

## Kilis keçilerinde amoksisilin farmakokinetiği\*

Ali Metin AKSOY<sup>1</sup>, Sezai KAYA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hayvan Sağlığı Şube Müdürü, Kilis; <sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.

**Özet:** Çalışmada, Kilis keçisinde yaygın şekilde kullanılan ve hakkında yeterli bilgi olmayan amoksisilin farmakokinetiğinin incelenmesi amaçlandı. Amoksisilin sodyum ve trihidrat içeren çeşitli müstahzarlar, farmakokinetik değişkenler aracılığında karşılaştırılarak klinik anlamda sağaltım için en uygun ve kullanılabilir formülasyon belirlenmeye çalışıldı. Çalışmada 31 Kilis keçisi kullanıldı. Çalışma, her grupta 7 hayvan bulunan 4 grup (Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4) ve 3 hayvan bulunan 1 grup (Grup 5) hayvanda gerçekleştirildi. Grup 1 kontrol olarak ayrıldı; bunlara amoksisilin trihidrat 10 mg/kg dozda damar-ıçi (Dİ, *vena jugularis*), Grup 2'deki hayvanlara amoksisilin sodyum (200 mg/ml) 10 mg/kg dozda kas-ıçi (Kİ, *musculus semitendinosus*), uzun etkili amoksisilin trihidrat (200 mg/ml) Grup 3 ve 5'deki hayvanlara Kİ 10 mg/kg ve 15 mg/kg, Grup 4'deki hayvanlara amoksisilin trihidrat (50 mg/ml) 10 mg/kg dozda ağızdan verildi. İlacın verilmesini takiben hayvanların sol boyun venasından (*vena jugularis*) CaEDTA'lı tüplere kan alındı. Santrifüj ile plazmaları ayrıldı. Plazmalardaki amoksisilin miktarları agar-jel disk difüzyon metodu ile belirlendi. Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrilerinden ilacın vücuttaki hareketinin 2-bölmeli dışarıya açık modele uyduğu belirlendi ve hesaplamalar buna göre yapıldı. Eğri altında alan (EAA), amoksisilin Dİ verilmesi ile 36.20±1.75 µg.saat/ml, Kİ uygulanması ile 33.03±1.66 µg.saat/ml, ağızdan verilmesi ile 12.46±1.54 µg.saat/ml, uzun etkili amoksisilin 10 mg/kg ve 15 mg/kg dozda Kİ uygulanması ile sırasıyla 31.37±2.21 µg.saat/ml ve 44.54±1.22 µg.saat/ml olarak bulundu. Doruk plazma yoğunluğu (C<sub>doruk</sub>), ilacın Dİ verilmesi ile 7.76 µg/ml, Kİ uygulanması ile 5.09 µg/ml, ağızdan verilmesi ile 1.48 µg/ml, uzun etkili amoksisilin 10 mg/kg ve 15 mg/kg dozlarda Kİ uygulaması ile sırasıyla 3.68 µg/ml 5.57 µg/ml olarak bulundu. Amoksisilin Kİ uygulanması ile 45 dakikada, ağızdan verilmesi ile 2 saatte, uzun etkili amoksisilin 10 mg/kg ve 15 mg/kg dozlarda Kİ uygulaması ile sırasıyla 90 dakikada ve 8 saatte doruk plazma yoğunluğuna (T<sub>doruk</sub>) ulaşıldı. Sonuç olarak, amoksisilin 10 mg/kg dozda Kİ uygulanmasının diğerlerine göre farmakokinetik değişkenler yönünden daha uygun olduğu, ancak uzun etkili amoksisilin 10 mg/kg ve 15 mg/kg dozlarda Kİ uygulanması durumunda sırasıyla 24 ve 36 saat süreyle plazma ilaç yoğunluğu ile antibakteriyel etkinliğin kesintisiz olarak sağlandığı, iki formülasyonun da klinik olarak etkili şekilde kullanılabileceği anlaşılmıştır.

