



**KOYUNLARA UYGULANAN SEFTİOFUR
HİDROKLORÜR'ÜN FARMAKOKİNETİĞİNİN
BELİRLENMESİ VE FLUNİKSİN MEGLUMİN İLE
BİRLİKTE KULLANIMINDA İKİ İLAÇ ARASINDAKİ
FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞİMİN ARAŞTIRILMASI**

Güliz ÇELİK

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Yavuz Osman BİRDANE

Tez No: 2022-008

Afyonkarahisar

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**KOYUNLARA UYGULANAN SEFTİOFUR HİDROKLORÜR'ÜN
FARMAKOKİNETİĞİNİN BELİRLENMESİ VE FLUNİKSİN
MEGLUMİN İLE BİRLİKTE KULLANIMINDA İKİ İLAÇ
ARASINDAKİ FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞİMİN
ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Güliz ÇELİK**

**Danışman
Prof. Dr. Yavuz Osman BİRDANE**

Tez No: 2022-008

AFYONKARAHİSAR

2022

**Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir. Proje No: “12.SAĞ.BİL.23”**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Farmakoloji Toksikoloji Anabilim Dalı'nda** Güliz ÇELİK tarafından hazırlanan “Koyunlara Uygulanan Seftiofur Hidroklorür’ün Farmakokinetiğinin Belirlenmesi ve Flunixin Meglumin ile Birlikte Kullanımında İki İlaç Arasındaki Farmakokinetik Etkileşimin Araştırılması” adlı tez çalışması lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca .../.../... tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği / oy çokluğu** ile **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Unvan, Ad, Soyad

İmza

Üye

Unvan, Ad, Soyad

İmza

Üye

Unvan, Ad, Soyad

İmza

Üye

Unvan, Ad, Soyad

İmza

Üye

Unvan, Ad, Soyad

İmza

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun

... / ... / tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Esmâ KOZAN

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

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

İmza

Güliz ÇELİK

ÖZET

Koyunlara Uygulanan Seftiofur Hidroklorür'ün Farmakokinetiğinin Belirlenmesi ve Fluniksin Meglumin ile Birlikte Kullanımında İki İlaç Arasındaki Farmakokinetik Etkileşimin Araştırılması

Bu çalışmada sağlıklı koyunlara 2,2 mg/kg dozda seftiofur hidroklorürün (CFT HCl) intravenöz (İV), intramüsküler (İM) ve subkutan (SC) yol ile uygulanmasını takiben, desfurilseftiofurun (DFC) farmakokinetiği ve biyoyararlanımının belirlenmesi, ayrıca CFT HCl (2,2 mg/kg) ve fluniksin megluminin (FM) (2,2 mg/kg) İV yolla eş zamanlı uygulanmasından sonra aralarında oluşabilecek farmakokinetik etkileşimin belirlenmesi amaçlandı. Çalışmada 6 adet kıvrıcık ırkı dişi koyun (12-14 aylık, 37,21±1,70 kg) kullanıldı. Çalışma beş periyotlu longitudinal farmakokinetik dizayna göre gerçekleştirildi. Uygulamalar arasında 2 haftalık arınma süresi bırakıldı. Birinci periyotta CFT HCl İV uygulama çözeltisi, ikinci ve üçüncü periyotta CFT sırasıyla İM ve SC yolla, dördüncü periyotta FM İV yolla, beşinci periyotta FM ve CFT HCl İV uygulama çözeltisi ayrı ayrı İV yol ile uygulandı. Plazma ilaç konsantrasyonları, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi-UV kullanılarak ölçüldü, DFC'nin farmakokinetik parametreleri nonkompartmental modele, FM'in farmakokinetik parametreleri iki kompartmanlı açık modele göre hesaplandı. İV, İM ve SC uygulamaları takiben DFC'nin eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2\lambda z}$) benzerken, ortalama kalış süresi (MRT) sırasıyla 8,49; 12,87 ve 11,73 saat bulundu. DFC'nin biyoyararlanımı, İM ve SC uygulamadan sonra sırasıyla %70,79 ve %79,52 olarak belirlendi. DFC'nin EAA_{0-32} , $EAA_{0-\infty}$ değerleri FM uygulaması ile artarken, Cl_T 'si önemli ölçüde azaldı ($P<0,05$). FM'in CFT ile eş zamanlı uygulanmasında, FM'in $t_{1/2\alpha}$ ve V_1 değerleri artarken, k_{12} değeri anlamlı ölçüde azaldı ($P<0,05$). Bu çalışmada FM, DFC'nin eliminasyonunu azaltırken, plazma konsantrasyonunu artırdı. CFT 2,2 mg/kg dozda, 24 saat doz aralığında, tek başına İV, İM, SC ve FM ile eş zamanlı İV yolla uygulandığında MİK değeri ≤ 1 µg/mL olan bakteri izolatları için %T>MİK değerini %50-70 aralığında

sağlayabildi. Enfeksiyonun varlığında farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimin belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Farmakodinamik, farmakokinetik, fluniksin meglumin, koyun, seftiofur



SUMMARY

Pharmacokinetics of Ceftiofur Hydrochloride Administration in Sheep and Pharmacokinetics Interaction of Between Both Drugs for Administration with Flunixin Meglumine

In this study, it was aimed to determine the pharmacokinetics and bioavailability of desfuroylceftiofur (DFC) following intravenous (IV), intramuscular (IM), and subcutaneous (SC) administrations of 2,2 mg/kg dose of ceftiofur hydrochloride (CFT HCl) to healthy sheep, as well as to determine the pharmacokinetic interaction that may occur between CFT HCl (2,2 mg/kg) and flunixin meglumine (FM) (2,2 mg/kg) after simultaneous IV administration. Six Kıvrıcık female sheep (12-14 months old, $37,21 \pm 1,70$ kg) were used in the study. The study was carried out according to five-period longitudinal pharmacokinetic design. A 2-week washout period was left between administrations. In the first period, CFT HCl solution was administered by IV route, in the second and third periods CFT was used with IM and SC route respectively, in the fourth period FM was used by the IV route, in the fifth period FM and CFT HCl IV solutions were administered separately by IV route. Plasma drug concentrations were measured using high pressure liquid chromatography-UV. The pharmacokinetic parameters of DFC were analyzed using a noncompartmental model and the pharmacokinetic parameters of FM were analyzed using the two-compartment open model. After IV, IM and SC administrations, the elimination half-life ($t_{1/2\alpha}$) of DFC was similar, while the mean residence time (MRT) was found to be 8,49; 12,87 and 11,73 hours, respectively. The bioavailability of DFC was determined as 70,79% and 79,52% after IM and SC administration, respectively. While AUC_{0-32} , $AUC_{0-\infty}$ values of DFC increased with FM administration, its Cl_T decreased significantly ($P < 0,05$). In simultaneous administration of FM with CFT, while $t_{1/2\alpha}$ and V_1 values of FM increased, the k_{12} value decreased significantly ($P < 0,05$). In this study, FM decreased the elimination of DFC while increasing its plasma concentration. CFT was able to provide a

%T>MIC value in the range of 50-70% for bacterial isolates with a MIC value of ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ when CFT was administered at a dose of 2.2 mg/kg, at a dose interval of 24 hours, with IV alone, IM, SC and FM simultaneously. Further studies are needed to determine the pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction in the presence of infection.

Keywords : Pharmacodynamics, pharmacokinetics, flunixin meglumine, sheep, ceftiofur



ÖNSÖZ

Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları Koordinasyon Birimi (BAPK) tarafından 12.SAĞ.BİL.23 proje numarası ile desteklenen bu araştırmanın gerçekleşmesinde, bana rehberlik eden, destek ve bilgisini esirgemeyen başta Tez Danışmanım Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yavuz Osman BİRDANE olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Hidayet YAVUZ, Prof. Dr. Sinan İNCE, Doç. Dr. Ruhi TÜRKMEN ve Arş. Gör. Orkun ATİK'e, çalışmamın deneysel uygulama aşamasını ve laboratuvar ölçümlerini gerçekleştirmeme olanak sağlayan Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü'ne, ilaç uygulamaları ve kan toplama sürecinde destek olan Veteriner Sağlık Teknisyeni Rıdvan DOĞAN ve kurumumuz emektarlarından Necip AKIN ile İbrahim ARI'ya, metot validasyon çalışmalarım sırasında yardımları için Veteriner Hekim Dr. İlyas TÜMER ve Kimyager Mevlüt DEMİRBAŞ'a, istatistiksel verilerin analizinde desteği için Prof. Dr. Fatih Mehmet BİRDANE'ye, çalışma sürecim boyunca manevi desteklerinden dolayı değerli arkadaşlarım Kimyager Dr. Belinda AYDIN, Veteriner Hekim Dr. Züleyha PESTİL ve Sonnur ŞENGÖNÜL'e, tezimin yazım aşamasında katkılarından dolayı Mehmet Levent AKYOL'a, tez çalışmam boyunca desteğini esirgemeyen sevgili eşim Derviş Murat ÇELİK'e, çalışmalarım sırasında sonsuz sabır ve anlayış gösteren kızlarım Aysel Berre ÇELİK ve Zümra Beren ÇELİK'e, bu günlere gelmemde emeği geçen kıymetli babam Zeynel CANTÜRK ve annem Aydeniz CANTÜRK'e, varlıklarıyla güç veren değerli geniş aileme sonsuz teşekkür ederim.

Güliz ÇELİK

Afyonkarahisar

2022

İÇİNDEKİLER

SAYFA

KABUL VE ONAY SAYFASI

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI

ÖZET

I

SUMMARY

III

ÖNSÖZ SAYFASI

V

İÇİNDEKİLER

VI

SİMGELER VE KISALTMALAR

IX

ŞEKİLLER

XI

ÇİZELGELER

XII

1. GİRİŞ

1

1.1. Farmakokinetik ve Farmakodinamik

5

1.2. Farmakokinetik Parametreler

6

1.3. Biyoyararlanım

8

1.4. Sefalosporinler

9

1.5. Seftiofur

15

1.5.1. Kimyasal Yapısı ve Fiziksel Özellikleri

15

1.5.2. Etki Mekanizması

16

1.5.3. Etki Spektrumu ve Endikasyonları

16

1.5.4. Farmakodinamik Özellikleri

19

1.5.5. Farmakokinetik Özellikleri

20

1.5.6. İstenmeyen Etkileri

24

1.5.7. Güvenlik

24

1.5.8. Kalıntı

25

1.5.9. Direnç

26

1.6. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar

27

1.6.1. NSAİİ'nin Antibiyotiklerle Beraber Kullanımı

31

1.7. Fluniksin Meglumin	33
1.7.1. Kimyasal Yapısı ve Fiziksel Özellikleri	33
1.7.2. Etki Mekanizması	33
1.7.3. Endikasyonları	33
1.7.4. Farmakodinamik Özellikleri	36
1.7.5. Farmakokinetik Özellikleri	37
1.7.6. İstenmeyen Etkileri	38
1.7.7. Diğer İlaçlarla Etkileşimi	39
1.7.8. Kalıntı	39
2. MATERYAL ve METOT	41
2.1. Kimyasal Maddeler ve İlaçlar	41
2.2. Kullanılan Aletler ve Cihazlar	42
2.2.1. HPLC ve Kromatografik Şartlar	42
2.3. Çözeltilerin Hazırlanması	43
2.3.1. Borat Buffer (Sodyum Tetraborat; pH: 9; 0,05M)	43
2.3.2. Fosfat Buffer (pH: 7; 0,025M)	43
2.3.3. Ekstraksiyon Solüsyonu (Ditiyoeritritol, DTE Solüsyonu)	44
2.3.4. İodoasetamid Solüsyonu	44
2.3.5. % 0,1'lik Asetik Asit Çözeltisi	44
2.3.6. 1 M Hidroklorik Asit (HCl) Çözeltisi	44
2.4. Standartlar ve Kalite Kontrol Örneklerinin Hazırlanması	44
2.5. Hayvanlar	45
2.6. Deneysel Uygulamalar ve Kan Örneklerinin Toplanması	46
2.7. Plazmada İlaç Analizi	46
2.8. Metot Validasyonu	48
2.8.1. Özgünlük (Specificity)	48
2.8.2. Doğrusallık (Linearity)	48
2.8.3. Geri Kazanım (Recovery)	48
2.8.4. Duyarlılık (Sensitivity)	49
2.8.5. Kesinlik (Precision) ve Gerçeklik (Accuracy)	49
2.9. Farmakokinetik Verilerin Analizi	50
2.10. Farmakokinetik/Farmakodinamik İlişki	51

2.11. İstatistiksel Verilerin Analizi	51
3. BULGULAR	53
3.1. Veteriner Tıbbî Ürünlerin Etken Madde Miktarına Ait Bulgular	53
3.2. Metot Validasyonuna Ait Bulgular	53
3.2.1. Özgünlük (Specificity)	53
3.2.2. Doğrusallık (Linearity)	53
3.2.3. Geri Kazanım (Recovery)	55
3.2.4. Duyarlılık (Sensitivity)	55
3.2.5. Kesinlik (Precision) ve Gerçeklik (Accuracy)	55
3.3. Farmakokinetik Parametreler	56
3.4. Farmakokinetik/Farmakodinamik İlişki	61
4. TARTIŞMA	63
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	76
6. KAYNAKLAR	78
7. EKLER	98
7.1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı	98
ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- 6-APA:** 6-aminopenisillanik asit
7-ASA: 7-aminosefalosporanik asit
AA: Araşidonik asit
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ALP: Alkalen fosfataz
 α : Dağılım dönemi hız sabitesi
 β : Eliminasyon dönemi hız sabitesi
BT: Biyotransformasyon
BY: Biyoyararlanım
CCFA: Seftiofur kristalin serbest asit
C_{doruk}: Doruk plazma konsantrasyonu
CFT: Seftiofur
CFT HCl: Seftiofur hidroklorür
CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute
Cl_T: Total vücut klirensi
COX: Siklooksijenaz
DFC: Desfurilseftiofur
DFCA: Desfurilseftiofur asetamid
dk: Dakika
DTE: Ditiyoeritritol
EAA: Eğri altında kalan alan
FD: Farmakodinamik
FK: Farmakokinetik
FM: Fluniksin meglumin
GİS: Gastrointestinal sistem
IC₅₀: İnhibitör konsantrasyon 50
IC₈₀: İnhibitör konsantrasyon 80

İM: İntramuskuler
İV: İntravenöz
k₁₂: Merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hızı sabitesi
k₂₁: Çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi
LOD: Tespit limiti
LOQ: Hesaplanabilir limit
LOX: Lipoksijenaz
λ_z: Eliminasyon hız sabitesi
MBK: Minimum bakterisidal konsantrasyon
MEK: Minimum etkin konsantrasyon
MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon
MKL: Maksimum kalıntı limiti
MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*
MRT: Ortalama kalış süresi
NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaç
PAE: Post-antibiyotik etki
PG: Prostaglandin
PGD₂: Prostaglandin D₂
PGE₂: Prostaglandin E₂
PGF_{2α}: Prostaglandin F_{2α}
PGI₂: Prostaglandin I₂, Prostasiklin
R₂: Korelasyon katsayısı
SC: Subkutan
SGOT: Serum glutamik oksaloasetik transaminaz
SGPT: Serum glutamik piruvik transaminaz
t_{1/2α}: Dağılım yarı ömrü
t_{1/2λz}: Eliminasyon yarı ömrü
t_{doruk}: Doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı
TxA₂: Tromboksan A₂
V₁: Merkezi kompartman dağılım hacmi
V_{dalan}: Dağılım hacmi
V_{dss}: Kararlı durum dağılım hacmi

VK: Varyasyon katsayısı

ŞEKİLLER DİZİNİ

	SAYFA
Şekil 3.1. Seftiofurun farklı konsantrasyonlardaki (0,2-40 µg/mL) plazma yüklemelerine ait kalibrasyon eğrisi ve korelasyon katsayısı.	54
Şekil 3.2. Fluniksinin farklı konsantrasyonlardaki (0,02-40 µg/mL) plazma yüklemelerine ait kalibrasyon eğrisi ve korelasyon katsayısı.	54
Şekil 3.3. Seftiofurun (CFT) sağlıklı kıvırcık ırkı koyunlara tek doz (2,2 mg/kg) intravenöz (İV), intramuskuler (İM) ve subkutan (SC) uygulanması sonrası desfurilseftiofurun yarı logaritmik plazma konsantrasyon-zaman eğrileri (n=6, ortalama±SS).	57
Şekil 3.4. Sağlıklı kıvırcık ırkı koyunlara seftiofurun (CFT, 2,2 mg/kg) tek başına ve fluniksin meglumin (FM, 2,2 mg/kg) ile birlikte intravenöz uygulanması sonrası desfurilseftiofurun yarı logaritmik plazma konsantrasyon-zaman eğrisi (n=6, ortalama±SS).	59
Şekil 3.5. Sağlıklı kıvırcık ırkı koyunlara fluniksin megluminin (FM, 2,2 mg/kg) tek başına ve seftiofur (CFT, 2,2 mg/kg) ile birlikte intravenöz uygulanması sonrası fluniksinin yarı logaritmik plazma konsantrasyon-zaman eğrisi (n=6, ortalama±SS).	60

ÇİZELGELER

	SAYFA
Çizelge 1.1. Seftiofurun farklı hayvan türlerindeki önemli farmakokinetik parametreleri.	23
Çizelge 1.2. Seftiofurun gıdalardaki Maksimum Kalıntı Limiti değerleri.	25 26
Çizelge 1.3. Farklı hayvan türlerinin dokularında bulunan toplam ¹⁴ C-seftiofur kalıntı konsantrasyonları.	40
Çizelge 1.4. Fluniksin ve metabolitleri için hedef dokulardaki maksimum kalıntı limitleri.	56
Çizelge 3.1. Seftiofurun yüklemesini takiben desfurilseftiofurun gün içi ve günler arası kesinlik ve gerçeklik değerleri.	56
Çizelge 3.2. Fluniksinin gün içi ve günler arası kesinlik ve gerçeklik değerleri.	58
Çizelge 3.3. Seftiofurun sağlıklı kıvrıcık ırkı koyunlara tek doz (2,2 mg/kg) intravenöz (İV), intramuskuler (İM) ve subkutan (SC) uygulanması sonrası desfurilseftiofurun farmakokinetik parametreleri (n=6).	60
Çizelge 3.4. Sağlıklı kıvrıcık ırkı koyunlara seftiofurun (2,2 mg/kg) tek başına ve fluniksin meglumin (2,2 mg/kg) ile birlikte intravenöz uygulanması sonrası desfurilseftiofurun farmakokinetik parametreleri (n=6).	61
Çizelge 3.5. Sağlıklı kıvrıcık ırkı koyunlara fluniksin megluminin (2,2 mg/kg) tek başına ve seftiofur (2,2 mg/kg) ile birlikte intravenöz uygulanması sonrası fluniksinin farmakokinetik parametreleri (n=6).	62
Çizelge 3.6: Seftiofurun (CFT, 2,2mg/kg) tek başına intravenöz (İV), intramuskuler (İM), subkutan (SC) yolla ve fluniksin meglumin (FM, 2,2 mg/kg) ile birlikte İV yolla uygulanması sonrası, DFC'nin farmakokinetik parametrelerine dayalı olarak 24 saatlik doz intervalleri	

için hesaplanan %T>MİK değerleri.

62

Çizelge 3.7: Seftiofurun (CFT, 2,2mg/kg) tek başına intravenöz (İV), intramuskuler (İM), subkutan (SC) yolla ve fluniksin meglumin (FM, 2,2 mg/kg) ile birlikte İV yolla uygulanması sonrası, DFC'nin farmakokinetik parametrelerine dayalı olarak 48 saatlik doz intervalleri için hesaplanan %T>MİK değerleri.



1. GİRİŞ

Veteriner hekimlikte kullanılan ilaçlar arasında ilk sıralarda yer alan antibiyotiklerin, bilinçli kullanımı sayesinde birçok bakteriyel kaynaklı hastalık rahatlıkla tedavi edilebilirken, geniş spektrumlu antibiyotiklerin aşırı ve geliş güzel kullanılması bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmelerine neden olmaktadır. Direnç gelişimine yanlış dozaj rejimlerinin (doz, uygulama aralıkları, uygulama yolu) de önemli katkısı vardır (Wise vd., 1998; Yıldırım, 2008). Kullanılan ilacın enfeksiyonun bulunduğu bölgeye yeterli miktarda ulaşması için; doğru ilacın, doğru doz ve yolla uygulanması kadar, ilacın biyoyararlanımı (BY), dokulardaki dağılımı, yarı ömrü gibi farmakokinetik (FK) özellikleri ile minimum inhibitör konsantrasyon (MİK), minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) gibi farmakodinamik (FD) özelliklerinin de dikkate alınması önemlidir ve akılcı ilaç kullanımına katkı sağlar.

Seftiofur (CFT), patojenin MİK'inin üzerinde kalan ilaç yoğunluğu sayesinde zamana bağlı klinik etki gösteren, bakterilerde hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki oluşturan geniş spektrumlu üçüncü kuşak bir sefalosporindir. Beta-laktamaz üreten suşlar dahil olmak üzere Gram (+) ve Gram (-) aerob ve anaerob bakterilerin çoğunu *in vivo* ve *in vitro* olarak etkiler (Esen, 2001; Kaya vd., 2006; Plumb, 2011; Hope vd., 2012; Fernández-Varón vd., 2016). Özellikle solunum yolu enfeksiyonları (*Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus sumnus*, *Mannhemimia haemolytica*), ayak çürüğü ve interdigital enfeksiyonlar (*Fusobacterium necrophorum* ve *Bactereoides melaninogenicus*) ve postpartum metritis (*Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* ve *Fusobacterium necroforum*) gibi hastalıklarda kullanılır (Yancey vd., 1987; Salmon vd., 1996).

Özellikle solunum yolu hastalıkları riskine karşı hassas olan koyun, keçi gibi küçük ruminantlarda ölümlerin %50'si solunum sistemi hastalıklarından kaynaklanmaktadır (Jesse vd., 2019). Bakteriyel pnömoniden etkilenen koyunların akciğerlerinden elde edilen en yaygın bakteriler *Pasteurella multocida* ve *Mannhemimia haemolytica*'dır (Berge vd., 2006; Doré vd., 2011; Chung vd., 2015). Koyun ve keçilerden izole edilen bu suşların tamamının CFT'ye duyarlı olduğu

belirtilmiştir (Berge vd., 2006). CFT koyunlarda pastörella gibi solunum yolu hastalıklarında kullanılmak üzere Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa Birliği ülkeleri ve Japonya'da onaylanmıştır (Hornish ve Kotarski, 2002; EMEA, 2006). Bakteriyel pnömoni tedavisinde, süte az geçen, uzun arınma süreleri olmayan antibiyotiklerin kullanılması önemlidir (Fernández-Varón vd., 2016). Pnömoninin tedavisinde etkin şekilde kullanılan CFT, önerilen dozlarda kullanıldığında, sütle atılmadığı için sağılan hayvanlarda süte bekletme süresi gerekmez, bu durum ilaç için istenen, son derece önemli bir özelliktir (Kaya vd., 2006; Jesse vd., 2019; Torres-Blas vd., 2021). Parenteral yolla uygulandığında, tiyoester bağlarının hızla parçalanması sonucu aktif metaboliti olan DFC ve furoik aside dönüşen CFT, hızla emilerek vücut bölmelerine dağılır (Brown vd., 1991; Jaglan vd., 1994). Geniş dağılım hacmine sahip olan CFT'nin, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması, beta-laktam (β -laktam) halkasının yapısını korumasına da yardımcı olan ana etkin metaboliti DFC'nin böbrek ve karaciğerde eliminasyon hızını azaltarak yarılanma ömrünü uzatır. Böylece DFC plazma ve dokuda yüksek ilaç konsantrasyonlarını uzun süre korur (Hornish ve Kotarski, 2002; Kaya vd., 2006; Altan vd., 2017; Xiong vd., 2018).

Nikotinik asit türevi nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) olan FM ağrı kesici, ateş düşürücü ve inflamasyon giderici olarak veteriner sahada sıklıkla kullanılmaktadır. Fluniksin, siklooksijenaz (COX) inhibisyonu ile inflamasyon, ateş ve ağrıdan sorumlu prostaglandin (PG) üretimini azaltarak etkisini gösterir (Brideau vd., 2001; Kittrell vd., 2020). Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanan FM parenteral yolla uygulandığında, absorpsiyonu hızlı, BY'ı yüksek ve yarılanma ömrü kısadır. FM atlarda kolik, endotoksemi, iskelet-kas sistemi ağrı ve yangılarında; sığırlarda endotoksemi, peritonit, endokardit, mastitis ve solunum sistemi enfeksiyonlarında; köpeklerde ise septik peritonit, visseral ve postoperatif ağrılarda kullanılmaktadır. Koyunlarda ise meloksikam dışında onaylanmış bir NSAİİ olmadığı için FM ağrı ve inflamasyon durumlarında etiket dışı kullanılmaktadır (Altan vd., 2020). Atlarda ve develerde yapılan çalışmalar, FM'nin yangılı dokulara normal dokulardan daha iyi nüfuz ettiğini ve plazmaya oranla daha yavaş elimine edildiğini göstermiştir (Yu vd., 2007). Sağlıklı ineklerde plazmada 12 saatten fazla

saptanabilen FM, mastitisli ineklerin plazmasında 24 saate kadar tespit edilmiştir. Mastitisli ineklerde ilaç klirensi, sağlıklı ineklerle kıyaslandığında önemli ölçüde düşüktür. Azalan klirens hepatik ilaç metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanabilir. Mastitisli ineklerde eğri altı alan değerinin sağlıklı ineklerdeki eğri altı alan değerinin iki katından fazla olması ise fluniksinin yüksek plazma konsantrasyonunun bir sonucudur. Yangı ve enfeksiyon, ilaç metabolizması ile proteinlere bağlanmayı büyük ölçüde etkileyebilir, bu durum ise klirensdeki değişikliklere katkıda bulunabilir (Kissell vd., 2015).

FM'nin antimikrobiyal ilaçla beraber kullanılması durumunda daha kuvvetli yangı giderici, ateş düşürücü, ağrı kesici etkisi görülmüştür (Yu vd., 2007). Yapılan çalışmalarda antibiyotiklerle beraber kullanıldığında, pnömoni (*pasteurella*), bronkopnömoni, bakteriyel veya viral obstruktif solunum yolu enfeksiyonları ile akut pulmoner amfizemlerde yangı oluşumunu önleyip daha kısa sürede başarı sağladığı, antibiyotik kullanım sıklığını azalttığı bildirilmiştir (Rantala vd., 2002; Danek, 2006). Pnömoni hayvanlarda oksitetrasiklinin FM ile beraber kullanımının ateşi, akciğerlerde bağ doku oluşumunu, hastalığa karşı predispozisyonu, hayvanlardaki ölüm oranını azalttığı, antibiyotiğin enfeksiyon bölgesinde istenen yoğunluğa daha rahat ulaşmasını sağladığı ve sonuç olarak tedavideki başarı oranını artırdığı (%90-95) belirlenmiştir (Selman vd., 1984).

NSAİİ'ler ile antibiyotiklerin eş zamanlı kullanımında meydana gelen FK etkileşimlerle ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu tarz birlikte kullanımlarda ilaçların FK etkileşimleri ve terapötik etkilerinde farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Süt sığırlarında FM ve aspirin ile aynı anda kullanıldığında CFT'nin FK parametreleri anlamlı ölçüde değişmese de, keçilerde FM ile aynı anda kullanıldığında sefkuinomun eliminasyon yarı ömrü ve dağılım hacmi artmıştır (Whittem vd., 1995; Gorden vd., 2017; Champawat vd., 2018). Köpeklerde FM ile aynı anda kullanıldığında enrofloksasinin eliminasyon yarılanma ömrünün uzadığı bildirilirken, farelerde FM ile beraber kullanıldığında enrofloksasinin eliminasyon yarılanma ömrü kısalmıştır (Ogino vd., 2005; Ogino ve Arai, 2007). Keçilerde meloksikam ile aynı anda kullanıldığında sefkuinomun FK parametrelerinde anlamlı

bir değişiklik gözlenmezken, ketoprofen ile eş zamanlı kullanımında sefkuinomun eğri altı alan ve eliminasyon yarılanma ömrü artarken, klirens ve dağılım hacmi azalmıştır (Salamah vd., 2020; Tekeli vd., 2020). Sağlıklı koyunlarda moksifloksasin ile aynı anda kullanılan FM, moksifloksasinin eliminasyon yarı ömrünü, ortalama kalış zamanını uzatmış, eğri altında kalan alanını önemli ölçüde arttırmış, buna karşılık total klirens ve kararlı durum dağılım hacmini önemli ölçüde düşürmüştür (Altan vd., 2020). Bu tablo FM'nin, moksifloksasinin terapötik etkinliğini arttırabileceğini göstermektedir. Yapılan araştırmalardan da anlaşılacağı üzere ilaç etkileşimlerinin hedef türe göre belirlenmesi gerekmektedir birlikte, antibiyotikle birlikte NSAİİ kullanımı tedavi başarısını arttırmaktadır.

CFT HCl'nin FK'sı ve BY'si konusunda çeşitli hayvanlar üzerinde çalışmalar yapılmış olmasına rağmen koyunlarda yapılan çalışmaya rastlanılmamıştır. Ayrıca farklı hayvanlarda antibiyotikler ile NSAİİ'lerin eşzamanlı kullanımının, ilaçların FK'sı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı ve değişken sonuçların belirlendiği çok sayıda çalışma bulunmakla beraber, CFT HCl ve FM'nin sağlıklı koyunlarda eşzamanlı kullanıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Koyunlarda ekstrasvasküler uygulama yolları ayakta tedaviyi mümkün kıldığı ve ilaçların verilmesi kolay olduğu için pratik ve avantajlı kullanımlardır. Bu çalışmada CFT HCl'nin ekstrasvasküler kullanımlarının farmakokinetiğini belirleyerek alternatif kullanımına katkı sağlayacağı ve CFT HCl ile FM'nin beraber kullanımında, iki ilacın dağılım ve atılım yollarında etkileşebileceği öngörülerek, bunun belirlenmesinin rasyonel ilaç kullanımına katkı sağlayacağı hipotezinden yola çıkılarak; 1) sağlıklı koyunlarda CFT HCl'nin 2,2 mg/kg dozda İV, İM ve SC uygulamalarından sonra DFC'nin farmakokinetiği ve biyoyararlanımının belirlenmesi, 2) FM (2,2 mg/kg, İV) ile CFT HCl'nin (2,2 mg/kg, İV) eş zamanlı uygulanmasını takiben iki ilaç arasındaki FK etkileşimin belirlenmesi, 3) önceki çalışmalardan elde edilen MİK değerleri ve bu çalışmadan elde edilen FK veriler kullanılarak CFT'nin FK/FD parametrelerinin belirlenmesi amaçlandı.

1.1. Farmakokinetik ve Farmakodinamik

İlaçların canlıya uygulanmasından vücuttan uzaklaştırılmasına kadar geçen sürede vücutta ilaçların davranışını (emilim, dağılım, metabolizma ve atılım) inceleyen FK bilimi klinikte büyük önem arz eder. FK vücudun ilaca ne yaptığını inceler, ilacın doz-konsantrasyon kısmı ile ilgilenir. Dozaj rejiminin belirlenmesinde kullanılan parametreler ve dozaj rejimi FK'nın temel konusunu oluşturur (Traş ve Elmas, 2005).

FD bilimi ise ilacın vücuda ne yaptığını inceler, ilacın konsantrasyon-etki kısmı ile ilgilenerek, serum konsantrasyonu ile ilacın farmakolojisi ve toksikolojisi arasındaki ilişkiyi ortaya koyar (Jacobs, 2007). İlaç potensi, mikroorganizma duyarlılığı gibi tedavi açısından önemli kriterler hakkında fikir sahibi olmamızı sağlayan değerli FD parametreler vardır. Bunlardan en önemlisi mikroorganizmanın söz konusu antibiyotiğe duyarlılığı hakkında fikir veren ve *in vitro* olarak hesaplanan MİK'dir. MİK, mikroorganizmanın üremesinin engellendiği en düşük ilaç konsantrasyonudur. Diğer önemli FD parametre ise, bakterisidal antibiyotikler için kullanılan ve antibiyotiğin bakterileri öldürebildiği minimum konsantrasyonu gösteren MBK'dir. (Vaddady vd., 2010; Gümüştaş vd., 2018).

FK ve FD parametreler ile bakteriyolojik ve klinik cevap arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması sonucu, *in-vitro* etkinliği *in-vivo* etkinlik ile ilişkilendirmek olanaklı hale gelmiştir (Scaglione, 2002). Son 20 yılda ise, *in vitro* çalışmalar ve hayvan modelleri ile elde edilen verilerin kliniğe yansıtılmasına yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır (Ambrose vd., 2007). FK bir parametre ile (EAA, C_{doruk} gibi) mikrobiyolojik bir parametrenin (MİK, MBK gibi) kantitatif ilişkisi FK/FD indeksi olarak tanımlanmakta ve antimikrobik ilaçların *in-vivo* etkinliğinde büyük önemi olduğu vurgulanmaktadır (Mouton vd., 2005). FK/FD indeksleri, antibiyotiklerde *in-vitro* etkinliği *in-vivo* etki ile ilişkilendirerek, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi, kullanımda olanların doz ayarlamalarının yapılması, antibiyotiklerin uygun kullanımı ve zaman içinde direnç gelişiminin izlenmesi gibi konularda kullanılmaktadır (Gür, 2010).

1.2. Farmakokinetik Parametreler

Bir ilacın vücuttaki davranışı (emilim, dağılım, atılım); ilacın moleküler yapısı, fizikokimyasal özelliği, plazma ve doku proteinlerine bağlanma oranı, organların kanlanma oranı, enzim aktivitesi ve atılım organlarının etkinliğine bağlıdır. Yüksek oranda biyotransformasyona (BT) uğrayan ilaçların davranışı türler arasında farklılık gösterir. Türler arasındaki farklılığı ve hastalıkların neden olduğu değişiklikleri belirlemek için, sağlam ve hasta bireyler arasında kararlı durum dağılım hacmi, vücut klirensi ve yarı ömür değerlerinin karşılaştırılması gerekir. İlacın güvenli standart dozu, normal seviyede emilim, dağılım, atılım gösteren sağlıklı ve hasta canlılar üzerindeki FK ve FD çalışmalar ile belirlenir. Fakat dozlar tür, ırk, cinsiyet, yaş, hastalık gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiği için, doz ayarlamasında spesifik FK parametrelerden faydalanılır. Bu parametrelerden en önemlileri, vücudun ilacı elimine etme kapasitesinin göstergesi olan klirens, bir diğeri ilacın vücut bölmelerindeki dağılımının ölçüsü olan dağılım hacmidir (Smith vd., 2001; Traş ve Elmas, 2005; Şentepe, 2008). FK hesaplamalara temel oluşturan bazı önemli FK terimler ve anlamları aşağıda açıklanmıştır (Kaya vd., 2006).

- A (A_0): Dağılım dönemi (alfa dönemi) sıfır zamandaki (t_0) plazma ilaç konsantrasyonudur, birimi $\mu\text{g/mL}$ veya mg/L 'dir.
- B (B_0): Eliminasyon dönemi (beta dönemi) sıfır zamandaki (t_0) plazma ilaç konsantrasyonudur, birimi $\mu\text{g/mL}$ veya mg/L 'dir.
- A_1, A_2 (Q_1, Q_2): İki kompartmanlı dağılım modelinde, sırasıyla merkezi ve çevresel bölmedeki ilaç miktarıdır, birimi $\mu\text{g/kg}$ veya mg/kg 'dır.
- α : Plazma ilaç konsantrasyonu zaman eğrisinin dağılma dönemi hız sabitesidir, birimi $1/\text{zaman}$ veya zaman^{-1} (saat^{-1} veya dakika^{-1})'dir.
- β (λ_z) : Plazma ilaç konsantrasyonu zaman eğrisinin eliminasyon dönemi hız sabitesidir, birimi $1/\text{zaman}$ veya zaman^{-1} (saat^{-1} veya dakika^{-1})'dir.
- k_a : Emilmeli verilmede birinci derece absorpsiyon hız sabitesidir, birimi $1/\text{zaman}$ veya zaman^{-1} (saat^{-1} veya dakika^{-1})'dir.
- V_1 : İki kompartmanlı dağılım modelinde plazma düzeyi ile belirlenen merkezi kompartmanın dağılım hacmidir, birimi mL/kg veya L/kg 'dır.

