San Andrés, M. I., San Andrés, M. D. and González, F. (2018). Comparison of conventional and lipid emulsion formulations of amphotericin B: Pharmacokinetics and toxicokinetics in dogs. *Research in Veterinary Science*, 117, 125-132. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.12.005>
- O'Brien, T. Q., Clark-Price, S. C., Evans, E. E., Di Fazio, R. and McMichael, M. A. (2010). Infusion of a lipid emulsion to treat lidocaine intoxication in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237(12), 1455-1458. <https://doi.org/10.2460/javma.237.12.1455>
- Ogata, H., Aoyagi, N., Kaniwa, N., Ejima, A., Sekine, N., Kitamura, M. and Inoue, Y. (1986). Gastric acidity dependent bioavailability of cinnarizine from two commercial capsules in healthy volunteers. *International Journal of Pharmaceutics*, 29(2-3), 113-120. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(86\)90108-0](https://doi.org/10.1016/0378-5173(86)90108-0)
- Oğuz, H. (2017). Evcil hayvanların zehirlenmelerine yaklaşım ve genel tedavi uygulamaları. *Türk Veteriner Hekimler Birliği Dergisi*, (1-2), 51-59.
- Olivecrona, G. and Olivecrona, T. (1998). Clearance of artificial triacylglycerol particles. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 1(2), 143-151.

- Ômura, S. and Crump, A. (2004). The life and times of ivermectin—a success story. *Nature Reviews Microbiology*, 2(12), 984-989. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1048>
- Ottesen, E. A. (2006). Lymphatic filariasis: treatment, control and elimination. *Advances in Parasitology*, 61, 395-441. [https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(05\)61010-X](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(05)61010-X)
- Oukessou, M., Badri, M., Sutra, J. F., Galtier, P. and Alvinerie, M. (1996). Pharmacokinetics of ivermectin in the camel (*Camelus dromedarius*). *The Veterinary Record*, 139(17), 424. <https://doi.org/10.1136/vr.139.17.424>
- Oukessou, M., Berrag, B. and Alvinerie, M. (1999). A comparative kinetic study of ivermectin and moxidectin in lactating camels (*Camelus dromedarius*). *Veterinary Parasitology*, 83(2), 151-159. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(99\)00045-X](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(99)00045-X)
- Parsons, J. C. (1987). Ascarid infections of cats and dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 17(6), 1307-1339. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(87\)50004-3](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(87)50004-3)
- Parton, K., Balmer, T. V., Boyle, J., Whittem, T. and MacHon, R. (2000). The pharmacokinetics and effects of intravenously administered carprofen and salicylate on gastrointestinal mucosa and selected biochemical measurements in healthy cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 23(2), 73-79. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2000.00253.x>
- Patlolla, R. R. and Vobalaboina, V. (2005). Pharmacokinetics and tissue distribution of etoposide delivered in parenteral emulsion. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94(2), 437-445. <https://doi.org/10.1002/jps.20249>
- Peacock, R. E., Hosgood, G., Swindells, K. L. and Smart, L. (2015). A randomized, controlled clinical trial of intravenous lipid emulsion as an adjunctive treatment for permethrin toxicosis in cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(5), 597-605. <https://doi.org/10.1111/vec.12322>
- Perez, R., Godoy, C., Palma, C., Cabezas, I., Muñoz, L., Rubilar, L., Arboix, M. and Alvinerie, M. (2003). Plasma profiles of ivermectin in horses following oral or intramuscular administration. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 50(6), 297-302. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2003.00531.x>
- Perrault, J. R., Barron, H. W., Malinowski, C. R., Milton, S. L. and Manire, C. A. (2021). Use of intravenous lipid emulsion therapy as a novel treatment for brevetoxicosis in sea turtles. *Scientific Reports*, 11(1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03550-y>
- Perry, B. H., McMichael, M., Rick, M. and Jewell, E. (2016). Reduction of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with intravenous lipid emulsion in a dog. *The Canadian Veterinary Journal*, 57(12), 1284.
- Picard, J. and Meek, T. (2006). Lipid emulsion to treat overdose of local anaesthetic: the gift of the glob. *Anaesthesia*, 61(2), 107-109. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2005.04494.x>
- Pietro, S., Falcone, A., Arfuso, F., Pennisi, M., Piccione, G. and Giudice, E. (2022). Treatment of Permethrin Toxicosis in Cats by Intravenous Lipid Emulsion. *Toxics*, 10(4), 165. <https://doi.org/10.3390/toxics10040165>
- Pollio, D., Michau, T. M., Weaver, E. and Kuebelbeck, K. L. (2018). Electroretinographic changes after intravenous lipid emulsion therapy in a dog and a foal with ivermectin toxicosis. *Veterinary Ophthalmology*, 21(1), 82-87. <https://doi.org/10.1111/vop.12410>
- Prichard, R. K. and Roulet, A. (2007). ABC transporters and β -tubulin in macrocyclic lactone resistance: prospects for marker development. *Parasitology*, 134(8), 1123-1132. <https://doi.org/10.1017/S0031182007000091>
- Prichard, R. K., Steel, J. W., Lacey, E. and Hennessy, D. R. (1985). Pharmacokinetics of ivermectin in sheep following intravenous, intra-abomasal or intraruminal administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8(1), 88-94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1985.tb00929.x>