Anahtar sözcükler: Amoksisilin, farmakokinetik, Kilis keçisi

### Pharmacokinetics of amoxicillin in Kilis goats

**Summary:** The purpose of this study is to investigate amoxicillin sodium and trihydrate which is one of the drugs widely used on goats and not having enough information about pharmacokinetics in Kilis goats. In this study, a total of 31 Kilis goats were used in this study. The goats were divided into 5 groups with 7 animals in each group (Group 1, Group 2, Group 3, Group 4) and a 5th group with 3 goats. Amoxicillin trihydrate was given to the Group 1 animals (as control group) by i.v. (*vena jugularis*) at the dose level of 10 mg/kg, 10 mg/kg amoxicillin i.m. (*musculus semitendinosus*) was given to Group 2, 10 mg/kg long action amoxicillin i.m. was given to Group 3, 10 mg/kg amoxicillin was given by orally to Group 4 and 15 mg/kg long action amoxicillin i.m. was given to Group 5. Following i.v., i.m. and oral administration, blood samples were taken from left *vena jugularis* of each goat in groups and collected CaEDTA through a cannula. Plasma was separated by centrifugation and analysed by microbiological agar gel diffusion method and amoxicillin amounts in plasma were determined. The area under the curve (EAA) was calculated as 36.20±1.75 µg.hour/ml after amoxicillin was administered i.v., 33.03±1.66 µg.hour/ml after amoxicillin was administered i.m., 31.37±2.21 µg.hour/ml and 44.54±1.22 µg.hour/ml after long action amoxicillin after 10 mg/kg and 15 mg/kg doses were administered i.m., 12.46±1.54 µg.hour/ml after amoxicillin oral administration. The maximum plasma drug concentration (C<sub>max</sub>), was found as follows: amoxicillin i.v. 7.76 µg/ml, amoxicillin i.m. 5.09 µg/ml, long action amoxicillin, 10 mg/kg and 15 mg/kg doses i.m., respectively, 3.68 µg/ml and 5.57 µg/ml, oral administration of amoxicillin 1.48 µg/ml. Time to reach maximum plasma drug concentration (T<sub>max</sub>) was found at 45 minutes after amoxicillin was administered via i.m., at 90 minutes and 8 hours after long action amoxicillin 10 mg/kg and 15 mg/kg doses i.m. administration and at 2 hours after oral administration. In conclusion, this study proved that amoxicillin after 10 mg/kg dose i.m. administration is more effective than the others in terms of pharmacokinetics parameters. However long action amoxicillin i.m. administration of 10 mg/kg and 15 mg/kg doses were found to be effective in maintaining continuous antibacterial activity and drug concentration in plasma and tissues after administration from 24 to 36 hours of i.m. as a result it is stated that both of the drug formulations can be used effectively in clinical treatment.

Key words: Amoxicillin, Kilis goats, pharmacokinetic.

\* Aynı adlı doktora tezinden özetlenmiştir. Tez çalışması etik kurallara uygun olarak yapılmıştır.

## Giriş

Kilis Keçisi, özellikle Kilis olmak üzere, Gaziantep ve Hatay İllerinde yetiştirilir. Bugün sayısının 60-70 bin dolayında olduğu tahmin edilmektedir (1).

Amoksisilin [D(-)- $\alpha$ -amino-p-hidroksibenzilpenisilin] geniş spektrumlu, mide asitine ve penisilinaza dayanıklı, yarı-sentetik penisilin türevidir. Amoksisilin baz, sodyum ve trihidrat şeklinde bulunur (3, 8, 11, 12).

İlaç, ağızdan verildikten sonra, atlar hariç, hayvanlarda sindirim kanalından genellikle  $>70\%$  emilir; atlarda emilmesi  $10\%$  dolayındadır. İki saatte plazmada doruk yoğunluğa ulaşır; doruk plazma yoğunluğu ampisilinin 2-2.5 katıdır ve etkisi daha uzun sürer (7, 8, 9). Kİ uygulama yerinden  $60-80\%$  arasında emilir; 10 mg/kg miktarda 45 dakikada plazmada  $2 \mu\text{g/ml}$ 'lik doruk yoğunluk sağlar ve 24 saat süreyle plazmadaki ilaç yoğunluğu  $>0.5 \mu\text{g/ml}$ 'de kalır (8).

Plazma proteinlerine düşük oranda ( $13-20\%$ ) bağlanır. Başta karaciğer, akciğer, prostat, kas, göğüs ve eklem kesesi olmak üzere, tüm dokulara dağılır; dağılım hacmi (Vd) atlarda 0.3-0.35 L/kg, sığırlarda 0.4-0.59 L/kg, köpeklerde 0.2 L/kg'dır. Vücudu idrar ve safra ile terk eder; atılma yarı-ömrü atlarda 40 dakika, sığırlarda 90 dakika, köpek ve kedilerde 75 dakika dolayındadır (8, 9, 12).

İlaç bakterilerde hücre duvarının sentezini engeller. Tetrasiklinler ve fenikollerle karşılaştırılabilecek ölçüde etki spektrumu geniştir; *Streptococcus* türleri, *Bacillus antracis*, *Actinomyces* türleri, *Clostridium* türleri, *Fusobacterium* türleri, *Leptospira* türleri, *Borrelia* türleri, *Moraxella* türleri, *Corynebacterium* türleri, *Erysipelotrix rhusiopathiae*, bazı *Bacteroides* türleri, *Fusobacterium* türleri, *Leptospira* türleri, *Listeria monocytogenes* ilaca duyarlıdır; bunlar için plazmada en küçük etkili yoğunluk  $90 \text{ (EKEY}_{90}) \leq 1 \mu\text{g/ml}$ 'dir (8, 13).