- V_2 : İki kompartmanlı dağılım modelinde plazma düzeyi ile belirlenen çevresel kompartmanın dağılım hacmidir, birimi mL/kg veya L/kg'dır.
- V_d : Görünür (sanal) dağılım hacmidir, birimi mL/kg veya L/kg'dır.
- V_{dss} : Kararlı durum dağılım hacmidir, birimi mL/kg veya L/kg'dır.
- k_{10} : İki ve çok kompartmanlı modelde merkezi bölmeden dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesidir, birimi 1/zaman veya zaman⁻¹ (saat⁻¹ veya dakika⁻¹)'dir.
- k_{12} : İki kompartmanlı modelde, merkezi bölmeden çevresel bölmeye doğru geçiş hız sabitesidir, birimi 1/zaman veya zaman⁻¹ (saat⁻¹ veya dakika⁻¹)'dir.
- k_{21} : İki kompartmanlı modelde, çevresel bölmeden merkezi bölmeye doğru geçiş hız sabitesidir, birimi 1/zaman veya zaman⁻¹ (saat⁻¹ veya dakika⁻¹)'dir.
- Cl_T : Toplam vücut klirensi (sistemik klirens), tüm eliminasyon yolları ve BT organlarıyla gerçekleştirilen eliminasyon sonucu, birim zamanda ilaçtan temizlenen plazma hacmidir, birimi mL/dakika.kg veya L/saat.kg'dır.
- $t_{1/2}$: Tek kompartmanlı modele göre ilacın yarı ömrüdür; plazma ilaç konsantrasyonu zaman eğrisinde eliminasyon dönemi yarı ömrü veya biyolojik yarı ömür diye de bilinir, birimi zamandır.
- $t_{1/2\alpha}$: İki ve çok kompartmanlı dağılım gösteren ilaçların, dağılım (alfa) fazı yarılanma ömrüdür, birimi zamandır.
- $t_{1/2\beta}$: İki ve çok kompartmanlı dağılım gösteren ilaçların, eliminasyon (beta) fazı yarılanma ömrüdür, birimi zamandır.
- MRT (OKS) : İlacın vücutta ortalama kalış süresidir, vücuttan yaklaşık %63,2'sinin eliminasyonu için gereken süreyi ifade eder, birimi zamandır.
- C_{doruk} : İlaç uygulandıktan sonra serum ya da plazmada ölçülen doruk ilaç konsantrasyonudur, birimi µg/mL'dir.
- t_{doruk} : Doruk ilaç konsantrasyonuna ulaşma süresidir, birimi zamandır.
- EAA (AUC) : Sıfırıncı zamandan son ölçülebilen konsantrasyon zamanına kadar, plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alandır, birimi µg.saad/mL veya mg.saad/L'dir.
- F : Sistemik biyoyararlanımdır, yüzde oranı (%) ile ifade edilir.

1.3. Biyoyararlanım

Sistemik etkili ilaçlardan beklenen terapötik cevabın elde edilip edilemeyeceği BY çalışmaları ile saptanır. Bu nedenle yeni ve jenerik ilaçların geliştirilmesinde BY çalışmaları önemlidir (Dortunç, 2007). BY, sistemik etki yapması için İV yol dışında diğer yollarla verilen ilaçtan vücudun ne kadar yararlandığını gösteren somut bir ölçüdür. Vücutta ilaçtan yararlanması beklenen kısım, ilacın etki yeri olan hedef doku ve organlardır. Uygulama yerinden absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçen ve hedef dokuya ulaşan ilacın, etkisini gösterebilmesi için bulunduğu yerde minimum etkin konsantrasyona (MEK) ulaşması gerekir. Hedef dokuda MEK'i aşmayan ilaç etki oluşturmaz. Absorbsiyon derecesi (oranı) ve hızı yetersiz ise, hedef dokuda istenen konsantrasyona erişemeyen ilaç beklenen terapötik etkiyi gösteremeyecektir. Sonuç olarak BY, farmasötik dozaj şeklinden (İV hariç) etkin maddenin veya onun terapötik molekül kısmının, absorbe edilerek değişmeden sistemik dolaşıma geçme, vücuttaki etki yerinde veya biyolojik sıvılarda var olma hızı ve derecesidir. İlacın direk sistemik dolaşıma verilme yolu olan İV yol ile verilen enjeksiyonluk preparatların BY'si %100 kabul edilir (T.C. Resmî Gazete, 27 Mayıs 1994, sayı:21942; FDA, 2002b; Chow, S.-C., 2014; Alraddadi vd., 2019; Nagadurga, 2020).

BY çalışmaları yeni bir etkin madde ile formülasyon hazırlanması, formülasyondaki etkin madde miktarının değiştirilmesi, etkin maddenin yeni bir formülasyona sokulması, uygulama yolunun değiştirilmesi, uygulama aralığı veya dozun değiştirilmesi, yaş, cinsiyet, beslenme, hastalık hali gibi faktörlerin etkilerinin incelenmesi, benzer formülasyonların karşılaştırılması (nispi biyoyararlanım) gibi çok sayıdaki amaca hizmet eden incelemelerdir. BY, mutlak ve nispi BY olmak üzere iki kısımda incelenir (Kaya vd., 2006, Traş ve Elmas, 2005).

Mutlak BY: Aynı molar dozdaki ilacın İV ve diğer yolla verilmesini takiben elde edilen plazma konsantrasyon zaman eğrisinin EAA değerlerinin karşılaştırılması ile hesaplanır ($F = \frac{EAA_{Oral}}{EAA_{IV}}$, EAA_{im}/EAA_{IV} , EAA_{SC}/EAA_{IV}) (Çelik ve Birdane, 2015).

Nispi (Bağıl, Relatif) BY: Bir ilacın İV uygulanması mümkün değilse veya İV uygulanacak formu yoksa, ilacın en yüksek BY göstermesi beklenen diğer parenteral yollardan biri ile verilmesi gerekir, bu da olanaksız ise ilacın emilimi en iyi olan formu referans kabul edilir. Bu şekilde ilacın İV yol dışında uygulanan iki formülasyonunun EAA'larının karşılaştırılması ile hesaplanır ($Nispi\ BY = EAA_{test} / EAA_{referans}$) (Çelik ve Birdane, 2015).

İV yol dışında diğer yollarla vücuda verilen ilacın absorpsiyonuyla ilgili iki önemli parametre, absorpsiyon derecesi/oranı (verilen dozun % kaçının emilip sistemik dolaşıma ulaştığı) ve absorpsiyon hızıdır. Bu iki parametre o ilacın BY'sini belirler. BY incelemelerinde kullanılacak FK parametreler; emilim hız ve derecesini en iyi yansıtan C_{doruk} , t_{doruk} ve plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin EAA'dır. BY incelemelerinde, etkin maddenin (ilacın) veya etkin metabolitlerin ve gereken durumlarda ilaç molekülünün etkin kısmının, esas olarak plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi belirlenerek, bu eğrinin altında kalan alanın en az 3-5 yarılanma ömrüne eşit bir süre boyunca ölçülmesi gerekir (Colwell vd., 1998; Posyniak vd., 2001; EMEA, 2010a; Nagadurga, 2020). BY'nin doğru hesaplanması için, çalışmada kullanılacak deneklerin sağlık, cinsiyet, yaş, beslenme gibi yönlerden homojen olması, denek sayısının uygun olması, çapraz denemelerde ikinci uygulama için yeterli bekleme süresinin sağlanması (en az iki hafta), örnekleme zamanı ve aralıklarının uygun planlanması (ilacın biyolojik yarı ömrünün 4 katı bir sürede 13 örnekleme) ve hassas bir analiz metodunun kullanılmasına dikkat edilmelidir (Traş ve Elmas, 2005).

1.4. Sefalosporinler

İtalya Cagliari Üniversitesi'nden Prof. Dr. Giuseppe Brotzou, 1945 yılında Sardunya Adası'nın lağım sularında yaptığı çalışmalarda, *Salmonella typhi*'yi de inhibe eden *Cephalosporium* suşu izole eder ve bunu *Cephalosporium acremonium* olarak adlandırır. 1949 yılında Oxford Üniversitesi araştırmacılarından Edward Abraham ve Guy Newton saflaştırılamamış suş ve kültür filtratları üzerinde yürüttükleri

çalışmalar sonucu, bu kültürün sefalosporin P ve N olarak tanımlanan iki farklı antibiyotik sentezlediğini bulmuşlardır. 1952’de Pensilin N olarak adlandırılan sefalosporin N’nin yeni tip bir penisilin olduğu, sefalosporin P’nin ise fusidik aside benzer steroid yapıda bir madde olduğu saptanmıştır. 1956 yılında ise *Cephalosporium* kültürünün, ham ekstratlarında kimyasal ve biyolojik özellik bakımından penisilinlere benzeyen sefalosporin C adı verilen üçüncü bir antibakteriyel maddeyi izole ederler (Ennis ve Cobbs, 1995). Gerçek anlamda ilk sefalosporin olarak kabul gören sefalosporin C’nin 1957’de penisiline dirençli suşlara etkili olduğu tespit edilmiştir. 1960’da ise sefalosporin C’nin çekirdeğini oluşturan 7-aminosefalosporanik asit (7-ASA) sentez edilebilmiştir. 1960’lardan günümüze kadar endüstriyel gelişime paralel olarak 7-ASA’nın yan zincirlerinin kimyasal modifikasyonuna bağlı olarak, potens ve antibakteriyel spektrumu artırma amacıyla çok sayıda yarı sentetik sefalosporin geliştirilmiştir (Lemke vd., 2008; Çalangu, 2010; Zaffiri vd., 2012). Hem beşeri hem de veteriner hekimlikte yaygın kullanım alanına sahip olan sefalosporinler, toksisitelerinin az olması sebebiyle çok tercih edilmekle birlikte, aşırı duyarlılık reaksiyonlarına da neden olabilen ilaçlardır (Yıldız vd., 2014). 1987 yılında üretilen seftiofur ise süte ilaç kalıntısı bırakmayan ve sadece veteriner hekimlikte kullanılan ilk sefalosporin olarak piyasaya sunulmuştur (Yancey vd., 1987).

Sefalosporin grubu moleküller, ana çekirdeğini sefalosporin C’den enzimatik veya kimyasal yolla elde edilen sefam türevi 7-ASA’nın oluşturduğu β -laktam antibiyotiklerdir (Giguère vd., 2013). Sefalosporinlerin yapısında bulunan 7-ASA çekirdeği, penisilinlerin ana yapısı olan 6-aminopenisillanik asite (6-APA) β -laktam halkası içermesi nedeniyle benzer. Ancak 7-ASA çekirdeğinde, β -laktam halkası tiyazolidin halkası yerine dihidrotiyazin halkası ile birleşmiştir (De Rosa vd., 2021). Bu özellik β -laktam halkasının, bazı bakterilerin salgıladığı penisilinazlar dahil β -laktamaz enzimlerinin çoğuna karşı dayanıklı olmasını sağlamıştır. Antibakteriyel aktivite için β -laktam halkası gereklidir, bu halkadaki kopma antibakteriyel aktivitenin tamamen kaybolmasına neden olur (Hornish ve Kotarski, 2002). β -laktam halkası ile birlikte C3, C4 ve C7 atomları da sefalosporinlerin biyolojik aktiviteleri için önemlidir. Yan zincir ilaveleri ile antibakteriyel spektrum ve FK’lerinde

değişmeler sağlanmıştır. 7-ASA yapısına eklenen R1 ve R2 yan zincirleri ile doğal sefalosporinlere göre yüksek etki gücü ve düşük toksisiteye sahip, yeni sentetik sefalosporinler geliştirilmiştir (Hornish ve Kotarski, 2002; Kaya vd., 2006; Nemutlu ve Kır, 2009). β -laktam halkasının C7 konumundaki amin grubuna bağlı R1 yan zincirde yapılan değişiklikler ilacın antibakteriyel etkinliğini belirler. Dihidrotiazin halkasının C3 konumundaki R2 yan zincirine yapılan eklemeler ve bu pozisyondaki değişiklikler ise ilacın metabolizma şeklini, FK ve/veya toksik özelliklerini değiştirir (Patel and Kaplan, 1984). Karboksil grubunun (COOH) kaldırılması aktivite kaybına neden olur. Ayrıca 2. ve 3. konumlar arasındaki çifte bağ da aktivite için zorunludur. C7 konumundaki R3 yan zinciri gerçek sefalosporinlerde yoktur. Burada bulunan 7- α -metoksi grubu ile diğer sefalosporinlerden ayrılır ve “sefamisin” olarak isimlendirilirler. Metoksi grubu, β -laktam halkanın, Gram (-) bakterilerin β -laktamazlarına karşı varolan dayanıklılığını daha da artırırken, penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanma afinitesini azaltmaktadır (Nemutlu ve Kır, 2009; Çalangu, 2010). Sefalosporinler Gram (-) bakterilerin salgıladığı β -laktamazların bir kısmı tarafından, β -laktam halkanın hidrolizi sonucu etkisiz hale getirilir (De Rosa vd., 2021).

Sefalosporinler etkilerini bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek ve otolitik enzimleri aktive ederek gösterirler (Akkan vd., 2011). Temel hedefi PBP’ler olan β -laktam antibiyotiklerin etkileri yavaştır, maksimum bakterisid etkilerini sadece üreme fazındaki bakterilerde gösterirler ve etkileri MİK’lerinin dört katında en yüksektir (Bush ve Jacoby, 2010; İbrahimli, 2019).

Bakteri hücre duvarı, peptidoglikan (murein, mukopeptid) adı verilen büyük bir polimerden oluşur, burası aynı zamanda üreme ve çoğalmayı sağlayan kısımdır. Temel yapı N-asetil glikozamin (NAG) ile N-asetil muramik asit (NAM) moleküllerinden oluşan zincirler olup, peptid bağları ile çapraz bağlanarak bakteriyi saran sert bir kafes oluştururlar (Küçükakkaşlar, 2015; Pehlivanoğlu, 2019). Gram (+) bakterilerin hücre duvarı, teikoik asit ve lipoteikoik asit içeren kalın peptidoglikan tabakadan oluşur. Gram (-) bakterilerin hücre duvar yapıları Gram (+) bakterilere göre daha ince, esnek ve komplekstir. Ayrıca bu polimer yapının dışında

lipopolisakkarit-lipoproteinden oluşan ikinci bir tabaka bulunur. Bu koruyucu tabaka ozmotik basınç karşısında koruma görevi görerek bakterinin dağılmasını önler (Kumar vd., 2009; Çalışkan, 2017). Gram (-) bakteri hücre duvarı, sitoplazmik zar etrafında iki tabakalı bir yapı içermektedir. Sitoplazmik membranın dışında ince bir peptidoglikan tabaka bulunur. Peptidoglikan tabakanın dış kısmı Gram (-) bakteriler için spesifiktir. Sitoplazmik membranla dış membran arasında periplazmik boşluk bulunur. Bu alan metabolitler için transport elemanlarını ve bakteri metabolizmasında büyük makromoleküllerin yıkılmasını sağlayan proteaz, fosfataz, lipaz, nükleaz gibi hücre için önemli olan enzimleri içermektedir. Patojen Gram (-) bakterilerin β -laktamaz, kollejanaz gibi litik virülans faktörlerinin çoğu periplazmik aralıkta bulunmaktadır (Murray vd., 2010).

Sefalosporinler ve diğer β -laktam antibiyotikler, bakteri hücre duvarı yapısındaki peptidoglikan yapının oluşumunu sağlayan transpeptidaz, karboksipeptidaz ve endopeptidaz katalizörlerinin aktivitesini engelleyerek, peptidoglikan tabakayı periplazmik aralık ve lipopolisakkarid tabakadan ayırarak, yapısal bütünlüğün bozulmasına neden olurlar. Otolitik enzimlerin aktivasyonu da duvar sentezinin kısa sürede bozulmasına katkıda bulunur. Transpeptidasyon aşamasında rol oynayan bu katalizörler, plazma membranına bağlanmış durumdadırlar, β -laktam antibiyotiklere kovalent olarak bağlandıkları, penisilinlere afinite gösterdikleri ve yine bu antibiyotikler tarafından inaktive edildikleri için Penisilin Bağlayan Proteinler (PBP, Penicillin Binding Proteins) olarak isimlendirilirler. PBP'ler; biri sitoplazmik membrana gömülü, diğeri ise periplazmik boşluğa uzanan iki bölümden oluşurlar. Periplazmik boşlukta yer alan bölümde enzimin aktif bölgesi bulunmaktadır. Bu enzimler bakterinin büyüme ve bölünmesi sırasında hücre duvarının oluşumu ve şekil almasından sorumludurlar (Medeiros, 2000; Çiftçi ve Aksoy, 2015; Yılmaz, 2016; Çalışkan, 2017; Gümüşbaş, 2017).

Peptidoglikan yapı, çapraz bağlanan kısa peptid zincirleriyle sağlamlaşmıştır. Bahsedilen çapraz bağlantı NAM'in yapısında yer alan D-alanin-D-alanin moleküllerinin transpeptidasyon ile birleşmeleri sonucu oluşur (Wright, 2003; Yünlü, 2020). β -laktam antibiyotikler, NAM-pentapeptid ünitesinin son kısmında bulunan

D-alanin-D-alanin dipeptidine yapısal olarak benzerlik gösterdiklerinden, PBP'ler yanlış bir şekilde hücre duvarı sentezinde substrat olarak, β -laktam antibiyotiğe bağlanırlar. Böylece, β -laktam antibiyotik ikiye bölünmekte olan bakteride transpeptidasyonda görev alan PBP'lerin serin aktif kısmına kovalent olarak bağlanır ve enzimin (PBP) aktif bölgesi açillenir. Açillenmiş PBP, β -laktamı hidrolize edemez ve hücre duvarı sentezindeki transpeptidasyon işlemi gerçekleşemez. β -laktam antibiyotiğin bakteride oluşturduğu bu etki sonucu, hücre duvarı sentezi durur ve otolitik enzimler aktive olur ve hücre duvarı geçirgenliği artar. Bakteri hücrelerine çok miktarda sıvı girip sonunda lizis gerçekleşir (Gülay, 2003; Babic vd., 2006; Zeng ve Lin, 2013; Bush ve Bradford, 2016). PBP'lerin inhibisyonu bakterinin ölümüne neden olurken, bunların β -laktam antibiyotiklere olan afinitelerindeki azalma ise antibiyotik direncine neden olmaktadır. β -laktam antibiyotiklerin PBP'lere afinitelerindeki değişiklikler, sefalosporinler arasındaki etki spektrumu farklılığını izah etmektedir (Cottagnoud, 2002; Sauvage vd., 2008).

Sefalosporinler antibakteriyel spektrumdaki gelişmeyi yansıtmaları yönünden, pratik değeri olan güncel bir sınıflandırma şekline göre 5 kuşağa ayrılırlar (Etebu ve Ariekpar, 2016; El-Hewaity, 2021). Genel bir kural olarak birinci kuşaktan diğer kuşaklara ilerledikçe etki spektrumları Gram (+)'den Gram (-)'e doğru kayar (Williams vd., 2001; Hornish ve Kotarski, 2002; El-Shaboury vd., 2007). 1. kuşak sefalosporinler; *Staphylococcus aureus* PBP'lerine karşı ilgisi, sonra gelecek olan kuşaklardan çok daha fazladır bu sebeple antistafilokoksik etkinliği en fazla olan sefalosporinler olarak bilinirler. Sefalekssin, sefaloglisin, sefadroksil, sefazolin, sefradin, sefapirin, sefasetril, sefaloridin, sefalonium ve sefalotin bu grupta yer alır. 2. kuşak sefalosporinler; Gram (-) bakterilerin β -laktamazlarına birinci kuşaktan daha dayanıklıdır ve en dayanıklısı da sefuroksimdir. Sefaklor, sefamandol, seforanid ve sefotiam bu grupta yer alır. Bu kuşakta yer alan sefamisinler (sefotetan, sefoksitin, sefmetazol) anaeroblara en etkili sefalosporinlerdir. 3. kuşak sefalosporinler; seftriakson, sefsulodin, sefotaksim, seftazidim, seftiofur, sefopezon, seftizoksim, sefiksim ve sefpodoksim grubun başlıca üyeleridir. 4. kuşak sefalosporinler; bu grupta sefkuinom, sefepim, sefopran ve sefpirom yer alır. Seftobiprol ve seftarolin

metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a (MRSA) etkili ilk sefalosporinlerdir ve 5. kuşakda yer alırlar (Kaya vd., 2006; Çalangu, 2010; Erdinç, 2013).

Sefalosporinlerin genel FK özelliklerine bakıldığında; çoğu aside dayanıksız olmaları ve gastrointestinal sistemden (GİS) emilimlerinin iyi olmaması nedeniyle oral kullanılamazlar. Dokuların çoğuna penisilinlerden daha iyi ulaşırlar, kemik dokusuna iyi geçerler. Birçoğu vücutta metabolize edilmeden böbreklerden glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon yoluyla uzaklaştırılır. Plasentadan fetal dolaşıma ve anne sütüne geçerler (Kayaalp vd., 2012). Plazma proteinlerine bağlanması hayvan türlerine göre %25 ile %90 arasında büyük değişkenlik göstermektedir (Stegemann vd., 2006).

Penisilinlerle etki mekanizmaları aynı olmasına karşın β -laktamlara daha dayanıklı olan sefalosporinler, penisilinlere klinik olarak direnç geliştirmiş bakteri kontaminasyonlarında ve duyarlı bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda tercih edilirler (Hornish ve Kotarski, 2002). Veteriner hekimlikte ruhsatlı sefalosporinler seftiofur, sefalekssin, sefuroksim, sefapirin, sefasetril, sefovesin ve sefkuinom olarak sıralanabilir. Güvenli ve geniş etki spektrumuna sahip oldukları için beşerî hekimlikte de en çok reçete edilen antibiyotiklerdir (Samanidou vd., 2003). Pahalı ilaçlar olmalarına rağmen, bazı olgularda tedavinin maliyeti, alternatif ilaçlarla tedaviden daha düşük olabilir.

Sefalosporinlerin kullanımına bağlı ürtiker benzeri lezyonlardan anafilaktik şoka kadar alerjik reaksiyonlar gelişebilir. Penisilinlere allerjisi olanların yaklaşık %1-7'sinde sefalosporinlere karşı da alerjik reaksiyon şekillendiği tespit edilmiştir. Bu nedenle penisilin anaflaksisi hikâyesi olanlarda sefalosporinler kullanılmamalıdır. Sefalosporin alan hastaların %1-7'sinde eozinofili görülmektedir. Yüksek dozda uzun süreli kullanıma bağlı nütropeni gelişebilir, tedavi kesildikten sonra normale döner. Barsak florasını bozarak K vitamini sentezini inhibe ederler, böylece protrombin zamanının uzamasına neden olabilirler. Bu nedenle, genel durumu bozuk hastalarda sefalosporinler kullanılacağı zaman K vitamini de verilmelidir. Ağız yoluyla kullanılan sefalosporinler gastrointestinal bozukluklara yol açarlar. Diyare,

bulantı ve kusmaya göre daha sık oluşur. Aminoglikozid antibiyotiklerle ya da furosemid gibi güçlü diüretiklerle beraber kullanılırsa nefrotoksik etkileri artar. Sefalosporin tedavisi görenlerde serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik piruvik transaminaz (SGPT) ve alkalen fosfataz (ALP) gibi karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir. Özellikle 3. kuşak sefalosporinlerin birçoğu ile tedavi sırasında aşırı derecede *Pseudomonas* ve *Candida* üremesine bağlı glossit, stomatit, enterokolit oluşabilir. Sefalosporinler aynı solüsyon içinde aminoglikozidler ile karıştırılırsa, kimyasal kompleks oluşturarak birbirlerini inaktive ederler. Sefalosporin tedavisi sırasında, İV uygulama sonrası %1-5 olguda tromboflebit gelişebilir. İV infüzyonun yavaş yapılması ile görülme sıklığı azaltılabilir, İM enjeksiyon alanında ağrı oluşabilir (Kayaalp vd., 2012).

1.5. Seftiofur

CFT sadece hayvan sağlığı kullanımına özgü ilk sefalosporin olarak üretilen, veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan, β -laktamaz üreten bakteri suşları ve bazı anaerob bakteriler de dahil olmak üzere Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı, *in vivo* ve *in vitro* bakterisid etkinlik gösteren, geniş etki spektrumuna sahip, yarı sentetik 3. kuşak sefalosporindir (Yancey et al., 1987; Hornish ve Kotarski, 2002; Gümüşbaş, 2017). Upjohn Firması tarafından 1988 yılında Naxcel sodyum tuzu, arkasından daha stabil form olan Excenel hidroklorit tuzu, daha sonra ise Exced seftiofur kristalin serbest asit formu (CCFA, ceftiofur crystalline free acid) enjektabl olarak veteriner sağaltım için sunulmuştur. Sodyum tuzunun; 1,1-2,2 mg/kg dozlarda (İM yolla) sığırların *P. haemolytica*, *P. multocida* ve *H. somnus* kaynaklı solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımı onay almış, 1998 yılında ise hidroklorür tuzunun sığırların solunum yolu enfeksiyonlarının yanısıra interdiijital nekrobasillozisinin tedavisinde 1,1 – 2,2 mg/kg dozlarda (İM ya da SC yolla) kullanımı onaylanmıştır (Brown vd., 2000; Hassan vd., 2016; Gümüşbaş, 2017). Daha sonra domuz, keçi, koyun, at, köpek, civciv, hindi palazı gibi kümes hayvanlarında da onaylanarak kullanılmaya başlamıştır (Hibbard vd., 2002). Onaylanan üçüncü tuz, sürekli salım özelliği gösteren, steril yağ formülasyonu içindeki CCFA'dır (Fernández-Varón vd., 2016).

1.5.1. Kimyasal Yapısı ve Fiziksel Özellikleri

Seftiofur Moleküler Formülü: $C_{19}H_{17}N_5O_7S_3$,

Seftiofur Molekül Ağırlığı: 523,6 g/mol

Seftiofur CAS No: 80370-57-6

Seftiofur sodyum (Na) CAS No: 104010-37-9

Seftiofur hidroklorür (HCl) CAS No: 103980-44-5

Sistemik Adlandırması (IUPAC Name): (6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl]amino]-3-(furan-2-carbonylsulfanylmethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (İnt. Kyn. 1).

Beyazımtırak renkte toz halde olan CFT, zayıf asidik bir maddedir, aside dayanıklıdır, $1,81 \text{ g/cm}^3$ yoğunluğunda su ve metanolde çözünür (Sunkara vd., 1999). Klinikte en yaygın hidroklorür çözeltileri kullanılır. Hidroklorür ve sodyum tuzlarının farmakokinetiği birbirine benzer (Meegan vd., 2013).

1.5.2. Etki Mekanizması

CFT bakteri hücre duvarı sentezine engel olarak bakterisid etki oluşturur. Murein tabakası sentezinin son basamağı olan transpeptidasyon evresinde görevli, büyüme ve bölünme sırasında bakteri hücre membranının yeniden şekillendirilmesi ve hücre duvarının oluşturulmasından sorumlu enzimler olan PBP'leri inhibe ederek hücre duvarının zayıflamasına ve hücre lizisine neden olur (Giguère vd., 2013).

1.5.3. Etki Spektrumu ve Endikasyonları

Ruminant (sığır, koyun ve keçi), domuz, at, köpek ve kanatlılarda kullanılmak üzere onaylanmış, geniş etki spektrumlu 3. kuşak sefalosporin olan CFT veteriner hekimlikte İM, İV ve SC olmak üzere üç ana parenteral yolun tamamında kullanılabilir (De Baere vd., 2004; Jacobson vd., 2006; Gogoi vd., 2019).

Gram (+) bakterilerin pek çoğuna ve streptokoklara karşı oldukça yüksek etkinliğe sahip olan CFT; *Fusobacterium necrophorum* ve *Bacteroides melaninogenicus* gibi anaerob bakterilere ek olarak, β -laktamaz üretenlerinde dahil olduğu Gram (-) bakterilere (*Actinobacillus spp.*, *Haemophilus spp.*, *Pasteurella spp.*) karşı da aktivite göstermektedir. *Pseudomonas* türlerine karşı aktivitesi, diğer 3. Kuşak sefalosporinler ile kıyaslandığında daha zayıftır. Hafif asidik ortamda (pH: 6-7) daha güçlü aktivite gösteren CFT, *in vivo* olarak DFC'ye metabolize edilir. DFC ise *Staphylococcus aureus*'a karşı, CFT'ye göre 4-8 kat zayıf etkilidir. CFT'nin bazı metabolitleri *Proteus mirabilis*'e karşı farklı derecelerde hassasiyet gösterir (USP, 2007).

Koyun, keçi gibi küçük ruminantlar arasındaki ölümlerin %50'si solunum sistemi hastalıklarından kaynaklanmaktadır (Jesse vd., 2019). Koyun ve keçilerden izole edilen, solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli patojenleri *Mannheimia haemolytica* ve *Pasteurella multocida*'dır ve CFT'ye oldukça duyarlıdır (Berge vd., 2006; Doré vd., 2011; Rivera-Garcia vd., 2014; Chung vd., 2015). CFT koyunlarda pnömoninin tedavisinde etkin şekilde kullanılan antimikrobiyallerdendir (Hornish ve Kotarski, 2002; Jesse vd., 2019; Torres-Blas vd., 2021). Süte geçmeyip uzun arınma süresi gerektirmediğinden özellikle pnömoni olan hayvanlarda kullanımı oldukça avantajlıdır (Fernández-Varón vd., 2016). Koyun ve keçilerde bir diğer önemli enfeksiyon hastalığı olan mastitisi oluşturan başlıca etkenler ise *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* ve *Eschericia coli*'dir (Fernández-Varón vd., 2016; Coşkun ve Yazar, 2020). Koyunlarda mastitis tedavisinde, CFT ile fluniksinin kullanılabileceği bildirilmiştir (Omaleki vd., 2011; Yesilmen vd., 2017).

CFT'nin sodyum ve hidroklorür tuzları, dünya çapında onaylanmış olarak, besi ve süt sığırlarında CFT'ye duyarlı bakterilerin oluşturduğu solunum yolu ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Solunum sistemi hastalıklarından sorumlu olan *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Haemophilus somnus*'a; akut interdigital nekrobasillosis'e (çatal çürüğü, pododermatitis) neden olan *Fusobacterium necrophorum*, *Bacterioides melaninogenicus*'a; doğum sonrası akut puerperal metritise sebep olan *Eschericia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* ve

Fusobacterium necrophorum'a karşı oldukça etkilidir (Salmon vd., 1996; USP, 2007).

Puerperal metritis, akut metritis, retensio sekundinarum, klinik mastitisler gibi birçok bozukluğun tedavisinde, lokal ya da sistemik, tek başına ya da antiinflamatuvar ilaçlar veya hormonlarla beraber yaygın olarak kullanılmaktadır (Amiridis vd., 2001; Risco ve Hernandez, 2003, Drillich vd., 2003). CFT' nin ayrıca retensio sekundinarum, akut puerperal metritis gibi postpartum dönemle ilgili hastalıklarda miyometriyal kontraksiyonların sıklığını azaltıp daha güçlü kasılmaların oluşmasını uyararak, uterus içeriğinin mekanik olarak uzaklaştırılmasını sağladığı ve miyometriyumun kontraktil aktivitesinin gücünü artırıcı yönde etki yaptığı da bildirilmiştir (Saat ve Öcal, 2015). CFT'nin enjeksiyon sonrası vücutta iyi dağılarak uterus dokusuna ulaşması, iritan olmaması, antiinflamatuvar ilaçlar ve hormonlarla birlikte kullanılabilmesi gibi avantajları bulunmaktadır (Melendez vd., 2004). Uterusta üreyen önemli patojenlerin CFT'ye duyarlı olmaları, düşük MİK değeri, etin ve sütün CFT'den arınma sürelerinin çok kısa olması nedeniyle metritislerde sistemik uygulamaları kadar, intrauterin olarak da kullanılmaktadır. Aşım sonrası olası uterus enfeksiyonlarının varlığında intrauterin CFT Na uygulamasının fertilitiyi olumlu yönde etkileyerek gebelik oranını iyileştirebileceği gözlenmiştir (Atasever, 2019).

Sığırların enfeksiyöz ayak hastalıkları (digital dermatitis, interdigital dermatitis, interdigital flegmon, ökçe erezyonu) özellikle süt sığırlarında verim kayıplarına sebep olan önemli sürü problemlerinden biridir. Sığırlarda akut interdigital flegmonun sağaltımında CFT Na'nın lokal ve sistemik olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Kamiloğlu vd., 2002; Yurdakul ve Seyfi, 2012). CFT'nin buzağılarda septisemi, menenjit ve en çok ölüme sebep olan yenidoğan ishallerinin tedavisinde onaylanmamasına rağmen kullanımı tavsiye edilmektedir (Constable, 2009; Fecteau vd., 2009; Altan, 2013; Altan vd., 2017).

Yetişkin atlarda CCFA, *Streptococcus zooepidemicus*'un duyarlı suşlarının sebep olduğu alt solunum yolları enfeksiyonlarının tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi

Merkezi (FDA, Food and Drug Administration Center) tarafından kullanımı onaylanmıştır (Credille vd., 2011). Alpaka sürüsünde *Streptococcus equi subspecies zooepidemicus* salgınında sürü yönetiminin bir parçası olarak kullanılmaktadır (Jones vd., 2009). Tavuklarda *Salmonella gallinarum* ve *Escherichia coli*'nin sebep olduğu ishal ve tifonun tedavisinde, bir günlük civcivlerde ve hindi palazlarında erken ölümlere neden olan enfeksiyonlarda kullanımı çeşitli ülkelerde onaylanmıştır (Hornish ve Kotarski, 2002).

Domuzlarda *Pasterurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* kaynaklı solunum sistemi hastalıklarında ve *Streptococcus suis*'e bağlı sepsis, menenjit, endokardit, poliartrit ve poliserozitin tedavisinde kullanılır (Brown vd., 1999; Day vd., 2015). Köpeklerde *Escherichia coli* ve *Proteus mirabilis*'e bağlı üriner sistem enfeksiyonları ile duyarlı patojenlerden kaynaklanan sistemik enfeksiyonlarda, kedilerde ise Enterobakterlerin sebep olduğu idrar yolu enfeksiyonlarının sağaltımında CFT etiket dışı kullanılmaktadır (Zhang vd., 2019, Yang vd., 2020).

1.5.4. Farmakodinamik Özellikleri

Antibiyotikler FD özelliklerine göre konsantrasyona bağlı ve zamana bağlı etki gösterenler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Bazı ilaçlarda her iki mekanizma da geçerlidir (Roberts vd., 2012). Zamana bağlı etki ya da konsantrasyondan bağımsız etki, antibiyotiğin etkisinin belirli bir konsantrasyondan (genelde MİK'inin birkaç katı) sonra, konsantrasyon artışına bağlı olmamasıdır. Daha yüksek ilaç dozları bakterisid etkiyi artırmaz (Craig, 2001; Drusano, 2007). Zamana bağlı etki gösteren antibiyotiklerde, maksimum bakterisid etki sağlandıktan sonra, dozu artırmaktan ziyade o konsantrasyonun üzerinde kalınan süreyi uzatmak daha etkilidir. Bu nedenle günlük toplam doz, bölünmüş dozlar halinde verilir. Bu şekilde etki gösteren CFT için en prediktif FK/FD parametre; bir doz periyodunda ilacın serum konsantrasyonunun, MİK değerinin üzerinde kaldığı süreyi ifade eden $T > MİK$ 'tir (Andes, 2001; Craig, 2003; Levison ve Levison 2009; Kayaalp vd., 2012). Zamana bağlı etkide, öldürmenin yavaş olması ve genellikle post-antibiyotik etkinin (PAE)

minimal düzeyde olması nedeniyle, ilaç konsantrasyonu MİK'in altına düştüğü anda bakterilerin yeniden çoğalması ve hatta dirençli subpopulasyonların ortaya çıkması gibi riskler vardır. Bu risklerin en aza indirilmesi için FD hedef, serbest ilaç konsantrasyonunun doz aralığının %40-70'inde, MİK'in üzerinde kalmasıdır. β -laktamlardan maksimum bakterisidal etki elde etmek için plazma konsantrasyonlarının doz intervallerinin tamamında MİK değerinin 4-5 kat üzerinde kalması gerektiği bildirilmektedir (Roberts vd., 2010; Ural, 2021).

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kılavuzlarına göre; MİK değeri $\leq 2,0 \mu\text{g/mL}$ olan bakteri izolatları CFT'ye duyarlı, MİK değeri $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ olan bakteri izolatları dirençli olarak kabul edilir. Ancak bu değerler *Haemophilus parasuis* için geçerli değildir (CLSI, 2020).