- Priymenko, N., Garnier, F., Ferre, J. P., Delatour, P. and Toutain, P. L. (1998). Enantioselectivity of the enterohepatic recycling of carprofen in the dog. *Drug Metabolism and Disposition*, 26(2), 170-176.
- Rabab, R. E., Amin, A., Ahlam, F. H. and Fatah, A. A. (2015). Toxicological and pathological studies of ivermectin on male albino rats. *The Journal of American Science*, 11(3), 73-83.
- Rajter, J. C., Sherman, M. S., Fattah, N., Vogel, F., Sacks, J. and Rajter, J. J. (2021). Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: the ivermectin in COVID nineteen study. *Chest*, 159(1), 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009>
- Rendic, S. P. (2021). Metabolism and interactions of Ivermectin with human cytochrome P450 enzymes and drug transporters, possible adverse and toxic effects. *Archives of Toxicology*, 95(5), 1535-1546. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03025-z>
- Ricketts, A. P., Lundy, K. M. and Seibel, S. B. (1998). Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Veterinary Research*, 59(11), 1441-1446.
- Robben, J. H. and Dijkman, M. A. (2017). Lipid therapy for intoxications. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 47(2), 435-450. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.10.018>
- Roepstorff, A., Mejer, H., Nejsum, P. and Thamsborg, S. M. (2011). Helminth parasites in pigs: new challenges in pig production and current research highlights. *Veterinary Parasitology*, 180(1-2), 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.029>
- Rohrer, S. P. and Evans, D. V. (1990). Binding characteristics of ivermectin in plasma from Collie dogs. *Veterinary Research Communications*, 14(2), 157-165. <https://doi.org/10.1007/BF00346556>
- Rosenblatt, M. A., Abel, M., Fischer, G. W., Itzkovich, C. J. and Eisenkraft, J. B. (2006). Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 105(1), 217-218. <https://doi.org/10.1097/00000542-200607000-00033>
- Rothschild, L., Bern, S., Oswald, S. and Weinberg, G. (2010). Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 18(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-18-51>
- Roulet, A., Puel, O., Gesta, S., Lepage, J. F., Drag, M., Soll, M., Alvinerie, M. and Pineau, T. (2003). MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *European Journal of Pharmacology*, 460(2-3), 85-91. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)02955-2](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)02955-2)
- Ruan, W., French, D., Wong, A., Drasner, K. and Wu, A. H. (2012). A mixed (long-and medium-chain) triglyceride lipid emulsion extracts local anesthetic from human serum in vitro more effectively than a long-chain emulsion. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 116(2), 334-339. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318242a5f1>
- Rubio, F., Seawall, S., Pocelinko, R., DeBarbieri, B., Benz, W., Berger, L., Morgan, L., Pao, J., Williams, T. H. and Koechlin, B. (1980). Metabolism of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, in rats, dogs, and humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(11), 1245-1253. <https://doi.org/10.1002/jps.2600691104>
- Ruff, M. D. (1999). Important parasites in poultry production systems. *Veterinary parasitology*, 84(3-4), 337-347. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(99\)00076-X](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(99)00076-X)
- Ryn, J. V., Trummelitz, G. and Pairat, M. (2000). COX-2 selectivity and inflammatory processes. *Current Medicinal Chemistry*, 7(11), 1145-1161. <https://doi.org/10.2174/0929867003374255>