Amoksisilin veteriner hekimlikte sık kullanılır. Sığırlarda ishal, bağırsak yangısı, pnömoni, septisemi, meme ve uterus hastalıkları, piyeten, piyelonefrit, yavru zarlarının alıkonulması; atlarda bağırsak yangısı, septisemi, uterus yangısı ve özellikle enfluenza ile birlikte seyreden solunum yolları hastalıkları; koyun ve keçilerde ishal, bulaşıcı ayak çürüğü, ayak apsesi, pnömoni, meme ve uterus hastalıkları; köpek ve kedilerde bağırsak yangısı, kulak hastalıkları, boğaz ve bademcik iltihapları, leptospiroz, solunum, idrar yolları ve üreme kanalı hastalıkları; kanatlılarda *E.coli* ve *Clostridium* türlerinin yol açtıkları hastalıklarda kullanılır (7, 8).

Bu çalışmada, veteriner hekimliğinde geniş kullanım alanı bulan ilaçlardan birisi olan ve Kilis keçilerindeki farmakokinetiğine ilişkin bilgi bulunmayan amoksisilin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, Kilis

keçileri, amoksisilin ve amoksisilin müstahzarına çeşitli uygulama yollarıyla maruz bırakılarak farmakokinetik değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Böylece, farklı uygulama yolları ve dozdaki amoksisilin müstahzarlarının klinik yararlılığı hakkında değerlendirme yapılmaya çalışılmıştır.

## Materyal ve Metot

### Amoksisilin preparatları

Çalışma, amoksisilin trihidrat teknik maddesi (Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü Merkezi Başkanlığı'ndan temin edildi, etkinliği  $994 \mu\text{g/mg}$ , USP), amoksisilin içeren çeşitli formülasyonlar (200 mg amoksisilin sodyum, normal etkili enj. çöz.; 200 mg amoksisilin trihidrat/ml, uzun etkili enj. çöz.; 50 mg amoksisilin trihidrat/ml, ağızdan vermeye uygun susp.) müstahzarları ile gerçekleştirildi.

### Hayvanlar, bakım ve beslenmesi

Çalışma 31 erkek, 12-13 aylık, 20-25 kg canlı ağırlıklarında, sağlıklı Kilis keçilerinde gerçekleştirildi. Hayvanlar, Kilis köylerindeki aile işletmelerinden temin edildi. Çalışmaya başlamadan önce keçilerin bir hafta süreyle ortama alışmaları sağlandı. Herhangi bir aç veya susuz bırakma rejimi uygulanmadı. Hayvanlara yem olarak kuru ot, mercimek samanı ve arpa verildi. İçme suyu her zaman önlerinde bulunduruldu.

### Hayvanların gruplandırılması ve ilacın uygulanması

Hayvanlar birinde 3 (Grup 5), diğerlerinde 7 hayvan olacak şekilde 5 gruba (Grup 1-5) ayrıldı. Grup 1'deki hayvanlara (kontrol grubu) steril damıtık su ile  $100 \text{ mg/ml}$  yoğunluğunda hazırlanan amoksisilin trihidrat  $10 \text{ mg/kg}$  dozda Dİ yolla (*vena jugularis*); Grup 2'deki hayvanlara amoksisilin sodyum Kİ (*musculus semitendinosus*)  $10 \text{ mg/kg}$ ; Grup 3'deki hayvanlara uzun etkili amoksisilin trihidrat Kİ  $10 \text{ mg/kg}$ ; Grup 4'deki hayvanlara amoksisilin trihidrat ağızdan  $10 \text{ mg/kg}$ ; Grup 5'deki hayvanlara uzun etkili amoksisilin trihidrat Kİ  $15 \text{ mg/kg}$  dozda uygulandı.

### Kan örneklerinin toplanması ve teste hazırlanması

İlacın verilmesini takiben, Grup 1'deki hayvanlardan 5., 15., 30., 45., 60. dakika, 1.5, 2., 4., 8., 12., 18., 24., 36., 48.ve 60. saatlerde sol kanat altı venasından  $1.5 \text{ ml}$  miktarda kan CaEDTA'li tüplere alındı; Grup 2, 3, 4 ve 5'deki hayvanlardan kan alınması, ilacın uygulanmasını takiben 15. dakikada başlaması dışında, yukarıdaki gibidir.

Tüpler, 5000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra plazmaları ayrıldı; plazmalar analiz edilene kadar derin dondurucuda ( $-18^\circ\text{C}$ ) saklandı. Analizler bir hafta içinde gerçekleştirildi.