Duyarlılığın yüksek olduğu bakteriler (MİK $\leq 2 \mu\text{g/mL}$): *Streptococcus spp.* (enterekoklar hariç), özellikle benzil penisiline duyarlı pek çok Gram (+) bakteriler üzerinde güçlü antibakteriyel etkinliğe sahiptir. Gram (-) bakterilerden *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.* CFT'ye karşı ileri derecede duyarlıdır. β -laktamaz üretenler dahil *Actinobacillus spp.*, *Haemophilus spp.*, *Pasteurella spp.*, *Clostridium spp.* ve *Fusobacterium spp.* CFT'ye yüksek düzeyde duyarlıdır (Prescott, 2000). Duyarlılığı orta derecede olan bakteriler (MİK = $4 \mu\text{g/mL}$): *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter spp.* ve *Serratia spp.* (Prescott, 2000). Dirençli bakteriler (MİK $\geq 8 \mu\text{g/mL}$): *Acinetobacter spp.*, *Bordetella spp.*, *Serratia spp.*, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus pseudintermedius*'un ise dirençli bakteri türleri olduğu bildirilmektedir (Prescott, 2000).

CFT'nin sığırların solunum yolu hastalığından (BRD) sorumlu, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ve *Histophilus somni*'ye karşı en az 48 saat plazmada MİK₉₀ üzerinde etkili konsantrasyonla *in vitro* aktivite gösterdiği bildirilmiştir (İnt. Kyn. 2). Dünyada CFT'nin koyunlardan izole edilen patojen klinik izolatlara ait MİK değerlerinin belirlendiği bir çalışmaya ulaşılamamıştır.

1.5.5. Farmakokinetik Özellikleri

CFT'nin oral BY'ı çok düşük olduğundan, parenteral kullanıma uygun enjekteabl formlarda üretilmektedir (Papich ve Riviere, 2009).

Mevcut CFT formülasyonları; CFT Na, CFT HCl ve CCFA'dır. CFT'nin iki tuzunun farmakokinetiği birbirine benzer. Yeni formülasyon olan CCFA uzun etkili bir formülasyon olup, FK özellikleri CFT'nin diğer tuz formülasyonları ile karşılaştırılmaz ve yalnızca SC yolla uygulanır (İnt. Kyn. 2).

Farklı hayvan türleri üzerinde yapılan FK çalışmaları, CFT'nin enjeksiyon bölgesinden hızla emilerek vücut bölmelerine dağıldığını, plazma ve dokuda yüksek ilaç konsantrasyonlarını uzun süre koruduğunu ortaya koymuştur. CFT ve aktif metabolitlerinin, uzun süreli terapötik konsantrasyonları ve daha uzun yarılanma ömrü sayesinde ilaç hem daha az sıklıkta uygulanır, hem de stres en aza indirilmiş olur (Altan vd., 2017; Xiong vd., 2018).

Parenteral yolla uygulanan CFT, tiyoester bağlarının hızla parçalanması sonucu tamamen, aktif metaboliti olan DFC ve furoik aside dönüşür (Brown vd., 1991; Jaglan vd., 1994). Bu sebeple de CFT genel olarak plazma içinde saptanamaz (Jaglan vd., 1992). DFC ise daha sonra, DFC-glutasyon disülfid, DFC-sistein disülfid, 3,3-DFC-disülfid (DFC-dimer) ve DFC-protein'e metabolize olur ve plazma ile dokulardaki makromoleküllere geri dönüşümlü olarak bağlanır (Beconi-Barker vd., 1995a; Wang vd., 2017). Bağlı DFC plazmada bu disülfid ürünlere konjuge olarak tespit edildiğinden DFC konjugatları olarak adlandırılır. CFT plazmada saptanamazken, DFC konjugatları plazmada tespit edilebilmektedir (Olson vd., 1998).

β -laktam halkası içeren serbest DFC, CFT'nin birincil metaboliti ve mikrobiyolojik aktif kısmıdır (De Baere vd., 2004). DFC ve DFC konjugatlarının her ikisi de farklı mikroorganizmalara karşı CFT'ye benzer veya çok az düşük antibakteriyel aktiviteye sahiptir (Salmon vd., 1996). CFT'nin serbest ve bağlı fraksiyonları arasında bir denge vardır, serbest fraksiyon metabolizma yoluyla uzaklaştırılırken, bağlı

fraksiyonda serbest hale geçtikçe miktarı azalır. Bağlı kısım depo görevi görürken, dokulara dağılan ve farmakolojik aktivite ve/veya yan etkiden sorumlu olan serbest kısımdır. Plazma proteinlerine dönüşümlü olarak bağlandığı için, plazma konsantrasyonu belirgin patojenlere karşı MİK değerinin üzerinde kalır (Kaya vd., 2006; Wang vd., 2017).

CFT'nin yarılanma ömrü, tiyoester bağlarının süratle parçalanmasından dolayı 10 dakikadan kısadır. Aktif metaboliti olan DFC'nin yarı ömrü yaklaşık 10 saattir. CFT'nin β -laktam halkası DFC'de değişmeden kalır. DFC'nin disülfid ve tiyoester bağları doku ve plazma proteinlerine kovalent olarak bağlanmasını sağlar. Plazma proteinlerine bağlanması DFC'nin karaciğer ve böbrek gibi organlarda eliminasyon hızını azaltarak, yarılanma ömrünü uzatır. Ayrıca β -laktam halkasının yapısını korumasına yardımcı olur. Aktif metabolit olan DFC, yapısında bulunan β -laktam halkanın hidrolizi ile metabolize olarak antibakteriyel aktivite son bulur (Hornish ve Kotarski, 2002; Kaya vd., 2006; Altan, 2013).

Uygulanan CFT'nin %95'i, büyük bir kısmı idrarla, kalanı dışkıyla 24 saat içinde vücut dışına atılır. İM yolla 2,2 mg/kg dozda CFT uygulanan sığırlarda, uygulanan dozun yaklaşık %57-63'ünün DFC konjugatları ve polar metabolitler şeklinde idrarla, %24-35'inin ise dışkıyla 24 saat içinde vücuttan atıldığı tespit edilmiş, dışkıda CFT tespit edilememiştir. Laktasyondaki süt sığırlarına parenteral yolla uygulanan CFT Na veya CFT HCl'nin, uygulanan dozunun yalnızca yaklaşık %0,1'inin sütle atıldığı bildirilmiştir (Brown vd., 1996; Hornish ve Kotarski 2002). CFT'nin farklı hayvan türlerindeki önemli FK parametreleri Çizelge 1.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.1: Seftiofurun farklı hayvan türlerindeki önemli farmakokinetik parametreleri.

Tür	İlaç	Doz mg/kg	UY	C _{doruk} µg/mL	t _{doruk} saat	EAA _{0-last} saat.µg/mL	EAA _{0-∞} saat.µg/mL	MRT saat	t _{1/2el} saat	Cl _T mL.kg/dakika	V _{dalan} L/kg	V _{dss} L/kg	F %	Kaynak
İnek	HCl	2,2	İM	9,42±0,62	4±0,67	129,90±5,24	131,48±5,28	14,03±0,15	13,42±0,72	0,302±0,01	0,352±0,03	-	-	Gorden vd., 2017
İnek	HCl	2,2	İM	1,09±0,21	1,20±0,26	12,65±2,68	12,90±2,68	10,50±0,90	9,20±2,12	-	-	-	70,52	Wang vd., 2017
			SC	0,88±0,21	1,50±0,55	10,96±1,49	11,21±1,51	11,0±0,30	8,67±0,72	-	-	-	61,12	
			İV	3,87±1,68	0,20±0,22	17,94±2,23	18,13±2,23	8,60±0,32	7,45±0,70	2±2,5	-	1,33±0,25	-	
Manda	HCl		İM	3,78±0,85	3,00	-	65,88±18,41	22,63±2,81	20,21±4,72	-	-	-	89,57±32,84	Nie vd., 2016
	HCl	2,2	İM	6,20±1,42	2,00	-	64,05±4,32	13,99±2,86	12,72±2,84	-	-	-	86,28±11,49	
	Na		İV	-	-	-	75,23±10,72	8,44±2,95	7,86±3,0	0,49±0,06	-	0,253±0,11	-	
Gebe	Na	2,2	İM	3,97±0,50	1	21,63±3,26	23,21±3,26	4,79±0,64	2,91±0,59	-	-	-	-	Macpherson vd., 2017
Kısrak		4,4	İM	7,45±1,05	1	53,42±7,40	55,28±6,34	6,38±1,00	4,10±0,72	-	-	-	-	
Buzağı	Na	2,2	İM	7,73±0,81	1,5	-	153±26	-	19,90±3,46	0,245±0,04	0,39±0,06	-	-	Altan vd., 2017
Buzağı	Na	2,2	SC	6,64±0,082	3,38±0,06	-	-	12,93±0,13	12,11±0,25	-	-	-	77,04±1,46	El-Hewaity, 2021
			İV	-	-	-	-	9,058±0,13	11,07±0,12	0,216±0,08	0,20±0,003	0,16±0,004	-	
Koyun	Na	2,2	İV	-	-	-	38,33±12,68	5,75±2,63	4	-	-	-	-	Craigmill vd., 1997
			İM	8,44±1,56	0,81±0,63	-	33,66±7,55	5,06±2,25	2,83	-	-	-	-	
Keçi	Na	2,2	İV	-	-	-	27,08±4,5	3,83±1,11	3,883	1,38±0,21	-	0,31±0,07	-	Courtin vd., 1997
			İM	4,57±0,96	1,17±0,44	-	24,11±5,46	4,78±1,86	2,6	-	-	-	-	
Keçi	Na	2,2	SC	6,25±0,85	0,91±0,20	38,17±6,97	39,88±6,26	6,29±0,35	5,10	-	-	-	85,16±10,24	Fernández-Varón vd., 2016
			İV	-	-	45,51±6,80	47,06±6,84	4,27±0,98	4,21	0,66±0,16	0,31±0,14	0,18±0,05	-	
Keçi	Na	2,2	İV	-	-	7,049±0,276	-	-	0,84±0,018	-	0,38±0,012	-	-	Gogoi vd., 2019
Köpek	Na	5	SC	10,50±0,22	3,20±1,10	-	115,41±10,47	9,76±0,74	7,91±1,53	-	-	-	91,70±7,34	Yang vd., 2020
			İV	-	-	-	126,22±11,53	8,69±0,60	7,40±0,79	0,66±0,06	0,42±0,06	0,34±0,02	-	
Kedi	Na	5	SC	14,99±2,29	4,17±0,41	-	293,71±29,26	21,18±0,45	10,69±1,31	-	-	-	82,95±9,59	Zhang vd., 2019
			İV	-	-	-	355,49±27,91	17,09±0,65	11,29±1,09	0,23±0,01	0,22±0,02	0,24±0,02	-	
Buzağı	Na	2,2	İM	6,51±0,123	2,49±0,073	100,8±0,69	-	-	8,30±0,158	-	-	-	64,66±0,39	El-Taweel vd., 2019
			İV	-	-	-	155,95±1,32	9,058±0,03	11,07±0,12	0,216±0,08	0,2±0,003	0,16±0,004	-	
Domuz	HCl	5	İM	20,61	1,66	209,91	221,10	14,15	12,04	0,38	0,40	-	-	Day vd., 2015

UY; uygulama yolu, C_{doruk}; ulaşılan doruk konsantrasyon, t_{doruk}; C_{doruk}'a ulaşılan zaman, EAA; konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan, MRT; ortalama kalış süresi, t_{1/2el}; eliminasyon yarı ömrü, Cl_T; total klirens, V_{dalan}; görünür dağılım hacmi, V_{dss}; görünür kararlı durum dağılım hacmi, F; biyoyararlanım, İM; intramuskuler, İV; intravenöz, SC; subkutan.

1.5.6. İstenmeyen Etkileri

Genel olarak β -laktamlar duyarlı hayvanlarda, özellikle tekrarlanan veya uzun süreli maruziyetlerde hafif alerjiden başlayarak ölümlerle sonuçlanabilecek yan etki oluşturabilirler. CFT uygulamasında şimdiye kadar çok ciddi istenmeyen etki bildirilmemiştir, yan etki görülme oranı düşüktür. İM uygulama sonrası lokal irritasyon ve apse, atlarda isesekal floranın etkilenmesi sonucu GİS bozukluklarının şekillendiği nadiren bildirilmiştir (Giguere, 2013; Gümüşbaş, 2017). 2,2 mg/kg dozda İM yolla CFT'nin uygulandığı 28 at üzerinde yapılan çalışmada etkili sonuçlar alındığı, toleransın yüksek olduğu, tedavi sırasında ishal dahil hiçbir yan etki görülmediği, enjeksiyon bölgesinde ağrı veya şişlik oluşmadığı bildirilmiştir (Pradella vd., 2020).

1.5.7. Güvenlik

CFT güvenli antimikrobiyal bileşiklerdendir. Tedavi dozlarında (İM ya da SC yolla, 1,1-2,2 mg/kg dozda, 24 saat aralıklarla, ard arda 3 gün boyunca) zehirlenme yapmamaktadır. Oral ya da parenteral kullanıldığında akut toksik etkileri düşüktür. 16 sığıra (her uygulama yolu için 8 sığır), İM ve SC yolla, her enjeksiyon bölgesine maksimum 15 ml hacimde, günde bir kez, 5 ardışık gün boyunca CFT HCl'nin uygulandığı tolerans çalışmasında, enjeksiyon bölgesinde sertlik ve şişlik dışında herhangi bir yan etki gözlenmemiş, ilaç iyi tolere edilmiştir (İnt. Kyn. 2). CFT Na'nın güvenli kullanımının test edildiği, yüksek doz (6,6-11 mg/kg, İM) ve uzun süreli (30 gün) tedavinin uygulandığı atlarda, tedavi süresince abartılı dozlarda uygulanmasına rağmen, genel olarak iyi tolere edildiği bildirilmiştir (Mahrt, 1992).

Isıl işlem, özellikle ısıya dayanıklı β -laktamlar için gıdadaki antibiyotik kalıntılarını ortadan kaldırmada önemli bir yöntemdir (Mitchell vd., 2014; Tian vd., 2017). Ancak ısıl işlem sonucu hayvansal ürünlerde oluşan bazı degradasyon ürünleri potansiyel olarak akut ya da kronik toksisite oluşturmaktadır (Cui vd., 2018). Yapılan çalışmalar ısıya dayanıklı bir antibiyotik olan CFT'nin, ısıl işlem sonrası apoptozis yoluyla *in vitro* sitotoksisiteyi indüklediğini ve seftiofur aldehitin ısıl işlem

görmüş CFT'nin tek toksik yan ürünü olarak ortaya çıktığını göstermiştir. Ayrıca DFC'den de ısıtma işlemi sonrası seftiofur aldehydinin ortaya çıktığı tespit edilmiştir (Cullen, 2014; Zhang vd., 2020a). Yapılan *in vitro* çalışmalar, hayvansal gıdalardaki CFT kalıntılarının pişirme işlemi sırasında degrade olduğunu ortaya koyduğundan, ısıtma işlemi görmüş CFT'nin potansiyel *in vivo* toksisitesi daha fazla araştırılmaya değer bulunmuştur. Fareler üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalarda ısıtma işleminin, CFT'nin sitotoksitesini önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir (Zhang vd., 2020a). Bu bulgular hayvansal gıdalardaki CFT kalıntısının insan sağlığı için potansiyel bir gıda güvenliği tehdidi oluşturabileceğini düşündürmektedir (Zhang vd., 2020b).

1.5.8. Kalıntı

CFT'nin yasal arınma süresi, eti tüketilen hayvanlarda 7 gün, sütü tüketilen hayvanlarda "0" gündür. Bu nedenle tedavi süresince ve son ilaç uygulanmasından sonra kasaplık hayvanlar 7 gün geçmeden kesime sevk edilmemelidir. TC Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından 7 Mart 2017 tarih ve 30000 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan "Türk Gıda Kodeksi Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği"ne göre hayvansal gıdalarda bulunmasına müsaade edilen Maksimum Kalıntı Limitleri (MKL) Çizelge 1.2'de gösterilmiştir (T.C. Resmî Gazete, 7 Mart 2017, sayı: 30000).

Çizelge 1.2: Seftiofurun gıdalardaki Maksimum Kalıntı Limiti değerleri.

Farmakolojik Aktif Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti	Hedef Doku
Seftiofur	Desfurilseftiofur	Gıda elde edilen tüm memeli hayvan türleri	1000 µg/kg	Kas
	olarak ifade edilen		2000 µg/kg	Yağ
	betalaktam		2000 µg/kg	Karaciğer
	yapısındaki		6000 µg/kg	Böbrek
	kalıntıların toplamı		100 µg/kg	Süt

Farklı hayvan türlerine radyoaktif madde (^{14}C izotopu) ile işaretli CFT HCl'in 3-5 gün boyunca, günlük İM yolla uygulanmasından sonra dokularda elde edilen ^{14}C -seftiofur konsantrasyonlarına ait değerler Çizelge 1.3'de gösterilmiştir (Hornish ve Kotarski, 2002). Elde edilen sonuçlar incelendiğinde diğer dokulara kıyasla en

yüksek kalıntı seviyesinin böbrekte bulunduğu, domuz, koyun ve sığırların farklı dokularındaki kalıntı düzeylerinin ABD Tolerans Limiti ve Avrupa Birliği (AB) MKL'lerinin altında olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 1.3: Farklı hayvan türlerinin dokularında bulunan toplam ^{14}C -seftiofur kalıntı konsantrasyonları.

Tür	Günlük Doz ve Uygulama Süresi	Kesim Öncesi Bekletme Süresi (Saat)	Toplam ^{14}C -Seftiofur Kalıntı $\mu\text{g/g}$			
			Böbrek	Karaciğer	Kas	Yağ
Sığır	2,2 mg/kg, 5 gün	8	5,54	1,35	0,23	0,56
Koyun	2,2 mg/kg, 5 gün	12	9,02	0,62	0,13	0,63
Domuz	5,2 mg/kg, 3 gün	12	4,47	1,55	0,76	1,49
Domuz	3,08 mg/kg, 3 gün	12	3,62	1,06	0,44	1,05
		72	1,0	0,36	0,006	0,17
ABD Tolerans Limitleri (Sığır ve Koyun /Domuz)			8,0	2,0/3,0	1,0/2,0	-
AB Maksimum Kalıntı Limitleri Tüm Türler İçin			6,0	2,0	1,0	2,0

ABD; Amerika Birleşik Devletleri, AB; Avrupa Birliği.

1.5.9. Direnç

Çeşitli hayvan türlerinde görülen *Escherichia coli* enfeksiyonlarında, CFT direnci zamanla artmaktadır. 2008 yılında %25,6 olan direnç, 2012 yılında %46,9'a çıkmıştır. Kullanımının sınırlandırılması ile 2015'de bu oran %35'e gerilemiştir (Zhang vd., 2017). CFT direncinde, yaygın olarak *bla*_{CMY-2} ve *bla*_{TEM-1} genleri saptanmıştır (Giuriatti vd., 2017). Kanatlılardaki Salmonellalarda, plazmidlerle aktarılabilen geniş spektrumlu beta-laktamazları (GSBL) kodlayan genlerin olduğu beyan edilmiştir. Belçika'da kanatlılardan izole edilen geniş spektrumlu sefalosporinlere dirençli Salmonellalar'ın IncI1 plazmidi üzerindeki Tn3 transpozonda *bla*_{TEM-52} genini taşıdığı ve bu suşların CFT'ye de dirençli oldukları belirtilmiştir. Araştırmacılar, *bla*_{TEM-52} geninin yayılmasının horizontal yolla olduğuna dair deliller sunmuşlardır (Cloeckaert vd., 2007; Filazi vd., 2015). Belçika'da sefalosporinlerin kanatlılarda profilaksi ve tedavi amacıyla kullanımı 2000'den itibaren yasak olmasına rağmen, etlik piliçlerden elde edilen *Escherichia coli* izolatlarında CFT'ye direnç tespit edildiği açıklanmıştır. Araştırmacılar bunun sebebini diğer ilaçların kullanılmasına bağlamışlardır (Smet vd., 2008; Filazi vd., 2015).

1.6. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

NSAİİ'ler yangının beş ana belirtisini (ağrı, sıcaklık, kızarıklık, şişkinlik ve fonksiyon bozukluğu) önleyerek, birden fazla terapötik etki (antiinflamatorik, antipiretik, analjezik, antitrombik, antiendotoksik, kondroprotektif, antikanserojenik) sağladıkları için inflamasyonla seyreden hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Erdoğan vd., 2003; Kaya vd., 2006). NSAİİ'lerin tercih nedenleri, narkotik analjezikler gibi bağımlılık yapmaması, etkilerine karşı tolerans gelişmemesi ve steroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi immunsupresif etkilerinin olmamasıdır (Kaya vd., 2006; Karademir ve Boyacıoğlu, 2014). Santral ve periferik ağrı medyatörlerini inhibe eden NSAİİ'lerin, beşeri ve veteriner hekimlikte ağırlı, ateşli hastalıklarda kullanımı yaygındır.

Yangıda rol oynayan ve hücre membranındaki fosfolipidlerde önemli miktarda bulunan araşidonik asit (AA), 20 karbonlu poliansatüre yağ asididir. Proinflamatuvar uyarılar nedeniyle, fosfolipaz A₂ enzim aktivasyonuna bağlı olarak, hücre membranındaki fosfolipidlerden AA salınır (Karademir, 2009). AA tüm eikozanoidlerin kaynağıdır. Yangının her basamağında ve homeostaz gibi çeşitli biyolojik olaylarda etkili olan eikozanoidler kısa süreli hormonlardır. Eikozanoidler yangı bölgesinde lokal olarak etkilidir, sonrasında spontan olarak azalır ya da enzimle parçalanırlar. AA metabolizması inflamasyonda aktive olan, iki önemli yoldan biri şeklinde ilerler. COX yolunda; PG, tromboksan (TX), prostasiklin (PGI₂) oluşur. Lipoksijenaz (LOX) yolunda; lökotrien, lipoksin, HETE oluşur.

COX ürünleri olan; PG, PGI₂ ve TX'ler prostanoidler olarak da adlandırılır. AA, COX enzimi vasıyasıyla siklik endoperoksitlere (PGG₂, PGH₂) dönüşür. PGH₂, her biri spesifik bir enzim vasıtasıyla sentezlenen ve primer PG'ler olarak adlandırılan PGE₂, PGF_{2α} ve PGD₂'nin prekürsörüdür. PGI₂ ve TXA₂'nin homeostazda zıt rolleri vardır.

PGI₂ güçlü trombosit agregasyon inhibitörü ve vazodilatatörken, TXA₂ güçlü bir trombosit agregan ajan ve vazokonstriktördür. PGE₂ ağrıyı şiddetlendirir ve ateşe yol

açan sitokinlerle etkileşir. PGD_2 , PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ vazodilatasyon yaparak ödemi şiddetlendirirler (Vane ve Botting, 1995; Karademir, 2009; Yuan vd., 2014; Canpolat, 2015).

COX enziminin; yapısal (COX-1) ve indüklenebilir (COX-2) iki izoformu vardır. Yapılan araştırmalarda COX-3 izoformundan da bahsedilmektedir (Maraş, 2019). NSAİİ'ler etkilerini; COX-1 ve COX-2 enziminin etkisini engelleyerek ya da ona bağlanarak siklik endoperoksidlerin ve onlardan oluşan PG, TX ve PGI_2 'nin sentez ve salıverilmesini inhibe ederek gösterirler. COX enzim sistemi, NSAİİ'lerin hücre içindeki etkileri için anahtar bölgedir (Curry vd., 2005).

COX-1 damar endoteli, gastrik mukoza, trombositler ve renal tübüller gibi çeşitli vücut dokularında primer enzim formu olarak bulunur. Vücutta normal fizyolojik koşullarda COX-1 aktif durumdadır ve vasküler homeostazis, gastrik mukozal bariyerin oluşumu ve korunması, trombosit aktivitesi, böbrek kan akımının düzenlenmesi ve devamlılığından sorumlu fizyolojik yanıtları düzenleyen PG'lerin sentezinde rol oynar. Düzenleyici rollerine; PGI_2 ve PGE_2 vasıtası ile mide mukozasının korunması ve böbrek kan akımının düzenlenmesi, TXA_2 vasıtası ile trombosit agregasyonu oluşturması örnek gösterilebilir. COX-1 enzim inhibisyonu NSAİİ'lerin yan etkilerinin ortaya çıkmasına neden olur. COX-2 hasar görmüş hücrelerde inflamasyon sırasında, yangı hücreleri tarafından, inflamasyona yanıt olarak indüklenir. COX-2 inflamasyondan sorumlu, ağrı ve ateş oluşturan PG'lerin üretiminde rol oynar. COX-2 enzim inhibisyonuyla, NSAİİ'lerin istenen etkilerinden inflamasyonun baskılanması ve ağrının bloke edilmesi sağlanır (Göktürk, 2017; Maraş, 2019; Altuntaş, 2020).

COX-1 ile COX-2 arasındaki en önemli fark, COX-1'in üretildiği hücrelerin normal işleyişini sağlayan bir molekül olarak, sürekli sentez edilmesi (yapısal) nedeniyle daima var olmasıdır. COX-2 acil durumlarda hücre hasarına cevap olarak üretilen PG'lerden sorumludur. Bu farklılık NSAİİ'lerin terapötik ve yan etkilerinin oluşmasında önemlidir. Birçok NSAİİ nonselektiftir, yani hem COX-1'i hem COX-2'yi inhibe eder, böylece hem istenen hem de istenmeyen etkiler farklı düzeylerde

ortaya çıkar. Ağrı ve inflamasyonu azaltmak gibi istenen etkilerini COX-2'yi inhibe ederek gösterirler. Ancak COX-1'i de inhibe ettiklerinden yararlı ve koruyucu PG'leri azaltırlar. Bu yararlı PG'lerin azalması NSAİİ'lerin mide hasarı ve böbrek fonksiyonlarında azalma gibi yan etkilerine neden olur. Genel kanı COX-2 enziminin inhibisyon oranı ne kadar fazla ve COX-1 enzim inhibisyon oranı ne kadar az ise, NSAİİ'lerin toksik etkisinin o oranda az olduğu yönündedir (Mathews, 2000; Karademir, 2009). NSAİİ seçilirken, COX-2'yi inhibe ederken COX-1 üzerinde en az etkiye sahip ilaçlar tercih edilir. COX-1 inhibisyonu, böbrek ve GİS 'de hasara yol açmaları nedeniyle istenmemekte, COX-2 inhibisyonu ise tercih edilmektedir (Er, 2019).

NSAİİ'lerin büyük çoğunluğu zayıf asidiktir ve iyonizasyon sabitleri (pKa) 3 ile 5 arasında değişir. Belirli bir pH'da iyonize olmayan NSAİİ'ler için bu oran, dokulardaki dağılımlarını etkilediğinden oldukça önemlidir. Asidik NSAİİ'ler tercihen iltihaplı eklemlerin sinovyal sıvılarında birikme eğilimindedirler. Bu sebeple artritli hastalarda yüksek etkinlikleri nedeniyle tercih edilirler (Brooks ve Day, 1991; Kuzucu, 2005). Karaciğer, dalak, kemik iliği, özellikle inflamasyonlu doku, GİS'in üst kısımları ve böbrek duktusları gibi asidik ekstrasellüler ortamlarda yüksek miktarlarda tespit edilebilirler (Mathews, 2000). Lipofilik özelliği ve zayıf asit yapısı nedeniyle plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması ayrıca inflamasyonlu dokulardaki düşük pH, NSAİİ'lerin bu bölgelerde toplanmasını kolaylaştıran faktörlerdir. Ortam pH'sı düştükçe ilacın yağda çözünür noniyonize kısmı artar, bu sebeple hücre membranını kolaylıkla geçebilir. Ancak NSAİİ'lerin asiditesi fazla olan bölgelerde birikme eğilimi, mide ve renal medulla için yan etki riskini artırmaktadır (Özbudak vd., 2016).

NSAİİ'lerin oral, İM ve SC (oral uygulamadan sonra atlarda ve geviş getirenlerde gecikmiş emilim ile) uygulama sonrası, BY'leri %100'e yakındır. NSAİİ'ler absorpsiyonu takiben yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır, bu durum ilacın plazmadan intersitisyel sıvıya geçişini sınırlar ve düşük dağılım hacmine sebep olur. Plazma proteinlerine bağlanma oranının yüksek olması, sınırlı glomerüler filtrasyona ve ana ilacın idrarda nispeten düşük konsantrasyonda bulunmasına yol açar. Plazma

proteinlerine bağlama potansiyellerinin yüksek olması nedeniyle, diğer ilaçları plazma protein bağlanma bölgelerinden uzaklaştırabilir, metabolizmalarını inhibe edebilir ve böbrek atılımlarına müdahale edebilirler. Bu nedenle ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır (Landoni ve Less, 1995; Mathews, 2000; Lees vd., 2004). Karaciğerde ilk-geçiş etkisine maruziyetleri düşüktür (Brooks ve Day, 1991). NSAİİ'lerin çoğu karaciğerde glukuronidasyon yoluyla metabolize olarak inaktif metabolitleri halinde elimine olmakla birlikte, nadiren de değişmeden idrarla atılırlar. Renal eliminasyonu plazma proteinleri tarafından sınırlandırıldığı için, yalnızca serbest ilaç glomerüler filtrasyonla vücuttan uzaklaştırılır. NSAİİ'ler zayıf asit karakterde olduklarından, böbreklerden eliminasyonunda idrar pH'sı etkili olmaktadır (Mathews, 2000).

Son yirmi yılda beklenmedik şekilde yeni antibiyotiklerde ortaya çıkan bakteri direnci, değerli antibiyotiklerin pahalı fiyatları ve istenmeyen yan etkilerinin ortaya çıkması, antibakteriyel aktiviteye sahip alternatif ajanların araştırılmasını gerekli kılmıştır. Bu sebeple, enfeksiyon hastalıklarına karşı etkili ilaçların daha hızlı tanımlanması için ilaçların yeniden konumlandırılması çalışmalarına başlanmıştır (Mehndiratta vd., 2016; Serafin ve Hörner, 2018; Zheng vd., 2018; Yimer vd., 2019). NSAİİ'ler ilaçları yeniden konumlandırma çalışmalarında, non-antibiyotik ilaçlar olarak yerini almıştır (Altaf vd., 2019). Birçok araştırma NSAİİ'lerin bilhassa veteriner hekimlikte antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanımları dışında, antibakteriyel özelliklere de sahip olduğunu ortaya koymaktadır. NSAİİ'lerin antimikrobiyaller ile kombine kullanımı yalnızca antimikrobiyal etkiyi arttırmak için değil, aynı zamanda mikrobiyal direncin ortaya çıkmasıyla mücadele etmek için de avantaj sağlamaktadır (Yimer et al., 2019).

NSAİİ'lerin yan etkileri, yararlı PG'lerin üretimini de inhibe etmelerinden kaynaklanmaktadır. Sık ve şiddetli görülen istenmeyen etkiler GİS'de ortaya çıkan tahriş, ülser ve kanamalardır (Özbudak vd., 2016). Mide mukozasındaki hasar NSAİİ'nin direkt etkisinden çok PG inhibisyonu sonucu oluşur. Bu nedenle COX-2'ye selektif afinitesi olan NSAİİ'leri kullanmak uygun olur (McCarthy, 1998; Golden ve Abramson, 1999). NSAİİ'ler böbrekte vazodilatör etkili olan PGE₂ ve PGI₂

sentezini inhibe ederek; böbrek kan akımında, renin salgılanmasında ve glomerüler filtrasyon hızında azalmaya, ayrıca su ve tuz atılımını azaltarak retansiyona sebep olurlar. Bu durum hipertansif hastalarda tansiyonu artırabilir, yaşlı ve yüksek doz NSAİİ kullananlarda akut renal yetmezliğe sebep olabilir (Pellicano, 2014). NSAİİ'ler karaciğerde metabolize edildikleri için COX enzim seçiciliği dikkate alınmaksızın kullanılmaları hepatotoksisteye yol açabilir (Karademir, 2009). Özellikle COX-2 inhibitörü NSAİİ'lerin antikoagülan etkileriyle beraber, böbrekte elektrolit dengesi bozmaları sonucu gelişen hipertansiyonun, miyokardiyal enfarktüse, kalp krizine ve felce neden oldukları bildirilmiştir (Huntjens vd., 2005; Alkan ve Erdem, 2018). Cerrahi operasyonlardan yeterli bir süre önce (4-5 yarı ömür), antikoagülan yan etkileri nedeniyle kesilmeleri tavsiye edilir (Tan, 2005). Gebelerde plasenta vasıtasıyla fetal dolaşıma girerek, embriyotoksik etkilerini böbrek ve karaciğer başta olmak üzere pek çok organ ve dokuda gösterip; konjenital malformasyonlara, prematüre doğumlara ve ölümlere sebep olabildiklerinden, bilhassa gebelikte 3. Trimesterde ve laktasyonda kullanılmaları önerilmez (Gökçimen ve Malas, 2003; Kayaalp vd., 2012; Bozkurt ve Uçar, 2013; Satılmış ve Bilgili, 2013; Özbudak vd., 2016; Çölçimen, 2020). Şiddetli astımı olanlar ile solunum sistemi rahatsızlığı bulunanlarda NSAİİ'ler, bronşiyal ve trakeal kasların gevşemesini sağlayan PGE₂ ve PGI₂ sentezini engelleyerek bronkospazma neden olacağından kullanılmaları tavsiye edilmez (Karol, 2000).

NSAİİ'ler yarış atlarında, ağrının kontrol altına alınması ve fiziksel performansı artırmak için doping amacıyla kullanılmaktadır. Plazma tayin alt limitleri oldukça geniş aralığa sahip olan flunixin (1-500 ng/mL) ve fenilbutazon (5-700 ng/mL) atların biyolojik örneklerinde sık tespit edilmektedir. Bu durumu önlemek amacıyla Amerikan Ulusal Binicilik Gönüllülerini Koruma Birliği (National Horsemen's Benevolent & Protective Association) tarafından 2003 yılında yayımlanan bildiride, yarışmalarda yapılacak doping kontrollerinde kıstas alınmak üzere NSAİİ'nin idrar ve plazmada tayin alt sınırları tespit edilmiştir (Tatar vd., 2012).

1.6.1. NSAİİ'nin Antibiyotiklerle Beraber Kullanımı

Enfeksiyonlarda temel terapötik strateji, ilgili patojenlere karşı etki edecek bir antibiyotik ve inflamasyonun zararlı etkilerine karşı etki edecek bir NSAİİ kombinasyonunu içerir. NSAİİ'ler koyunlarda; bakteriyel pneumoni, mastitis, metritis, deri altı miyazis gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde klinik belirtilerin şiddetini azaltmak, tedaviyi hızlandırmak, hastalık sırasında oluşan lezyonları en aza indirmek, ağrıyı ve ateşi hafifletmek için antibiyotikle beraber kullanılırlar. Antiinflamatuvar etki, hastalık süresince özellikle doku korumasına katkıda bulunur. Koyunlarda FM, karprofen, ketoprofen, meloksikam, fenilbutazon, tolfenamik asit ve vedaprofen bu amaçlarla kullanılmaktadır (Leese vd., 2004). *Staphylococcus aureus* mastitisli koyun ve keçilerde sefuroksim ile kombine kullanılan FM'i, tek başına kullanılan sefuroksim ile karşılaştıran çalışmada, FM'nin klinik belirtilerde daha hızlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Fthenakis, 2000; Mavrogianni vd., 2004; Scott, 2011). Deneyisel koşullar altında klinik pnömonik pastörellozisin şiddeti; endotokseminin safhası, bakteriyemi ve yüksek eikosanoid konsantrasyonları ile ilişkilidir. Bu nedenle, solunum sistemi hastalıklarının tedavi planında antibiyotik tedavisi ile birlikte FM gibi bir NSAİİ kullanımı tavsiye edilmektedir (Hodgson vd., 2003; Scott, 2011). Koyun keçi gibi küçük ruminantlarda diğer organ veya sistemlerin enfeksiyonlarına yönelik çalışmalardan elde edilen bulgular, solunum sistemi hastalıklarında da NSAİİ'nin uygulanmasını desteklemektedir. Özellikle solunum yolu enfeksiyonlarında terapötik rejimin bir parçası olarak FM uygulamasına atıfta bulunan rapor bulunmaktadır (Scott, 2011; Jesse vd., 2019; Politis vd., 2019). Akciğer enfeksiyonlarında, konakçının aşırı inflamatuvar tepkisinin hastalığın patogenezeine önemli etkisi vardır (Ramírez-Romero vd., 2001). Bu sebeple pnömoni tedavisinde inflamasyonun olumsuz etkilerine karşı NSAİİ'lerin kullanımının tavsiye edilir. Solunum sistemi enfeksiyonlarında antibiyotikler ile NSAİİ'lerin birlikte kullanılması durumunda klinik bulguların daha hızlı iyileştiği bildirilmiştir (Lockwood vd., 2003; Lekeux, 2007). NSAİİ'ler, akciğer makrofajlarında nitrik oksit sentetaz üretiminin artmasını önleyerek, makrofajların bronşiyal mukoza üzerindeki tahrip edici etkisini azaltarak, fibroblastların çoğalmasına ve kollajen birikimine neden olan toksik peroksit salınımını azaltarak solunum yolu hastalıklarının inflamasyon sürecinde iyileşmeye katkıda bulunurlar. NSAİİ'lerin antitoksik aktivitesi malondialdehit (MDA) üretiminin inhibe

edilmesine, bu ilaçların antipirojenik etkisi endojen pirojenlerin (interlökin-1, tümör nekroz faktör) ve bronşiyal mukozadaki PGE₂ aktivitesinin inhibe edilmesine dayanmaktadır. (Wernicki vd., 2018; Ural, 2020).