- Saqib, M., Abbas, G. and Mughal, M. N. (2015). Successful management of ivermectin-induced blindness in an African lion (*Panthera leo*) by intravenous administration of a lipid emulsion. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0603-6>
- Sasao, J., Tarver, S. D., Kindscher, J. D., Taneyama, C., Benson, K. T. and Goto, H. (2001). In rabbits, landiolol, a new ultra-short-acting β -blocker, exerts a more potent negative chronotropic effect and less effect on blood pressure than esmolol. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 48(10), 985-989. <https://doi.org/10.1007/BF03016588>
- Sauerbrey, M. (2008). The onchocerciasis elimination program for the Americas (OEPA). *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 102(1), 25-29. <https://doi.org/10.1179/136485908X337454>
- Schinkel, A. H., Smit, J. J. M., Telling, M., Beijnen, J. H., Wagenaar, E., Deemter, L., Mol, C. A. M. M., Valk, M. A., Robanus-Maandag, E. C., Riele, H. P. J., Berns, A. J. M. and Borst, P. (1994). Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell*, 77(4), 491-502. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90212-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90212-7)
- Schmidt, L. K., Keller, K. A., Tonozi, C., Brandão, J., Christman, J., Stern, A. W. and Alexander, A. B. (2023). Intralipid Emulsion Therapy for the Treatment of Suspected Toxicity in 2 Avian Species. *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 36(4), 394-399. <https://doi.org/10.1647/21-00057>
- Schmitt, M. and Guentert, T. W. (1990). Biopharmaceutical evaluation of carprofen following single intravenous, oral, and rectal doses in dogs. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 11(7), 585-594. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510110704>
- Schulz, P. E., Weiner, S. P., Haber, L. M., Armstrong, D. D. and Fishman, M. A. (1994). Neurological complications from fat emulsion therapy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 35(5), 628-630. <https://doi.org/10.1002/ana.410350521>
- Scott, E. W. and McKellar, Q. A. (1992). The distribution and some pharmacokinetic parameters of ivermectin in pigs. *Veterinary Research Communications*, 16(2), 139-146. <https://doi.org/10.1007/BF01839011>
- Scott, E. W., Kinabo, L. D. and McKellar, Q. A. (1990). Pharmacokinetics of ivermectin after oral or percutaneous administration to adult milking goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 13(4), 432-435. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1990.tb00800.x>
- Selzer, P. M. and Epe, C. (2021). Antiparasitics in animal health: Quo Vadis?. *Trends in Parasitology*, 37(1), 77-89. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.09.004>
- Shah, A. K. and Sawchuk, R. J. (1991). Effect of co-administration of intralipidTM on the pharmacokinetics of cyclosporine in the rabbit. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 12(6), 457-466. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510120607>
- Shah, J. C., Chen, J. R. and Chow, D. (1989). Preformulation study of etoposide: identification of physicochemical characteristics responsible for the low and erratic oral bioavailability of etoposide. *Pharmaceutical Research*, 6(5), 408-412. <https://doi.org/10.1023/A:1015935532725>
- Shi, K., Xia, Y., Wang, Q., Wu, Y., Dong, X., Chen, C., Tang, W., Zhang, Y., Luo, M., Wang, X., Papadimos, T. and Xu, X. (2013). The effect of lipid emulsion on pharmacokinetics and tissue distribution of bupivacaine in rats. *Anesthesia & Analgesia*, 116(4), 804-809. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318284123e>
- Shi, S., Chen, H., Cui, Y. and Tang, X. (2009). Formulation, stability and degradation kinetics of intravenous cinnarizine lipid emulsion. *International Journal of Pharmaceutics*, 373(1-2), 147-155. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.02.006>

Shi, S., Chen, H., Lin, X. and Tang, X. (2010). Pharmacokinetics, tissue distribution and safety of cinnarizine delivered in lipid emulsion. *International Journal of Pharmaceutics*, 383(1-2), 264-270. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.09.025>

Shoop, W. and Soll, M. (2002). Chemistry, pharmacology and safety of the macrocyclic lactones. In: J. Vercruyse and R. S. Rew (Eds.), *Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy* (pp. 1-29). CABI Publishing.