### Analitik çalışmalar

Plazmada amoksisilin yoğunluğu agar-jel disk-difüzyon metodu (4, 10) ile ölçüldü. Bunun için bakteri olarak *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), besi yeri olarak Base Agar (Antibiotic Assay Medium-2, Himedia-M005) ve Bacto Plate Count Agar (Trypton glyucose yeast agar 0479-Difco Manuel) kullanıldı. Bakteri Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü Merkezi Başkanlığı'ndan temin edildi. Bakteri yoğunluğu  $3 \times 10^{10}$  mikroorganizma/ml olacak şekilde ayarlandı.

Petri kutusuna eşit aralıklarla 6 çukur açıldı ve 100 µl plazma konuldu. Ekim yapılan petri kutusu 37°C'ye ayarlı etüvde 15 saat tutuldu. Bu sürenin sonunda oluşan zonlar kompasla ölçüldü. Daha önce hazırlanan standart eğri ile karşılaştırılarak plazmadaki ilaç yoğunluğuna ilişkin sonuçlar µg/ml olarak belirlendi.

### Farmakokinetik değişkenler

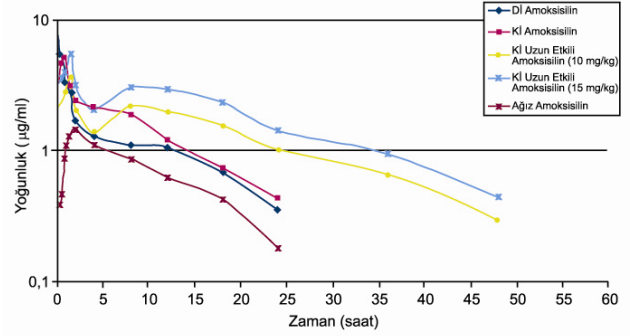
Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinin incelenmesi ile ilacın vücuttaki dağılımının 2-bölmeli dışarıya açık modele uyduğu belirlendi. Hesaplamalar Wagner (15), Rowland ve Tozer (14) tarafından bildirilen eşitlikleri esas alan bilgisayar programları ile yapıldı. Plazma ilaç yoğunluğu dağılımı dönemi hız sabitesi ( $\alpha$ -dönemi); atılma dönemi hız sabitesi ( $\beta$ -dönemi);  $\alpha$ -dönemi yarı ömrü ( $t_{1/2\alpha}$ );  $\beta$ -dönemi yarı ömrü ( $t_{1/2\beta}$ ); ortalama kalış süresi (MRT); doruk yoğunluk ( $C_{\text{dorum}}$ ); doruk yoğunluğa ulaşma süresi ( $T_{\text{dorum}}$ ); eğri altında alan (EAA); emilme oranı (F değeri) gibi.

### İstatistik hesaplamalar

Hesaplamalar Minitab Release 6.1.1'e; farmakokinetik değişkenler arasındaki önemlilik Mann-Whitney U testine göre yapıldı.  $p < 0.05$  fark önemli olarak değerlendirildi.

### Bulgular

Grup 1-5'deki hayvanlarda belli aralıklarla alınan kan plazmasında ölçülen ilaç yoğunluklarına göre çizilen plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrileri Şekil 1'de, hesaplanan farmakokinetik değişkenler Tablo 1'de verilmiştir.



Şekil 1. İlacın yarı-logaritmik plazma yoğunluğu-zaman eğrisi.  
Figure 1. Semi-logarithmic plasma concentration-time curve of drug.

### Damar içi uygulama

İlacın 10 mg/kg dozda Dİ yolla verilmesinden sonra 5. dakikada plazmadaki yoğunluğu 7.76 µg/ml olmuştur. Plazma ilaç yoğunluğu ilk 1 saatte yaklaşık yarıya (3.16 µg/ml) inmiştir. Bu durum, dağılım dönemi yarı ömrünün ( $t_{1/2\alpha}$ ) atılma dönemi yarı ömrüne ( $t_{1/2\beta}$ ) göre daha kısa ( $0.21 \pm 0.09$  saate karşılık  $1.11 \pm 0.08$  saat) olmasıyla ilgilidir. Sonra düşme hızı yavaşlamış, 12. saatte plazma ilaç yoğunluğu 1.15 µg/ml, 24. saatte 0.35 µg/ml olarak belirlenmiştir. Atılma yarı ömrü  $1.11 \pm 0.08$  saat, MRT  $2.05 \pm 0.48$  saat olarak hesaplanmıştır. Dİ yolla verilmesi ile ulaşılan kan yoğunluğu ilacın ileri ve orta derecede

Tablo 1. Amoksisilin ile hesaplanan bazı farmakokinetik parametreler.

Table 1. Some pharmacokinetic parameters calculated for amoxicillin.