1.7. Fluniksin Meglumin

FM nikotinik asit türevi NSAİİ olup, veteriner hekimlikte sıklıkla kullanım alanı bulan analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik, antitrombotik, antiprostaglandin ve antiendotoksemik etkilere sahip bir ilaçtır.

1.7.1. Kimyasal Yapısı ve Fiziksel Özellikleri

Fluniksin Meglumin Moleküler Formülü: C₂₁H₂₈F₃N₃O₇

Fluniksin Meglumin Molekül Ağırlığı: 491,50 g/mol

Fluniksin Meglumin CAS No: 42461-84-7

Fluniksin Meglumin Sistemik Adlandırması (IUPAC Name): (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-(methylamino)hexane-1,2,3,4,5-pentol;2-[2-methyl-3(trifluoromethyl)anilino]pyridine-3-carboxylic acid (İnt. Kyn. 3).

Diğer NSAİİ'lere kıyasla özel bir kimyasal yapıya sahip olan, beşeri hekimlikte kullanılmayan fluniksin, veteriner hekimlikte FM şeklinde kullanılır. Meglumin, fluniksini çözünür halde tutmak için iyon karşıtı olarak görev yapar. Beyaz renkli toz halde bulunan FM sulu ortamda, fizyolojik pH'da kolayca çözünen iyonik bir bileşiktir (Aydın, 2007).

1.7.2. Etki Mekanizması

FM yangı yolağı içinde yer alan AA'den PG'lerin sentezlenmesinde rol oynayan COX enzim aktivitesini inhibe eder. Bu etki sonucu yangı medyatörlerinin

sentezlenmesinde meydana gelen düşüş FM'in analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar etkilerinin oluşmasından sorumludur (Konigsson vd., 2003).

1.7.3. Endikasyonları

FM çeşitli hayvan türlerinde; osteoarthritis, intervertebral disk sendromu, spondylosis, romatoid artrit, tendinitis, tendosinovitis, fibromiyozis gibi kas-iskelet sistemi ağrıları, viseral ağrılar, operasyon sonrası ağrı, endotoksik şok, gastrointestinal kanal kolikleri, koliform mikroorganizmaların neden olduğu mastitis, metritis, peritonitis, endokarditis, gebelik toksemisi, laminitis benzeri ayak hastalıkları, akut pulmoner amfizem, pneumonia, ısı çarpması, yeni doğan buzağı ishalleri, köpeklerde parvovirüs enfeksiyonları, intraoküler operasyonlardan sonra oluşan oftalmik yangılar, domuzlarda mastit metrit agalaksiya (MMA) sendromu gibi birçok hastalıkta ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı giderici etkileri için kullanılmaktadır (Moses ve Bertone, 2002; Barnett vd., 2003; Buur vd., 2006; Elmas vd., 2006; Zamir vd., 2009; Plumb, 2011; Ziegler vd., 2018; Grady vd., 2020; Makra vd., 2021; Wagner vd., 2021).

Analjezik etkisi visseral ağrılarda diğer NSAİİ'ler ile karşılaştırıldığında çok daha güçlü, hızlı ve uzun sürelidir (30 saat) (Higgins vd., 1987; Boven vd., 2019). Sığırlarda solunum sistemi hastalarına bağlı gelişen ateşin, mastitisin ve endotokseminin tedavisinde kullanılır (Reppert vd., 2019a). Endotokseminin tedavisinde en çok tercih edilen NSAİİ'dir ve analjezik etki için gerekenden çok daha düşük dozlarda antiendotoksik etki oluşturduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar, ilacın potansiyel yan etkilerini azaltırken, endotokseminin klinik semptomlarını iyileştirmenin bir yolu olarak; 8 saat arayla İV yolla 0,25 mg/kg'lık düşük bir dozu desteklemiştir ve bu doz fluniksinin "antiendotoksik dozu" olarak yaygın şekilde kullanılmasına neden olmuştur (Cook ve Blikslager, 2014). Endotoksik şoklardaki sağaltıcı etkisinin; eikozanoid sentezini, vazodilatasyonu ve bakteri endotoksinlerinin yüksek düzeyde kana karışmasını engelleyerek oluşturduğu bildirilmiştir (Aydın, 2007). FM sistemik olarak uygulandığında kan ve dokulardaki laktik asit miktarını azaltır, kan basıncının düşmesini engeller ve kalbe venöz kan

dönüşünü kolaylaştırarak damar çeperinde gelişen hasarı hafifletir (Özlü, 2011). Abdominal ve pelvik operasyonlardan sonra uygulanan FM'in postoperatif komplikasyon olarak şekillenen intraabdominal adezyonları önlediği bildirilmiştir (Sağlıyan vd., 2021). Tohumlama ve embriyo transferini takiben gebeliğin devamı için, PGF_{2α} sentezini durdurmaya yönelik uygulanan FM'nin olumlu etkileri bildirilmiştir (Allabban ve Erdem, 2020; Karaşahin vd., 2021).

Sığırlarda tavsiye edilen doz İV yolla 24 saate bir 1,1 - 2,2 mg/kg'dır. İnflamasyonun durumuna göre 24 saat aralıklarla ya da günlük doz (2,2 mg/kg) ikiye bölünerek 1,1 mg/kg dozda 12 saat arayla, 3 gün boyunca kullanılır (EMEA, 1999). ABD'de FDA tarafından hiçbir NSAİİ, keçilerde kullanım için onaylanmamıştır. Ancak hayvan refahını iyileştirmek için ağırlı koşulların yönetiminde analjeziklere ihtiyaç vardır. Bu sebeple FM mastitis, topallık ve diğer ağırlı durumlarda analjezik etkisi için süt keçilerinde etiket dışı kullanılmaktadır (Meira vd., 2021). Keçilerde kullanım endikasyonları, uygulama yolları ve dozları sığır etiketinden tahmin edilmektedir. Keçilerde FM'nin farmakokinetiğinin ve PGE₂ inhibisyonunun değerlendirildiği çalışmalarda, veriliş yolundan bağımsız olarak 2,2 mg/kg dozda verilen ilacın, PGE₂ sentezini yeterince baskıladığı, uygulanan dozun keçilerde klinik kullanım için uygun olabileceği belirtilmiştir (Königsson vd., 2003; Reppert vd., 2019a). FM'nin keçilerde deneysel koliform mastitisten sonra görülen klinik etkileri iyileştirdiği bildirilmiştir (Anderson vd., 1991). Koyunlara İM yolla 1,1 mg/kg dozda uygulanan FM'nin etkili COX inhibisyonu sağladığı ve koyunlarda güçlü bir analjezik olduğu gözlenmiştir (Welsh vd., 1993; Cheng vd., 1998). Koyun mastitisinde destekleyici tedavide kullanılan FM, klinik belirtilerin azalma oranını hızlandırmıştır (Fthenakis, 2000). Kuzularda kastrasyon ve kuyruk kesme sonrasında davranışı iyileştirme, ağrı ve inflamasyonu azaltmak için FM etkili bir şekilde kullanılmaktadır (Marini vd., 2017).

Veteriner hekimliğinde mastitis, endotoksemi ve pnömoni gibi ateş ve inflamasyonun eşlik ettiği bakteriyel hastalıklarda NSAİİ'ler ve antibiyotiklerin eş zamanlı kullanımı antibakteriyel aktiviteyi artırarak sinerjik etki oluşturabildiğinden önerilmektedir (Deleforge vd., 1994; Altaf vd., 2019). Solunum sistemi

hastalıklarının tedavisinde antibiyotikle kombine kullanılan FM'nin; daha güçlü ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı giderci etki oluşturup, antimikrobiyalin dağılımı ve eliminasyonunu değiştirerek, oluşturduğu sinerjik etki ile antimikrobiyal ilaç kullanım sıklığını azaltabileceği belirtilmiştir (El-Banna, 1999; Friton vd., 2004; Yu vd., 2007). Kombine kullanımlarda antimikrobiyal ilaçların FM'nin farmakokinetiğini değiştirdiğine dair bulgular da bildirilmiştir (Ogino vd., 2005; Ogino ve Arai, 2007; Abo-El-Sooud ve Al-Anati, 2011). Sığır pnömonilerinin tedavisinde oksitetrasiklinle kombine kullanımı önerilmektedir (EMA, 1999). Akut koliform mastitisli süt ineklerinde CFT Na ile kullanılan FM'nin oksidatif stresi azalttığı, lokal yangı belirtilerini hafiflettiği gözlenmiştir (Walker vd., 2021). Antibiyotik ve destekleyici sıvı tedavisine ek olarak FM ile tedavi edilen puerperal metritisli ineklerde, kontrol grubuna kıyasla ateşin daha erken düştüğü, uterus involüsyonunun daha hızlı gerçekleştiği ve üreme performansının iyileştiği bildirilmiştir (Amiridis vd., 2001). MRSA'yı direnç geliştirdiği antibiyotiklere karşı yeniden duyarlı hale getirmenin bir yolunun, NSAİİ ile antibiyotikleri birlikte kullanmak olduğu, MRSA kaynaklı keçi mastitis enfeksiyonlarının FM ile oksitetrasiklinin kombinasyon halinde başarılı bir şekilde tedavi edilebileceği belirtilmiştir (Altaf vd., 2019). Koyunlarda meloksikam dışında onaylanmış bir NSAİİ olmadığı için ağrılı ve yangılı durumlarda FM etiket dışı kullanılmaktadır (Altan vd., 2020). Koyunlarda gebelik toksemisinin tedavisinde İM yolla 2,5 mg/kg dozda kullanılan FM'in toksemiye bağlı koyun ve kuzu kayıplarını azaltıp hayvan refahını artırdığı bildirilmiştir (Zamir vd., 2009). Koyunların piyeten hastalığının tedavisinde; SC yolla 1 mg/kg dozda CFT HCl ve İM yolla 2,5 mg/kg dozda FM birlikte, 24 saat arayla iki uygulama halinde kullanıldığında, tedavi sonrası koyunlarda %90 iyileşme elde edilmiş, iyileşen hayvanlarda nüks görülmemiştir (Yıldız ve Gençcelep, 2021).

1.7.4. Farmakodinamik Özellikleri

NSAİİ'lerin türler arasında COX seçiciliği değişmektedir. Hem COX-1'i hem de COX-2'yi inhibe ederek nonselektif etki gösteren FM'nin, bu özelliği nedeniyle potansiyel yan etkileri ortaya çıkmaktadır. FM'nin saflaştırılmış koyun COX-1 ve

COX-2 enzim inhibitörleri üzerindeki etkisinin araştırıldığı izole enzim deneyinde, COX-1'i inhibe etmede daha etkili olduğu bildirilmiştir (Bryant vd., 2003). Konsantrasyona bağlı etki gösteren FM'nin, sığırlarda *in vitro* FD'nin araştırıldığı çalışmada; COX enzim inhibisyonunun IC₅₀ ve IC₈₀ seviyeleri dikkate alındığında, FM tarafından COX-1 inhibisyonunun, COX-2 inhibisyonundan sırasıyla 1,66 ve 3,12 kat daha büyük olduğu fakat tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde, test edilen konsantrasyon aralıklarında FM'nin sığırlar için güçlü bir nonselektif COX inhibitörü olduğu bildirilmiştir (Miciletta vd., 2013). FM'nin sığırlarda *in vitro* FD'nin araştırıldığı çalışmada, COX-1 tercihli inhibitör aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Donalisio vd., 2012). Başka bir çalışmada da FM'in sığırlarda COX-1 inhibe ederek etki gösterdiği bildirilmiştir (Lees, 2018).

Keçilere İV yolla 2,2 mg/kg dozda uygulanan FM'nin FD etkinliğinin PGE₂ inhibisyonu ile belirlendiği çalışmada; FM'nin PGE₂ için ortalama IC₈₀ değeri 0,28 µg/mL (0,08-0,69 µg/mL) olarak belirlenmiş ve bu durumu 24 saat boyunca sürdürdüğü bildirilmiştir (Reppert vd., 2019a). Alpakalarda yapılan benzer bir çalışmada ise FM'nin PGE₂ için ortalama IC₈₀ değeri 0,23 µg/mL (0,01-1,38 µg/mL) olup, FM'nin %100 PGE₂ inhibisyonu sağladığı belirtilmiştir (Reppert vd., 2019b).

1.7.5. Farmakokinetik Özellikleri

Zayıf asit karakterdeki (pKa=5,82) FM'nin farmakokinetiği; iyi absorpsiyon, yüksek biyoyararlanım, kısa yarılanma ömrü ve yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanma ile karakterizedir. Oral, parenteral ve transdermal yolla uygulanabilen FM'nin oral uygulamayı takiben GİS'den iyi emildiği enterohepatik dolaşıma girdiği ve %100'e yakın BY gösterdiği bildirilmiştir. İM uygulanan FM'in BY'ı koyunda %70; keçide %79; inekte %84,5'dir (Welsh vd, 1993; Königsson vd., 2003; Kissell vd., 2015). FM'nin plazma proteinlerine bağlanma oranı keçide %84,8; inekte %94,6; köpekte %92,2; atta %86,9 olarak bildirilmiştir (Galbraith ve McKellar, 1996; Gorden vd., 2017). Plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanmasına rağmen güvenli NSAİİ olarak bilinir. Serbest ilaç dokulara hızla dağılır. İlaç etkisi genellikle 2 saat içinde başlar, 12-16 saatte pike ulaşır ve 36 saat içinde sonlanır.

Karaciğer ve böbrekler, FM'nin vücuttan metabolizma veya eliminasyon yoluyla uzaklaştırılmasında ana yollardır. Aktif olarak karaciğer hücrelerine taşınan flunixin, sonra safraya salgılanır, tübüler sekresyon atılımının minör bir yoludur, ilacın eliminasyonu büyük ölçüde safrayla gerçekleşir (Lascelles vd., 2007). FM her 24 saatte, 1 mg/kg dozda 7 gün boyunca uygulandığında vücutta ilaç birikimi saptanmamıştır (Taylor vd., 1994). FM yangı bölgesinde birikme eğilimi gösterdiği için plazma seviyesine dayanarak doz seçimi yapmak yanıltıcı olabilir (Plumb, 2011).

Koyunlara 1,0 mg/kg ve 2,0 mg/kg dozlarda İV yolla uygulanan FM; kısa dağılım yarılanma ömrü (0,54 saat; 0,66 saat), düşük klirens (0,6 mL/dakika/kg; 0,7 mL/dakika/kg) ve kısa eliminasyon yarılanma ömrü (3,83 saat; 3,43 saat) göstermiştir (Welsh vd., 1993). Koyunlara 1,1 mg/kg dozda uygulanan FM'nin FK profilinin incelendiği bir başka çalışmada; FM'nin plazma konsantrasyonunun hızla düştüğü, kısa dağılım yarılanma ömrü ($0,26 \pm 0,02$ saat); küçük kararlı durum dağılım hacmi ($0,116 \pm 0,01$ L/kg) ve kısa eliminasyon yarılanma ömrüne ($2,48 \pm 0,12$ saat) rağmen klirensinin ($0,65 \pm 0,08$ mL/dakika/kg) düşük olduğu bildirilmiştir (Cheng vd., 1998).

Keçilere 2,2 mg/kg dozda İV yolla uygulanan FM'nin $t_{1/2\alpha}$ $0,28 \pm 0,05$ saat; V_{dss} $0,203 \pm 0,04$ L/kg; $t_{1/2\beta}$ $3,83 \pm 1,05$ saat; Cl $1,47 \pm 0,5$ mL/dakika/kg olarak bildirilmiştir (Graves vd., 2020). Aynı doz ve uygulama yolunun kullanıldığı sütçü keçilerde FM'in FK parametreleri; $t_{1/2\beta}$ 3,6 saat; Cl 1,83 mL/dakika/kg; V_{dss} 0,35 L/kg tespit edilmiştir (Königsson vd., 2003). Etçi keçilerde yürütülen bir diğer benzer çalışmada $t_{1/2\beta}$ 6,032 saat; Cl 1,12 mL/dakika/kg; V_{dss} 0,33 L/kg olarak bildirilmiş olup aynı türde yürütülen çalışmalar arasında $t_{1/2\beta}$ ve Cl'deki farklılıkların yaş, ağırlık, keçi ırkı ve plazmadaki flunixin konsantrasyonlarının ölçümünde kullanılan analitik yöntem gibi çeşitli faktörlere atfedilebileceği ifade edilmiştir (Reppert vd., 2019a).

1.7.6. İstenmeyen Etkileri

Karaciğer, böbrek ve kalp yetmezliği olan hayvanlarda ilacın sadece metabolizması yavaşlamaz, aynı zamanda eliminasyonu da azalacağı için vücutta birikip GİS'de

ülser ve kanamalara yol açabilir. Bu nedenle ilaca duyarlılığı yüksek hayvanlarda kullanılmamalıdır. Yüksek dozlarda (6,6-11 mg/kg) 3 veya 5 kez İV yolla kullanımını takiben hematoşezi ve hematüriye rastlanmış olup, renal nekroz, miyonekroz ve mide ülseri gibi istenmeyen yan etkiler gelişebilir. FM fertilizasyon sonrası PG kaynaklı uterus tonus ve kasılmalarını azaltarak embriyo migrasyonunu yavaşlatabilmektedir. Bu nedenle gebeliğin ilk üç haftasında kullanımı önerilmez. İM enjeksiyonlarda uygulama yerinde geçici şişlik ve sertlik oluşabilir (MacAllister vd., 1993; Şanlı, 1999; Aydın, 2007; Plumb, 2011).

1.7.7. Diğer İlaçlarla Etkileşimi

FM plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Ayrıca nefrotoksik ilaçlar (aminoglikozidler gibi), genel anestezikler, kortikosteroidler ve warfarin gibi ilaçların etkilerini güçlendirdiği için, bu ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (MacAllister vd., 1993; Plumb, 2011).

1.7.8. Kalıntı

FM'nin birçok Avrupa Birliği üyesi ülkede İM ve İV yolla maksimum 5 gün süreyle kullanımı ruhsatlı olmakla birlikte, yapılan kalıntı çalışmaları İV yolla maksimum 3 gün art arda kullanımına ilişkindir. Fluniksin için toksikolojik ADI (Acceptable Daily Intake, günlük kabul edilebilir alım miktarı) 6 µg/kg ca olarak belirlenmiştir. Sığır, at ve koyun dokularındaki kalıntı, ana bileşik olan fluniksin, inek sütündeki kalıntı ise fluniksinin 5-hidroksi-fluniksin metaboliti olarak belirlenmiştir. Sığırlarda tedaviden iki gün sonra toplam kalıntı içindeki dağılım oranları karaciğer, böbrek, kas ve yağda; 0,3; 0,1; 0,3 ve 0,25 olarak bildirilmiştir. Tedaviden 12 saat sonra sütle atılımın toplam kalıntı düzeyine oranı 0,4'dür. Yenilebilir dokularda ve sütte, fluniksin ve 5-hidroksi fluniksin kalıntılarının izlenmesi, rutin analitik metot ile güvenle gerçekleştirilebilmektedir (EMA, 1999; EMA, 2000).

Eti için yetiştirilen hayvanlar FM ile tedavi boyunca ve son ilaç uygulamasının ardından 21 gün geçmeden kesime sevk edilmemelidir. Sütü insan gıdası olarak

kullanılan hayvanlarda ilaç kullanımı süresince ve kullanımın durdurulmasını takiben 5 gün (10 sağıım) süreyle elde edilen süt insan tüketimine sunulmamalıdır. Fluniksin ve metabolitleri için hedef dokulardaki MKL Çizelge 1.4’de gösterilmiştir (T.C. Resmî Gazete, 7 Mart 2017, sayı: 30000).

Çizelge 1.4: Fluniksin ve metabolitleri için hedef dokulardaki maksimum kalıntı limitleri.

Farmakolojik Etkin Madde	Belirleyici Kalıntı	Hayvan Türü	Maksimum Kalıntı Limiti	Hedef Organ
Fluniksin	Fluniksin	Sığır	20 µg/kg	Kas
			30 µg/kg	Yağ
			300 µg/kg	Karaciğer
			100 µg/kg	Böbrek
	5-Hidroksi Fluniksin	Sığır	40 µg/kg	Süt
	Fluniksin	Domuz	50 µg/kg	Kas
			10 µg/kg	Deri+Yağ
			200 µg/kg	Karaciğer
			30 µg/kg	Böbrek
	Fluniksin	At	10 µg/kg	Kas
			20 µg/kg	Yağ
			100 µg/kg	Karaciğer
			200 µg/kg	Böbrek

Bileşiğin çevre üzerine biyolojik etkileri, kimyasal etkileri, topraktaki organizmalar, bitkiler ve hayvanlar üzerine fizyolojik etkileri incelendiğinde, oldukça kısa yarı ömre sahip olduğu, bu nedenle hayvanların vücudunda zararsız karbonhidratlara parçalanarak idrarla vücudu terk ettiği, hayvan vücudu dışında ilaç formunda bulunmadığı için biyolojik ve kimyasal etkileşimlere sebep olmadığı bildirilmiştir (Aydın, 2007).

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Kimyasal Maddeler ve İlaçlar

- Asetonitril (ACN), CH_3CN , Merck 100030
- Metanol (MeOH), CH_3OH , Merck 106007
- Dietil eter, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$, Merck, 100926
- Ortofosforik asit 85%, H_3PO_4 , Merck, 100563
- Potasyum hidroksit, KOH, Merck, 105033
- Potasyum dihidrojen fosfat, KH_2PO_4 , Merck, 104873
- Potasyum klorür, KCl, Merck, 104936
- Hidroklorik asit 30%, HCl, Merck, 101514
- 1,4-ditiyoeritritol, $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$, Sigma-Aldrich, CAS No:6892-68-8
- İodoasetamid, $\text{C}_2\text{H}_4\text{INO}$, Sigma-Aldrich, CAS No: 144-48-9
- Disodyum tetraborat dekahidrat, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, Merck, 106303
- Trifloroasetik asit (TFA), $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, Merck, S5313360
- Asetik asit (glasial) 100%, CH_3COOH , Merck, K38452963
- Seftiofur hidroklorid, Referans Standart, Saflık: 873 $\mu\text{g}/\text{mg}$ seftiofur, 040187-QCS-19, Pfizer'dan temin edildi.
- Flunixin meglumin, Referans Standart, Saflık: 97,67%, Batch: 100953, Laboratorius Syva, S.A.

- Seftiofur hidroklorid, mikronize ham madde, Saflık: 86,5%, Provet'den temin edildi.
- Excenel[®], Seftiofur hidroklorid, Enjeksiyonluk Süspansiyon, Veteriner, Pfizer.
- Fulimed[®], Fluniksin meglumin, Enjeksiyonluk Çözelti, Veteriner, Alke.
- Her ml'de 50 mg seftiofur baza eşdeğer CFT HCl içeren, seftiofur hidroklorür İV uygulama çözeltisi (50 mg/mL) hazırlanarak kullanıldı. 5780 mg (5,780 g) mikronize CFT HCl tartıldı, 50 mL MeOH'de çözüldü, 50 mL propilen glikol ile hacmi 100 mL'ye tamamlandı. Hazırlanan İV uygulama çözeltisinin kalite kontrol analizi CFT HCl sertifikalı referans standardı ile yapıldı ve her mL'de 51,70±0,41 mg CFT HCl içerdiği tespit edildi.

2.2. Kullanılan Aletler ve Cihazlar

- Hassas Terazi (Mettler Toledo, AG204, Switzerland, Seri No: 1119451906)
- Ultrasonik Su Banyosu (Bandelin Sonorex, Germany, Seri No:312-00022280-17)
- Santrifüj (Hettich Universal 320R, Germany, Seri No: 0004623-02-00)
- Azot Evaporatörü (Zymark Turbo Vap[®], USA, Seri No: TV0403N12099)
- Minisart[®] filtre (gözenek boyutu 0.2 µm ve 0.4 µm, non-pyrogenic, Sartorius)
- pH metre (İnolab, Terminal 740P, Germany, Seri No: 04520001)
- Otomatik pipet (Eppendorf 10-100 µL, 100-1000 µL, 500-5000µL, 20-200 µL)
- Eppendorf tüp (1,5 mL)
- Vida kapaklı tüp (15 mL)
- Balon joje (İnterlab, 100 mL, 250 mL, 1000 mL)
- Heparinli tüp vakumlu (BD Vacutainer[®], 4 mL),
- Vakumlu tüp iğne ucu (BD, yeşil)

2.2.1. HPLC ve Kromatografik Şartlar

CFT'nin ana metaboliti DFC'nin (Jacobson vd., 2006) ve fluniksinin (Baert ve De Backer, 2002; Elmas vd., 2006) kantitatif tayini, yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde (HPLC, Thermo Finnigan Electron Corporation Surveyor, USA)

gerçekleştirildi. Analizlerde SRVYR- PDA5 detector (Seri No:56850), SRVYR- AS autosampler (Seri No: 75035) ve SRVYR- LC pump (Seri No: 61553) içeren HPLC sistemi kullanıldı. DFC'nin tespiti ultraviyole dedector (UV) ile 265 nm dalga boyunda, Phenomenex C18 (5 µ, 2,0-8,0 mm ID, USA) prekolon ve Waters Nova-Pak® C18 (4µ, 4,6x150mm, Ireland) kolon kullanılarak gerçekleştirildi. Kolon sıcaklığı 40 °C'de, autosampler ise oda sıcaklığında tutuldu. Mobil fazın A hattı suda % 0,1'lik TFA, B hattı ACN'de % 0,1'lik TFA olacak şekilde hazırlandı. Gradient programda %100 A hattından başlayan mobil faz akışı; 25 dakika içinde lineer olarak A hattı %75'e düşerken B hattı %25'e ulaşacak, 28. dakikada lineer bir şekilde tekrar %100 A hattına geçerek, 35. dakikada sona erecek şekilde programlandı. Mobil faz akış hızı 1 mL/dakika, enjeksiyon hacmi ise 200 µL olacak şekilde ayarlandı. Dell PC kontrollü ChromQuest 4.2 software program (Thermo Scientific, USA) veri analizinde kullanıldı.

Fluniksinin tespiti UV dedector ile 330 nm dalga boyunda, Phenomenex C18 (5 µ, 2,0-8,0 mm ID, USA) prekolon ve Thermo Hypersil® ODS (5µ, 4,6x250mm, Germany) kolon kullanılarak gerçekleştirildi. Kolon ve autosampler oda sıcaklığında tutuldu. Mobil fazın A hattı ACN-MeOH-Su (40:40:20, v/v/v) içinde % 0,04'lük glasiyal asetik asit olacak şekilde hazırlandı. Mobil faz; A hattından, 1 mL/dakika akış hızında, izokratik program izleyerek, pompa yardımıyla HPLC'ye gönderildi. Enjeksiyon hacmi 50 µL olacak şekilde ayarlandı. Dell PC kontrollü ChromQuest 4.2 software program (Thermo Scientific, USA) veri analizinde kullanıldı. Hazırlanan mobil fazlar vakum altında 0.45 µm naylon membran filtreden süzildükten sonra, hava kabarcıklarını uzaklaştırmak için 15 dakika süreyle ultrasonik su banyosunda bekletildi.

2.3. Çözeltilerin Hazırlanması

Hazırlanan tüm çözeltiler 15 dakika süreyle ultrasonik su banyosunda degaze edilip, ağzıları kapalı cam şişelerde, üzerlerine adları ve hazırlandıkları tarih yazılarak, +4 °C'de bir hafta süreyle muhafaza edildi.

2.3.1. Borat Buffer (Sodyum Tetraborat; pH: 9; 0,05M)

Sodyum tetraboratın 19 g'ı (MA: 381,37) ve 3,7 g potasyum klorür (MA: 74,5) ayrı ayrı tartılarak 1000 mL'lik kalibre balon joje içine alındı ve 1000 mL deiyonize su eklenerek çözdürüldü (De Baere vd., 2004; Jacobson vd., 2006).

2.3.2. Fosfat Buffer (pH: 7; 0,025M)

Monobazik potasyum fosfatın 3,4 g'ı (KH_2PO_4 , MA: 136) tartılarak 1000 mL kalibre balon jojeye eklendi, 700 mL deiyonize su içinde çözüldü, pH'sı potasyum hidroksit (KOH) ile 7'ye ayarlandıktan sonra hacim 1000 mL'ye deiyonize su ile tamamlandı (De Baere vd., 2004; Jacobson vd., 2006).

2.3.3. Ekstraksiyon Solüsyonu (Ditiyoeritritol, DTE Solüsyonu)

Borat buffer içinde % 0,4 (w/v) ditiyoeritritol (DTE) olacak şekilde hazırlandı. Kalibre balon jojeye tartılarak alınan 4 g 1,4- ditiyoeritritol, 1000 mL borat buffer içinde çözüldü (De Baere vd., 2004; Jacobson vd., 2006).

2.3.4. İodoasetamid Solüsyonu

Fosfat buffer içinde %14 (w/v) iodoasetamid olacak şekilde hazırlandı. Kalibre balon jojeye tartılarak alınan 14 g iodoasetamid, 100 mL fosfat buffer (0,025 M KH_2PO_4 , pH:7) içinde çözüldü. İodoasetamid ışığa hassastır, bu nedenle tüm solüsyonları karanlık ortamda hazırlanarak amber renkli cam şişelerde muhafaza edildi (De Baere vd., 2004; Jacobson vd., 2006).

2.3.5. % 0,1'lik Asetik Asit Çözeltisi

Kalibre balon joje 250 mL deiyonize su ile dolduruldu, üzerine 0,5 mL asetik asit eklendi, sonra deiyonize su ile 500 mL hacme tamamlandı.

2.3.6. 1 M Hidroklorik Asit (HCl) Çözeltisi

Kalibre balon jöjeye 100 mL deiyonize su dolduruldu, üzerine 25,8 mL hidroklorik asit eklendi, sonra deiyonize su ile 250 mL hacme tamamlandı.

2.4. Standartlar ve Kalite Kontrol Örneklerinin Hazırlanması

CFT için stok standart, standardın direk tartılarak konsantrasyonu 1 mg/mL olacak şekilde MeOH/Su (50/50, v/v)'da çözödürölmesiyle hazırlandı, çalışma süresince -70°C'de muhafaza edildi. Kalibrasyon standartları ve kalite kontrol örneklerini hazırlamak için kullanılan CFT çalışma standartları, stok standardın MeOH/Su (50/50, v/v)'da dilüe edilmesiyle günlük olarak hazırlandı. İlaç içermeyen koyun plazmalarına CFT çalışma standartlarının farklı miktarları eklenerek 0; 0,2; 0,4; 0,8; 1,6; 3,2; 6,4; 12,8; 25,6 ve 40 µg/mL konsantrasyonlarında kalibrasyon standartları günlük olarak hazırlandı. CFT içeren kalite kontrol örneklerinin 1 µg/mL; 4µg/mL ve 20 µg/mL konsantrasyonları HPLC metodunun geri kazanım, gerçeklik ve kesinlik değeriğini belirlemede kullanıldı.

Fluniksin için stok standart, standardın direk tartılarak konsantrasyonu 1 mg/mL olacak şekilde %0,1 lik asetik asit çözeltisinde çözödürölmesiyle hazırlandı, çalışma süresince -70°C'de muhafaza edildi. Kalibrasyon standartları ve kalite kontrol örneklerini hazırlamak için kullanılan fluniksin çalışma standartları, stok standardın %0,1 lik asetik asit çözeltisinde dilüe edilmesiyle günlük hazırlandı. İlaç içermeyen koyun plazmalarına fluniksin çalışma standartlarının farklı miktarları eklenerek 0; 0,02; 0,04; 0,1; 0,2; 0,4; 0,8; 2; 5; 10; 20 ve 40 µg/mL konsantrasyonlarında kalibrasyon standartları günlük olarak hazırlandı. Fluniksin içeren kalite kontrol örneklerinin 0,1 µg/mL; 1 µg/mL ve 10 µg/mL konsantrasyonları HPLC metodunun geri kazanım, gerçeklik ve kesinlik değeriğini belirlemede kullanıldı.

2.5. Hayvanlar

Hayvanlara yapılan tüm uygulamalar, Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (No: 2009/16) alınan etik kurul onayı çerçevesinde gerçekleştirildi (EK.1). Çalışmamızda genel klinik muayene sonucu sağlıklı oldukları belirlenen ve çalışma başlamadan önceki bir aylık periyotta ilaç uygulaması yapılmamış 6 adet kıvırcık ırkı dişi koyun ($37,21 \pm 1,70$ kg, 12-14 aylık) kullanıldı. Seçilen hayvanlar temizlik ve dezenfeksiyonu yapılmış küçükbaş hayvan bokslarına yerleştirildi. Çalışma öncesi 1 ay süren adaptasyon süreci için burada bekletilen hayvanlar aynı şartlarda bakım ve beslemeye alındı. Adaptasyon süresince ve çalışma sonlanıncaya kadar hiçbir ilaç ve katkı maddesi içermeyen, konsantre yem olarak toklu besi yemi (Eriş Toklu Yemi, İstanbul) ile günde iki defa beslendi. Kaba yem olarak saman ve su ad libitum verildi. CFT'nin FK özelliklerinin araştırıldığı benzer çalışmalar (Okker vd., 2002; Slovis vd., 2006; Goudah, 2007; Meyer vd., 2008; Hall vd., 2010) kaynak alınarak, hayvan sayısı 6 olarak belirlendi. Bireyler arası varyasyonu en aza indirmek için çalışmada kullanılan her hayvanın cinsiyet, canlı ağırlık, yaş gibi özellikler bakımından standart olması sağlandı (EMA, 2010b). Hayvanlar doz ayarlaması için, her uygulama öncesinde tartıldı.

2.6. Deneysel Uygulamalar ve Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışma, 5 periyotlu longitudinal farmakokinetik dizayna göre gerçekleştirildi. İlaçların vücuttan tamamen atılmasını sağlamak için, aşamalar arasında 2 haftalık arınma süresi uygulandı (Courtin vd., 1997; Craigmill vd., 1997; Elmas vd., 2006; El-Gendy vd., 2007; El-Hewaity, 2014; El-Taweel vd., 2019). Beşinci periyot dışında her uygulama yolundan tek doz ilaç verildi. Tüm uygulamalarda CFT ve fluniksin 2,2 mg/kg dozda uygulandı (Craigmill vd., 1997; Königsson vd., 2003). Çalışmanın 1. periyodunda CFT HCl İV uygulama çözeltisi sol *Vena jugularis*'den, 2. periyotta CFT, İM yoldan (arka gluteal kaslara), 3. periyotta CFT, SC yoldan (boynun orta yan tarafından), 4. periyotta fluniksin sol *Vena jugularis*'den ve 5. periyotta fluniksin ve CFT HCl İV uygulama çözeltisi ayrı ayrı sol *Vena jugularis*'den uygulandı. Kan örnekleri sağ *Vena jugularis*'den ilaç uygulamalarından önce (0. zaman) ve uygulama sonrası 0,167., 0,333., 0,5., 0,75., 1., 1,5., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 16., 24., 32., 48., 72. saatlerde vakumlu heparinli

tüplere, her seferinde yaklaşık 5 mL olacak şekilde intraket yardımıyla alındı. İntraketler tıraş edilen boyun bölgesine bandaj ile sabitlendi. Alınan kan örnekleri 4°C’de, 3000 g’de, 15 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıştırıldı ve analizleri yapılana kadar -70 °C’de muhafaza edildi.

