

## Türkiye’de amoksisilin içeren müstahzarların etlik piliçlerde farmakokinetiğinin araştırılması\*

Yasemin COŞKUN<sup>1</sup>, Sezai KAYA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gıda Kontrol ve Merkez Araştırma Enstitüsü, Bursa; <sup>2</sup> Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.

**Özet:** Çalışmanın amacı tavuklarda geniş şekilde kullanılan ama farmakokinetiğine ilişkin yeterli bilgi bulunmayan amoksisilin içeren müstahzarların farmakokinetiğini belirlemek ve bundan yararlanarak klinik farmakoloji yönünden bu müstahzarlar arasında fark olup-olmadığını ortaya koymaktır. Çalışmada 18 Ross PM-3 etlik piliç kullanıldı. Her grupta 6 hayvan bulunacak şekilde, hayvanlar 3 gruba (Grup 1, 2, 3) ayrıldı. Grup 1 kontrol olarak tutuldu. Bunlara amoksisilin trihidrat 10 mg/kg dozda damar-içi (Dİ) yolla verildi. Bir gece susuz bırakıldıktan sonra, Grup 2 ve 3’deki hayvanlara sırasıyla Clamoxyl ve Paracillin toz 20 mg/kg dozda hesaplanıp içme suyuna katılarak verildi. Grup 1’de hayvanlardan Dİ yolla enjeksiyonu, grup 2 ve 3’deki hayvanlardan da ilaçlı suyu bitirmelerini takiben 0.08-24 saatleri arasında sol kanat altı venasından CaEDTT’li tüplere kan örnekleri alındı. Santrifüjle plazma ayrıldı ve plazmada ilaç yoğunluğu agar-jel disk-difüzyon metodu ile ölçüldü. Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinin 2-bölmeli dışarıya açık modele uyduğu anlaşıldı ve hesaplamalar buna göre yapıldı. Amoksisilin trihidratın Dİ, Clamoxyl ve Paracillin tozun içme suyuna katılarak verilmesini takiben hesaplanan farmakokinetik değişkenlerden iki müstahzarın da benzer özellikler gösterdikleri, aralarında klinik yararlılık ve etkinlik bakımlarından önemli bir farkın olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: Amoksisilin, etlik piliç, farmakokinetik.

### The investigation of pharmacokinetics of specialities containing amoxycillin in broiler chickens in Turkey

**Summary:** The purpose of this study is to determine pharmacokinetic properties of approved drugs containing amoxycillin in broiler chickens after single intravenous (IV) and orally administered at the dose level 10-20 mg/kg body weight (bw) and to find out if there are differences in their pharmacokinetics. A number of 18 Ross PM-3 broilers were used. The animals were divided into 3 groups with 6 animals in each group (Groups 1, 2 and 3). Group 1 was kept as control and amoxycillin trihydrate was given to the animals by IV (right *v.cutanea ulnaris*) at the dose level of 10 mg/kg bw. Following the water withholding overnight, Clamoxyl and Paracillin Oral Powder were administered via the drinking water to group 2 and 3 animals, respectively. Following the IV and oral administration, blood samples were taken from left *v.cutanea ulnaris* of each animal of group and collected with CaEDTA through a canula at 0.08 to 24 hours. Plasma was separated by centrifugation. Plasma drug concentrations were analysed by microbiological agar-gell disc-diffusion method. Curve of plasma amoxycillin concentration-time profile was characteristics of a two-compartmental-open model. The area under the curve was calculated as 59.95±1.04 µg.hours/ml after amoxycillin trihydrate administered intravenously, 66.76±1.85 µg.hours/ml and 65.33±2.89 µg.hours/ml after administration via drinking water of Clamoxyl and Paracillin, respectively. The maximum plasma drug concentration (C<sub>max</sub>) was found as 6.21 µg/ml after amoxycillin trihydrate administered intravenously, 4.68 µg/ml with Clamoxyl and 3.43 µg/ml with Paracillin. Time to reach maximum plasma drug concentration (T<sub>max</sub>) was found at 2nd hours after Clamoxyl and 0.5th after Paracillin administration. Mean residence time was found as 34.72±2.14 hours for amoxycillin trihydrate, 124.7±3.06 hours for Clamoxyl and 103.69±32 hours for Paracillin. The bioavailability was 55.6 per cent for Clamoxyl and 54.6 per cent for Paracillin. It is concluded from the results that both of drug specialities have similar pharmacokinetic parameters.