Farmakokinetik parametreler	Amoksisilin trihidrat	Amoksisilin sodyum	Amoksisilin trihidrat LA	Amoksisilin trihidrat susp	Amoksisilin trihidrat LA
Doz	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	15 mg/kg
Uygulama yolu	Dİ	Kİ	Kİ	Ağız	Kİ
$\alpha$ , saat <sup>-1</sup>	3.29±0.12a	5.01±0.11b	3.82±0.14a	1.42±0.08c	4.25±0.15b
$\beta$ , saat <sup>-1</sup>	0.61±0.20a	0.57±0.21a	0.47 ±0.21b	0.31±0.27c	0.47±0.18b
MRT, saat	2.05±0.48a	2.17±0.22a	35.42±2.71b	1.69±0.31a	34.15±2.62b
$t_{1/2\alpha}$ , saat	0.21±0.09a	0.13±0.03a	0.18±0.07a	0.49±0.08b	0.16±0.05a
$t_{1/2\beta}$ , saat	1.11±0.08a	1.21±0.17a	1.43±0.79b	1.45±0.45b	1.40±0.29b
$T_{\text{dorum}}$ , saat	0.2a	0.75b	1.5c ve 8.0d	2.0c	1.5c ve 8.0d
$C_{\text{dorum}}$ , µg/ml	7.76a	5.09b	3.68c ve 2.18c	1.48d	5.57b ve 3.02c
EAA, µg.saat/ml	36.20±1.75b	33.03±1.66a	31.37±2.21b	12.46±1.54c	44.54±1.22b
F, %	-	91.17	86.53	34.41	82.02

Aynı satırda farklı harflerle gösterilen gruplar arasındaki fark istatistik olarak önemlidir ( $p < 0.05$ ).

duyarlı bakterilere en azından 12 saat süreyle etkili olabilecek düzeyde olduğunu ortaya koymuştur.

#### **Kİ uygulanma**

İlacın Kİ yolla 10 mg/kg dozda verilmesinden sonra 15. dakikada plazmadaki ilaç yoğunluğu 3.41 µg/ml olmuştur. Plazma ilaç yoğunluğu 45. dakikada doruk yoğunluğa (5.09 µg/ml) ulaşmıştır. Sonra, 8. saatte 1.88 µg/ml, 12. saatte 1.21 µg/ml ve 24. saatte 0.43 µg/ml olarak ölçülmüştür. Atılma yarı ömrü 1.21±0.17 saat, MRT 2.17±0.22 saat olarak hesaplanmıştır. Bu durum, tek sefer uygulanan amoksisilin ile ulaşılan kan yoğunluğunun ileri ve orta derecede duyarlı bakterilere en azından 12 saat süreyle etkili olabilecek düzeyde olduğunu ortaya koymuştur.

#### **Ağızdan uygulanma**

İlacın ağızdan 10 mg/kg dozda verilmesinden sonra 15. dakikada plazmadaki yoğunluğu 0.38 µg/ml olmuştur. Plazma ilaç yoğunluğu 2. saatte 1.48 µg/ml'ye kadar yükselerek doruk yoğunluğuna ulaşmıştır. Sonra azalarak 4. saatte 1.11 µg/ml, 12. saatte 0.62 µg/ml ve 24. saatte 0.18 µg/ml olmuştur. Atılma yarı ömrü 1.45±0.45 saat ve MRT 1.69±0.31 saat olarak hesaplanmıştır. Bu durum, ağızdan amoksisilin verilmesi ile ulaşılan kan yoğunluğunun ileri derece duyarlı bakterilere 4 saat süreyle etkili olabilecek düzeyde olduğunu ortaya koymuştur.

#### **Uzun etkili amoksisilin 10 mg/kg dozda Kİ uygulanması**

Uzun etkili amoksisilin çözeltisinin 10 mg/kg dozda Kİ yolla verilmesinden sonra 15. dakikada plazmadaki ilaç yoğunluğu 2.21 µg/ml olmuştur. Plazma ilaç yoğunluğu 90. dakikada doruk yoğunluğa (3.68 µg/ml) ulaşmıştır. Sonra, 4. saatte 1.39 µg/ml'ye düşmüştür. Plazma ilaç yoğunluğu 8. saatte 2.18 µg/ml'ye kadar yükselerek ikinci kez doruk değere ulaşmıştır. Sonra, 24. saatte 1.02 µg/ml, 36. saatte 0.66 µg/ml, 48. saatte 0.29 µg/ml'ye inmiştir. Atılma yarı ömrü 1.43 ± 0.79 saat ve MRT 35.42 ± 2.71 saat olarak hesaplanmıştır. Bu durum, uzun etkili amoksisilin Kİ uygulanmasında ulaşılan kan yoğunluğunun ileri ve orta derecede duyarlı bakterilere en azından 24 saat süreyle etkili olabilecek düzeyde olduğunu ortaya koymuştur.