Singh, B. N. (1986). The mechanism of action of calcium antagonists relative to their clinical applications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 21(2), 109-121. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1986.tb02860.x>

Sirianni, A. J., Osterhoudt, K. C., Calello, D. P., Muller, A. A., Waterhouse, M. R., Goodkin, M. B., Weinberg, G.L. and Henretig, F. M. (2008). Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Annals of Emergency Medicine*, 51(4), 412-415. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2007.06.004>

Soraci, A., Benoit, E., Jaussaud, P., Lees, P. and Delatour, P. (1995). Enantioselective glucuronidation and subsequent biliary excretion of carprofen in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 56(3), 358-361.

Stehr, S. N., Ziegeler, J. C., Pexa, A., Oertel, R., Deussen, A., Koch, T. and Hübner, M. (2007). The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesthesia and Analgesia*, 104(1), 186-192. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000248220.01320.58>

Straathof, D. J., Driessen, O., Meijer, J. W., Van Rees, H., Vermeij, P. and Vermeij, T. A. (1984). Influence of Intralipid infusion on the elimination of phenytoin. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 267(2), 180-186. PMID: 6712353

Strycharz, J. P., Yoon, K. S. and Clark, J. M. (2008). A new ivermectin formulation topically kills permethrin-resistant human head lice (Anoplura: Pediculidae). *Journal of Medical Entomology*, 45(1), 75-81. <https://doi.org/10.1093/jmedent/45.1.75>

Swor, T. M., Whittenburg, J. L. and Chaffin, M. K. (2009). Ivermectin toxicosis in three adult horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(5), 558-562. <https://doi.org/10.2460/javma.235.5.558>

Tang, W., Wang, Q., Shi, K., Dong, J., Lin, S., Zhao, S., Wu, C., Xia, Y., Papadimos, T. and Xu, X. (2016). The effect of lipid emulsion on pharmacokinetics of bupivacaine in rats: long-chain triglyceride versus long-and medium-chain triglyceride. *Anesthesia & Analgesia*, 123(5), 1116-1122. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001410>

Taylor, P. M., Delatour, P., Landont, F. M., Deal, C., Pickett, C., Aliabadi, F. S., Foot, R. and Lees, P. (1996). Pharmacodynamics and enantioselective pharmacokinetics of carprofen in the cat. *Research in Veterinary Science*, 60(2), 144-151. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(96\)90009-0](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(96)90009-0)

Tebbutt, S., Harvey, M., Nicholson, T. and Cave, G. (2006). Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Academic Emergency Medicine*, 13(2), 134-139. <https://doi.org/10.1197/j.aem.2005.08.016robber>

Tokur, O., Marangoz, Ö., Nuhoglu, Z., Mushtaq, S., Pehlivan, A. ve Yavuz, O. (2021). Samsun ve çevresinde evcil hayvanlarda görülen zehirlenme vakalarının sistematik toksikolojik analiz prensipleri çerçevesinde değerlendirilmesi. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 92(2), 111-120. <https://doi.org/10.33188/vetheder.874904>

Turner, M. J. and Schaeffer, J. M. (1989). Mode of action of ivermectin. In: W. C. Campbell (Ed.), *Ivermectin and Abamectin* (pp. 73-88). Springer.