Key words: Amoxycillin, broiler chickens, pharmacokinetic .

### Giriş

Amoksisilin [D(-)-α-amino-p-hidroksibenzilpenisilin] geniş spektrumlu, mide asitine ve penisilinaza dayanıklı, yarı-sentetik penisilin türevidir. Amoksisilin baz, sodyum ve trihidrat şeklinde bulunur (4,8).

Ağızdan verildikten sonra, atlar hariç, hayvanlarda sindirim kanalından genellikle >%70 emilir; atlarda ise sadece %10 emilir. İki saatte plazmada doruk yoğunluğa ulaşır; doruk plazma yoğunluğu ampisilinin 2-2.5 katıdır ve etkisi daha uzun sürer (3,4,6). İlaç kas-içi (Kİ) uygu-

\* Aynı adlı doktora tez çalışmasının bir kısmının özetidir.

lama yerinden %60-80 arasında emilir; 10 mg/kg miktarda verildiğinde 45 dakika (dk) içinde plazmada 2 µg/ml'lik doruk yoğunluk sağlar ve 24 saat süreyle plazmadaki ilaç yoğunluğu >0.5 µg/ml'de kalır (4).

İlaç plazma proteinlerine düşük oranda (%13-20) bağlanır. Başta karaciğer, akciğer, prostat, kas, göğüs ve eklem kesesi olmak üzere, vücudun tüm kesimleri ve dokularına dağılır; dağılım hacmi (Vd) atlarda 0.3-0.35 L/kg, sığırlarda 0.4-0.59 L/kg, köpeklerde 0.2 L/kg'dır. İlaç vücutu idrar ve safra ile terk eder; atılma yarı-ömrü atlarda 40 dk, sığırlarda 90 dk, köpek ve kedilerde 75 dk dolayındadır (4,8).

İlaç duyarlı bakterilerde hücre duvarının sentezini engeller. Tetrasiklinler ve fenikollerle karşılaştırılabilir ölçüde etki spektrumu geniştir; tüm β-hemolitik streptokoklar, *Bacillus anthracis*, *Actinomyces* türleri, *Clostridium* türleri, *Fusobacterium* türleri, *Leptospira* türleri, *Borrelia* türleri, *Moraxella* türleri, *Corynebacterium* türleri, *Erysipelotrix rhusiopathiae*, bazı *Bacteroides* türleri, *Listeria monocytogenes* ilaca duyarlıdır; bunlar için plazmada en küçük etkili yoğunluk 90 (EKEY<sub>90</sub>) ≤1 µg/ml'dir (4,9).

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 klostridium türlerinin yol açtığı hastalıklarda kullanılır (3,4).

Bu çalışmada kanatlılarda geniş şekilde kullanılan amoksisilin içeren iki müstahzarın (Clamoxyl toz, Pfizer; Paracillin toz, İnterpak) farmakokinetik eşdeğerlilik yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metot

### İlaçlar

Çalışmada Clamoxyl toz (800 mg amoksisilin trihidrat/g, Pfizer), Paracillin toz (500 mg amoksisilin trihidrat/g, İnterpak) ve amoksisilin trihidrat standardı (etkinliği 994 µg/mg, USP) kullanıldı.

### Hayvanlar, bakım ve besleme

Çalışma 18 adet 30 günlük Ross PM-3 ırkı etlik piliçte gerçekleştirildi. Yem ve su serbestçe verildi. Dene süreince günde 16 saat ışık almaları sağlandı ve ortam sıcaklığı 22-25°C arasında tutuldu.

### Hayvanların gruplandırılması ve ilaç uygulanması

Hayvanlar her birinde 6 hayvan bulunan 3 gruba ayrıldı. Grup 1'deki hayvanlara amoksisilin trihidrat damar-

ıçı (Dİ, sağ kanat altı venası, *v.cutanea ulnaris*), Grup 2 ve 3'deki hayvanlara sırasıyla Clamoxyl ve Paracillin içme suyuna katılarak verildi. İlacın dozu Dİ yolla 10 mg/kg, ağızdan (içme suyuna katılarak) 20 mg/kg olarak hesaplandı. İçme suyuna katılarak uygulama hayvanların bir gece susuz bırakılmasını takiben günlük su tüketiminin yarısına katılarak yapıldı.