#### **Uzun etkili amoksisilin 15 mg/kg dozda Kİ uygulanması**

Uzun etkili amoksisilin çözeltisinin 15 mg/kg dozda Kİ enjekte edilmesini takiben 15. dakikada plazmadaki ilaç yoğunluğu 2.89 µg/ml olmuştur. Plazmada ilaç yoğunluğu 90. dakikada doruk değerine (5.57 µg/ml) çıkmıştır. Sonra, 4. saatte 1.95 µg/ml'ye düşmüştür. Plazmada ilaç yoğunluğu 8. saatte 3.02 µg/ml'ye kadar yükselerek ikinci kez doruk değere ulaşmıştır. Sonra, 24.

saatte 1.42 µg/ml, 36. saatte 0.93 µg/ml, 48. saatte 0.43 µg/ml'ye inmiştir. Atılma yarı ömrü 1.40± 0.29 saat ve MRT 34.15±2.62 saat olarak hesaplanmıştır. Bu durum, uzun etkili ilaç formülasyonunun 15 mg/kg dozda Kİ verilmesinden sonra ulaşılan kan yoğunluğunun orta derece duyarlı bakterilere en azından 24 saat, ileri derecede duyarlı bakterilere 36 saat süreyle etkili olabileceğini ortaya koymuştur.

#### **Tartışma ve Sonuç**

Amoksisilin, Kİ yolla verildikten sonra uygulama yerinden çok iyi, ağızdan verildikten sonra, atlar hariç, hayvanların sindirim kanalından iyi emilir. Kİ verildiğinde 45-60 dakika, ağızdan verildiğinde 1-2 saatte doruk plazma yoğunluğuna ulaşır (7, 8, 9, 11).

Bu çalışmada, amoksisilin 10 mg/kg dozda hesaplanarak Kİ uygulandığında 45. dakikada 5.09 µg/ml, uzun etkili amoksisilin trihidrat 10 mg/kg dozda uygulandığında 90. dakikada 3.68 µg/ml ile 8. saatte 2.18 µg/ml, 15 mg/kg dozda uygulandığında 90. dakikada 5.57 µg/ml ile 8. saatte 3.02 µg/ml'lik plazma doruk yoğunluğuna ulaşmıştır. Ayrıca, ağızdan verilen amoksisilin 2. saatte plazmada 1.48 µg/ml'lik doruk yoğunluk sağlamıştır.

Amoksisilin ile keçilerde yapılmış çalışma sayısı son derece azdır. Kilis keçileriyle ilgili farmakokinetik çalışmaya da rastlanmamıştır. Yapılan taramalarda, konuyla ilgili sadece 3 kaynak bulunmuştur. Elsheikh ve ark.(5) Çöl koyunu ve keçisinde Dİ ve Kİ yolla 10 mg/kg dozda amoksisilin trihidrat vererek yaptığı çalışmada, keçilerde Kİ yolla plazmada doruk yoğunluğa ulaşma süresi 0.85 saat, doruk yoğunluk da 11.03 µg/ml olarak bulunmuştur. Bu değerler, doruk yoğunluğa ulaşma süresi bakımından Kilis keçilerine Kİ uygulanan 10 mg/kg amoksisilinle benzerlik, plazmada doruk ilaç yoğunluğu bakımından aralarında farkın bulunduğunu göstermektedir.

Amoksisilin plazmadaki yoğunluğunun 1 µg/ml'ye inmesi, Kİ uygulamada >12 saat sürmekte, 18 saatte 0.70 µg/ml'ye inmektedir. Uzun etkili amoksisilin Kİ 10 mg/kg miktarda uygulanmasını takiben plazmada ilaç yoğunluğu 1 µg/ml'ye inmesi >24 saat sürmekte ve >36 saatte 0.66 µg/ml'ye inmektedir. Uzun etkili amoksisilin Kİ 15 mg/kg dozda uygulanmasından sonra plazmada ilaç yoğunluğunun 1 µg/ml'ye inmesi >24 saat sürmekte ve >36 saatte 0.93 µg/ml'ye inmektedir. Ağızdan verildiğinde plazmada ilaç yoğunluğu 4 saat süreyle >1 µg/ml kalmakta, >12 saatte 0.62 µg/ml'ye inmektedir. Plazmada ilaç, Kİ uygulamada duyarlı bakterilerin çoğuna 12 saat, uzun etkili formülasyonla 10 mg/kg dozda 24 saat ve 15 mg/kg dozda 36 saat, ağız yoluyla uygulamada 4 saat süreyle etkili olabilecek yoğunluk üzerinde kalmıştır.