- Turner-Lawrence, D. E. and Kerns, W. (2008). Intravenous fat emulsion: a potential novel antidote. *Journal of Medical Toxicology*, 4(2), 109-114. <https://doi.org/10.1007/BF03160965>
- Van de Velde, M., Wouters, P. F., Rolf, N., Van Aken, H. and Vandermeersch, E. (1998). Comparative hemodynamic effects of three different parenterally administered lipid emulsions in conscious dogs. *Critical Care Medicine*, 26(1), 132-137.
- Van de Velde, M., Wouters, P. F., Rolf, N., Van Aken, H., Flameng, W. and Vandermeersch, E. (1996). Long-chain triglycerides improve recovery from myocardial stunning in conscious dogs. *Cardiovascular Research*, 32(6), 1008-1015. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(96\)00165-4](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(96)00165-4)
- Vanek, V. W., Seidner, D. L., Allen, P., Bistran, B., Collier, S., Gura, K., Miles, J. M., Valentine, C. J., Kochevar, M. and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. (2012). ASPEN position paper: clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutrition in Clinical Practice*, 27(2), 150-192. <https://doi.org/10.1177/0884533612439896>
- Verbeeck, R. K. (1990). Pharmacokinetic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, 19(1), 44-66. <https://doi.org/10.2165/00003088-199019010-00004>
- Waitzberg, D. L., Torrinhas, R. S. and Jacintho, T. M. (2006). New parenteral lipid emulsions for clinical use. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 30(4), 351-367. <https://doi.org/10.1177/0148607106030004351>
- Ward, D. S., Russell Norton, J., Guivarc'h, P. H., Litman, R. S. and Bailey, P. L. (2002). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium-chain triglyceride emulsion. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 97(6), 1401-1408. <https://doi.org/10.1097/00000542-200212000-00011>
- Weinberg, G. (2006a). Lipid infusion resuscitation for local anesthetic toxicity: proof of clinical efficacy. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 105(1), 7-8. <https://doi.org/10.1097/00000542-200607000-00005>
- Weinberg, G. (2006b). Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicological Reviews*, 25(3), 139-145. <https://doi.org/10.2165/00139709-200625030-00001>
- Weinberg, G. L., Di Gregorio, G., Ripper, R., Kelly, K., Massad, M., Edelman, L., Schwartz, D., Shah, N., Zheng, S. and Feinstein, D. L. (2008). Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 108(5), 907-913. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816d91d2>
- Weinberg, G. L., Ripper, R., Murphy, P., Edelman, L. B., Hoffman, W., Strichartz, G. and Feinstein, D. L. (2006). Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 31(4), 296-303. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rapm.2005.02.011>
- Weinberg, G. L., VadeBoncouer, T., Ramaraju, G. A., Garcia-Amaro, M. F. and Cwik, M. J. (1998). Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology*, 88(4), 1071-1075. <https://doi.org/10.1097/00000542-199804000-00028>
- Weinberg, G., Di Gregorio, G., Hiller, D., Hewett, A. and Sirianni, A. (2009). Reversal of haloperidol-induced cardiac arrest by using lipid emulsion. *Annals of Internal Medicine*, 150(10), 737-738. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00023>
- Weinberg, G., Ripper, R., Feinstein, D. L. and Hoffman, W. (2003). Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 28(3), 198-202. <https://doi.org/10.1053/rapm.2003.50041>