2.7. Plazmada İlaç Analizi

CFT içeren plazma örneklerine uygulanan ekstraksiyon yöntemi ile, CFT’nin ana aktif metaboliti olan DFC’ye dönüşmesi sağlandı. Plazmadaki DFC konsantrasyonu HPLC’de ölçüldü (Jacobson vd., 2006). Metod temelde iki ana aşamadan oluştu. Birinci aşama indirgenme aşaması, DTE ile CFT’nin disülfid ve tiyoester bağlarının parçalanması sağlanarak bağlı DFC serbest hale getirildi. İkinci aşama derivatizasyon aşaması, serbest DFC iodoasetamid ile türevlendirilerek desfurilseftiofur asetamid (DFCA) şeklinde kararlı hale geçmesi sağlandı (Beconi-Barker vd., 1995b).

Plazma örneğinin 250 µL’si 15 mL’lik tüplere alındı. Bağlı DFC’nin serbest hale geçmesini sağlamak amacıyla 1,25 mL DTE solüsyonu eklenerek 5 saniye vortekslenip ve sıcak su banyosunda 50 °C’de 15 dakika boyunca inkübe edildi. İnkübasyon süresi boyunca, tüpler düzenli aralıklarla (her 3 dakikada 1 kez), hızlıca vortekslenip tekrar su banyosuna yerleştirildi. İndirgenme aşaması boyunca bağlı DFC serbest DFC’ye metabolize edildi. Süresi dolan tüpler oda ısısında 15 dakika soğutuldu. Derivatizasyon için, karanlık bir ortamda 500 µL iodoasetamid çalışma solüsyonu eklenerek 5 saniye vortekslenip. Tüpler oda ısısında, karanlıkta, 30 dakika boyunca, karıştırıcıda ışıktan korunarak inkübe edildi. İnkübasyon boyunca serbest DFC, kararlı DFCA’ya türevlendirildi. Örneğin pH’ını 3’e asitleştirmek için %20’lik fosforik asit-su çözeltisinden 75 µL eklenerek 5 saniye vortekslenip, sonrasında 5 °C’de, 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen yaklaşık 2 mL’lik süpernatant enjektör ve 0.45 µm’lik filtre yardımıyla viallere transfer edildi. Viallere alınan her bir örneğin 200 µL’si HPLC-UV sisteme enjekte edildi.

Plazma örneklerinde fluniksin konsantrasyonu, HPLC ile belirlendi (Baert ve De Backer, 2002; Elmas vd., 2006). Pasma örneğinin 1 mL'si 15 mL'lik tüplere alındı. Proteinlerin denatürasyonunu sağlamak için 150 µL hidroklorik asit ve 5 mL dietil eter eklenerek tüplerin ağzı kapatıldı ve 2 dakika vortekslendi, ardından 10 dakika boyunca ultrasonik banyoda bekletildi. Süresi dolan tüpler 20 dakika boyunca karıştırıcıda çalkalandı. Daha sonra tüpler 4°C'de, 4000 g'de, 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan süpernatant 15 mL'lik tüplere alındı ve 40 °C'de azot altında uçurulmayı takiben, 1 mL MeOH ile çözündürüldü. Ultrasonik banyoda 2 dakika bekletilen ve vortekslenen örnekler enjektör ve 0,45 µm'lik filtre yardımıyla viallere transfer edildi. Viallere alınan her bir örneğin 50 µL'si HPLC-UV sisteme enjekte edildi.

2.8. Metot Validasyonu

2.8.1. Özgünlük (Specificity)

Özgünlük, kullanılan metodun hedef analiti matrikste bulunabileceği düşünülen bileşiklerin varlığında herhangi biri ile etkileşime girmeden doğru ve özgün olarak tanınması ve ölçüm yapabilmesidir (Bayraç ve Camızcı, 2020). Ana madde ve metabolitlerini içermeyen boş koyun plazması kullanılarak kromatogramda DFC ve fluniksinin alıkonma zamanlarında plazma ve diğer kaynaklı piklerin bulunup bulunmadığı ve iki maddenin etkileşim yapıp yapmadığı incelendi.

2.8.2. Doğrusallık (Linearity)

Analitik metodun doğrusallığı, belirli konsantrasyonda analitten alınan sinyalin, analit konsantrasyonu ile orantılı olmasıdır ve kalibrasyon eğrisinin oluşturulmasıyla analiz edilir (Bayraç ve Camızcı, 2020). Kalibrasyon eğrisini oluşturmak amacıyla günlük olarak su ve plazmada, CFT çalışma standartlarından 0,2; 0,4; 0,8; 1,6; 3,2; 6,4; 12,8; 25,6; 40 µg/mL; fluniksin çalışma standartlarından 0,020; 0,040; 0,1; 0,2;

0,4; 0,8; 2; 5; 10; 20; 40 µg/mL konsantrasyonlarında kalibrasyon standartları hazırlanarak HPLC sistemine verildi. Konsantrasyonlar ve bu konsantrasyonlara karşılık gelen pik alan değerleri kullanılarak kalibrasyon eğrileri çizildi ve korelasyon katsayıları hesaplandı.

2.8.3. Geri Kazanım (Recovery)

Metoda ait geri kazanım (%) değerleri sonuçların gerçekliği hakkında bilgi verir. Geri kazanım yüzdesini hesaplamak için CFT çalışma standartlarının farklı konsantrasyonları su ve boş plazma örneklerine eklenerek; düşük (1 µg/mL), orta (4 µg/mL) ve yüksek (20 µg/mL) seviyede CFT kalite kontrol örnekleri hazırlandı. Fluniksin çalışma standartlarının farklı konsantrasyonları su ve boş plazma örneklerine eklenerek; düşük (0,1 µg/mL), orta (1 µg/mL) ve yüksek (10 µg/mL) seviyede fluniksin kalite kontrol örnekleri hazırlandı. Hazırlanan kalite kontrol örnekleri CFT ve fluniksin için belirlenen ekstraksiyon metoduyla çalışıldıktan sonra HPLC'ye verildi. Geri kazanımlar, herhangi bir örnek gibi değerlendirilen su ve boş plazma örneklerinde tespit edilecek olan analitin pik alanlarının karşılaştırılmasıyla hesaplandı.

2.8.4. Duyarlılık (Sensitivity)

Tespit limiti (limit of detection, LOD) ve hesaplanabilir limit (limit of quantification, LOQ) ile belirlenir. LOD, analitin tespit edilebildiği en düşük analit konsantrasyonudur. Analit sinyalinin geri plan gürültüden ayrılabilmesi için gereken en az analit miktarını ifade eder. LOD olarak kromatogramın temel çizgisi üzerinde analitin oluşturduğu sinyalin, blank numunenin gürültüsüne oranının (S/G) 3 olduğu konsantrasyon düzeyi baz alınır. LOQ ise, analitin güvenilir şekilde miktar tayininin yapılabildiği en düşük analit konsantrasyonudur. LOQ olarak kromatogramın temel çizgisi üzerinde analitin oluşturduğu sinyalin, blank numunenin gürültüsüne oranının (S/G) 10 olduğu konsantrasyon düzeyi baz alınır (Bayraç ve Camızcı, 2020). LOD ve LOQ'u belirlemek için boş plazmaya CFT ve fluniksin çalışma standartları yüklenerek, CFT için 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 µg/mL, fluniksin için 0,020; 0,040; 0,1; 0,2

$\mu\text{g/mL}$ düzeylerinde plazma örnekleri hazırlandı ve ekstraksiyona tabi tutulduktan sonra HPLC'ye verildi. Kromatogram üzerinde S/G oranı 3 olan konsantrasyon LOD, 10 olan konsantrasyon LOQ olarak tespit edildi.

2.8.5. Kesinlik (Precision) ve Gerçeklik (Accuracy)

Kesinlik, analitik metodun birbirini takip eden ölçümleri arasındaki yakınlık derecesini ifade eder, rastgele hataların dağılımını gösterir ve varyasyon katsayısıyla (VK, relatif standart sapma) ifade edilir. Gerçeklik, analiz sonuçlarının ortalamasının referans (gerçek) değere ne kadar yakın olduğunun göstergesidir, sistematik hataları gösterir ve % bias hesaplanarak değerlendirilir (Bayraç ve Camızcı, 2020).

Kesinlik ve gerçeklik için, gün içi ve günler arası tekrar edilebilirlik ölçütü olarak kullanıldı. Gün içi ve günler arası farklılığın tespiti için, ana madde ve metabolitini içermeyen boş plazmalara çalışma standartları eklenerek, 3 farklı konsantrasyonda hazırlanan kalite kontrol örnekleri, CFT ve fluniksin için belirlenen ekstraksiyon yöntemiyle çalışılarak HPLC'ye verildi. Kalite kontrol örneklerinin konsantrasyonları CFT için 1; 4; 20 $\mu\text{g/mL}$, fluniksin için 0,1; 1; 10 $\mu\text{g/mL}$ olarak belirlendi. Her düzeyde 5 tekrarlı analiz yapıldı. Bu işlem aynı konsantrasyon seviyelerinde 5 farklı günde tekrarlanarak tüm örneklerde konsantrasyon tayin edildi. Elde edilen konsantrasyonlar üzerinden standart sapma, % varyasyon katsayısı ve % bias hesaplandı. Gün içi ve günler arası kesinlik % varyasyon katsayısının %15'den küçük olmasına göre değerlendirilirken, gerçeklik bias aralığının $\pm\%15$ sınırları içinde olmasına göre değerlendirildi (EMA, 2011).

2.9. Farmakokinetik Verilerin Analizi

Analiz işlemi tamamlandıktan sonra her hayvanda DFC'nin ve fluniksinin plazma konsantrasyon zaman eğrileri WinNonlin programı (WinNonlin® Professional Version 5.0, Pharsight Corporation, USA) kullanılarak çizildi.

Her koyunun DFC için FK değişkenleri non-compartmental (bölmesiz) model ile analiz edildi. CFT uygulaması sonrası her hayvanda eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2\lambda_z}$), eğri altında kalan alan (EAA), görünür dağılım hacmi (V_{dalan}), klirens (Cl), ilacın vücutta ortalama kalış süresi (MRT), kararlı durum dağılım hacmi (V_{dss}) parametreleri program yardımıyla hesaplandı. CFT'nin İM ve SC uygulamasını takiben, DFC'nin doruk konsantrasyonu (C_{dorum}) ve doruk konsantrasyona ulaştığı zaman (t_{dorum}) değerleri her hayvanın plazma konsantrasyon-zaman eğrisi üzerinde direkt bakı ile tayin edildi.

Fluniksin için uygun FK model seçimi; bireysel plazma konsantrasyon zaman eğrilerinin direk bakısı ve Akaike kriterleri (AIC, Akaike Information Criteria) temel alınarak belirlendi (Yamaoka vd., 1978). Her koyunda fluniksinin FK değişkenleri, iki kompartmanlı dışa açık model ile analiz edildi. Fluniksin uygulaması sonrası her hayvanda dağılım hız sabiti (α), eliminasyon hız sabiti (β), dağılım fazı yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$), eliminasyon fazı yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$), merkezi kompartmandan çevresel kompartmana geçiş hız sabiti (k_{12}), çevresel kompartmandan merkezi kompartmana geçiş hız sabiti (k_{21}), merkezi kompartman dağılım hacmi (V_1), klirens (Cl_T), ilacın vücutta ortalama kalış süresi (MRT), görünür dağılım hacmi (V_{dalan}), eğri altında kalan alan (EAA) parametreleri program yardımıyla hesaplandı. Fluniksinin C_{dorum} ve t_{dorum} değerleri her hayvanın plazma konsantrasyon zaman eğrisi üzerinde direkt bakı ile tayin edildi.

2.10. Farmakokinetik/Farmakodinamik İlişki

Bu araştırmada elde edilen FK parametreler ile *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* ve *Eschericia coli* bakterileri için rapor edilen CFT'nin MİK değerleri, ayrıca CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kılavuzlarında belirtilen; MİK değeri $\leq 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ olan bakteri izolatları CFT'ye duyarlı kabul edilir bilgisi kullanılarak CFT'nin $\%T > \text{MİK}$ değerleri belirlendi (CLSI, 2020). Plazma antibiyotik konsantrasyonunun MİK değerine eşit ve üstünde kaldığı zaman aralığının yüzdesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı (Turnidge, 1998).

$$\%T > MİK = \ln \left(\frac{D}{V_{dalan} \times MİK} \right) \times \left(\frac{t_{1/2\lambda z}}{\ln(2)} \right) \times \left(\frac{100}{Dİ} \right)$$

MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

ln: doğal logaritma

D: tavsiye edilen doz (mg/kg)

V_{dalan}: dağılım hacmi (L/kg)

t_{1/2λz}: eliminasyon yarı ömrü (saat)

Dİ: doz intervalini (saat) ifade etmektedir.

2.11. İstatistiksel Verilerin Analizi

Tüm parametreler arasındaki istatistiksel farklılıklar IBM SPSS 26 (SPSS for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak belirlendi. Tüm farmakokinetik veriler geometrik ortalama (minimum, maksimum) olarak ifade edildi. Farmakokinetik parametrelere normalite testi uygulandı. Verilerin değerlendirilmesi için, Paired-Sample t testi kullanıldı. Her üç uygulama yolu için (İV, İM, SC) ortak parametrelerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılarak, gruplar arası karşılaştırma posthoc Tukey testi ile değerlendirildi. İM ve SC uygulamayı takiben ortak parametrelerin (t_{doruk}, C_{doruk}, F) karşılaştırılmasında, CFT ve fluniksinin İV tek başına ve kombine uygulamalarının karşılaştırılmasında, parametrik Paired-Sample t testi kullanıldı. Tüm analizlerde güven aralığı %95 olarak kabul edildi. İstatistiksel öneme sahip olmayan grup içi değerlendirmelerde anlaşılabilirlik ve kolay okunabilirliği sağlamak için harf kullanılmadı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Veteriner Tıbbî Ürünlerin Etken Madde Miktarına Ait Bulgular

Çalışmaya başlamadan önce kalite kontrol amacı ile piyasadan satın alınarak temin edilen 3 adet Excenel[®], 3 adet Fulimed[®] veteriner tıbbî ürün müstahzarı ve hazırladığımız CFT HCl İV uygulama çözeltisi, CFT ve fluniksin sertifikalı analitik standartları ile etken madde miktarı yönünden incelendi. Yapılan ölçümlerde etken madde miktarı Excenel[®] için $99,87 \pm 1,34$; Fulimed[®] için $99,67 \pm 1,08$; CFT HCl İV uygulama çözeltisi için $103,4 \pm 0,48$ olarak tespit edildi. Her iki ilacın da prospektüslerinde belirtilen 50 mg/mL etken madde miktarını sağladığı ve üç ürünün de etken madde miktarı yönünden $\pm 5\%$ sınırları içinde oldukları tespit edildi.

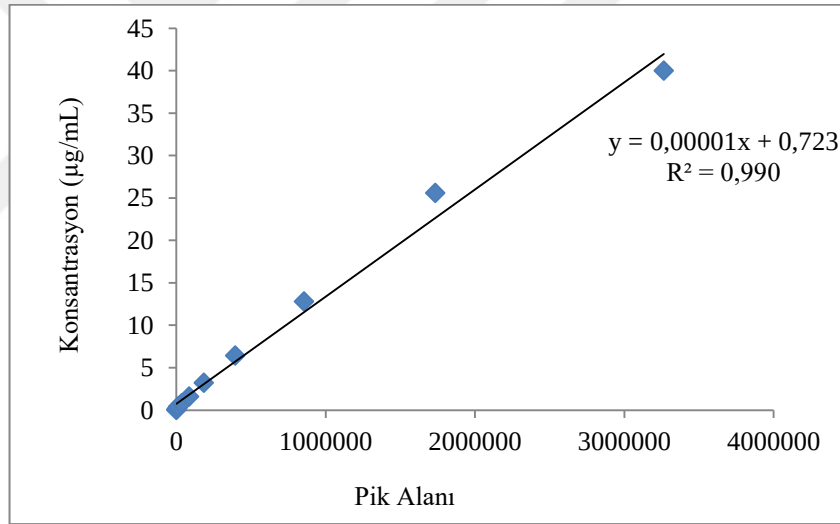
3.2. Metot Validasyonuna Ait Bulgular

3.2.1. Özgünlük (Specificity)

Ana madde ve metabolitlerini içermeyen boş koyun plazma örneklerinin ekstraksiyonları sonrası HPLC'ye uygulanması sonrasında kromatogram üzerinde DFC ve fluniksinin alıkonma zamanlarında plazma kaynaklı pikler gözlenmedi.

3.2.2. Doğrusallık (Linearity)

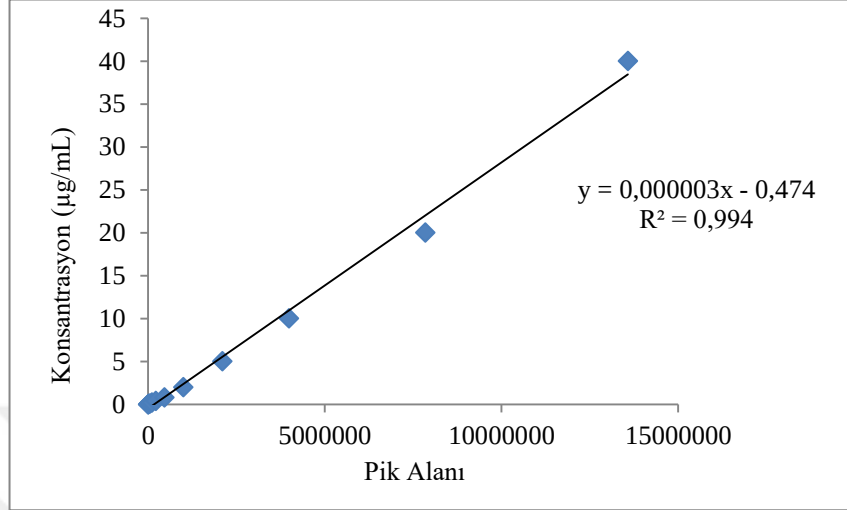
CFT çalışma standartlarının su ve boş koyun plazmasına yüklenmesi ile 0,2-40 µg/mL konsantrasyonlarında hazırlanan CFT kalibrasyon standartları ekstraksiyona tabi tutuldu ve 200 µL'si HPLC'ye enjekte edildi. Konsantrasyonlar ve bu konsantrasyonlara karşılık gelen pik alan değerleri kullanılarak çizilen kalibrasyon eğrisi ve hesaplanan korelasyon katsayısı (R^2) plazma için Şekil 3.1'de gösterildi. Suda (R^2) değeri >0,998 bulundu.



Şekil 3.1: Seftiofurun farklı konsantrasyonlardaki (0,2-40 µg/mL) plazma yüklemelerine ait kalibrasyon eğrisi ve korelasyon katsayısı.

Fluniksin çalışma standartlarından 0,02-40 µg/mL konsantrasyonlarında saf standart dilüsyonları hazırlandı, 50 µL'si HPLC'ye verildi. Boş koyun plazma örneklerine fluniksin çalışma standartlarının farklı miktarlarının yüklenmesi ile 0,02-40 µg/mL konsantrasyonlarında hazırlanan fluniksin kalibrasyon standartları ekstraksiyona tabi tutuldu ve 50 µL'si HPLC'ye enjekte edildi. Konsantrasyonlar ve bu konsantrasyonlara karşılık gelen pik alan değerleri kullanılarak çizilen kalibrasyon

eğrisi ve hesaplanan korelasyon katsayısı (R^2) plazma için Şekil 3.2’de gösterildi. Suda (R^2) değeri >0,999 bulundu.



Şekil 3.2: Fluniksinin farklı konsantrasyonlardaki (0,02-40 µg/mL) plazma yüklemelerine ait kalibrasyon eğrisi ve korelasyon katsayısı.

3.2.3. Geri Kazanım (Recovery)

DFC için geri kazanım düşük (1 µg/mL), orta (4 µg/mL), yüksek (20 µg/mL) seviyede hazırlanan CFT kalite kontrol örnekleri için sırasıyla %95,67±4,54; %94,91±1,78; %97,40±2,74 olarak hesaplandı. Fluniksin için hesaplanan geri kazanım değerleri düşük (0,1 µg/mL), orta (1 µg/mL), yüksek (10 µg/mL) seviyede hazırlanan fluniksin kalite kontrol örnekleri için sırasıyla %97,56±3,63; %99,39±2,80; %96,90±1,82 olarak tespit edildi.

3.2.4. Duyarlılık (Sensitivity)

LOD: S/G oranı 3'den büyük olan en düşük konsantrasyon DFC için 0,2 µg/mL; fluniksin için 0,020 µg/mL olarak tespit edildi.

LOQ: S/G oranı 10'dan büyük olan en düşük konsantrasyon DFC için 0,4 µg/mL; fluniksin için 0,040 µg/mL olarak tespit edildi.

3.2.5. Kesinlik (Precision) ve Gerçeklik (Accuracy)

Gün içi tekrarlanabilirliğin belirlenmesinde kullanılan kalite kontrol örneklerinin konsantrasyonları CFT için 1; 4; 20 µg/mL, fluniksin için 0,1; 1; 10 µg/mL olarak belirlendi. Kalite kontrol örneklerinin her seviyesi için beş tekrarlı analiz yapıldı. Günler arası tekrarlanabilirliğin belirlenmesinde aynı konsantrasyonlardaki kalite kontrol örneklerinin her bir seviyesi için beş tekrarı beş ayrı günde analiz edildi. DFC ve fluniksin kalite kontrol örneklerinin pik alanlarına göre belirlenen konsantrasyonları üzerinden hesaplanan ortalama konsantrasyon, standart sapma, % varyasyon katsayısı ve % bias değerleri Çizelge 3.1 ve Çizelge 3.2’de sunuldu.

Çizelge 3.1: Seftiofurun yüklemesini takiben desfurilseftiofurun gün içi ve günler arası kesinlik ve gerçeklik değerleri.

Desfurilseftiofurun Gün İçi Tekrarlanabilirlik Değerleri				
Yüklenen Konsantrasyon (µg/mL)	Ölçülen Ortalama Konsantrasyon (µg/mL)	SS	%VK	%Bias
1	0,39	0,009	2,4	-2,5
4	0,78	0,015	1,9	-2,5
20	1,58	0,024	1,53	-1,25
Desfurilseftiofurun Günler Arası Tekrarlanabilirlik Değerleri				
Yüklenen Konsantrasyon (µg/mL)	Ölçülen Ortalama Konsantrasyon (µg/mL)	SS	%VK	%Bias
1	0,38	0,011	2,8	-5
4	0,78	0,018	2,3	-2,5
20	1,61	0,022	1,8	0,625

SS; standart sapma, VK; varyasyon katsayısı.

Çizelge 3.2: Fluniksinin gün içi ve günler arası kesinlik ve gerçeklik değerleri.

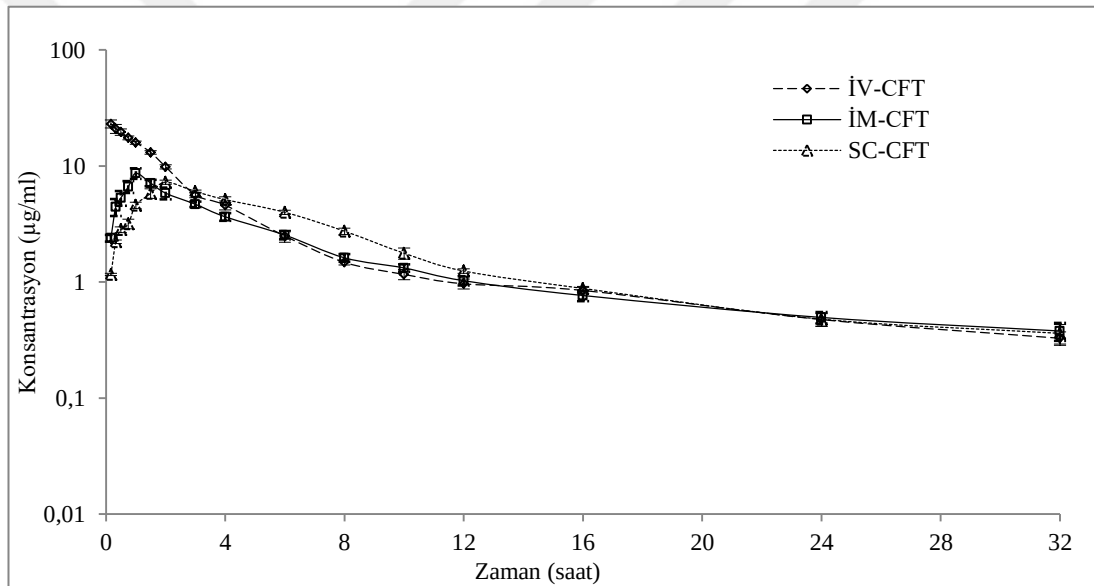
Fluniksinin Gün İçi Tekrarlanabilirlik Değerleri				
Yüklenen Konsantrasyon (µg/mL)	Ölçülen Ortalama Konsantrasyon (µg/mL)	SS	%VK	%Bias
0,1	0,38	0,016	2,9	-5
1	0,81	0,021	2,2	1,25
10	1,95	0,028	1,9	-2,5
Fluniksinin Günler Arası Tekrarlanabilirlik Değerleri				
Yüklenen Konsantrasyon (µg/mL)	Ölçülen Ortalama Konsantrasyon (µg/mL)	SS	%VK	%Bias
0,1	0,39	0,012	4,2	-2,5
1	0,79	0,018	3,5	-1,25
10	1,91	0,023	2,9	-4,5

SS; standart sapma, VK; varyasyon katsayısı.

3.3. Farmakokinetik Parametreler

Çalışma sırasında ve sonrasında hayvanların genel durumu iyiydi. Uygulamalara bağlı düşüklük, irritasyon, abse, hematoma, ekimoz benzeri herhangi bir lokal ya da genel istenmeyen etki gözlenmedi.

Koyunlara CFT'nin İV, İM ve SC yolla 2,2 mg/kg tek doz uygulanmasını takiben, DFC'nin yarı-logaritmik plazma konsantrasyon zaman eğrileri Şekil 3.3'de, FK parametreleri Çizelge 3.3'de sunuldu.



Şekil 3.3: Seftiofurun (CFT) sağlıklı kıvrıcık ırkı koyunlara tek doz (2,2 mg/kg) intravenöz (İV), intramuskuler (İM) ve subkutan (SC) uygulanması sonrası desfurilseftiofurun yarı-logaritmik plazma konsantrasyon-zaman eğrileri (n=6, ortalama±SS).

CFT'nin İV, İM ve SC yolla uygulanmasının ardından, DFC'nin plazma örneklerinde 32. saatteki konsantrasyonu sırasıyla $0,33 \pm 0,07$; $0,37 \pm 0,07$; $0,38 \pm 0,07$ µg/mL tespit edildi. İV, İM ve SC uygulamalar sonrası DFC benzer λ_z ve $t_{1/2\lambda_z}$ sergiledi. Ancak DFC'nin EAA_{0-32} değerleri İV, İM ve SC uygulamalar sonrası sırasıyla 73,57 (70,12-77,38); 49,22 (48,16-53,58); 56,98 (55,53-59,01) saat.µg/mL ve $EAA_{0-\infty}$ değerleri sırasıyla 79,01 (74,74-84,51); 55,93 (52,20-60,35); 62,82 (60,79-63,82) saat.µg/mL tespit edilmiş olup, uygulama yolları arasında önemli farklılıklar belirlendi ($P<0,05$). Tüm uygulama yolları için $EAA_{\%Extrap}$ değerleri

<%20 idi. İV uygulamayı takiben V_{dalan} 0,46 (0,41-0,51) L/kg ve Cl_T 0,46 (0,43-0,49) mL/dakika/kg tespit edildi.

İM ve SC uygulamalardan sonra DFC'nin C_{doruk} değeri sırasıyla 8,59 (7,55-9,28); 7,24 (6,97-7,81) µg/mL ve biyoyararlanımı sırasıyla % 70,79 (63,34-76,05); % 79,52 (74,13-82,89) olarak benzer bulundu. Ancak İM ve SC uygulamalardan sonra DFC'nin t_{doruk} değeri sırasıyla 1,07 (1,05-1,1); 1,91 (1,5-2,0) saat tespit edilmiş olup, uygulama yolları arasında anlamlı ölçüde farklılık belirlendi ($P<0,05$). İM ve SC uygulamalardan sonra DFC, benzer $MRT_{0-\infty}$ ve MAT sergiledi.

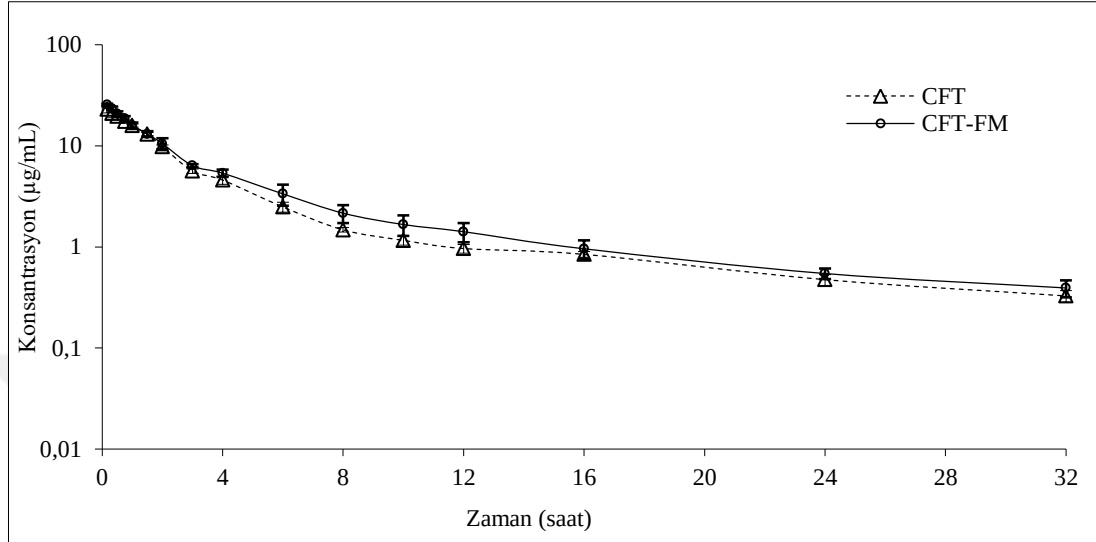


Çizelge 3.3: Seftiofurun sağlıklı kıvrıcık ırkı koyunlara tek doz (2,2 mg/kg) intravenöz (İV), intramuskuler (İM) ve subkutan (SC) uygulanması sonrası desfurilseftiofurun farmakokinetik parametreleri (n=6).

Parametre	İV	İM	SC
λ_z (1/saat)	0,06 (0,05-0,06)	0,06 (0,05-0,07)	0,06 (0,05-0,06)
$t_{1/2\lambda_z}$ (saat)	11,41 (10,38-13,48)	12,07 (10,66-13,71)	10,81 (8,58-12,34)
EAA ₀₋₃₂ (saat.µg/mL)	73,57 (70,12-77,38) ^a	49,22 (48,16-53,58) ^c	56,98 (55,53-59,01) ^b
EAA _{0-∞} (saat.µg/mL)	79,01 (74,74-84,51) ^a	55,93 (52,20-60,35) ^c	62,82 (60,79-63,82) ^b
EAA% _{Extrap} (%)	6,78 (5,46-8,69)	11,62 (7,45-13,27)	8,84 (7,98-10,34)
V _{dalan} (L/kg)	0,46 (0,41-0,51)	0,68 (0,62-0,69)	0,55 (0,51-0,57)
Cl _T (mL/dakika/kg)	0,46 (0,43-0,49)	-	-
MRT _{0-∞} (saat)	8,49 (7,96-9,20)	12,87 (10,54-13,66)	11,73 (10,64-12,49)
MAT (saat)	-	4,38 (2,58-4,46)	3,24 (2,68-3,29)
V _{dss} (L/kg)	0,24 (0,22-0,25)	-	-
C _{doruk} (µg/mL)	-	8,59 (7,55-9,28)	7,24 (6,97-7,81)
t _{doruk} (saat)	-	1,077 (1,05-1,1) ^b	1,91 (1,5-2,0) ^a
F (%)	-	70,79 (63,34-76,05)	79,52 (74,13-82,89)

Veriler geometrik ortalama (minimum-maksimum) olarak sunuldu. a, b, c: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel açıdan önemlidir (P<0,05). λ_z ; eliminasyon hız sabiti, $t_{1/2\lambda_z}$; eliminasyon yarı ömrü, EAA; konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan, EAA%_{Extrap}; toplam EAA'nın son ölçüm noktasından sonsuza kadar ekstrapole edilen plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanı, V_{dalan}; görünür dağılım hacmi, Cl_T; total klirens, MRT; ortalama kalış süresi, MAT; ortalama absorpsiyon zamanı, V_{dss}; kararlı durum dağılım hacmi, C_{doruk}; doruk konsantrasyon, t_{doruk}; C_{doruk}'a ulaşma zamanı, F; biyoyararlanım.

Koyunlara CFT ve FM 2,2 mg/kg dozda İV yolla eş zamanlı uygulandıktan sonra, DFC'nin yarı-logaritmik plazma konsantrasyon zaman eğrisi Şekil 3.4'de, FK parametreleri Çizelge 3.4'de sunuldu.



Şekil 3.4: Sağlıklı kıvrıcık ırkı koyunlara seftiofurun (CFT, 2,2 mg/kg) tek başına ve flunixin meglumin (FM, 2,2 mg/kg) ile birlikte intravenöz uygulanması sonrası desfurilseftiofurun yarı-logaritmik plazma konsantrasyon-zaman eğrisi (n=6, ortalama±SS).

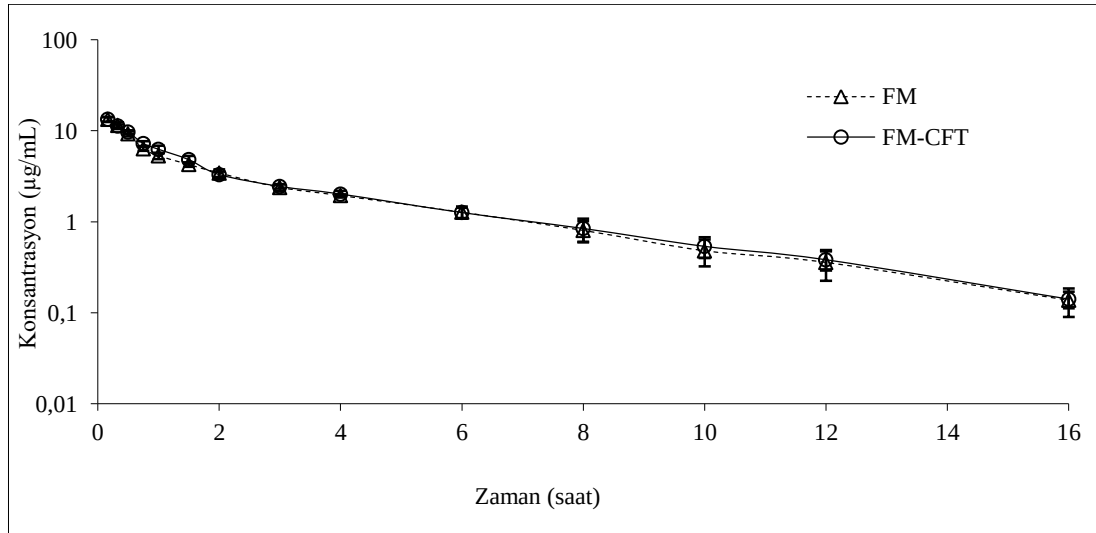
CFT'nin FM ile eş zamanlı İV yolla uygulanmasının ardından, DFC'nin plazma örneklerinde 32. saatteki konsantrasyonu $0,39 \pm 0,07 \mu\text{g/mL}$ olarak tespit edildi. CFT'nin tek başına İV uygulanmasını takiben DFC'nin $t_{1/2\lambda_z}$ 11,41 (10,38-13,48) saat; EAA_{0-32} 73,57 (70,12-77,38) saat. $\mu\text{g/mL}$; $EAA_{0-\infty}$ 79,01 (74,74-84,51) saat. $\mu\text{g/mL}$; Cl_T 0,46 (0,43-0,49) mL/dakika/kg; $MRT_{0-\infty}$ 8,49 (7,96-9,60) saat ve V_{dss} 0,24 (0,22-0,25) L/kg olarak tespit edildi. CFT'nin tek başına ve FM ile eş zamanlı uygulamalarından sonra DFC benzer λ_z , $t_{1/2\lambda_z}$, V_{dalan} , $MRT_{0-\infty}$ ve V_{dss} sergiledi. CFT ve FM'in eş zamanlı kullanımı ile DFC'nin Cl_T 'si azalırken; EAA_{0-32} ve $EAA_{0-\infty}$ değerlerinin arttığı belirlendi ($P < 0,05$).