İlaç, Dİ verildiğinde  $t_{1/2\beta}=1.11\pm 0.08$  saat, Kİ verildiğinde  $t_{1/2\beta}=1.21\pm 0.17$  saat sürmüştür. Escudero ve ark. (6) amoksisilin sodyumu 20 mg/kg dozda Dİ yolla verdiklerinde,  $t_{1/2\beta}=1.05\pm 0.09$  saat olarak bulmuştur. Elsheikh ve ark. (5) Dİ ve Kİ 10 mg/kg dozda uyguladıklarında sırasıyla  $t_{1/2\beta}=1.02\pm 0.21$  saat ve  $t_{1/2\beta}=1.05\pm 0.14$  saat olarak bulmuştur. Dİ ve Kİ ilaç uygulamasında, atılma yarı ömrü bakımından bu değerler benzerlik göstermektedir. İlaç ağızdan verildiğinde  $t_{1/2\beta}=2.25\pm 0.45$  saat sürmüştür. Carcales ve ark. (2) keçilere amoksisilin sodyumu ağızdan 20 mg/kg dozda uyguladıklarında,  $t_{1/2\beta}=2.15\pm 0.20$  saat olarak bulmuştur. Bu değerler ilacın ağızdan uygulaması durumunda, atılma yarı ömrü bakımından benzer olduklarını göstermektedir.

Keçilerde uzun etkili amoksisilin kullanılmasıyla ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Uzun etkili amoksisilin çözeltisinin Kilis keçilerinde Kİ yolla 10 mg/kg ve 15 mg/kg dozda verilmesini takiben sırasıyla  $t_{1/2\beta}=1.43\pm 0.79$  saat ve  $t_{1/2\beta}=1.40\pm 0.29$  saat olarak bulunmuştur. İlacın iki farklı dozda uygulanması atılma yarı ömrünü değiştirmedini göstermektedir. Dİ, Kİ ve ağızdan uygulanan hayvanlarda ilacın atılma yarı ömürleri arasında önemli fark olmamıştır. Bu durumun, ilaç formülasyonunda bulunan düşük kıvamlı yağlı taşıt maddesinin enjeksiyon bölgesinde ilacın salınmasını geciktirmesine, amoksisilin küçük partiküllerinin hızlı emilerek plazmada ilk doruk yoğunluğuna (90. dakika) ulaşmasına, ardından büyük partiküllerin yavaş emilerek ikinci doruk yoğunluğuna (8. saat) ulaşılmasına yol açtığı sanılmaktadır.

Amoksisilin Kİ uygulamasında F (emilme oranı, biyoyararlanım) %91.97 bulunmuştur. Bu değer, Elsheikh ve ark. (5) tarafından keçilerde Kİ 10 mg/kg dozda amoksisilin trihidrat uyguladıkları çalışmada bulunan F (%91) ile uyum göstermektedir. Keza, uzun etkili amoksisilin 10 mg/kg ve 15 mg/kg dozda Kİ uygulaması durumunda F sırasıyla %86.53 ve %82.02 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, amoksisilin Kİ uygulama yerinden çok iyi emildiğini göstermektedir. Amoksisilin ağızdan verildikten sonra Kilis keçilerinde F %34.41 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, Carcales ve ark. (2) tarafından keçilere ağızdan amoksisilin vererek yaptıkları çalışmada buldukları değerle (%27) uyumludur.

İlacın Kİ uygulaması halinde MRT  $2.17\pm 0.22$  saat olarak bulunmuştur; bu değer, Elsheikh ve ark. (5) yaptığı çalışmada bulunan MRT ( $2.02\pm 0.24$  saat) ile uyumludur. Ağızdan verilme durumunda MRT  $1.69\pm 0.31$  saat olarak bulunmuştur; bu değer de Carcales ve ark. (2) yaptığı çalışmada bulunduğu MRT ( $1.52\pm 0.28$  saat) ile benzerlik göstermiştir. Uzun etkili amoksisilin Kİ 10 mg/kg ve 15 mg/kg dozda uygulandığında, MRT sırasıyla  $35.42\pm 2.71$  saat ve  $34.15\pm 2.62$  saat olarak bulunmuş-

tur. Bu durum, formülasyonda bulunan düşük kıvamlı yağlı taşıtın küçük ve büyük partiküllü amoksisilin enjeksiyon bölgesinden salınmasını ve emilmesini geciktirmesiyle (flip-flop kinetik) ilgili görülmüştür.

İlacın Kİ uygulanması ile EAA  $33.03\pm 1.66$  µg.saat/ml bulunmuştur. Bu değer, Elsheikh ve ark (5) yaptığı çalışmayla uyumludur. Ağızdan verildiğinde, EAA  $12.46\pm 1.54$  µg.saat/ml olarak bulunmuştur. Bu değer de, Carcales ve ark (2) yaptığı çalışmayla uyumludur. Uzun etkili amoksisilin Kİ 10 mg/kg ve 15 mg/kg dozda verilmesi durumunda EAA sırasıyla  $31.37\pm 2.21$  ve  $44.54\pm 1.22$  µg.saat/ml olarak bulunmuştur. Bu durum, dozun, birinci derece kinetiğe göre vücuda giren ilaç miktarını artırdığını göstermektedir.