- Welsh, E. M., Baxter, P. and Nolan, A. M. (1992). Pharmacokinetics of carprofen administered intravenously to sheep. *Research in Veterinary Science*, 53(2), 264-266. [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(92\)90123-J](https://doi.org/10.1016/0034-5288(92)90123-J)
- West, N. and Rusbridge, C. (2021). Ethanol toxicity in a dog due to gin-soaked sloe berry (*Prunus spinosa*) ingestion. *Veterinary Record Case Reports*, 9(1), 12. <https://doi.org/10.1002/vrc2.12>
- Wilkinson, P. K., Pope, D. G. and Baylis, F. P. (1985). Pharmacokinetics of ivermectin administered intravenously to cattle. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74(10), 1105-1107. <https://doi.org/10.1002/jps.2600741020>
- Williams, K., Wells, R. J. and McLean, M. K. (2015). Suspected synthetic cannabinoid toxicosis in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(6), 739-744. <https://doi.org/10.1111/vec.12378>
- Wright, H. M., Chen, A. V., Talcott, P. A., Poppenga, R. H. and Mealey, K. L. (2011). Intravenous fat emulsion as treatment for ivermectin toxicosis in three dogs homozygous for the ABCB1-1Δ gene mutation. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 21(6), 666-672. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2011.00687.x>
- Xenoulis, P. G. and Steiner, J. M. (2010). Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *The Veterinary Journal*, 183(1), 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.10.011>
- Xenoulis, P. G., Suchodolski, J. S., Levinski, M. D. and Steiner, J. M. (2008). Serum liver enzyme activities in healthy Miniature Schnauzers with and without hypertriglyceridemia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(1), 63-67. <https://doi.org/10.2460/javma.232.1.63>
- Yates, D. M. and Wolstenholme, A. J. (2004). An ivermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel subunit from *Dirofilaria immitis*. *International Journal for Parasitology*, 34(9), 1075-1081. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2004.04.010>
- Yazwinski, T. A., Pote, L., Tilley, W., Rodriguez, C. and Greenway, T. (1981). Efficacy of ivermectin against *Sarcoptes scabiei* and *Otodectes cynotis* infestations of dogs. *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician*, 76(12), 1749-1751.
- Yee, G. C., Lennon, T. P., Gmur, D. J., Cheney, C. L., Oeser, D. and Deeg, H. J. (1988). Effect of obesity on cyclosporine disposition. *Transplantation*, 45(3), 649-650.
- Young, A. C., Velez, L. I. and Kleinschmidt, K. C. (2009). Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation*, 80(5), 591-593. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.01.023>
- Zhao, M., Su, M., Lin, X., Luo, Y., He, H., Cai, C. and Tang, X. (2010). Evaluation of docetaxel-loaded intravenous lipid emulsion: pharmacokinetics, tissue distribution, antitumor activity, safety and toxicity. *Pharmaceutical Research*, 27(8), 1687-1702. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0180-0>

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Büşra ASLAN AKYOL
Eğitim	
Lise	Teğmen Ali Rıza Akıncı Anadolu Lisesi (2008-2012)
Lisans	Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2012-2017)
Doktora	Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı (2018-2023)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	Orta derece (Yökdil: 78, Mart 2022)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği

EKLER

EK 1. Etik Kurul İzin Belgesi

 T.C. BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU Çağış Yerleşkesi, (Bigadiç yolu üzeri 17. km) 10145, BALIKESİR-TÜRKİYE ARAŞTIRMA BAŞVURUSU DEĞERLENDİRME FORMU		
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"Subtoksik Dozlarda Uygulanan İvermektin ve Karprofen'in Farmakokinetiği/Toksikokinetiği Üzerine Damar İçi Yağ Emülsiyonunun Etkilerinin Araştırılması"
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Cengiz GÖKBULUT BAÜN Tıp Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Büşra ASLAN AKYOL Doktora Öğrencisi Vet. Fak. Farm.Toks. A.D.
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Doktora
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01.06.2021 - 01.06.2022
KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI		TAVŞAN – 24 adet

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	HADYEK BAŞVURU FORMU	15/02/2021

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2021/2-2	Tarih : 04.03.2021
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 4) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÜYELER			
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)
Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ Başkan	Tıbbi-Farmakoloji	Tıp Fakültesi	☐ E ☒ H
Prof. Dr. Gülten ERKEN Başkan Yardımcısı	Tıbbi- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	☐ E ☒ H
Prof. Dr. Ziya İLHAN Üye	Veteriner - Mikrobiyoloji	Veteriner Fakültesi	☐ E ☒ H
Doç. Dr. Hatice YILDIRIM Üye	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Fen Edebiyat Fakültesi	☐ E ☒ H
Doç. Dr. Muhammet EROL Üye	Veteriner Cerrahi	Veteriner Fakültesi	☐ E ☒ H
Dr. Öğr. Üyesi Fatih UĞUN Üye	Tıp-Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Tıp Fakültesi	☐ E ☒ H
Hacer ERDEN Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ev Hanımı	☐ E ☒ H
Mehmet UÇAR Üye	Sivil Üye	Emekli	☐ E ☒ H
Vet. Hek. Mustafa H. YARANOĞLU Üye	Veteriner Hekim	BAUNDEHAM	☐ E ☒ H

(*) Başvurudan Projelerden Proje Sahibi veya Yardımcı Araştırmacılarca Belirli Yerel Etik Kurul Üyesi veya 1. Derece Akademi olması halinde ilgili üye proje kurul görüşülmesine katılmaz.