### Kan örneklerinin toplanması

İlacın verilmesini takiben Grup 1'deki hayvanlardan 5., 15., 30. dakika, 1., 2., 4., 6., 8., 12., 18. ve 24. saatlerde sol kanat altı venasından 0.5-1 ml miktarlarda kan CaEDTA'li tüplere alındı. Grup 2 ve 3'deki hayvanlardan kan alınması, ilaçlı suyun bitmesini takiben, 15. dakikada başlanması dışında, yukarıdaki gibidir. Alınan kanlar 3000 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edilerek plazma ayrıldı; analiz edilene kadar (alınmasını takiben bir hafta içinde) plazma derin dondurucuda saklandı.

### Analitik çalışmalar

Plazmada amoksisilin yoğunluğu agar-jel disk-difüzyon yöntemi ile ölçüldü (1, 2). Bunun için *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), besi yeri olarak Base Agar (Antibiotic Assay Medium-2, Himedia-M005) ve Bacto Plate Count Agar (Tryptone glyucose yeast agar 0479-Difco Manuel) kullanıldı. Her petri kutusuna eşit aralıklarla 6 çukur açıldı ve 100 µl plazma konuldu. Ekim yapılan petri kutusu 37°C'ye ayarlı etüve konuldu ve 15 saat süreyle tutuldu. Bu sürenin sonunda oluşan zonlar kum pasla ölçüldü. Daha önce hazırlanan standart eğri ile karşılaştırılarak plazmadaki ilaç yoğunluğuna ilişkin sonuçlar µg/ml olarak belirlendi.

### Farmakokinetik hesaplamalar

İlacın Dİ yolla verilmesini takiben çizilen plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinin 2-bölmeli dışarıya açık modele uyduğu anlaşıldı; hesaplamalar da buna göre yapıldı. Farmakokinetik değişkenlerden matematik katsayılar ( $A_1$ ,  $A_2$ ), plazma ilaç yoğunluğu dağılım dönemi hız sabitesi ( $\alpha$ -dönemi), atılma dönemi hız sabitesi ( $\beta$ -dönemi),  $\alpha$ -dönemi yarı-ömrü ( $t_{1/2\alpha}$ ),  $\beta$ -dönemi yarı-ömrü ( $t_{1/2\beta}$ ), merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi ( $k_{12}$ ), çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi ( $k_{21}$ ), merkezi bölmeden geri dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi ( $k_{10}$ ), klirens (Cl), ortalama kalış süresi (MRT), merkezi bölme hacmi ( $V_1$ ), eğri altındaki alan (EAA) Wagner (11), Rowland ve Tozer (10) tarafından bildirilen eşitlikleri eses alan bilgisayar programlarına (PkCalc) göre hesaplandı. Ağızdan verildikten sonra bulunan EAA'nın Dİ yolla verildikten sonra bulunan EAA'ya bölünmesiyle emilme oranı (F), çizilen eğriden plazma doruk yoğunluğu ( $Y_{\text{doruk}}$ ) ve doruk yoğunluğa ulaşma süresi ( $T_{\text{doruk}}$ ) bulundu.