Amoksisilin 10 mg/kg dozda Dİ uygulanmasını takiben çizilen eğriden bulunan EAA ve farklı uygulama yolları ile elde çizilen EAA'lar karşılaştırıldığında, vücuda giren ilaç miktarı amoksisilin 10 mg/kg dozda Kİ uygulanması durumunda %8.83, uzun etkili amoksisilin 10 mg/kg dozda Kİ uygulanması durumunda %13.5, 10 mg/kg dozda ağızdan verilmesi durumunda %65.6 ( $p<005$ ) oranında azaldığı hesaplanmıştır. EAA, bir maddenin vücuda giren miktarını göstermesi sebebiyle, normal ve uzun etkili amoksisilin çözeltisinin Kİ verilmesi uygulama yerinden oldukça iyi emilerek en iyi sağaltım seçeneklerini oluşturmuşlardır.

Plazma ilaç yoğunluğu, amoksisilin Kİ verildiğinde 14 saat, uzun etkili çözelti 10 mg/kg ve 15 mg/kg dozda Kİ uygulandığında sırasıyla 24 ve 36 saat, amoksisilin ağızdan verildiğinde 4 saat süreyle  $>1$  µg/ml kalmıştır. Bu sonuçlar, gerek plazmada gerekse vücudun diğer doku ve organlarında antibakteriyel etkinliğin belirtilen sürelerde kesintisiz olarak sürdürülmesi için Kİ yolla amoksisilin normal formülasyonunun günde 2 kez, uzun etkili formülasyonun 1-1.5 gün arayla uygulanması gerektiğini göstermiştir.

### Kaynaklar

1. **Aytuğ CN, Alaçam E, Özkoç U, Yalçın BC, Türker H, Gökçen H** (1990): *Kilis keçisi*. 147-149. Alınmıştır: CN Aytuğ (Editör), *Koyun Keçi Hastalıkları ve Yetiştiriciliği*. İkinci Baskı, Başarı Yayınevi, İstanbul.
2. **Carcales CM, Escudero E, Vicente MS, Serranoj M, Carli S** (1995): *Pharmacokinetics of amoxicillin/clavulanic acid combination after intravenous and oral administration in goats*. Vet Q, 17, 134-138.
3. **Charles B, Chulavatnatol S** (1993): *Simple analysis of amoxicillin in plasma by high performance liquid chromatography with internal standardization and ultraviolet detection*. Biomed Chromato, 7, 204-207.
4. **Dorresteijn GM, Van Gogh H, Rinzema JD, Buitelaar MN** (1987): *Comparative study of ampicillin and amoxycillin after intravenous, intramuscular and oral administration in homing pigeons (Columba livia)*. Res Vet Sci, 42, 343-348.

5. **Elsheikh HA, Taha AA, Khalafalla AE, Osman IAM, Wasfi A** (1999): *Pharmacokinetics of amoxicillin trihydrate in desert sheep and nubian goats*. Vet Res Comm, **23**, 507-514.
6. **Escudero E, Carcales CM, Vicente S** (1996): *Pharmacokinetics of amoxicillin / clavulanic acid combination and of both drugs alone after intravenous administration to goats*. Br Vet J, **152**, 551-559.
7. **Huber WG** (1988): *Penicillins*. 727-739. In: NH Booth and LE McDonald (Eds), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Sixth ed. Iowa State Univ Press, Ames.
8. **Kaya S** (2000): *Kemoterapötikler*. Alınmıştır: 265-369. S Kaya, İ Pirinçci, A Bilgili (Editörler), *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji*. İkinci Baskı, Cilt 2. Medisan Yayınevi, Ankara.
9. **Kayaalp SO** (1994): *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Cilt 1, Yedinci Baskı. Feryal Matbaacılık, Ankara.
10. **Lashev L** (1986): *Pharmacokinetic investigations with birds*. Vet Sci, **43**, 65-70.
11. **Palmer GH, Buswell JF, Dowrick JS, Yeoman GH** (1976): *Amoxycillin: a new veterinary penicillin*. Vet Rec, **99**, 84-85.
12. **Plumb DC** (1991): *Veterinary Drug Handbook*. Pocket Edition, Pharma Vet Publishing, USA.
13. **Prescott JF, Baggot JD** (1993): *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Second ed. Iowa State Univ Press, Ames.
14. **Rowland M, Tozer TN** (1989): *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*. Second Ed, USA. Leo and Tehiyer.
15. **Wagner J** (1975): *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetic*. First ed. Hamilton Press, Inc. Illionis.

Geliş tarihi: 26.09.2006 / Kabul tarihi: 14.12.2006

#### Yazışma adresi

Prof. Dr. Sezai Kaya

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Klinik Öncesi Bilimleri Bölümü

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı

06110 Dışkapı- Ankara