Çizelge 3.4: Sağlıklı kıvrıcık ırkı koyunlara seftiofurun (2,2 mg/kg) tek başına ve fluniksin meglumin (2,2 mg/kg) ile birlikte intravenöz uygulanması sonrası desfurilseftiofurun farmakokinetik parametreleri (n=6).

Parametre	Seftiofur HCl	Seftiofur HCl+Fluniksin Meglumin
λ_z (1/saat)	0,06 (0,05-0,06)	0,06 (0,04-0,07)
$t_{1/2\lambda_z}$ (saat)	11,41 (10,38-13,48)	10,93 (9,41-14,37)
EAA ₀₋₃₂ (saat.µg/mL)	73,57 (70,12-77,38)	79,51 (75,13-84,43)*
EAA _{0-∞} (saat.µg/mL)	79,01 (74,74-84,51)	85,85 (75,47-90,44)*
EAA _{%Extrap} (%)	6,78 (5,46-8,69)	7,1 (4,95-10,35)
V _{dalan} (L/kg)	0,46 (0,41-0,51)	0,40 (0,34-0,54)
Cl _T (mL/dakika/kg)	0,46 (0,43-0,49)	0,43 (0,40-0,48)*
MRT _{0-∞} (saat)	8,49 (7,96-9,20)	9,03 (7,59-10,64)
V _{dss} (L/kg)	0,24 (0,22-0,25)	0,24 (0,23-0,25)

Veriler geometrik ortalama (minimum-maksimum) olarak sunuldu.* Fluniksinle kombine seftiofur uygulamasında elde edilen değer, tek başına seftiofur uygulamasında elde edilen değerden istatistiksel olarak önemli derecede farklıdır (P<0,05). λ_z ; eliminasyon hız sabiti, $t_{1/2\lambda_z}$; eliminasyon yarı ömrü, EAA; konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan, V_{dalan}; görünür dağılım hacmi, Cl_T; total klirens, MRT; ortalama kalış süresi, V_{dss}; kararlı durum dağılım hacmi.

Koyunlara FM'in tek başına ve CFT ile beraber 2,2 mg/kg dozda İV yolla uygulanmasından sonra, FM'in yarı-logaritmik plazma konsantrasyon zaman eğrileri Şekil 3.5'de, FK parametreleri Çizelge 3.5'de sunuldu.



Şekil 3.5: Sağlıklı kıvrıcık ırkı koyunlara fluniksin megluminin (FM, 2,2 mg/kg) tek başına ve seftiofur (CFT, 2,2 mg/kg) ile birlikte intravenöz uygulanması sonrası fluniksinin yarı-logaritmik plazma konsantrasyon-zaman eğrisi (n=6, ortalama±SS).

FM'nin tek başına ve CFT ile kombine İV yolla uygulanmasının ardından, FM'in plazma örneklerinde 16. saatteki konsantrasyonu sırasıyla $0,13 \pm 0,05$ µg/mL ve

0,14±0,03 µg/mL tespit edildi. FM'in tek başına İV uygulanmasını takiben k_{12} 0,87 (0,72-1,10) 1/saat; EAA 27,85 (26,25-32,15) saat.µg/mL; α 1,97 (1,75-2,44) 1/saat; $t_{1/2\alpha}$ 0,35 (0,28-0,36) saat; Cl_T 1,32 (1,14-1,39) mL/dakika/kg ve V_1 0,13 (0,11-0,13) L/kg olarak tespit edildi. FM tek başına ve CFT ile eş zamanlı uygulanmasının ardından benzer k_{21} , EAA, A, B, β , $t_{1/2\beta}$, Cl_T , MRT ve V_{dss} sergiledi. FM ile CFT'nin eş zamanlı kullanımını takiben fluniksinin k_{12} ve α değerlerinde anlamlı ölçüde azalma; $t_{1/2\alpha}$ ve V_1 değerlerinde anlamlı ölçüde artış gözlemlendi ($P<0,05$).

Çizelge 3.5: Sağlıklı kıvrıcık ırkı koyunlara fluniksin megluminin (2,2 mg/kg) tek başına ve seftiofur (2,2 mg/kg) ile birlikte intravenöz uygulanması sonrası fluniksinin farmakokinetik parametreleri (n=6).

Parametre	Fluniksin Meglumin	Fluniksin Meglumin+Seftiofur HCl
k_{12} (1/saat)	0,87 (0,72-1,10)	0,59 (0,50-0,74)*
k_{21} (1/saat)	0,69 (0,54-0,98)	0,56 (0,43-0,87)
EAA (saat.µg/mL)	27,85 (26,25-32,15)	29,12 (27,01-32,90)
A (µg/mL)	12,61 (10,49-14,33)	11,61 (9,95-13,86)
B (µg/mL)	4,65 (3,95-5,38)	4,37 (3,69-5,95)
α (1/saat)	1,97 (1,75-2,44)	1,50 (1,27-1,91)*
β (1/saat)	0,22 (0,17-0,26)	0,21 (0,16-0,23)
$t_{1/2\alpha}$ (saat)	0,35 (0,28-0,36)	0,46 (0,36-0,54)*
$t_{1/2\beta}$ (saat)	3,18 (2,60-3,40)	3,37 (2,74-4,28)
Cl_T (mL/dakika/kg)	1,32 (1,14-1,39)	1,26 (1,11-1,35)
MRT (saat)	3,63 (2,97-4,52)	3,73 (3,22-4,58)
V_1 (L/kg)	0,13 (0,11-0,13)	0,14 (0,12-0,14)*
V_{dss} (L/kg)	0,29 (0,24-0,31)	0,28 (0,25-0,30)

Veriler geometrik ortalama (minimum-maksimum) olarak sunuldu. * Seftiofur ile kombine fluniksin uygulamasında elde edilen değer, tek başına fluniksin uygulamasında elde edilen değerden istatistiksel olarak önemli derecede farklıdır ($P<0,05$). k_{12} ; merkezi kompartmandan çevresel kompartmana geçiş hız sabiti, k_{21} ; çevresel kompartmandan merkezi kompartmana geçiş hız sabiti, EAA; konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan, A; dağılım dönemi plazma ilaç yoğunluğu, B; eliminasyon dönemi plazma ilaç yoğunluğu, α ; dağılım hız sabiti, β ; eliminasyon hız sabiti, $t_{1/2\alpha}$; dağılım fazı yarı ömrü, $t_{1/2\beta}$; eliminasyon fazı yarı ömrü, V_1 ; merkezi kompartman dağılım hacmi, V_{dss} ; kararlı durum dağılım hacmi.

3.4. Farmakokinetik/Farmakodinamik İlişki

Çalışmada 2,2 mg/kg dozda, 24 saatlik doz intervalleriyle, İV, İM, SC yolla uygulanan CFT ve FM ile eş zamanlı İV yolla uygulanan CFT'nin, %T>MİK değerleri *P. multocida*, *M. haemolytica*, *E. coli*, MİK değeri $\leq 1,0$ µg/mL ve MİK değeri $\leq 2,0$ µg/mL olan bakteri izolatları için hesaplandı, % olarak belirlendi ve

Çizelge 3.6’da sunuldu. CLSI kılavuzlarına göre, MİK değeri $\leq 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ olan bakteri izolatları CFT’ye duyarlı kabul edildiği için, hesaplamalarda bu değer de kullanıldı. CFT’nin 24 saatlik doz intervalleriyle kullanıldığında tüm uygulamalarda, *P. multocida* için $\geq \%146$; *M. haemolytica* için $\geq \%237$; *E. coli* için $\geq \%111$; MİK $\leq 1,0$ $\mu\text{g/mL}$ bakteri izolatları için $\geq \%81$; MİK $\leq 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ bakteri izolatları için $\geq \%35$ olacak şekilde $\%T > \text{MİK}$ değeri sağladığı tespit edildi.

CFT’nin 2,2 mg/kg dozda, 48 saatlik doz intervalleri için hesaplanan $\%T > \text{MİK}$ değerleri Çizelge 3.7’de sunuldu. CFT’nin 48 saatlik doz intervalleriyle kullanıldığında tüm uygulamalarda, *P. multocida* için $\geq \%73$; *M. haemolytica* için $\geq \%118$; *E. coli* için $\geq \%56$; MİK $\leq 1,0$ $\mu\text{g/mL}$ bakteri izolatları için $\geq \%40$; MİK $\leq 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ bakteri izolatları için $\geq \%17$ olacak şekilde $\%T > \text{MİK}$ değeri sağladığı tespit edildi.

Çizelge 3.6: Seftiofurun (CFT, 2,2 mg/kg) tek başına intravenöz (İV), intramuskuler (İM), subkutan (SC) yolla ve fluniksin meglumin (FM, 2,2 mg/kg) ile birlikte İV yolla uygulanması sonrası, DFC’nin farmakokinetik parametrelerine dayalı olarak 24 saatlik doz intervalleri için hesaplanan $\%T > \text{MİK}$ değerleri.

MİK ($\mu\text{g/mL}$)	İV CFT	İM CFT	SC CFT	İV CFT+FM
<i>P. multocida</i> : 0,25	202 (191-230)	186 (170-209)	180 (146-203)	203 (184-241)
<i>M. haemolytica</i> : 0,0436	322 (300-372)	312 (282-354)	294 (237-333)	318 (283-392)
<i>E. coli</i> : 0,5	155 (148-175)	135 (126-153)	135 (111-152)	158 (145-181)
MİK ≤ 1	107 (105-118)	85 (81-96)	90 (75-100)	112 (106-121)
MİK ≤ 2	62 (60-63)	36 (35-38)	45 (40-49)	66 (61-67)

Veriler geometrik ortalama (minimum-maksimum) olarak sunuldu. MİK; minimum inhibitör konsantrasyon

Çizelge 3.7: Seftiofurun (CFT, 2,2 mg/kg) tek başına intravenöz (İV), intramuskuler (İM), subkutan (SC) yolla ve fluniksin meglumin (FM, 2,2 mg/kg) ile birlikte İV yolla uygulanması sonrası, DFC’nin farmakokinetik parametrelerine dayalı olarak 24 saatlik doz intervalleri için hesaplanan $\%T > \text{MİK}$ değerleri.

MİK ($\mu\text{g/mL}$)	İV CFT	İM CFT	SC CFT	İV CFT+FM
<i>P. multocida</i> : 0,25	101 (96-115)	93 (85-105)	90 (73-102)	102 (92-121)
<i>M. haemolytica</i> : 0,0436	161 (150-186)	156 (141-177)	147 (118-166)	159 (141-196)
<i>E. coli</i> : 0,5	77 (74-87)	68 (63-76)	68 (56-76)	79 (72-91)
MİK ≤ 1	53 (52-59)	42 (40-48)	45 (37-50)	56 (53-61)
MİK ≤ 2	31 (30-32)	18 (17-19)	22 (20-25)	33 (30-34)

Veriler geometrik ortalama (minimum-maksimum) olarak sunuldu. MİK; minimum inhibitör konsantrasyon

4. TARTIŞMA

Bu çalışma ile sağlıklı koyunlarda CFT HCl'nin İV, İM, SC uygulamalarından sonra DFC'nin farmakokinetiği ve biyoyararlanımının belirlenmesi; FM ile CFT HCl'nin eş zamanlı İV uygulamasını takiben iki ilaç arasındaki FK etkileşimin belirlenmesi ve önceki çalışmalardan elde edilen MİK değerleri ile bu çalışmadan elde edilen FK veriler kullanılarak CFT'nin FK/FD parametrelerinin belirlenmesi amaçlandı. Yapılan literatür araştırmalarına göre bu çalışmaya benzer bir çalışma tespit edilemedi.

Klinikte kullanılacak ilaçların FK parametreleri ve vücuttan arınma süreleri, sağlıklı hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla belirlenir (Traş ve Elmas, 2005). Sağlıklı koyunlarda CFT HCl ve FM'nin birlikte kullanımında FK parametrelerdeki değişikliklerin belirlenmesi, ileride yapılacak çalışmalarda hedef dokuda yeterli terapötik konsantrasyonda bulunabilecek ve tedavi başarısını artırabilecek dozlama algoritmalarının ve alternatif uygulama yollarının önerilmesine olanak tanıyabilir.

FK ve FD'nin temel ilkelerinin iyi anlaşılması ve birlikte değerlendirilmesi, tedavide uygulanan doz rejimlerinin uygun şekilde düzenlenmesini sağlar. Uygun dozaj rejiminin oluşturulması; dağılım hacmi, klirens, yarılanma ömrü gibi FK parametreler ile antimikrobiyaller için MİK, MBK gibi FD verilerin birlikte kullanılması ile mümkün olabilir (Traş ve Elmas, 2005). Uygun dozaj rejimi yalnızca sağaltımın etkinliği açısından değil, aynı zamanda halk sağlığı açısından oluşabilecek ilaç kalıntılarının önlenmesi ve ilacın vücuttan atılması için gerekli olan sürenin (İKAS) doğru tespiti açısından da önem arz eder. Zamana bağlı antimikrobiyal aktivite gösteren CFT'nin koyunlarda FK profilinin belirlenmesi, MİK üzerinde plazma ilaç konsantrasyonuna ulaşması ve zamana bağlı olarak bu konsantrasyonu sürdürmesinin sağlanması, enfeksiyon hallerinde kullanılması durumunda tedavi başarısı ve direnç gelişiminin önlenmesi açısından değer arz etmektedir.

İlaç uygulamalarını takiben koyun plazmasındaki DFC konsantrasyonunun belirlenmesinde daha önce yapılan çalışmanın prosedürleri valide edilerek kullanıldı

(Jacobson vd., 2006). Elde edilen geri kazanımın oranı $\geq$ %94,91, gün içi (%1,53; %2,4) ve günler arası (%1,8; %2,8) tekrar edilebilirlik varyasyon katsayılarının %15'ten küçük, gün içi (%-1,25; %-2,5) ve günler arası (%0,625; %-5) gerçeklik bias değerlerinin ($\pm$ %15) kabul edilen sınırlar içerisinde olduğu belirlendi. DFC'nin LOD ve LOQ limiti sırasıyla 0,2 µg/mL ve 0,4 µg/mL olarak bulundu. Elde edilen validasyon sonuçlarının, CFT'nin HPLC ile plazma konsantrasyon tayininde kullanılan diğer metotlar ile elde edilen değerlere benzer, EMEA ve FDA'nın Biyoanalitik Metod Validasyon Kılavuzunda belirtilen kriterlere uygun olduğu tespit edildi (Jaglan vd., 1990; Brown vd., 2000; Benson vd., 2003; De Baere vd., 2004; Jacobson vd., 2006; EMEA, 2011; Gümüşbaş, 2017; FDA, 2018). Bulunan LOD ve LOQ değerlerinin, CFT tayininde kullanılan bazı metotlardan yüksek olduğu görüldü (Nie vd., 2016; Fernández-Varón vd., 2016; Altan vd., 2017; Yang vd., 2020). Kullanılan metodun, daha az hassasiyet göstermesi, duyarlılığı yüksek metotlar üzerinde çalışılmasının uygun olacağını göstermektedir.

Plazma fluniksin konsantrasyonları, daha önce yapılan çalışmalardaki ekstraksiyon prosedürleri valide edilerek belirlendi (Baert ve De Backer, 2002; Elmas vd., 2006). Elde edilen geri kazanımın oranı $\geq$ %96,90, LOD ve LOQ değerlerinin sırasıyla 0,02 µg/mL ve 0,04 µg/mL, gün içi (%1,9; %2,9) ve günler arası (%2,9; %4,2) tekrar edilebilirlik varyasyon katsayılarının %15'ten küçük; gün içi (%1,25; %-5) ve günler arası (%-1,25; %-4,5) gerçeklik bias değerlerinin ($\pm$ %15) kabul edilen sınırlar içerisinde olduğu belirlendi. Elde edilen validasyon sonuçlarının, fluniksinin HPLC ile plazma konsantrasyon tayininde kullanılan diğer metotlar ile elde edilen değerlere benzer, EMEA ve FDA'nın Biyoanalitik Metod Validasyon Kılavuzunda belirtilen kriterlere uygun olduğu tespit edildi (Cheng vd., 1998; Baert ve De Backer, 2002; Elmas vd., 2006; EMEA, 2011; FDA, 2018). Bulunan LOQ değerinin, fluniksin tayininde kullanılan bazı metotlardaki LOQ değerlerinden yüksek (0,010 µg/ml; 0,005 µg/ml) olduğu görüldü (Ogino vd., 2005; Graves vd., 2020).

Çalışmada CFT HCl ve FM için belirlenen 2,2 mg/kg uygulama dozu, diğer araştırmacılar tarafından uygulanan ve güvenli olduğu belirtilen, farklı türlerde; koyun (Craigmill vd., 1997), keçi (Courtin vd., 1997; Fernández-Varón vd., 2016;

Gogoi vd., 2019; Reppert vd., 2019a; Graves vd., 2020), buzağı (Woodrow vd., 2015; Altan vd., 2017; El-Taweel vd., 2019) ve alpakada (Reppert vd., 2019b) kullanılan doz ile uyumludur. Çalışmada koyunlarda kullanılan doz CFT için onaylanmış önerilen doz iken, FM için koyunlarda yangı ve ağrının giderilmesinde geleneksel doz şeklinde etiket dışı kullanılmaktadır (Lizarraga ve Chambers, 2012).

Parenteral yolla uygulanan CFT, tiyoester bağlarının parçalanması sonucu vücutta etkin metabolitlerine dönüşür, primer aktif metaboliti ise DFC'dir (Jaglan vd., 1992; Jaglan vd., 1994; Beconi-Barker vd., 1995b; Salmon vd., 1996). Bu nedenle çalışmada DFC konsantrasyonu ve FK özellikleri belirlendi. Benzer şekilde koyun (Craigmill vd., 1997), keçi (Courtin vd., 1997), buzağı (Woodrow vd., 2015) ve inekde (Brown vd., 2000; Wang vd., 2017) yürütülen çalışmalarda da DFC'nin farmakokinetiği dikkate alınarak değerlendirilmeler yapıldığı bildirilmektedir.

CFT HCl uygulama çözeltisinin İV yolla uygulanmasından sonra DFC'nin $t_{1/2\lambda z}$ değeri 11,41 (10,38-13,48) saat belirlendi. Yapılan diğer çalışmalarda, buzağı (11,07±0,12 saat, El-Hewaity, 2021; 11,07±0,12 saat, El-Taweel vd., 2019), inek (15,3±3,21 saat, Liu vd., 2010) ve domuzda (11,01±0,41 saat, Tang vd., 2009) $t_{1/2\lambda z}$ değerleri mevcut çalışmaya benzer bulundu. Çalışmada $EAA_{0-\infty}$ değeri 79,01 (74,74-84,51) saat.µg/mL olup; manda (75,23±10,72 saat.µg/mL, Nie vd., 2016), tay (68,1±7,80 saat.µg/mL, Meyer vd., 2008; 84,56±8,12 saat.µg/mL, Hall vd., 2010) ve devede (70,53±9,46 saat.µg/mL, Goudah 2007) bildirilen $EAA_{0-\infty}$ değerleriyle benzerdir. Çalışmadaki V_{dalan} 0,46 (0,41-0,51) L/kg olup; keçi (0,38±0,012 L/kg, Gogoi vd., 2019), süt sığırını (0,38±0,013 L/kg, Whittem vd., 1995) ve köpekte (0,43±0,06 L/kg, Yang vd., 2020) bildirilen V_{dalan} değerleriyle benzerdir. Çalışmada Cl_T 0,46 (0,43-0,49) mL/dakika/kg tespit edilmiş olup; manda (0,49±0,06 mL/dakika/kg, Nie vd., 2016), deve (0,5±0,016 mL/dakika/kg, Goudah 2007) ve süt sığırında (0,53±0,21 mL/dakika/kg, Whittem vd., 1995) bildirilen Cl değerleri ile benzerdir. Çalışmada $MRT_{0-\infty}$ değeri 8,49 (7,96-9,60) saat olup; koyun (7,38±1,7 saat, Craigmill vd., 1997), buzağı (9,058±0,03 saat, El-Taweel vd., 2019) ve inekde (8,60±0,32 saat, Wang vd., 2017) bildirilen MRT değerleriyle benzerdir. MRT formüle dayalı bir hesaplama olup, birinci moment eğrisi altında kalan alanın

(EMAA), EAA'ya bölünmesi ile hesaplandı (EMAA/EAA). İV uygulamadaki düşük MRT, EMAA değerinin küçük olmasından kaynaklanabilir. EMAA'yı etkileyen faktörler MRT'yi de etkileyebilir. Bu faktörlerden birisi de örnekleme alım zamanının sıklığıdır. İM ve SC CFT uygulamasının ardından plazma DFC konsantrasyonu 32. saatte sırasıyla $0,37 \pm 0,07$; $0,38 \pm 0,07$ $\mu\text{g/mL}$ olarak, İV CFT'nin 32. saatteki konsantrasyonuna ($0,33 \pm 0,07$ $\mu\text{g/mL}$) kıyasla nispeten yüksek bulundu. Çalışmada İV uygulamanın son örnekleme zamanındaki konsantrasyonları belirleyebilmek için, daha sık örnek alınarak hesaplama yapılması durumunda $t_{1/2\lambda_z}$ ile MRT değerlerinin birbirine benzer çıkabileceği düşünülmektedir.

Mevcut çalışmada CFT HCl'nin İM yolla uygulanmasını takiben DFC'nin $t_{1/2\lambda_z}$ 12,07 (10,66-13,71) saat olarak belirlendi. Diğer çalışmalarda, inek (13,42 $\pm$ 0,72 saat, Gorden vd., 2017), manda (12,72 $\pm$ 2,84 saat, Nie vd., 2016) ve sığırdı (12,7 $\pm$ 3,15 saat, Brown vd., 2000) bulunan $t_{1/2\lambda_z}$ değerlerine benzerdir. Çalışmamızda EAA_{0-∞} 55,93 (52,20-60,35) saat. $\mu\text{g/mL}$ tespit edilmiş olup; lama (54,8 $\pm$ 20,8 saat. $\mu\text{g/mL}$, Drew vd., 2004) ve mandada (64,05 $\pm$ 4,32 saat. $\mu\text{g/mL}$, Nie vd., 2016) bildirilen değerlere benzer bulundu. MRT_{0-∞} 12,87 (10,54-13,66) saat tespit edilmiş olup; koyun (9,0 $\pm$ 2,58 saat, Craigmill vd., 1997), sığır (11,3 $\pm$ 1,98 saat, Brown vd., 2000) ve inekde (10,50 $\pm$ 0,90 saat, Wang vd., 2017) bildirilen değerlere benzer bulundu. C_{doruk} 8,59 (7,55-9,28) $\mu\text{g/mL}$ tespit edilmiş olup, diğer çalışmalarda koyun (7,13 $\pm$ 2,26 $\mu\text{g/mL}$, Craigmill vd., 1997), inek (9,42 $\pm$ 0,62 $\mu\text{g/mL}$, Gorden vd., 2017) ve buzağıda (7,73 $\pm$ 0,81 $\mu\text{g/mL}$, Altan vd., 2017) bulunan C_{doruk} değerleri ile benzerdir. Çalışmada t_{doruk} 1,077 (1,05-1,1) saat tespit edilmiş olup; keçi (1,17 $\pm$ 0,44 saat, Courtin vd., 1997), inek (1,20 $\pm$ 0,26 saat, Wang vd., 2017) ve devede (1,22 $\pm$ 0,11 saat, Goudah, 2007) bulunan t_{doruk} değerleri ile benzerdir. İM uygulamadan sonra DFC'nin biyoyararlanımı %70,79 (63,34-76,05) bulunmuş olup; inek (%70,52, Wang vd., 2017), buzağı (%64,66 $\pm$ 0,39, El-Taweel vd., 2019) ve yayın balığında (%67,22, El-Sayed vd., 2018) bildirilen değerlerle benzerdir.

Çalışmada CFT HCl'nin SC yolla uygulanmasını takiben DFC'nin $t_{1/2\lambda_z}$ 10,81 (8,58-12,34) saat tespit edilmiş olup; inek (8,67 $\pm$ 0,72 saat, Wang vd., 2017), buzağı 12,11 $\pm$ 0,25 saat, El-Hewaity, 2021) ve sığırdı (13,4 $\pm$ 4,95 saat, Brown vd., 2000)

bulunan değerlere benzerdir. $MRT_{0-\infty}$ 11,73 (10,64-12,49) saat tespit edilmiş olup; inek (11,0±0,30 saat, Wang vd., 2017), buzağı (12,93±0,13 saat, El-Hewaity, 2021) ve sığırdı (10,9±2,01 saat, Brown vd., 2000) bildirilen değerlere benzerdir. C_{doruk} değeri 7,24 (6,97-7,81) µg/mL tespit edilmiş olup; keçi (6,25±0,85 µg/mL, Fernández-Varón vd., 2016), lama (6,4±2,2 µg/mL, Drew vd., 2004) ve buzağıda (6,64±0,082 µg/mL, El-Hewaity, 2021) bildirilen C_{doruk} değerleriyle benzerdir. Çalışmada t_{doruk} 1,91 (1,5-2,0) saat tespit edilmiş olup; keçi (0,91±0,20 saat, Fernández-Varón vd., 2016), inek (2,0 saat, Okker vd., 2002; 1,50±0,55 saat, Wang vd., 2017) ve buzağıda (1,0-2,0 saat, Woodrow vd., 2015) bildirilen t_{doruk} değerleriyle benzerdir. SC uygulamadan sonra DFC'nin biyoyararlanımı %79,52 (74,13-82,89) bulunmuş olup; keçi (%85,16±10,24, Fernández-Varón vd., 2016), buzağı (%77,04±1,46, El-Hewaity, 2021) ve kedide (%82,95±9,59, Zhang vd., 2019) bildirilen değerlerle benzerdir.

CFT HCl'nin İM ve SC uygulamasını takiben DFC'nin FK profilleri karşılaştırıldığında; SC uygulamada İM uygulamaya kıyasla EAA_{0-32} ve $EAA_{0-\infty}$ değerlerinin büyük, t_{doruk} 'un daha uzun olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). SC uygulamada deri altı dokusu kan damarı bakımından zengin olmadığı için, ilaç emilimi İM uygulamaya göre daha yavaştır. Çalışmada bu nedenle t_{doruk} değeri, SC uygulamada İM uygulamaya göre daha uzun olabilir. Bu durum pek çok ilaç için geçerlidir; CFT Na (İM:20 saat; SC:38 saat, Benson vd., 2003), CFT HCl (İM: 1,20±0,26 saat; SC: 1,50±0,55 saat, Wang vd., 2017), danofloksasin (İM: 0,5 saat; SC: 1 saat, Corum vd., 2018), furosemid (İM: 0,23 saat; SC:0,39 saat, Cetin vd., 2021b). İM ve SC uygulamalardan sonra DFC'nin biyoyararlanımı sırasıyla %70,79 (63,34-76,05); %79,52 (74,13-82,89) olarak benzer bulundu. İneklerde CFT'nin İM ve SC uygulamasını takiben DFC'nin BY sırasıyla %70,52; %61,12 olarak bildirilmiştir (Wang vd., 2017). Çalışmada İM ve SC uygulamaların BY'ları arasındaki istatistiksel açıdan önemli olmayan fark, longitudinal FK dizaynda, uygulamalar arasındaki iki haftalık süreçte hayvanlarda meydana gelen fizyolojik değişikliklerden (zamana bağlı klirens ve metabolizma hızı değişimi) kaynaklanmış olabilir (Toutain ve Bousquet-Me'lou, 2004a). İM ve SC uygulamalarda birbirine benzer

biyoyararlanım elde edilmesi, her iki uygulama yolunun birbirinin yerine kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmada sağlıklı koyunlara FM'in İV yol ile uygulanması sonrası belirlenen farmakokinetiği; koyun (Cheng vd., 1998), keçi (Graves vd., 2020), tavşan (Elmas vd., 2006) ve köpekde (Morris vd., 2019) yapılan FK çalışmalarla uyumlu iki kompartmanlı açık modele uygunluk gösterdi.

FM'in İV yolla uygulanmasında k_{12} değeri 0,87 (0,72-1,10) 1/saat tespit edilmiş olup, tavşan ($1,14 \pm 0,32$ 1/saat, Elmas vd., 2006) ve atda ($0,85 \pm 0,57$ 1/saat, Pellegrini-Masini vd., 2004) yapılan çalışmalara benzer, atda yapılan bir başka çalışmada bulunan k_{12} ($2,35 \pm 1,76$ 1/saat, Kynch vd., 2015) değerinden ise düşük bulundu. α değeri 1,97 (1,75-2,44) 1/saat olup; keçi ($2,58 \pm 0,95$ 1/saat, Graves vd., 2020) ve atda ($2,5 \pm 1,5$ 1/saat, Pellegrini-Masini vd., 2004) bildirilene benzer, bir başka çalışmada atda ($6,49 \pm 3,13$ 1/saat, Kynch vd., 2015) bulunan α değerinden düşüktür. $t_{1/2\alpha}$ değeri 0,35 (0,28-0,36) saat tespit edilmiş olup, keçi ($0,28 \pm 0,05$ saat, Graves vd., 2020), koyun ($0,26 \pm 0,02$ saat, Cheng vd., 1998) ve devede ($0,30 \pm 0,02$ saat, Wasfi vd., 1998) bulunan değerlere benzerdir. Cl_T değeri 1,32 (1,14-1,39) mL/dakika/kg tespit edilmiş olup; keçi ($1,12 \pm 0,24$ mL/dakika/kg, Reppert vd., 2019a; $1,47 \pm 0,52$ mL/dakika/kg, Graves vd., 2020), alpaka ($1,45 \pm 0,63$ mL/dakika/kg, Reppert vd., 2019b) ve midillide ($1,04 \pm 0,27$ mL/dakika/kg, Lee ve Maxwell, 2013) bildirilen değerlere benzer olup, koyunlarda ($0,7 \pm 0,03$ mL/dakika/kg, Welsh vd., 1993; $0,67 \pm 0,081$ mL/dakika/kg, Cheng vd., 1998) bildirilen değerden yüksek bulundu. Bu farklılıklar türler arası varyasyon, ırk, yaş, cinsiyet ve kullanılan metod duyarlılığından kaynaklanabilir.

CFT ve FM mastitis, metritis, pnömoni, sepsis gibi şiddetli seyreden birçok hastalıkta sıklıkla kombinasyon halinde kullanılan iki ilaçtır. Yapılan çalışmalarda, NSAİİ'ler ve antibiyotiklerin kombine kullanımında FK etkileşimler bildirilmiştir. Fakat eş zamanlı kullanımla ortaya çıkan bu etkileşimlerin ilaçların farmakokinetiğini ve terapötik tesirlerini ne yönde etkilediğini tahmin etmek zordur (Altan vd., 2020).

Çalışmada CFT HCl ve FM eş zamanlı İV yolla uygulandıktan sonra DFC'nin FK parametrelerinde değişiklik olup olmadığı incelendi. Kombine kullanımında DFC'nin; EAA_{0-32} ve $EAA_{0-\infty}$ değerlerinin, sırasıyla %8 ve %9 oranında istatistiksel olarak önemli ölçüde arttığı, Cl_T 'nin ise %7 oranında önemli ölçüde azaldığı ($p < 0,05$) tespit edildi.

Çalışmada CFT ve FM'in İV yolla kombine kullanımını takiben DFC'nin EAA_{0-32} ve $EAA_{0-\infty}$ değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir artış gözlemlendi ($p < 0,05$). Mevcut çalışmaya benzer şekilde keçide ketoprofen ile birlikte kullanılan sefkuinomun EAA_{0-last} değerinin ($14,0 \pm 1,53$ saat. $\mu g/mL$), sefkuinomun tek başına ($11,06 \pm 0,79$ saat. $\mu g/mL$) kullanımıyla kıyaslandığında önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir ($p < 0,05$) (Tekeli vd., 2020). Benzer şekilde koyunlarda flunixin ile kombine kullanılan moksifloksasinin EAA değerinin ($16,94 \pm 0,19$ saat. $\mu g/mL$), moksifloksasinin tek başına ($8,91 \pm 0,20$ saat. $\mu g/mL$) kullanımıyla kıyaslandığında, istatistiksel açıdan önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir ($p < 0,05$) (Altan vd., 2018). Bu çalışmadan farklı olarak, keçilere İM yolla parasetamol ile birlikte uygulanan seftriaksonun ($42,14 \pm 2,11$ saat. $\mu g/mL$), tek başına verilen seftriaksona ($144,10 \pm 1,71$ saat. $\mu g/mL$) kıyasla EAA değerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir ($p < 0,05$) (Jimoh vd., 2011). Aynı şekilde keçilere İM yolla meloksikam ile beraber uygulanan sefkuinomun ($21,38 \pm 0,696$ saat. $\mu g/mL$), tek başına uygulanan sefkuinoma ($29,36 \pm 0,78$ saat. $\mu g/mL$) kıyasla $EAA_{0-\infty}$ değerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir ($p \leq 0,01$) (El Hanbally vd., 2020). Bu çalışmada flunixin uygulamasının neden olduğu azalan Cl_T , eliminasyonun yavaşlamasına sebep olarak DFC'nin EAA değerlerinin artmasına katkıda bulunmuş olabilir. İlgili ilacın BY , V_d ve Cl gibi primer FK parametrelerinden biri veya daha fazlasındaki değişim; EAA, $C_{doru k}$ ve $t_{doru k}$ gibi sekonder FK parametrelerin şekillenmesine katkıda bulunur (Duan, 2010; Ural, 2020).

Çalışmada CFT ve FM'in İV yolla kombine kullanımını takiben DFC'nin Cl_T değerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p < 0,05$). Benzer şekilde sığırlarda probenesid ile kombine kullanılan CFT'nin Cl değerinde ($0,38 \pm 0,13$

mL/dakika/kg), CFT'nin tek başına ($0,53 \pm 0,22$ mL/dakika/kg) kullanımıyla kıyaslandığında istatistiksel açıdan önemli bir düşüş gözlenmiştir ($p < 0,05$) (Whittem vd., 1995). Bu çalışmaya benzer şekilde koyunlarda İV yolla seftriaksonun ketoprofen ($2,67 \pm 0,17$ mL/dakika/kg), ve tolfenamik asitle ($2,33 \pm 0,17$ mL/dakika/kg) kombine kullanımında tespit edilen Cl değeri, tek başına kullanımında tespit edilen Cl değerinden ($3,67 \pm 0,33$ mL/dakika/kg) anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($p < 0,05$) (Cetin vd., 2021a). Benzer şekilde keçilere İM yolla ketoprofen ile birlikte uygulanan sefkuinomun Cl değeri ($2,33 \pm 0,33$ mL/dakika/kg) tek başına uygulanmasında elde edilen Cl değerinden ($2,83 \pm 0,17$ mL/dakika/kg) önemli ölçüde düşük bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tekeli vd., 2020). Mevcut çalışmadan farklı olarak, ineklerde İV yolla FM ile eş zamanlı uygulanan CFT'nin Cl değeri ($16,34$ mL/dakika/kg), tek başına kullanımı ile ($17,90$ mL/dakika/kg) kıyaslandığında istatistiksel açıdan önemli bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (Gorden vd., 2017). Keçilerde FM ile birlikte kullanılan sefepimin Cl değeri ($1,60 \pm 0,005$ mL/dakika/kg), tek başına kullanımıyla ($1,63 \pm 0,005$ mL/dakika/kg) karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (El-Hewaity, 2014). Keçilerde yapılan başka bir çalışmada, İV yolla meloksikam ile birlikte kullanılan sefkuinomun Cl değeri ($0,83 \pm 0,03$ mL/dakika/kg), tek başına kullanımı ile kıyaslandığında ($0,67 \pm 0,02$ mL/dakika/kg) önemli bir fark bildirilmemiştir (Salamah vd., 2020). Uygulanan CFT'nin %95'i, büyük bir kısmı idrarla, kalanı dışkıyla 24 saat içinde vücut dışına atılır (Hornish ve Kotarski 2002). Mevcut çalışmada, kombine kullanımda DFC'nin klirensindeki düşüş, FM'in etkisiyle renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızında meydana gelen azalmaya bağlı olabilir. PGI_2 ve PGE_2 , normal şartlarda renal homeostazın korunmasında görevli olup, güçlü renal vazodilatör etkileriyle renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızının düzenlenmesinde rol oynarlar. NSAİİ'ler tarafından PG sentezinin inhibe edilmesi, renal vazokonstriksiyona sebep olarak renal perfüzyon, glomerüler filtrasyon hızında azalmaya neden olur (Deniz, 1997; Harirforoosh ve Jamali, 2009).