EK 2. BAP Proje Kabul Sözleşmesi



**T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ
SÖZLEŞMESİ**

PROJE NO: 2021/009

MADDE 1: Balıkesir Üniversitesi tarafından desteklenmesine karar verilen **2021/009** no' lu, "**Subtoksik Dozlarda Uygulanan İvermektin ve Karprofen'in Farmakokinetiği/Toksikokinetiği Üzerine Damar İçli Yağ Emülsiyonunun Etkilerinin Araştırılması**" isimli projenin, Bilimsel Araştırma Projeler Yönergesiyle belirlenen esaslar dahilinde yürütülmesi ve sonuçlandırılması amacıyla Balıkesir Üniversitesi Rektör Yardımcısı **Prof.Dr. Turgut KILIÇ** ile proje yürütücüsü **Prof. Dr. Cengiz GÖKBULUT** arasında aşağıda belirlenen koşullarla işbu sözleşme imzalanmıştır.

MADDE 2: Proje yürütücüsü, projenin Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi ve bu sözleşme hükümlerinde öngörülen amaç, kapsam, süre ve diğer hususlara uygun olarak yürütülmesi ve sonuçlandırılmasından sorumludur.

MADDE 3: Desteklenmesi kabul edilen projenin amaç, kapsam, süre, program, yardımcı araştırmacılar ve bütçesinde yapılacak değişiklikler, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun kararıyla mümkündür.

MADDE 4: Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında alınan demirbaşlar bölüm ayniyat mutemetlerine zimmetlenir. Adı geçen demirbaş ürününün proje bitim tarihinden itibaren 1 (bir) ay içerisinde iade edilmesinden proje yürütücüsü sorumlu olup, iade işleminin belirlenen süre içerisinde yapılmamasının sonucunda proje yürütücüsü ürün bedelini karşılayacağını kabul eder.

MADDE 5: Proje yürütücüsü, aşağıdaki tarihlerde ara ve sonuç raporlarını istenilmeden teslim etmek zorundadır :

- 1.Ara Rapor** - 27-04-2021 - 26-10-2021
- 2.Ara Rapor** - 27-10-2021 - 26-04-2022
- 3.Ara Rapor** - 27-04-2022 - 26-10-2022
- Sonuç Raporu** - 27-10-2022 - 26-04-2023

Ayrıca istenildiğinde proje ile ilgili ayrıntılı bilgileri ve kayıtları Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna vermekle yükümlüdür. Ara Raporlarının, kabul edilebilir mazeret bildirmeksizin bu sözleşme ile belirlenen tarihlerde teslim edilmemesi halinde proje yürütücüsüne ödeme yapılmaz bu durumda Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu projeyi iptal edebileceği gibi proje yürütücüsünün değiştirilmesine de karar verebilir.

Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenen projeler Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun ve / veya bu komisyonun belirleyeceği proje izleyicileri tarafından yerinde incelenebilir; proje yürütücüsü izleyicilere istenilen her türlü belgeyi vermekle yükümlüdür.

MADDE 6: Proje yürütücüsü, sonuçlanan projenin tüm yönlerini ve sonuçlarını kapsayan Kesin raporunu sözleşme tarihinin sona ermesinden itibaren dört ay içinde Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nce hazırlanmış olan "**Kesin Raporu**" formatına uygun olarak Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine vermekle yükümlüdür.**Kesin Raporun kabul edilen sürede sunulmaması veya kabul edilebilir bir mazeret bildirilmemesi halinde proje iptal edilir.**

Bilimsel Araştırmalar ciltlenmiş olarak sunulan "**Kesin Raporu**" Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından incelendikten sonra kabul edilebilir veya gerekli düzeltmelerin yapılması istenilebilir. Yapılan değişikliklerden sonra **Kesin Raporu** yeniden değerlendirilir. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından Kesin Raporda yapılması istenilen değişiklikler için tanınan süre azami proje süresinin kullanılmış olması halinde 2 ayı geçemez.