### İstatistiki hesaplamalar

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

### Bulgular

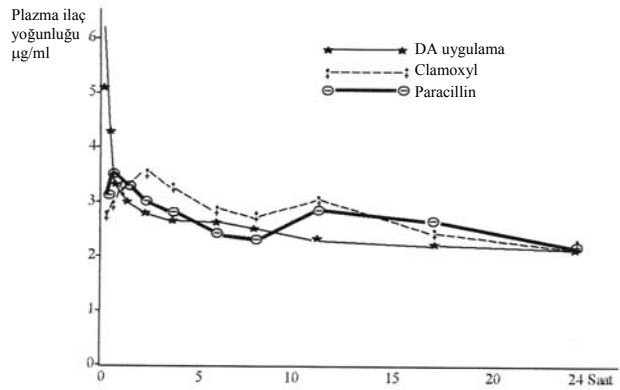
#### Dİ uygulama

Dİ yolla verilmesini takiben Grup 1'deki hayvanlardan belli zaman aralıklarında alınan kan örneklerinden ayrılan plazmada ölçülen ilaç yoğunluklarına göre çizilen eğri Şekil 1'de, farmakokinetik değişkenler Tablo 1'de verilmiştir. İlacın 10 mg/kg dozda verilmesinden sonra 5. dk'da plazmadaki ortalama ilaç yoğunluğu 6.21  $\mu\text{g/ml}$  olmuştur. Plazmadaki ilaç yoğunluğu ilk 60 dk'da yaklaşık yarıya (3.03  $\mu\text{g/ml}$ ) inmiştir; bu durum  $t_{1/2\alpha}$ 'nın  $t_{1/2\beta}$ 'ya göre daha kısa ( $3.26 \pm 4.82$  saate karşılık  $34.22 \pm 6.71$  saat) olmasıyla ilgilidir. Bundan sonra plazma ilaç yoğunluğunun düşme hızı yavaşlamıştır; 24. saatte plazmadaki ilaç yoğunluğu 2.05  $\mu\text{g/ml}$  olarak belirlenmiştir. Bu durum, günde tek sefer verilen ilaçla sağlanan kan yoğunluğunun ilaca ileri ve orta derecede duyarlı bakterilere en azından 24 saat süreyle etkili olabileceğini göstermektedir. İlacın  $t_{1/2\beta}$  ve MRT'si ( $34.72 \pm 2.14$  saat) uzundur. Geçiş ve atılma hız sabiteleri ( $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{10}$ ) ilacın merkezi bölmeden çevresel bölmeye kolay geçtiğini ama zor döndüğünü ortaya koymuştur.

#### Clamoxyl uygulaması

Clamoxyl tozun içme suyuna katılarak Grup 2'deki hayvanlara verilmesini takiben belli zaman aralıklarında alınan kan örneklerinden ayrılan plazmalarda ölçülen ilaç yoğunluklarına göre çizilen plazma ilaç yoğunluğu-

zaman eğrisi Şekil 1'de, farmakokinetik değişkenler de Tablo 1'de verilmiştir. İlacın 20 mg/kg dozda hesaplanıp içme suyuna katılarak verilmesinden sonra 15. dk'da plazmada ilaç yoğunluğu 2.76  $\mu\text{g/ml}$  olarak bulunmuştur. Plazmada ilaç yoğunluğu 2. saatte 3.38  $\mu\text{g/ml}$ 'lik doruk yoğunluğa ulaşmıştır. Bundan sonra, 8. saatte kadar düşmüş, 8. saatten 12. saatte kadar biraz yükselerek 2. kez doruk yoğunluğa (2.98  $\mu\text{g/ml}$ ) ulaşmıştır. Sonra, ilaç yoğunluğu yavaş bir şekilde düşerek 24. saatte 2.47  $\mu\text{g/ml}$ 'ye inmiştir. Bu durum günde tek sefer verilen ilaçla ulaşılan kan yoğunluğunun ileri ve orta derecede duyarlı bakterilere en azından 24 saat süreyle etkili olabileceğini göstermektedir.



Şekil 1. İlaç kan yoğunluğu-zaman eğrileri

Figure 1. Drug blood concentration-time profiles.

#### Paracillin uygulaması

Paracillin tozun içme suyuna katılarak Grup 3'deki hayvanlara verilmesini takiben belli zaman aralıklarında

Tablo 1. İlacın Dİ ve ağızdan verilmesini takiben farmakokinetik parametreler.

Table 1. Pharmacokinetic parameters following the administration of drugs by intravenously and orally.