Çalışmada, FM ile CFT'nin birlikte kullanımı, DFC'nin V_{dss} ($0,24$ L/kg) değerini değiştirmedir. Bu çalışmaya benzer şekilde, sığırdan aspirin ve probenesid ile birlikte kullanıldığında CFT'nin ($0,25 \pm 0,10$ L/kg; $0,15 \pm 0,02$ L/kg, Whittem vd, 1995),

koyunda ketoprofen ve tolfenamik asit ile beraber kullanıldığında seftriaksonun ($0,16 \pm 0,01$ L/kg; $0,18 \pm 0,02$ L/kg, Cetin vd., 2021a) keçide meloksikam ile eş zamanlı kullanımda sefkuinomun ($0,29 \pm 0,01$ L/kg, Salamah vd., 2020) V_{dss} değerlerinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı bildirilmiştir. CFT gibi, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçların genellikle dağılım hacimleri küçük olur (Brown vd., 1991; Navarre vd., 1999; Tantituvanont, 2009; Gorden vd., 2017; Cetin vd., 2021a). Bu çalışmada V_{dss} değerinin düşük olması, DFC'nin plazma proteinlerine bağlanma aktivitesinin yüksek olmasından kaynaklanabilir. CFT, iyonize ve zayıf asit yapısı nedeniyle, plazma albüminine yüksek oranda bağlanır, bu durum V_{dss} 'nin küçüklüğünü açıklayabilir (Sunkara vd., 1999). CFT'nin gerek tek başına, gerekse FM ile kombine kullanımında doku dağılımını gösteren V_{dss} değerinin aynı kalması, FM'in DFC'nin plazma proteinlerine bağlanma oranını değiştirmemesinden kaynaklanabilir.

Çalışmada kombine kullanımda DFC'nin EAA_{0-32} ve $EAA_{0-\infty}$ değerleri artarken Cl_T değerinin düşmesi; DFC'nin eliminasyonunun gecikmesine, vücutta kalış süresinin uzamasına ve ilacın terapötik etkinliğinde artışa sebep olabilir. Çalışma dizaynında CFT'nin tek başına İV ve FM ile eş zamanlı İV kullanımı arasında iki aylık zaman dilimi vardır. İki uygulama arasında gözlenen farmakokinetik farklılığın sebebi, bu uzun zaman diliminde hayvanların kilosu, yaşı ve fizyolojik özelliklerinde meydana gelen değişikliklerden kaynaklanabilir (Toutain ve Bousquet-Me'lou, 2004a).

Çalışmada FM ve CFT HCl eş zamanlı İV yolla uygulandıktan sonra fluniksinin FK parametrelerinde değişiklik olup olmadığı incelendi. Kombine kullanımda fluniksinin; k_{12} ve α parametreleri sırasıyla %33 ve %24 oranında istatistiksel açıdan önemli ölçüde azalırken; $t_{1/2\alpha}$ ve V_1 parametrelerinin sırasıyla %34 ve %8 oranında önemli ölçüde arttığı tespit edildi ($p < 0,05$).

FM ile CFT HCl uygulama çözeltisi 2,2 mg/kg dozda İV yolla uygulandıktan sonra FM'in k_{12} değeri 0,59 ($0,50-0,74$) 1/saat, tek başına 0,87 ($0,72-1,10$) 1/saat kullanımına kıyasla önemli ölçüde düşük bulundu ($p < 0,05$). Eş zamanlı kullanımda FM'in α değeri 1,50 ($1,27-1,91$) 1/saat tespit edilmiş olup, tek başına kullanımıyla

1,97 (1,75-2,44) 1/saat kıyaslandığında anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,05$). Kombine kullanımda FM'in $t_{1/2\alpha}$ değeri 0,46 (0,36-0,54) saat tespit edilmiş olup, tek başına FM uygulamasına 0,35 (0,28-0,36) saat göre önemli ölçüde uzadığı gözlemlendi ($p<0,05$). Kombine uygulamada FM'in V_1 değeri 0,14 (0,12-0,14) L/kg tespit edildi. Bu değer FM'in tek başına 0,13 (0,11-0,13) L/kg kullanımı ile kıyaslandığında anlamlı bir artış gösterdi ($p<0,05$). Bu durum fluniksinin V_1 'inin CFT ile eş zamanlı uygulamada arttığını göstermektedir. Benzer şekilde, sağlıklı hayvanlarda çeşitli NSAİİ uygulamalarında bazı sefalosporin grubu antibiyotiklerin dağılım hacminin arttığı belirlenmiştir (Champawat vd., 2018; Singh vd., 2008; Jimoh vd., 2011). İlaçların vücut dokularına dağılımı; kalp debisi, bölgesel kan akışı, hücre zarlarının geçirgenliği, ilacın plazma proteinlerine bağlanma oranı, ilacın lipid çözünürlüğü ve iyonlaşabilen ilaçlar için ortam pH'sı ile ilacın pKa'sı gibi faktörlere bağlıdır. Dağılımın bu belirleyicileri ilaçların dağılım hacmini değiştirebilir (De Paepe vd., 2002; Boucher vd., 2006; Ural, 2020). FM plazma proteinlerine yüksek oranda (keçide %84,8; inekte %98,6; köpekte %92,2; atta %86,9) bağlanmaktadır (Galbraith ve McKellar, 1996; Gorden vd., 2017). Seftiofurun ise plazma proteinlerine bağlanma oranı sığırlarda >%90 olarak bildirilmiştir (Brown vd., 1991; Gorden vd., 2017; Wang vd., 2017). FM ve CFT %90 oranında plazma proteinine bağlı olduğu için, plazma proteinlerine ilgisi yüksek iki ilacın eş zamanlı uygulanması bir veya her iki ilacın protein bağlanmasını etkileyen bir etkileşime yol açabilir (Gorden vd., 2017). İlacın plazma proteinlerine bağlama oranı, dağılım hacmini etkileyebileceği için, bu çalışmada CFT, fluniksinin plazma proteinlerine bağlanma oranını azaltarak, fluniksinin merkezi kompartmandaki dağılım hacminin artmasına yol açmış olabilir. Kombine kullanımda fluniksinin V_1 değerindeki artış ise, ilacın $t_{1/2\alpha}$ değerinin uzamasının nedeni olabilir.

CFT'nin antimikrobiyal etkisi zamana bağlıdır ve tedavideki etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan en önemli FK/FD parametre antibiyotik konsantrasyonunun MİK değerinin üstünde kaldığı zaman dilimidir ($\%T>MİK$). $T>MİK$ parametresi, bir doz periyodunda ilacın serum konsantrasyonunun MİK değerinin üzerinde kaldığı süreyi ifade etmektedir (Andes, 2001; Craig, 2003; McKellar vd., 2004; Levison, 2009; Fernández-Varón vd., 2016). Beşeri hekimlikte

sefalosporinlerin bakteristatik etkisini, plazma serbest ilaç konsantrasyonu dikkate alındığında doz aralığının yaklaşık %30-40'ı boyunca sağladığı belirtilmiştir (Andes ve Craig, 2006; Drusano, 2007). Yapılan çalışmalar sefalosporinlerin maksimum bakterisid etkinliğe ulaşması için, dozlama aralığının en az %50-70'i boyunca patojenin MİK₉₀'ının üzerinde plazma serbest ilaç konsantrasyonu sağlaması gerektiğini desteklemektedir (Drusano, 1998; Toutain ve Lees, 2004b; Tantivanont vd., 2009; Kutı, 2016). Bu durum maksimum bakterisid etki için, birincil enfeksiyon bölgesinde tüm doz aralığı boyunca MİK'i aşan serbest ilaç konsantrasyonu sağlamasına gerek olmadığı anlamına gelir (Drusano, 2007). Bununla beraber konsantrasyon MİK değerinin altına düştüğünde bakteri üremesinin yeniden başlayarak antibiyotik direnç gelişimini teşvik edebileceği, %T>MİK değerinin %90-100 olması halinde ise daha yüksek in vivo etki gösterebileceği belirtilmiştir (Roberts ve Lipman, 2007; Pea ve Viale, 2009). Ağır sepsisli hastalarda ve yaşlılarda en az %75-100 T>MİK eşiği önerilmektedir. Doz aralığının %100'ü için MİK'in en az 4 katı serbest ilaç konsantrasyonunun, etkili klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar sağlayabileceği düşünülmektedir (Barreto vd., 2021).

Koyunlardaki pnömoni, sepsisemi, metritis, mastitis gibi hastalıklarda en sık görülen bakteri türleri; *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* ve *Eschericia coli*'dir (Kusiluka ve Kambarage, 1996). Ülkemizde CFT'nin koyunlardan izole edilen patojen klinik izolatlarına ait MİK değerlerinin belirlendiği bir çalışmaya ulaşamadığı için, yapılan kaynak taramalarından elde edilen veriler esas alındı. CFT'nin MİK değeri koyunlardan izole edilen *P. multocida* suşu için 0,25 µg/mL olarak belirtilmiştir (Cid vd., 2019). Keçilerden izole edilen *M. haemolytica* suşu için MİK değeri 0,0436 µg/mL bildirilmiştir (Fernández-Varón vd., 2016). İneklerden izole edilen *Eschericia coli* suşu için MİK₉₀ değeri 0,5 µg/mL saptanmıştır (Salmon vd., 1996; Okker vd., 2002). CLSI kılavuzlarına göre, MİK değeri ≤ 2,0 µg/mL olan bakteri izolatları CFT'ye duyarlı olarak kabul edilmektedir (CLSI, 2020).

Sefalosporinlerin maksimum bakterisidal etkinliğe ulaşması için dozlama aralığının en az %50-%70'i boyunca patojenin MİK₉₀'ının üzerinde ilaç konsantrasyonu sağlaması gerektiği bilgisi esas alınarak, çalışmamızda hesaplanan farmakokinetik

veriler ve belirtilen bakterilerin MİK'ları dikkate alındığında; 2,2 mg/kg dozda, 24 saatlik doz intervalleriyle, İV, İM, SC yolla uygulanan CFT ve FM ile eş zamanlı İV yolla uygulanan CFT'nin %T>MİK değerleri *P. multocida* için $\geq$ %146; *M. haemolytica* için $\geq$ %237; *E. coli* için $\geq$ %111 tespit edildi (Çizelge 3.6). Aynı veriler kullanılarak 48 saatlik doz intervali için %T>MİK değerleri hesaplandığında ise tüm uygulamalarda CFT'nin, *P. multocida* için $\geq$ %73; *M. haemolytica*'nın $\geq$ %118; *E. coli*'nin $\geq$ %56 olacak şekilde, %T>MİK değeri sağladığı tespit edildi (Çizelge 3.7). Elde edilen veriler değerlendirildiğinde, CFT'nin sağlıklı koyunlarda tavsiye edilen dozda 24 saat boyunca, %T>MİK değerini %50-70 aralığında sağlayabildiği, duyarlı patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde tek başına ve fluniksin ile eş zamanlı 48 saat arayla kullanıldığında da bu değeri sağlayabildiği gözlemlendi. MİK değeri $\leq 2,0$ µg/mL olan bakteri izolatları, mevcut CLSI kılavuzuna göre CFT'ye duyarlı kabul edilir. Buna göre CFT'nin 2,2 mg/kg dozda, 24 saatlik doz intervalleriyle İV, İM, SC ve FM ile eş zamanlı İV uygulamalarında, MİK $\leq 2,0$ µg/mL bakteri izolatları için %T>MİK değerleri hesaplandı ve sırasıyla; %62 (60-63), %36 (35-38), %45 (40-49), %66 (61-67) tespit edildi (Çizelge 3.6). Veriler değerlendirildiğinde CFT'nin tek başına İV ve FM ile eş zamanlı İV kullanımında, T>MİK değerini %50-70 seviyesinde tutmak için 2,2 mg/kg dozda 24 saatlik doz intervalleriyle uygulanabileceği gözlemlendi.

β-laktamlardan maksimum bakterisidal etki elde etmek için plazma konsantrasyonlarının, doz intervallerinin tamamında MİK değerinin 4-5 kat üzerinde ($T > 4-5 \times \text{MİK}$) kalması gerektiği bildirilmiştir (Roberts vd., 2010; Barreto vd., 2021; Ural, 2021). β-laktamlar için %100 $T > 4-5 \times \text{MİK}$ hedefinin; direnç gelişimini en aza indirirken, kritik durumdaki hastaların (septik şok gibi) tedavisinde oldukça etkili ve güvenli bir yol olabileceği düşünülmektedir. Kritik durumdaki hastalarda periferel doku perfüzyonu ve kılcal damar kan akışındaki azalma, düşük antibiyotik penetrasyonuna sebep olmaktadır. Böyle bir durumda ilacın yüksek konsantrasyonunun, düzensiz mikro sirkülasyon olan dokularda, daha iyi dağılım sağlayacağı ve bozulmuş dokulara β-laktam penetrasyonunu iyileştireceği bildirilmiştir (Roberts vd., 2010; Sime vd., 2012; Uney vd., 2016).

CFT, 2,2 mg/kg dozda, 24 saatlik doz intervalleriyle kullanıldığında, %100 $T > 4 \times \text{MİK}$ değerleri, *P. multocida* (1 µg/mL) için İV uygulamada %107 (105-118), İM uygulamada %85 (81-96), SC uygulamada %90 (75-100), FM ile kombine uygulamada %112 (106-121); *M. haemolytica* (0,174 µg/mL) için İV uygulamada %227 (214-260), İM uygulamada %212 (193-240), SC uygulamada %204 (166-230), FM ile kombine uygulamada %227 (205-272); *E.coli* (2 µg/mL) için İV uygulamada %62 (60-63), İM uygulamada %36 (35-38), SC uygulamada %45 (40-49), FM ile kombine uygulamada %66 (61-67) olarak hesaplandı. Bu sonuçlara göre, *M. haemolytica* için CFT'nin tüm uygulamalarda, *P. multocida* için CFT'nin tek başına İV ve FM ile eş zamanlı İV kullanımında 2,2 mg/kg dozda, 24 saat boyunca %100 $T > 4 \times \text{MİK}$ değerini rahatlıkla sağladığı gözlemlendi. *E. coli*'de ise, CFT önerilen şekilde kullanıldığında hiçbir uygulamada %100 $T > 4 \times \text{MİK}$ değerine ulaşamadığı için, dozun artırılması veya doz aralığının günde en az iki defaya çıkarılması tavsiye edilebilir.

Keçilerde FM'in FD etkinliğinin PGE_2 inhibisyonu ile belirlendiği çalışmada; FM'in PGE_2 için ortalama IC_{80} değeri 0,28 µg/mL (0,08-0,69 µg/mL) olup, bu durumu 24 saat boyunca sürdürdüğü bildirilmiştir (Reppert vd., 2019a). Alpakalarda yapılan benzer bir çalışmada ise FM'in PGE_2 için ortalama IC_{80} değeri 0,23 µg/mL (0,01-1,38 µg/mL) olarak bildirilmiştir (Reppert vd., 2019b). Bu çalışmada FM'in plazma konsantrasyonu tek başına İV kullanımında 12 saat boyunca 0,33 µg/mL ($\pm 0,18$ µg/mL), CFT ile eş zamanlı İV kullanımında 12 saat boyunca 0,40 µg/mL ($\pm 0,09$ µg/mL) olarak tespit edildi. Mevcut çalışmada elde edilen bulgular, kaynaklardan ulaşılan verilerle beraber değerlendirildiğinde; 2,2 mg/kg dozda uygulanan FM'in her iki uygulama için, 12 saat boyunca PGE_2 inhibisyonu sağlayabildiği tespit edildi.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapılan çalışmada, CFT ve FM'in sağlıklı koyunlarda belirlenen farmakokinetik parametrelerinin, diğer sağlıklı türlerde yapılan çalışmalara benzer olduğu gözlemlendi. İM ve SC uygulamalar, sağlıklı koyunlarda yüksek biyoyararlanım ve İV uygulamaya benzer farmakokinetik özellikler sergilemeleri nedeniyle alternatif kullanım yolları olabilir. Aynı zamanda sağlıklı koyunlarda İM ve SC uygulamalar, benzer biyoyararlanım, eliminasyon yarı ömrü ve doruk konsantrasyon sergiledikleri için birbiri yerine de kullanılabilir.

Mevcut çalışmanın sonuçları kombine tedavinin sağlıklı koyunlarda seftiofur ve flunixinin plazma farmakokinetiğini değiştirebileceğini gösterdi. Sağlıklı koyunlarda CFT HCl ile eş zamanlı FM uygulaması, CFT'nin plazma konsantrasyonunu artırdı, eliminasyonunda azalmaya neden oldu ve CFT'nin $\%T > MİK$ değerini artırdı. Bu bulgular kombine kullanımda CFT'nin terapötik etkisinde artışa yol açabilir. Çalışmada sağlıklı koyunlarda CFT'nin, farmakokinetik parametrelerinin değişebileceği gözlemlendiği için, aynı araştırmanın enfekte koyunlarda çalışılması rasyonel ilaç kullanımına katkı sağlayacaktır.

Sağlıklı koyunlarda FM ile eş zamanlı CFT HCl uygulaması, FM'nin merkezi kompartman dağılım hacmini artırarak, dağılım yarılanma ömrünü uzattı. Kombine

kullanım sağlıklı koyunlarda fluniksinin farmakokinetiğini değiştirdiği için, ileriki çalışmaların enfekte koyunlar üzerinde yapılarak fluniksinin farmakokinetiğinin değerlendirilmesi rasyonel ilaç kullanımına katkı sağlayacaktır.

Çalışmada CFT'nin tek başına İV ve FM ile eş zamanlı kullanımı arasında iki aylık zaman dilimi vardı. Çalışma dizaynında İV CFT ve kombine uygulama arasındaki uzun süre, hayvanlarda meydana gelen fizyolojik değeriklikler nedeniyle, iki uygulama arasında gözlenen farmakokinetik farklılığın bir sebebi olabilir. Bu tarz farklılıkları engellemek için ileride yapılacak çalışmalarda çapraz farmakokinetik dizayn tercih edilebilir. Ayrıca çalışmada metodolojik olarak LOQ değerinin yüksek olması son verilerin değerlendirilmesine olanak veremediği için, ileride yapılacak araştırmalarda daha hassas, duyarlılığı yüksek bir metodla çalışılması önerilmektedir.

CFT 2,2 mg/kg dozda tek başına İV ($\geq \%77$), İM ($\geq \%68$), SC ($\geq \%68$) ve FM ile eş zamanlı ($\geq \%79$) kullanıldığında, duyarlı patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde $\%T > MİK$ değerini $\%50$ - $\%70$ 'in üzerinde tutmak için, 48 saat doz intervalleriyle uygulanabilir. Elde edilen verilere göre CFT, bu etkiyi sağlamak için duyarlı patojenlere karşı her üç uygulama yolu ile kullanılabilir. MİK değer $\leq 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ olan bakteriler için, 2,2 mg/kg dozda 24 saat doz intervalleriyle kullanılan CFT; İM ($\%36$) ve SC ($\%45$) uygulamalarda, terapötik hedefin üzerinde plazma konsantrasyonu sağlayamadı fakat tek başına İV ($\%62$) ve FM ile eş zamanlı İV ($\%66$) kullanımda $\%T > MİK$ değerini $\%50$ - $\%70$ arasında sağlayarak, terapötik hedefin üzerinde plazma konsantrasyonu sağlayabildi. Mevcut alışmada FK/FD hesaplamalarda literatür bilgileri kullanıldı. İleride yapılacak çalışmalarda koyunlardan izole edilen bakteriler ile değerlendirme yapılması hatta mümkünse hasta hayvanlar üzerinden bu verilerin elde edilip değerlendirilmesi daha çok katkı sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Abo-El-Sooud, K.A., Al-Anati, L. (2011). Pharmacokinetic study of flunixin and it's interaction with enrofloxacin after intramuscular administration in calves. *Vet World*, 4(10): 449-454.
- Akkan, T., Kaya, A., Dinçer, S. (2011). Hastane atık suları ile kontamine edilen deniz suyundan izole edilen gram negatif bakterilerin sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı direnç düzeyleri, *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 41(1): 18-21.
- Alkan, H., Erdem, H. (2018). İneklerde nonsteroid antiinflatuar ilaçların reproduktif amaçlı kullanımı Hasan. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(1): 112-120.
- Allabban, M., Erdem, H. (2020). Aşım sezonunda östrüsleri senkronize edilen İvesi ırkı koyunlarda aşım sonrası flunixin meglumin uygulamasının dölverimi üzerine etkisi. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 36(1): 22-27.
- Alraddadi, E. A., Augustine, S., Robinson, D. H., Vennerstrom, J. L., Wagner, J. C., Miller, D. W. (2019). Oral bioavailability of creatine supplements: Insights into mechanism and implications for improved absorption. *Nutrition and Enhanced Sports Performance*, 595–604.
- Altaf, M., Ijaz, M., Ghaffar, A., Rehman, A., Avais, M. (2019). Antibiotic susceptibility profile and synergistic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antibacterial activity of resistant antibiotics (Oxytetracycline and Gentamicin) against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microb Pathog*, <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103755>.
- Altan, F. (2013). Seftiofurun Yeni Doğan Buzağılardaki Dozaj Rejimi Üzerine DeneySEL Şok ve Kombine Tedavi Uygulamalarının Etkilerinin Belirlenmesi. Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 92s., Konya.
- Altan, F., Corum, O., Corum, D.D., Atik, O., Uney, K. (2018). Pharmacokinetics and bioavailability of marbofloxacin in lambs following administration of intravenous, intramuscular and subcutaneous. *Small Rumin Res*, 5-10.
- Altan, F., Corum, O., Yıldız, R., Faki, H.E., Ider, M., Ok, M., Uney, K. (2020). Intravenous pharmacokinetics of moxifloxacin following simultaneous administration with

- flunixin meglumine or diclofenac in sheep. *J Vet Pharmacol Ther*, DOI: 10.1111/jvp.12841.
- Altan, F., Uney, K., Er, A., Cetin, G., Dik, B., Yazar, E. (2017). Pharmacokinetics of ceftiofur in healthy and lipopolysaccharide-induced endotoxemic newborn calves treated with single and combined therapy. *J Vet Med Sci*, 79(7): 1245-1252.
- Altuntaş, E. (2020). Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar ve Endodontide Kullanımı. İstanbul Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Bitirme Tezi, 50s., İstanbul.
- Ambrose, P.G., Bhavnani, S.M., Rubino, C.M., Louie, A., Gumbo, T., Forrest, A., Drusano, G.L. (2007). Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: It's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis*, 44(1):79–86.
- Amiridis, G.S., Leontides, L., Tassos, E., Kostoulas, P., Fthenakis, G.C. (2001). Flunixin meglumine accelerates uterine involution and shortens the calving-to-first-oestrus interval in cows with puerperal metritis, *J Vet Pharmacol Ther*, 24(5): 365-367.
- Anderson, K.L., Hunt, E., Davis, B.J. (1991). The influence of anti-inflammatory therapy on bacterial clearance following intramammary *Escherichia coli* challenge in goats. *Vet Res Commun*, 15: 147-161.
- Anderson, K.L., Smith, A.R., Shanks, R.D., Davis, L.E., Gustafsson, B.K. (1986). Efficacy of flunixin meglumine for the treatment of endotoxin-induced bovine mastitis. *Am J Vet Res*, 47(6): 1366–1372.
- Andes, D. (2001). Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr Opin Infect Dis*, 14(2): 165-72.
- Andes, D. and Craig, W.A. (2006). Pharmacodynamics of a new cephalosporin, PPI-0903 (TAK-599), active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in murine thigh and lung infection models: Identification of an in vivo pharmacokinetic-pharmacodynamic target. *Antimicrob Agents Chemother*, 50(4): 1376-1383.
- Atasever, M. (2019). Post-Breeding Endometritise Duyarlı Kısırakların İntrauterin Antibiyotik Uygulamaları ile Tedavisi. Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 65s., Şanlıurfa.
- Aydın, S.A. (2007). Flunixin Megluminin Genotoksitesinin *İn Vitro* ve *İn Vivo* Mikronükleus Testleriyle Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 115 s., İstanbul.
- Babic, M., Hujer, A.M., Bonomo, R.A. (2006). What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. *Drug Resistance Updates*, 9(3): 142-56.
- Baert, K. and De Backer, P. (2002). Disposition of sodium salicylate, flunixin and meloxicam after intravenous administration in broiler chickens. *J Vet Pharmacol Ther*, 25: 449-453.
- Barnett, S.C., Sischo, W.M., Moore, D.A. and Reynolds, J.P. (2003). Evaluation of flunixin meglumine as an adjunct treatment for diarrhea in dairy calves. *J Am Vet Med Assoc*, 223(9): 1329-1333.
- Barreto, E.F., Webb, A.J., Pais, G.M., Rule, A.D., Jannetto, P.J., Scheetz, M.H. (2021). Setting the beta-lactam therapeutic range for critically ill patients: Is there a floor or even a ceiling? *Crit Care Explor*, 3(6):1-12.
- Bayraç, C., Camızcı, G. (2020). HPLC metodu ile patulin tayininde tek laboratuvar metot validasyon çalışması. *Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 9(1): 285-296.

- Beconi-Barker, M.G., Davison, K.L., Hornish, .RE., Arnold, T.S., Craigmill, A.L., Gilbertson, T.J., Smith, E.B., Vidmar, T.J., Hoffman, G.A., Gatchell, C.L. (1995a). Ceftiofur sodium absorption, distribution, metabolism, and excretion in sheep following intramuscular injections. *J Agric Food Chem*, 43(6): 1589-1597.
- Beconi-Barker, M.G., Roof, R.D., Millerioux, L., Kausche, F.M., Vidmar, T. H., Smith, E.B., Callahan, J.K., Hubbard, V.L., Smith, G.A. and Gilbertson, T.J. (1995b). Determination of ceftiofur and its desfuroylceftiofur-related metabolites in swine tissues by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl*, 673: 231-244.
- Benson, K.G., Tell, L.A., Young, L.A., Wetzlich, S., Craigmill, A. (2003). Pharmacokinetics of ceftiofur sodium after intramuscular or subcutaneous administration in green iguanas (*Iguana iguana*). *Am J Vet Res*, 64(10): 1278-1282.
- Berge, A.C., Sischo, W.M., Craigmill, A.L. (2006). Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory tract pathogens from sheep and goats. *J Am Vet Med Assoc*, 229(8):1279-1281.
- Boucher, B.A., Wood, G.C., Swanson, J.M. (2006). Pharmacokinetic changes in critical illness. *Critical care clinics*, 22: 255-271.
- Boven, I.M., Redpath, A., Dugdale, A., Burford, J.H., Lloyd, D., Watson, T., Hallowell, G.D. (2019). BEVA primary care clinical guidelines: Analgesia. *Equine Vet J*, DOI: 10.1111/evj.13198.
- Bozkurt, M., Uçar, D. (2013). Gebelikte romatoid artrit tedavisi: derleme. *Konuralp Tıp Dergisi*, 5(2): 62-69.
- Brideau, C., Staden C.V., Chan, C.C. (2001). In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs and cats. *Am J Vet Res*, 62(11): 1755-1760.
- Brooks, P.M., Day, R.O. (1991). Nonsteroidal antiinflammatory drugs--differences and similarities. *N Engl J Med*, 324(24): 1716–1725.
- Brown, S.A., Chester, S.T., Robb, E.J. (1996). Effect of age on the pharmacokinetics of single dose ceftiofur sodium administered intramuscularly or intravenously to cattle. *J Vet Pharmacol Ther*, 19: 32-38.
- Brown, S.A., Chester, S.T., Speedy, A.K., Hubbard, V.L., Callahan, J.K., Hamlow, P.J., Hibbard, B., Robb, E.J. (2000). Comparison of plasma pharmacokinetics and bioequivalence of ceftiofur sodium in cattle after a single intra-muscular or subcutaneous injection. *J Vet Pharmacol Ther*, 23: 273-280.
- Brown, S.A., Hanson, B.J., Mignot, A., Millerioux, L., Hamlow, P.J., Hubbard, V.L., Callahan, J.K., Kaushe, F.M. (1999). Comparison of plasma pharmacokinetics and bioavailability of ceftiofur sodium and ceftiofur hydrochloride in pigs after a single intramuscular injection. *J Vet Pharmacol Ther*, 22: 35-40.
- Brown, S.A., Jaglan, P.S. and Banting, A. (1991). Ceftiofur sodium: Disposition, protein-binding, metabolism and residue depletion profile in various species. *Acta Vet Scand Suppl*, 87: 97-99.
- Bryant, C.E., Farnfield, B.A., Janicke, H.J. (2003). Evaluation of the ability of carprofen and flunixin meglumine to inhibit activation of nuclear factor kappa B. *Am J Vet Res*, 64(2): 211-215.
- Bush, K., Bradford, P.A. (2016). Beta lactams and beta lactam inhibitors: An overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6: a025247.

- Bush, K., Jacoby, G.A. (2010). Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 54: 969-976.
- Buur, J.L., Baynes, R.E., Smith, G. and Riviere, J.E. (2006). Pharmacokinetics of flunixin meglumine in swine after intravenous dosing. *J Vet Pharmacol Ther*, 29: 437-440.
- Canpolat, E. (2015). Araşidonik asit metabolitlerinin oluşum mekanizması ve bazı hastalıklardaki rolü. *Electronic Journal of Vocational Colleges*, 5(6): 20-29.
- Cetin, G., Corum, D.D., Corum, O., Atik, O., Coskun, D., Uney, K. (2021a). Effect of ketoprofen and tolafenamic acid on intravenous pharmacokinetics of ceftriaxone in sheep. *J Vet Pharmacol Ther*, 00: 1-7.
- Cetin, G., Corum, O., Corum, D.D., Atik, O., Turk, E., Tekeli, I.O., Uney, K. (2021b). Pharmacokinetics of furosemide in goats following intravenous, intramuscular, and subcutaneous administrations. *J Vet Pharmacol Ther*, DOI: 10.1111/jvp.13009.
- Champawat, M., Sankhala, L.N., Sharma, P., Gaur, A., Hemvati. (2018). Effect of flunixin co-administration on pharmacokinetics of cefquinome following intramuscular administration in goats. *The Pharma Innovation Journal*, 7(5): 480-485.
- Cheng, Z., McKeller, Q., Nolan, A. (1998). Pharmacokinetic studies of flunixin meglumine and phenylbutazone in plasma, exudate and transudate in sheep. *J Vet Pharmacol Ther*, 21: 315-321.
- Chow, S.-C. (2014). Bioavailability and bioequivalence in drug development. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Computational Statistics*, 6(4): 304–312.
- Chung, E.L.T., Abdullah, F.F.J., Abba, Y., Tijjani, A., Sadiq, M.A., Mohammed, K., Osman, A.Y., Adamu, L., Lila, M.A.M., Haron, A.W. (2015). Clinical management of pneumonic pasteurellosis in boer kids: A Case Report. *International Journal of Livestock Research*, 5(4): 100-104.
- Cid, D., Fernández-Garayzábal, J.F., Pinto, C., Domínguez, L., Vela, A.I. (2019). Antimicrobial susceptibility of *pasteurella multocida* isolated from sheep and pigs in spain-short communication. *Acta Vet Hung*, 67(4): 489-498.
- CloECKaert, A., Praud, K., Doublet, B., Bertini, A., Carattoli, A., Butaye, P., Imberechts, H., Bertrand, S., Collard, J.M., Arlet, G., Weill, F.X. (2007). Dissemination of an extended-spectrum beta-lactamase *bla*TEM52 gene-carrying IncI1 plasmid in various *Salmonella enterica* serovars isolated from poultry and humans in Belgium and France between 2001 and 2005. *Antimicrob Agents Chemother*, 51(5):1872-1875.
- CLSI (2020). Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals. CLSI Supplement VET01S, 5th ed., Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2020.
- Colwell, P.E., Jamali, F., Dryden, W., Friesen, E., Koven, S., Mohamed, I., Osmond, B., Severini, A.S., Sheldon, L., Sheldon, R., Tam, Y., Tsuyuki, R., Zhanel, G. (1998). Bioequivalence and interchangeability of narrow therapeutic range drugs. Canadian society for pharmaceutical sciences discussio, *J Pharm Pharm Sci*, 1(1): 2-7.
- Constable, P.D. (2009). Treatment of calf diarrhea: antimicrobial and ancillary treatments. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 25(1): 101-120.
- Cook, V.L., Blikslager, A.T. (2014). The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in critically ill horses. *J Vet Emerg Crit Care*, DOI: 10.1111/vec.12271.

- Corum, O., Corum, D.D., Atik, O., Faki, H.E., Altan, F., Uney, K. (2018). Pharmacokinetics and bioavailability of danofloxacin in chukar partridge (*Alectoris chukar*) following intravenous, intramuscular, subcutaneous, and oral administrations. *J Vet Pharmacol Ther*, DOI: 10.1111/jvp.12737.
- Coşkun, D., Yazar, E. (2020). Gangrenöz mastitis ve tedavisi: Mini derleme. International Conference on Applied Sciences / 21-22 July 2020 / Almaty, Kazakhstan.
- Cottagnoud, P. (2002). Cellular and molecular aspect of drug of the future: Meropenem. *Cellular and Molecular Life Science*, 59(11): 1928-1933.
- Courtin, F., Craigmill, A.L., Wetzlich, S.E., Gustafson, C.R., Arndt T.S. (1997). Pharmacokinetics of ceftiofur and metabolites after single intravenous and intramuscular administration and multiple intramuscular administrations of ceftiofur sodium to dairy goats. *J Vet Pharmacol Ther*, 20: 368-373.
- Craig, W.A. (2001). Does the dose matter? *Clin Infect Dis*, 33(Suppl 3): 233-237.
- Craig, W.A. (2003). Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am*, 17(3): 479-501.
- Craigmill, A.L., Brown, S.A., Wetzlich, S.E., Gustafson, C.R., Arndt, T.S. (1997). Pharmacokinetics of ceftiofur and metabolites after single intravenous and intramuscular administration and multiple intramuscular administrations of ceftiofur sodium to sheep. *J Vet Pharmacol Ther*, 20: 139-144.
- Credille, B.C., Giguere, S., Berghaus, L.J., Burton, A.J., Sturgill, T.L., Grover, G.S., Donecker, J.M. & Brown, S.A. (2011). Plasma and pulmonary disposition of ceftiofur and its metabolites after intramuscular administration of ceftiofur crystalline free acid in weanling foals. *J Vet Pharmacol Ther*, 35: 259-264.
- Cui, C., Zhang, X., Wang, Y., Lu, S., Lu, H., Hui, Q., Ahmad, W., Cai, Y., Liu, L., Shi, F., Liu, Y., Zhao, K., Zhai, F., Xiang, Y., Hu, P. (2018). Acute and chronic toxicity assessment of benzylpenicillin G residue in heat-treated animal food products. *Chemosphere*, 202:757-767.
- Cullen, W.R. (2014). Chemical mechanism of arsenic biomethylation. *Chem Res Toxicol*, 27(4): 457-461.
- Curry, S.L., Cogar S.M., Cook J.L. (2005). Nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review. *J Am Anim Hosp Assoc*, 41(5): 298-309.
- Çalangu, S. (2010). Parenteral Sefalosporinler (1986-2010). *Ankem Dergisi*, 24(Ek2): 14-18.
- Çalışkan, M. (2017). Daptomisin Kullanan Hastaların Dosyalarının İncelenerek Beraberinde Kullandığı İlaçlarla Etkileşiminin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 97s, İstanbul.
- Çelik, G., Birdane, Y.O. (2015). Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik. *Kocatepe Veterinary Journal*, 8(1): 85-94.
- Çiftçi, A., Aksoy, A. (2015). Antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizması. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Pharmacology and Toxicology-Special Topics*, 1(2): 1-10.
- Çölçimen, N. (2020). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kadın üreme sistemine etkileri: derleme. *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 17(1): 305-308.