MADDE 7: Proje yürütücüsünün gerçekçi gerekçeler sunması koşuluyla, projeye en fazla toplam bütçesinin %50'si kadar ek ödenek ve / veya 1 yıla kadar ek süre verilmesi konusu Komisyon tarafından değerlendirilebilir.

MADDE 8: Proje yürütücüsü, tamamlanan proje ile ilgili veri, kayıt ve dokümanları en az 10 yıl saklamak zorundadır.

MADDE 9: Proje yürütücüsü, proje ile ilgili verileri ve bulguları, yayınladığı her türlü yazı, makale ve sunduğu bildirilerde "Balıkesir Üniversitesi tarafından desteklenmiştir." ibaresini belirtmek zorundadır.

MADDE 10: Proje ile ilgili çalışmaların sürdürülmesinde, işyeri ve proje personeli yönünden çalışmanın gerektirdiği her türlü güvenlik önlemlerinin alınmasından proje yürütücüsü sorumludur.

MADDE 11: Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonunca desteklenmek suretiyle ele alınan bu projenin sonucunda 17.7.1963 tarih ve 278 sayılı Kanunun 2/a maddesine göre bir iktira meydana gelirse bu iktira aynı kanunun 21. maddesi uyarınca Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonuna ait olacaktır. Ancak Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonunun bu iktiradan dolayı usulüne uygun olarak istihsal edeceği patenti satma yahut kiralama yolu ile elde edeceği bedel veya kiranın %30'u iktirayı yapan veya yapanlara verilecektir.

MADDE 12: Projeden elde edilen bilimsel sonuçların telif hakkı Balıkesir Üniversitesine aittir.

MADDE 13: Proje kapsamında alınan araç-gereç vb. Üniversitemiz Öğretim Elemanlarının kullanımına açıktır.

MADDE 14: Bu sözleşme ile öngörülen toplam maddi destek miktarı ve ödeme planı bilimsel araştırma projeleri ödeneklerinin nakit akışında meydana gelebilecek kısıntıların neden olacağı aksamalar mücbir sebep olarak kabul edilir ve bu nedenle taraflar sorumlu tutulamazlar.

MADDE 15- Lisansüstü Öğrenim Araştırma projelerinden tez basımı dışında, bir (1) yıl içinde yayın yapılmadığı takdirde, tez yürütücüsü tezi yapanında adının geçmesi koşuluyla tezden yayın hazırlamak hakkına da sahiptir.

MADDE 16- Projeler kapsamında alınan makine ve teçhizat için ayrıca oda, derslik, laboratuvar vb. gibi yerler talep edilmeyecektir.

MADDE 17- Projeyi desteklemek amacıyla Balıkesir Üniversitesi tarafından 2021 yılı için; **TÜKETİME YÖNELİK MAL VE MALZEME ALIMLARI** : 11.783,00 TL, **HİZMET ALIMLARI** : 16.654,00 TL, olmak üzere toplamda **28.437,00 TL** ödenek sağlanacaktır.

MADDE 18- .../.../2020 tarihinde taraflarca imzalanan bu sözleşmenin yürürlük süresi 24 aydır. Proje yürütücüsüne ek süre verilmesi halinde bu sözleşme ek sürede de geçerli olup, ayrı bir sözleşme imzalanmaz.

MADDE 19- Proje kapsamındaki yazışmalar, ara rapor, sonuç raporu, harcama işlemleri ve takibinde tüm sorumluluk proje yürütücüsüne ait olup, bu işlemlerden doğabilecek hata ve zararlar proje yürütücüsü tarafından karşılanır.

MADDE 20- Sözleşme giderleri Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından ödenir.

MADDE 21- Anlaşmazlık halinde yetkili merci Balıkesir Mahkeme ve İcra Daireleridir.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
adına

Prof.Dr. Turgut KILIÇ
Rektör Yardımcısı

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

Prof. Dr. Cengiz GÖKBULUT
Öğretim Üyesi



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası
Çağış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62
sagbilen@balikesir.edu.tr
<http://www.balikesir.edu.tr>