Farmakokinetik parametreler	Dİ uygulama	İçme suyu ile verilme	
		Clamoxyl toz	Paracillin toz
Doz	10 mg/kg c.a.	20 mg/kg c.a.	20 mg/kg c.a.
A1	3.21±0.18	0.80±0.59 <sup>b</sup>	0.34±0.15 <sup>b</sup>
A2	3.21±0.18	3.22±0.11 <sup>b</sup>	3.18±0.11 <sup>b</sup>
$\alpha$ , saat <sup>-1</sup>	5.38±1.68	1.50±1.10	2.69±0.89
$\beta$ , saat <sup>-1</sup>	2.08±0.38	3.78±3.84	1.78±2.27
$k_{12}$ , saat <sup>-1</sup>	42.08±20.17	32.00±3.95 <sup>a</sup>	25.64±22.66 <sup>b</sup>
$k_{21}$ , saat <sup>-1</sup>	0.45±0.30	0.83±0.50 <sup>a</sup>	2.17±3.01 <sup>b</sup>
$k_{10}$ , saat <sup>-1</sup>	34.16±21.37	37.78±3.06 <sup>a</sup>	23.74±21.12 <sup>b</sup>
MRT, saat	34.72±2.14	124.70±41.90 <sup>b</sup>	103.69±32.00 <sup>b</sup>
$t_{1/2\alpha}$ , saat	3.26±4.82	0.86±0.73 <sup>a</sup>	18.49±9.48 <sup>b</sup>
$t_{1/2\beta}$ , saat	34.22±6.71	61.79±13.87 <sup>b</sup>	67.97±22.90 <sup>b</sup>
$V_1$ , ml/kg	160.30±86.36	338.59±178.13 <sup>b</sup>	431.29±187.54 <sup>c</sup>
$T_{\text{dorum}}$ , saat	0.2	2 ve 12	0.5 ve 12
$Y_{\text{dorum}}$ , $\mu\text{g/ml}$	6.21	3.38 ve 2.98	3.43 ve 2.9
EAA, $\mu\text{g.saat./ml}$	59.95±1.04	66.76±1.82 <sup>b</sup>	65.33±2.89 <sup>b</sup>
Cl, ml.saat/kg	42.90±96.5	87.42±25.04 <sup>b</sup>	49.72±17.57 <sup>c</sup>
F, %		55.6	54.4

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

alınan kan örneklerinden ayrılan plazmalarda ölçülen ilaç yoğunluklarına göre çizilen plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi Şekil 1'de, farmakokinetik değişkenler de Tablo 1'de verilmiştir. İlacın 20 mg/kg dozda hesaplanıp içme suyuna katılarak verilmesinden sonra 15. dk'da plazmada ilaç yoğunluğu 3.08 µg/ml olarak bulunmuştur. Plazmada ilaç yoğunluğu 30. dk'da doruk yoğunluğa (3.43 µg/ml) ulaşmıştır. Sonra, 8. saate kadar yavaş bir şekilde düşmüş, bu saatten sonra tekrar yükselmeye başlamış ve 12. saatte 2. kez doruk değere (2.90 µg/ml) ulaşmıştır. Bundan sonra, plazma ilaç yoğunluğu yavaş bir şekilde 24. saatte 2.47 µg/ml'ye düşmüştür. Bu durum günde tek sefer verilen ilaçla ulaşılan kan yoğunluğunun ileri ve orta derecede duyarlı bakterilere en azından 24 saat süreyle etkili olabileceğini göstermektedir.

### Tartışma ve Sonuç

Amoksisilin ağızdan verildikten sonra atlar hariç hayvanların sindirim kanalından iyi emilir ve 1-2 saatte plazmada doruk yoğunluğa ulaşır (3, 4, 7). Bu çalışmada içme suyu ile verilen Clamoxyl tozda 2. saatte 3.38 µg/ml, 12. saatte 2.98 µg/ml, Paracillin tozda 0.5. saatte 3.43 µg/ml ve 12. saatte 2.9 µg/ml'lik yoğunluğa ulaşılmıştır.

Amoksisilinle tavuklarda yapılmış çalışma sayısı son derece azdır; tezle doğrudan ilişkili sadece bir kaynağa rastlanmıştır. Laslev ve Pashov (5) ağızdan tavuk ve hindilere 30 mg/kg, güvercinlere 50 mg/kg dozda amoksisilin trihidrat vererek yaptığı çalışmada, tavuklarda plazmada doruk yoğunluğa ulaşma süresini 0.5 saat, doruk yoğunluğu da 6.5 µg/ml olarak bulmuştur. Bu değerler, plazmada doruk yoğunluğa ulaşma süresi bakımında Paracillin tozla uygunluk göstermektedir. Dorrestein ve ark (2) güvercinlere amoksisilin trihidratı ağızdan 117.5 mg/kg dozda vermelerini takiben 16.9 µg/ml'lik doruk yoğunluğa 1.26 saatte ulaşılmıştır.

İlaçların plazmada 2 µg/ml yoğunluğa inmesi tüm uygulama şekillerinde de 24 saatten uzun sürmüştür. Plazma ilaç yoğunluğu, duyarlı bakterilerin çoğu için etkili miktarın üzerinde uzun süre kalmış,  $t_{1/2\beta}$  uzun sürmüş ve böylece plazmada yüksek düzeyde bulunan ilaçla dokular devamlı beslenmiştir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar amoksisilin ağızdan günde bir kez 20 mg/kg dozda verilmesinin vücutta sıvı ve doku kesimlerdeki etkili ilaç yoğunluğunun sürdürülmesi için yeterli olduğunu göstermiştir.

İlacın  $t_{1/2\beta}$  Dİ yolla verildiğinde 27.5-45.3 saat, içme suyu ile verilme durumunda 48-112 saat arasında sürmüştür. Bu durum ilacın tavuklarda vücuttan atılmasının son derece yavaş olduğunu göstermiştir.

İlaçların içme suyu ile verilmesini takiben biyoyararlanımı genellikle düşük (%54-55) çıkmıştır. Bu

durum amoksisilin tavuklarda sindirim kanalından emilmesinin düşük olduğunu göstermiştir.

Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisi tipik bir seyir izlemiştir. Paracillin tozun verilmesini takiben 0.5 ve 12., Clamoxyl tozun verilmesini takiben de 2 ve 12. saatlerde doruk plazma yoğunluğuna ulaşılmıştır. Bu durum ilacın önce kursaktan emilerek ilk, sonra bağırsaklardan emilerek ikinci doruk yoğunluğa ulaştığını göstermiştir.

Sonuç olarak iki ilaç müstahzarının içme suyuna katılarak günde bir kez verilmesi ile plazma ve dokularda 24 saat süreyle etkili ilaç yoğunluğu sağladığı ve aralarında anlamlı bir farkın bulunmadığı anlaşılmıştır.

### Kaynaklar

1. **Arrest B, Johnson DP, Kirshbaum A** (1971): *Outlain of details for microbiological assays of antibiotics*. J Pharmaceutical Sci, **60**, 1689-1694.
2. **Dorrestein GM, Van Gogh H, Rinzema JD, Buitelaar MN** (1987): *Comperative study of ampicillin and amoxycillin after intravenous, intramuscular and oral administration in homing pigeons (Columba livia)*. Res Vet Sci, **42**, 343-348.
3. **Huber WG** (1988): *Penicillins*. 727-739. In: NH Booth, LE McDonald (Eds), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Iowa State Univ Press, Ames.
4. **Kaya S** (2000): *Kemoterapötikler*. 265-369. Alınmıştır: S Kaya, İ Pirinççi, A Bilgili (Editörler), *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji*. Medisan Yayınevi, Ankara.
5. **Laslev LD, Pashov DA** (1992): *Interspecies variations in plasma half-life of ampicillin, amoxycillin, sulphadimidine and sulphacetamide related to variation in body mass*. Res Vet Sci, **53**, 160.
6. **Mandeli GL, Sande MA** (1980): *Antimicrobial agents*. 1126-1150. In: AG Gilman, LS Goodman (Eds), *MacMillan Publishing Co*, New York.
7. **Palmer GH, Buswell JF, Dowrick JS, Yeoman GH** (1976): *Amoxycillin: a new veterinary penicillin*. Vet Rec, **99**, 84-85.
8. **Plumb DC** (1991): *Veterinary Drug Handbook*. Pocket Ed. Pharma Vet Publishing. USA.
9. **Prescott JF, Baggot JD** (1993): *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Second Ed. Iowa State Univ Press, Ames.
10. **Rowland M, Tozer TN** (1989): *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*. Second Ed. Leo and Febiger, USA.
11. **Wagner J** (1975): *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetic*. First Ed. Hamilton Press, Inc. Illinois.

Geliş tarihi: 06.07.2004 / Kabul tarihi: 14.07.2004

### Yazışma adresi:

Prof. Dr. Sezai Kaya

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı

06110 Dışkapı- Ankara