- Danek, J. (2006). Effects of flunixin meglumine on selected clinicopathologic variables and serum testosterone concentration in stallions after endotoxin administration. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 53: 357-363.
- Day, D.N., Sparks, J.W., Karriker, L.A., Stalder, K.J., Wulf, L.W., Zhang, J., Kinyon, J.M., Stock, M.L., Gehring, R., Wang, C., Ellingson, J., Coetzee, J.F. (2015). Impact of an experimental PRRSV and *Streptococcus suis* coinfection on the pharmacokinetics of ceftiofur hydrochloride after intramuscular injection in pigs. *J Vet Pharmacol Ther*, doi: 10.1111/jvp.12209
- De Baere, S., Pille, F., Croubels, S., Ceelen, L., De Backer, P. (2004). High-performance liquid chromatographic-UV detection analysis of ceftiofur and its active metabolite desfuroylceftiofur in horse plasma and synovial fluid after regional intravenous perfusion and systemic intravenous injection of ceftiofur sodium. *Anal Chim Acta*, 512(1): 75-84.
- Deleforge, J., Thomas, E., Davot, J.L., Boisrame, B. (1994). A field evaluation of the efficacy of tolafenamic acid and oxytetracycline in the treatment of bovine respiratory disease. *J Vet Pharmacol Ther*, 17(1): 43-47.
- Deniz, G. (1997). Tedavi altındaki hipertansif hastalarda nonsteroidal antiinflatuar ilaçların antihipertansif ilaçlarla etkileşimleri. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 26(2): 109-122.
- De Paepe, P., Belpaire, F.M., Buylaert, W.A. (2002). Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clinical pharmacokinetics*, 41(14): 1135-1151.
- De Rosa, M., Verdino, A., Soriente, A., Marabotti, A. (2021). The Odd Couple(s): An Overview of Beta-Lactam Antibiotics Bearing More Than One Pharmacophoric Group. *Int J Mol Sci*, 22(2): 617. DOI: 10.3390/ijms22020617.
- Donalisio, C., Barbero, R., Cuniberti, B., Vercelli, C., Re, G. (2012). Effects of flunixin meglumine and ketoprofen on mediator production in ex vivo and in vitro models of inflammation in healthy dairy cows. *J Vet Pharmacol Ther*, 36(2): 130-139.
- Doré, E., Angelos, J.A., Rowe, J.D., Carlson, J.L., Wetzlich, S.E., Kieu, H.T., Tell, L.A. (2011). Pharmacokinetics of ceftiofur crystalline free acid after single subcutaneous administration in lactating and non lactating domestic goats (*Capra aegagrus hircus*). *J Vet Pharmacol Ther*, 34(1): 25-30.
- Dortunç, B. (2007). Biyoyararlanım tedavide neden önemlidir. *Ankem Dergisi*, 21(3): 197-201.
- Drew, M.L., Johnson, L., Pugh, D., Navarre, C.B., Taylor, I.T., Craigmill, A.L. (2004). Pharmacokinetics of ceftiofur in lambs and alpacas. *J Vet Pharmacol Ther*, 27: 13-20.
- Drillich, M., Pfutzner, A., Sabin, H.J., Sabin, M. and Heuwieser, W. (2003). Comparison of two protocols for the treatment of retained fetal membranes in dairy cattle. *Theriogenology*, 59(3-4): 951-960.
- Drusano GL. (1998). Infection in the intensive care unit: β -lactamase-mediated resistance among Enterobacteriaceae and optimal antimicrobial dosing. *Clin Infect Dis*, 27(Suppl 1): 111-116.
- Drusano, G.L. (2007). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin Infect Dis*, 45(Suppl 1): 89-95.
- Duan, J.Z. (2010). Drug-drug interaction pattern recognition. *Drugs in R&D*, 10(1): 9-24.

- El Hanbally, S., El Gendy, H., El Hewaity, M. (2020). Pharmacokinetics of cefquinome in goats after intramuscular administration alone and with meloxicam. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 9(4):518-522.
- El-Banna, H.A. (1999). Pharmacokinetic interactions between flunixin and sulphadimidine in horses. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 106(9): 400-403.
- El-Gendy, A.A.M., Tohamy, M.A., Ismail, M. (2007). Comparative pharmacokinetic and renal clearance study of ceftiofur in cross breed Friesian and Buffalo calves. *Beni-Suef Veterinary Medical Journal*, 17(1): 69-77.
- El-Hewaity, M. (2014). Influence of flunixin on the disposition kinetic of cefepime in goats. *Adv Pharmacol Sci*, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/471517>.
- El-Hewaity, M. (2021). Pharmacokinetics of ceftiofur sodium after intravenous and subcutaneous administration in pre-weaned calves. *Egyptian Veterinary Medical Society of Parasitology Journal*, 17: 71-83.
- Elmas, M., Yazar, E., Uney, K., Karabacak, A. (2006). Pharmacokinetics of flunixin after intravenous administration in healthy and endotoxaemic rabbits. *Vet Res Commun*, 30(1): 73-81.
- El-Sayed, M.G.A., Farag, E.A.H., Elzoghby, S.F. (2018). Pharmacokinetics and tissue residues of ceftiofur in normal and *Aeromonas Hydrophilia* infected catfish (*Clarias lazera*). *BVMJ*, 34(3): 318-329.
- El-Shaboury, S.R., Saleh, G.A., Mohamed, F.A., Rageh, A.H. (2007). Analysis of cephalosporin antibiotics. *J Pharm Biomed Anal*, 45(1): 1-19.
- El-Taweel, M.T., Attia, T.A., El-Hewaity, M., El-Gendy, H. (2019). Pharmacokinetic Studies Of Ceftiofur (Ceftiprima In Calves). *Journal of Current Veterinary Research*, 2: 95-104.
- EMA (1999). Committee for Veterinary Medicinal Products. Flunixin Summary Report (1). London, August 1999, EMA/MRL661/99/-FINAL.
- EMA (2000). Committee for Veterinary Medicinal Products. Flunixin (Extension to horses) Summary Report (2). London, June 2000, EMA/MRL/744/00/-FINAL.
- EMA (2006). Committee for Medicinal Products for Veterinary Use Ceftiofur (Extension to ovine and extrapolation to all mammalian species) Summary Report (4). London, March 2006, EMA/CVMP/80785/2006/-FINAL.
- EMA (2009). Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP). EPAR summary for the public Naxel Ceftiofur, Scientific Discussion. London, October 2009, EMA/V/C/000079.
- EMA (2010a). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence. London, 20.01.2010, CPMP/EWP/QWP/1401/98Rev.1/Corr **. .
- EMA (2010b). Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP). Guideline on statistical principles for clinical trials for veterinary medicinal products (pharmaceuticals). London, 16.01.2012, EMA/CVMP/EWP/81976/2010.
- EMA (2011). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Bioanalytical Method Validation. London, 21.07.2011, EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2**
- Ennis, D.M., Cobbs, C.G. (1995). The newer cephalosporins: Aztreonam and imipenem. *Infect Dis Clin North Am*, 9(3): 687-713.

- Er, İ. (2019). Ovaryohistektomi Yapılan Kedilerde Preemptif Butorfanol ve Karprofen Uygulamalarının Kortizol, C- Reaktif Protein ve Yaşamsal Veriler Üzerine Etkileri. Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 69s., Aydın.
- Erdinç, F.Ş. (2013). Sefalotinden, seftobiprole, seftaroline. *Ankem Dergi*, 27(Ek 2): 124-126.
- Erdoğan, H.M., Güneş, V., Gökçe, H.I., Uzun, M., Çitil, M., Yüksek, N. (2003). Effects of prolonged intravenous of flunixin meglumine in healthy dogs. *Acta Vet Brno*, 72: 71-78.
- Esen, Ş. (2001). Sefalosporinler. *Turkish Journal of Infection*, 15: 179-182.
- Etebu, E., Ariekpar, I. (2016). Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *Int J Appl Microbiol Biotechnol Res*, 4: 90-101.
- FDA (2002b). Bioavailability and Bioequivalence Requirement; Abbreviated Applications; Final Rule. Center for Drug Evaluation and Research. 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857, 19.12.2002, 98N-0778.
- FDA (2018). Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). 10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor Silver Spring, MD 20993-0002, 24.05.2018.
- Fecteau, G., Smith, B.P., George, L.W. (2009). Septicemia and meningitis in the newborn calf. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 25(1): 195-208.
- Fernández-Varón, E., Cárceles-García, C., Serrano-Rodríguez, J.M., Cárceles-Rodríguez, C.M. (2016). Pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and PK-PD integration of ceftiofur after a single intravenous, subcutaneous and subcutaneous-LA administration in lactating goats. *BMC Vet Res*, 12(1):232.
- Filazi, A., Dikmen, B.Y., Kuzukıran, Ö. (2015). Kanatlılarda antibiyotik direnci. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol Special Topics*, 1(2): 42-51.
- Friton, G.M., Cajal, C., Ramirez Romero, R. and Kleemann, R. (2004). Clinical efficacy of meloxicam (Metacam) and flunixin (Finadyne) as adjuncts to antibacterial treatment of respiratory disease in fattening cattle. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 117: 304-309.
- Fthenakis, G.C. (2000). Field evaluation of flunixin meglumine in the supportive treatment of ovine mastitis. *J Vet Pharmacol Ther*, 28: 405-407.
- Galbraith, E.A., 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. *Res Vet Sci*, 61: 78-81.
- Giguère, S. (eds.), Prescott, J.F., Dowling, P.M. (2013). Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 5th ed., Wiley&Sons, Inc., ABD.
- Giuriatti, J., Stefani, L.M., Brisola, M.C., Crescencio, R.B., Bitner, D.S., Faria, G.A. (2017). *Salmonella* Heidelberg: Genetic profile of its antimicrobial resistance related to extended spectrum β -lactamases (ESBLs). *Microb Pathog*, 109: 195-199.
- Gogoi, M., Roy, D.C., Gogoi, R. (2019). Pharmacokinetics of ceftiofur in local goat of Assam following single intravenous administration. *The Pharma Innovation*, 8(6): 867-870.
- Golden, B.D., Abramson, S.B. (1999). Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Rheum Dis Clin North Am*, 25(2): 359-378.

- Gorden, P.J., Kleinhenz, M.D., Wulf, L.W., Rajewski, S.J., Wang, C., Gehring, R., Coetzee, J.F. (2017). Comparative plasma and interstitial fluid pharmacokinetics of flunixin meglumine and ceftiofur hydrochloride following individual and co-administration in dairy cows. *J Vet Pharmacol Ther*, 41(1):76-82.
- Goudah, A. (2007). Pharmacokinetics of ceftiofur after single intravenous and intramuscular administration in camels (*Camelus dromedarius*). *J Vet Pharmacol Ther*, 30: 371-374.
- Gökçimen, A., Malas, M.A. (2003). Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların gebelikteki toksisite ile ilgili literatürlerin gözden geçirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 10(3): 50-52.
- Göktürk, H.S. (2017). Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar, Endikasyon, Kontrendikasyon, Endikasyonsuz Kullanım, Komplikasyonları Önlemek İçin Ne Yapmalı? *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 21(1): 31-37.
- Grady, S.E., Lescun, T.B., Moore, G.E., Cooper, B.R., Davern, A.J., Brunner, T.J., Taylor, S.D. (2020). Ketorolac Is Not More Effective Than Flunixin Meglumine or Phenylbutazone in Reducing Foot Pain in Horses. *J Equine Vet Sci*, 94: 1-6.
- Graves, M.T., Schneider, L., Cox, S., Caldwell, M., Krawczel, P., Lee, A. and Lear, A. (2020). Evaluation of the pharmacokinetics and efficacy of transdermal flunixin for pain mitigation following castration in goats. *Transl Anim Sci*, 4: 1-11.
- Gülay, Z. (2003). Hücre duvar sentezini etkileyen antibakteriyeller. *Ankem Dergi*, 17(3): 192-204.
- Gümüþbaþ, A.H. (2017). Farklı Seftiofur Preparatlarının Sığırlarda Biyoeþdeğerlik Yönünden İncelenmesi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 122s., İstanbul.
- Gümüþtaş, T., Küçük, N., Melli, M. (2018). Antibiyotik tedavisinde farmakokinetik/farmakodinamik yaklaşımın önemi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 71(1):23-29.
- Gür, D. (2010). Antibiyotikler ve in-vitro parametreler. *Ankem Dergisi*, 24(Ek 2): 155-158.
- Hall, T.L., Tell, L.A., Wetzlich, S.E., McCormick, J.D., Fowler, L.W. and Pusterla, N. (2010). Pharmacokinetics of ceftiofur sodium and ceftiofur crystalline free acid in neonatal foals. *J Vet Pharmacol Ther*, 34: 403-409.
- Harirforoosh, S., Jamali, F. (2009). Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*, 8: 669-681.
- Hassan, F., Altaf, S., Ijaz, M., Mohy-ud-din, M.T. (2016). A review on ceftiofur sodium. *International Journal of Advanced Scientific Research and Management*, 1(8): 22-26.
- Hibbard, B., Robb, E.J., Chester Jr., S.T., Dame, K.J., Boucher, J.F., Alaniz, G.R. (2002). Dose determination and confirmation of a long-acting formulation of ceftiofur (ceftiofur crystalline free acid) administered subcutaneously for the treatment of bovine respiratory disease. *J Vet Pharmacol Ther*, 25(3): 175-180.
- Higgins, A.J., Lees, P., Sharma, S.C., Taylor, J.B. (1987). Measurement of flunixin in equine inflammatory exudate and Ppasma by high performance liquid chromatography. *Equine Vet J*, 9(4): 303-306.

- Hodgson, J.C., Moon, G.M., Quirie, M., Donachie, W. (2003). Association of LPS chemotype of *Mannheimia* (Pasteurella) *haemolytica* A1 with disease virulence in a model of ovine pneumonic pasteurellosis. *J Endotoxin Res*, 9(1):25–32.
- Hope, K.L., Tell, L.A., Byrne, B.A., Murray, S., Wetzlich, S.E., Ware, L.H., Lynch, W., Padilla, L.R., Boedeker, N.C. (2012). Pharmacokinetics of a single intramuscular injection of ceftiofur crystalline-free acid in American black ducks (*Anas rubripes*). *Am J Vet Res*, 73(5): 620- 627.
- Hornish, R.E., Kotarski, S.F. (2002). Cephalosporins in veterinary medicine-ceftiofur use in food animals. *Curr Top Med Chem*, 2(7): 717-731.
- Huntjens, D.R.H., Danhof, M., Della Pasqua, O.E. (2005). Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations and biomarkers in the development of COX-2 inhibitors. *Rheumatology*, 44: 846-859.
- İbrahimli, U. (2019). Çoklu Antimikrobiyal Dirençli *Escherichia coli*'de Genişlemiş Spektrumlu B-Laktamaz Direncinin Karakterizasyonu. Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 76s, Bursa.
- İnt. Kyn. 3, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Flunixin-meglumine>, 23.10.2021
- İnt. Kyn. 1, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24848237>, 02.03.2020
- İnt. Kyn. 2, https://www.zoetisus.com/products/dairy/excede-dairy/docs/pdf/exd-00054_excede-excenel_body_weight_dosing_technical_bulletin.pdf, 28.11.2021
- Jacobs, M.R. (2007). Combating resistance: application of the emerging science of pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Int J Antimicrob Agents*, 30: 122-126.
- Jacobson, G.A., Martinod, S., Cunningham, C.P. (2006). Determination of ceftiofur in bovine plasma by HPLC-DAD. *J Pharm Biomed Anal*, 40(5): 1249-1252.
- Jaglan, P.S., Cox, B.L., Arnold, T.S., Kubicek, M.F., Stuart, D.J., Gilbertson, T.J. (1990). Liquid Chromatographic Determination of Desfuroylceftiofur Metabolite of Ceftiofur as Residue in Cattle Plasma. *J Assoc Off Anal Chem*, 73(1): 26-30.
- Jaglan, P.S., Roof, R.D., Yein, F.S., Arnold, T.S., Brown, S.A. & Gilbertson, T.J. (1994). Concentration of ceftiofur metabolites in the plasma and lungs of horses following intramuscular treatment. *J Vet Pharmacol Ther*, 17: 24-30.
- Jaglan, P.S., Yein, F.S., Hornish, R.E. (1992). Depletion of intramuscularly injected ceftiofur from the milk of dairy cattle. *J Dairy Sci*, 75: 1870–1876.
- Jesse, F.F.A., Mubin, H.N.A., Hambali, I.U., Lila, M.A.M., Chung, E.L.T., Abba, Y., Bitrus, A.A., Peter, I.D., Norsidin, M.J. (2019). Review on Clinical Management Involving Respiratory Diseases in Ruminants. *Adv Anim Vet Sci*, 7(4): 321-325.
- Jimoh, A.O., Bello, S.O., Etuk, E.U., Adeleye, S.A., Igbokwe, V.U. (2011). Comparative pharmacokinetics of intramuscular ceftriaxson co-administered with acetaminophen in healthy and infected sokoto red goats. *Int J Pharmacol*, 7(5): 623-628.
- Jones, M., Miesner, M., Grondin, T. (2009). Outbreak of *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus* polyserositis in an alpaca herd. *J Vet Intern Med*, 23: 220-223.
- Kamiloğlu, A., Baran, V., Kılıç, E., Özaydın, İ. (2002). Sığırlarda akut interdigital flegmon sağaltımında seftiofur sodyumun lokal ve sistemik kullanımı. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 8(1-2): 13-18.
- Karademir, Ü. (2009). Köpeklere Tepoksalin, Meloksikam ve Karprofen'in Ağız Yolu ile Uygulanmasını Takiben Karşılaştırmalı Farmakokinetikleri. Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 92s, Aydın.

- Karademir, Ü., Boyacıoğlu, M. (2014). Nonsteroidal Antiinflatuvar İlaçların Kedi ve Köpeklerde Etkili ve Güvenli Kullanımı. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 11(2): 137-143.
- Karaşahin, T., Alkan, H., Satılmış, F., Dursun, Ş., Erdem, H. (2021). Effect of flunixin meglumine treatment during and after embryo transfer on the pregnancy rate in cattle. *Reproduction in Domestic Animals*, DOI: 10.1111/rda.14019.
- Karol, A.M. (2000). Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: indications and contraindications for pain management in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 30(4): 783-804.
- Kaya, C. (2006). Nonsteroidal Anti-inflatuvar İlaçların Yan Etkileri Üzerine Proton Pompa İnhibitörleri ve H₂ Reseptör Blokörlerinin Etkisinin Değerlendirilmesi. Selçuk Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 73 s, Konya.
- Kaya, S. (ed.), Pirinçci, İ., Traş, B., Bilgili, A., Akar, F. (2006). Veteriner Farmakoloji. 2. Cilt, 4. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara.
- Kayaalp, S.O., Melli, M., Akova, M. (2012). Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı, Pelikan Yayınevi, Ankara, s: 157-373.
- Kissell, L.W., Leavens, T.L., Baynes, R.E., Riviere, J.E., Smith, G.W. (2015). Comparison of pharmacokinetics and milk elimination of flunixin in healthy cows and cows with mastitis. *J Am Vet Med Assoc*, 246(1): 118-125.
- Kittrell, H.C., Mochel, J.P., Brown, J.T., Forseth, A.M.K., Hayman, K.P., Rajewski, S.M., Coetzee, J.F., Schneider, B.K., Ratcliffe, B., Skoland, K.J., Karriker, L.A. (2020). Pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, oral and transdermal administration of flunixin meglumine in pre-wean piglets. *Front Vet Sci*, 7(586): 1-13.
- Knysch, H.K., Arthur, R.M., McKemie, D.S., Chapman, N. (2015). Pharmacokinetics and effects on thromboxane B2 production following intravenous administration of flunixin meglumine to exercised thoroughbred horses. *J Vet Pharmacol Ther*, 38: 313-320.
- Königsson, K., Törneke, K., Engeland, I.V., Odensvik, K., Kindahl, H. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of flunixin after intravenous, intramuscular and oral administration to dairy goats. *Acta Vet Scand*, 44: 153-159.
- Kumar, S., Parvathi, A., Hernandez, R.L., Cadle, K.M., Varela, M.F. (2009). Identification of a novel UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) from *Vibrio fischeri* that confers high fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *Arch Microbiol*, 191(5):425-429.
- Kusiluka, L., Kambarage, D. (1996). Diseases of Small Ruminants: A Handbook, Common Diseases of Sheep and Goat in Sub-Saharan Africa. VETAID, Centre for Tropical Veterinary Medicine. Roslin, Midlothian, Scotland. Page: 25–59.
- Kuti, J.L. (2016). Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: a guide for your stewardship program. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(5): 615-624.
- Kuzucu, O. (2005). Köpeklerde Karprofen ve Flunixin'in Postoperatif Analjezik Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 97 s, Ankara.
- Küçükaktaşlar, A.B. (2015). Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Etkin Olan Gram Negatif Bakterilerin Direnç Paternleri. Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 71s, Ankara.

- Landoni, M.F., Less, P. (1995). Comparison of the anti-inflammatory actions of flunixin and ketoprofen in horses applying PK/PD modelling. *Equine Vet J*, 27(4): 247-56.
- Lascelles, B.D.X., Court, M.H., Hardie, E.M., Robertson, S.A. (2007). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Vet Anaesth Analg*, 34: 228-250.
- Lee, C.D., Maxwell, L.K. (2013). Effect of body weight on the pharmacokinetics of flunixin meglumine in miniature horses and quarter horses. *J Vet Pharmacol Ther*, 27: 35-42.
- Lees, P., Landoni, M.F., Giraudel, J., Toutain, P.L. (2004). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J Vet Pharmacol Therap*, 27: 479-490.
- Lees, P. (2018). Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic drugs. In: *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. Eds: Riviera, J. E., Papich, M. G. 10th ed., Wiley Blackwell, US, p:467-500.
- Lekeux, P. (2007). A therapeutic strategy for treatment of the bovine respiratory disease complex: The rationale for the combination of a nonsteroidal anti-inflammatory drug with an antibiotic. *Cattle Pract*, 15: 115-119.
- Lemke, L.T. (eds.), Williams, D.A., Roche, V.F., Zito, S.W. (2008). Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 6th ed., Lippincott Williams & Wilkins, p:1028-1082.
- Levison, M.E., Levison, J.H. (2009). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am*, 23(4): 791-815.
- Liu, S., Guo, D., Guo, Y., Zhou, W. (2010). Preparation and pharmacokinetics of ceftiofur sodium liposomes in cows. *J Vet Pharmacol Ther*, 34: 35-41.
- Lizarraga, I. and Chambers, J. P. (2012). Use of analgesic drugs for pain management in sheep. *New Zealand Veterinary Journal*, 60(2): 87-94.
- Lockwood, P., Johnson, J., Katz, T. (2003). Clinical efficacy of flunixin, carprofen and ketoprofen as adjuncts to the antibacterial treatment of bovine respiratory disease. *Veterinary Record*, 152: 392-394.
- MacAllister, C.G., Morgan, S.J., Borne, A.T., Pollet, R.A. (1993). Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. *J Am Vet Med Assoc*, 202(1): 71-77.
- Macpherson, M.L., Giguère, S., Pozor, M.A., Runcan, E., Vickroy, T.W., Benson, S.A., Troedsson, M.H.T., Hatzel, J.N., Larson, J., vandenBerg, E., Kelleman, A.A., Sanchez, L.C., LeBlanc, M.M. (2017). Pharmacokinetics of ceftiofur sodium in equine pregnancy. *J Vet Pharmacol Ther*, DOI: 10.1111/jvp.12399
- Maçın, Ş. (2021). Koyunlarda Diklofenak'ın Farmakokinetiği ve Sulfonamit-Trimetoprim ile Etkileşimi, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 45s, Elazığ.
- Mahrt, C.R. (1992). Safety of ceftiofur sodium administered intramuscularly in horses. *Am J Vet Res*, 53: 2201-2205.
- Makra, Z., Csereklye, N., Riera, M.M., McMullen, R.J., Veres-Nyeki, K. (2021). Effects of intravenous flunixin meglumine, phenylbutazone, and acupuncture on ocular pain scores in the horse: a pilot study. *J Equine Vet Sci*, 98: 1-7.
- Maraş, Z. (2019). Atlarda iki farklı yolla uygulanan metamizol'ün farmakokinetiğinin belirlenmesi. İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 78s, Malatya.

- Marini, D., Colditz, I.G., Hinch, G., Petherick, J.C., Lee, C. (2017). Self-administration by consumption of flunixin in feed alleviates the pain and inflammation associated with castration and tail docking of lambs. *Appl Anim Behav Sci*, 188: 26-33.
- Mathews, K.A. (2000). Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. Indications and contraindications for pain management in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 30(4): 783-804.
- Mavrogianni, V.S., Alexopoulos, C., Fthenakis, G.C. (2004). Field evaluation of flunixin meglumine in the supportive treatment of caprine mastitis. *J Vet Pharmacol Ther*, 27: 373-375.
- McCarthy, D. (1998). Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastrointestinal toxicity: Definition and epidemiology. *Am J Med*, 105(5A): 3S-9S.
- McKellar, Q.A., Sanchez Bruni, S.F., Jones, D.G. (2004). Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther*, 27(6): 503-514.
- Mederios, A.A. (2000). Cooperative evolution of mechanisms of β -lactam resistance. *Clin Microbiol Infect*, 6(Suppl3):27-33.
- Meegan, J., Collard, W.T., Grover, G.S., Pussini, N., Van Bonn, W.G., Gulland, F.M.D. (2013). Pharmacokinetics of ceftiofur crystallinefree acid (excede sterile suspension®) administered via intramuscular injection in wild california sea lions (*zalophus californianus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 44(3): 714-720.
- Mehndiratta, M.M., Wadhai, S.A., Tyagi, B.K., Gulati, N.S., Sinha, M. (2016). Drug repositioning. *Int J Epilepsy*, 3: 91-4.
- Meira, E.B.S., Wiloch, E.E., Nixon, E., Yeatts, J.L., Sheela, F.F., Smith, G.W., Baynes, R.E. (2021). The pharmacokinetics of transdermal flunixin in lactating dairy goats. *J Dairy Sci*, 105: 549-559.
- Melendez, P., McHale, J., Bartolome, J., Archbald, L.F., Donovan, G.A. (2004). Uterine involution and fertility of holstein cows subsequent to early postpartum PGF 2α treatment for acute puerperal metritis. *J Dairy Sci*, 87(10): 3238-3246.
- Meyer, S., Giguere, S., Rodriguez, R., Zielinski, R.J., Grover, G.S. and Brown, S.A. (2008). Pharmacokinetics of intravenous ceftiofur sodium and concentration in body fluids of foals. *J Vet Pharmacol Ther*, 32: 309-316.
- Miciletta, M., Cuniberti, B., Barbero, R., Re, G. (2013). *In vitro* enantioselective pharmacodynamics of carprofen and flunixin-meglumine in feedlot cattle. *J Vet Pharmacol Ther*, 37(1): 43-52.
- Mitchell, S.M., Ullman, J.L., Tell, A.L., Watts, J.R. (2014). pH and temperature effects on the hydrolysis of three β -lactam antibiotics: Ampicillin, cefalotin and cefoxitin. *Sci Total Environ*, 466-467: 547-555.
- Morris, T., Paine, S.W., Zahra, P., Li, E., Colgan, S., Karamatic, S. (2019). Plasma and urine pharmacokinetics of intravenously administered flunixin in greyhound dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 42: 505-510.
- Moses, V.S., Bertone, A.L. (2002). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 18: 21-37.
- Mouton, J.W., Dudley, M.N., Cars, O., Derendorf, H., Drusano, G.L. (2005). Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother*, 55(5):601-607.

- Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Pfaller, M.A. (2010). Medical Microbiology. Tıbbi Mikrobiyoloji. Çeviri Eds: Us, A.D., Başustaoğlu, Atlas Kitapçılık, Ankara, s: 199-208.
- Nagadurga, D.H. (2020). Bioavailability and bioequivalence studies. *Pharmaceutical Formulation Design-Recent Practices*, DOI:10.5772/intechopen.85145
- Navarre, C.B., Zhang, L., Sunkara, G., Duran, S.H., Kompella, U.B. (1999). Ceftiofur distribution in plasma and joint fluid following regional limb injection in cattle. *J Vet Pharmacol Ther*, 22: 13-19.
- Nemutlu, E., Kır, S. (2009). Üçüncü ve dördüncü kuşaktan seçilmiş sefalosporinlerin insan kaynaklı biyolojik materyallerden HPLC ile tayinleri. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 28(2): 185-207.
- Nie, H., Feng, X., Peng, J., Liang, L., Lu, C., Tiwari, R.V., Tang, S., He, J. (2016). Comparative pharmacokinetics of ceftiofur hydrochloride and ceftiofur sodium after administration to water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Am J Vet Res*, 77(6): 646-652.
- Ogino, T., Arai, T. (2007) Pharmacokinetic interactions of flunixin meglumine and enrofloxacin in ICR mice. *Exp Anim*, 56(2): 79-84.
- Ogino, T., Mizuno, Y., Ogata, T. and Takahashi, Y. (2005). Pharmacokinetic interactions of flunixin meglumine and enrofloxacin in dogs. *Am J Vet Res*, 66: 1209-1213.
- Okker, H., Schmitt, E.J., Vos, P.L.A.M., Scherpenisse, P., Bergwerff, A.A., Jonker, F.H. (2002). Pharmacokinetics of ceftiofur in plasma and uterine secretions and tissues after subcutaneous postpartum administration in lactating dairy cows. *J Vet Pharmacol Ther*, 25: 33-38.
- Olson, S.C., Beconi-Barker, M.G., Smith, E.B., Martin, R.A., Vidmar, T.J., Adams, L.D. (1998). In vitro metabolism of ceftiofur in bovine tissues. *J Vet Pharmacol Ther*, 21: 112-120.
- Omaleki, L., Browning, G.F., Allen, J.L., Barber, S.R. (2011). The role of Mannheimia species in ovine mastitis. *Vet Microbiol*, 153: 67-72.
- Özbudak, H., Ünal, A.Z., Sabuncuoğlu, S. (2016). Gebelikte non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımının değerlendirilmesi. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 20: 64-71.
- Özlü, M.F. (2011). Köpeklerde Fluniksın Meglumin'nin, Böbrek Rezistif İndeks Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 83 s, Kayseri.
- Papich, M.G. (eds.), Riviere, J.E. (2009). Beta-lactam Antibiotics: Penicillins, Cephalosporins and Related Drugs. In: *The Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9th ed., Wiley-Blackwell, Ames, Iowa. Page: 865-893.
- Patel, I.H., Kaplan, S.A. (1984). Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man. *Am J Med*. 77(4C): 17-25.
- Pea, F., Viale, P. (2009). Bench-to-bedside Review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock-does the dose matter? *Crit Care*, 13(3): 214.
- Pehlivanoglu, F. (2019). Gram negatif bakterilerin beta-laktamaz enzim çeşitliliği ve Türkiye'deki hayvan orjinli bakterilerdeki durumu. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 33(2): 113-122.

- Pellegrini-Masini, A., Poppenga, R.H., Sweeney, R.W. (2004). Disposition of flunixin meglumine injectable preparation administered orally to healthy horses. *J Vet Pharmacol Ther*, 27: 183-186.
- Pellicano, R. (2014). Gastrointestinal damage by non-steroidal antiinflammatory drugs: updated clinical considerations. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 60(4): 255-261.
- Plumb, D.C. (2011). Plumb's Veterinary Drug Handbook. 7th ed., PharmaVet Inc., Stockholm, Wisconsin, p: 230-232, 527-542.
- Politis, A.P., Vasileiou, N.G.C., Ioannidi, K.S., Mavrogianni, V.S. (2019). Treatment of bacterial respiratory infections in lambs. *Small Rumin Res*, 176: 70-75.
- Posyniak, A., Zmudski, J., Niedzielska, J., Biernacki, B. (2001). Bioequivalence study of two formulations of enrofloxacin following oral administration in chickens. *Bull Vet Inst Pulawy*, 45: 353-358.
- Pradella G.D., Taschetto, P.M., Duarte, C.A., Azevedo, M.S., Goss, G.C. (2020). Ceftiofur side effect in a mare-case report. *J Equine Vet Sci*, 95: 103295.
- Prescott, J.F. (2000). Beta-lactam antibiotics: cephalosporins and cephamycins. In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Eds: Prescott, J.F., Baggot, J.D., Walker, R.D. 3rd ed., Iowa State University Press, Ames, IA, USA, p: 134-159.
- Ramírez-Romero, R., Brogden, K.A., Gallup, J.M., Sonea, I.M., Ackermann, M.R. (2001) . Mast cell density and substance P-like immunoreactivity during the initiation and progression of lung lesions in ovine *Mannheimia* (Pasteurella) *haemolytica* pneumonia. *Microbial pathogenesis*, 30(6): 325-335.
- Rantala, M., Kaartinen, L., Valimäki, E., Stryman, M., Hiekkaranta, M., Niemi, A., Saari, L., Pyörala, S. (2002). Efficacy and pharmacokinetics of enrofloxacin and flunixin meglumine for treatment of cows with experimentally induced *Escherichia coli* mastitis. *J Vet Pharmacol Ther*, 25: 251-258.
- Reppert, E.J., Kleinhenz, M.D., Montgomery, S.R., Bornheim, H.N., Magnin, G., Sidhu, P.K., Zhang, Y., Joo, H., Coetzee, J.F. (2019a). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and transdermal flunixin meglumine in meat goats. *J Vet Pharmacol Ther*, 42: 309-317.
- Reppert, E.J., Kleinhenz, M.D., Montgomery, S.R., Heiman, J., Sura, A., Bornheim, H.N., Magnin, G., Sidhu, P.K., Zhang, Y., Joo, H., Coetzee, J.F. (2019b). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and transdermal flunixin meglumine in alpacas. *J Vet Pharmacol Ther*, 42: 572-579.
- Resmî Gazete. (1994). Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik. 27.05.1994. Resmî Gazete Sayısı: 21942.
- Resmî Gazete. (2017). Türk Gıda Kodeksi Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği. 07.03.2017. Resmi Gazete Sayısı: 30000.
- Risco, C.A., Hernandez, J. (2003). Comparison of ceftiofur hydrochloride and estradiol cypionate for metritis prevention and reproductive performance in dairy cows affected with retained fetal membranes. *Theriogenology*, 60(1): 47-58.
- Rivera-Garcia, S., Angelos, J.A., Rowe, J.D., Byrne, B.A., Wetzlich, S.E., Van Liew, D.B., Tell, L.A. (2014). Pharmacokinetics of ceftiofur crystalline-free acid following subcutaneous administration of a single dose to sheep. *Am J Vet Res*, 75(3): 290-295.

- Roberts, J.A., Lipman, J. (2007). Optimizing use of beta-lactam antibiotics in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med*, 28: 579-585.
- Roberts, J.A., Norris, R., Paterson, D.L., Martin, J.H. (2012). Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol*, 73(1): 27-36.
- Roberts, J.A., Ulldemolins, M., Roberts, M.S., McWhinney, B., Ungerer, J., Paterson, D.L., Lipman, J. (2010). Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents*, 36(4): 332-339.
- Saat, N., Öcal, H. (2015). Gebe olmayan izole sığır uterus kontraksiyonları üzerine ceftiofur'un etkileri, *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 29(1): 31-36.
- Sağhyan, A., Aydın, H.B., Günay, C., Durmuş, A.S., Çeribaşı, S., Polat, E. (2021). Fluniksin meglumin ve amniyon sıvısının intraabdominal adezyonların önlenmesi üzerine etkileri. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18(2): 75-83.
- Salamah, S., Attia, T.A., El-Heawaity, M., El-Hanbaly, S., El-Gendy, H. (2020). Pharmacokinetic of cefquinome after single iv administration alone and concurrent with meloxicam in goats. *Journal of Current Veterinary Research*, 2(1): 101-106.
- Salmon, S.A., Watts, J.L. & Yancey, R.J. (1996). In vitro activity of ceftiofur and its primary metabolite, desfuroylceftiofur, against organisms of veterinary importance. *J Vet Diagn Invest*, 8: 332-336.
- Samanidou, V.F., Hapeshi, E.A., Papadoyannis I.N. (2003). Rapid and sensitive high-performance liquid chromatographic determination of four cephalosporin antibiotics in pharmaceuticals and body fluids. *Journal of Chromatography B*, 788(1): 147-158.
- Satılmış, M., Bilgili, A. (2013). Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların yeni kullanım seçenekleri. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1): 63-71.
- Sauvage, E., Kerff, F., Terrak, M., Ayala, J.A., Charlier, P. (2008). The penicillin-binding proteins: Structure and role in peptidoglycan biosynthesis. *FEMS Microbiol Rev*, 32(2): 234-258.
- Scaglione, F. (2002). Can PK/PD be used in everyday clinical practice. *Int J Antimicrob Agents*, 19(4): 349-353.
- Scott, P.R. (2011). Treatment and control of respiratory disease in sheep. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 27: 175-186.
- Selman, I.E., Allan, E.M., Gibbs, H.A., Wiseman, A., Young, W.B. (1984). Effect of anti-prostaglandin therapy in experimental parainfluenza type 3 pneumonia in weaned, conventional calves. *Vet Rec*, 115(5):101-105.
- Serafin, M.B., Hörner, R. (2018). Drug repositioning, a new alternative in infectious diseases. *Braz J Infect Dis*, 22(3): 252-256.
- Sime, F.B., Roberts, M.S., Peake, S.L., Lipman, J., Roberts, J.A. (2012). Does beta-lactam pharmacokinetic variability in critically ill patients justify therapeutic drug monitoring? A systematical review. *Ann Intensive Care*, 2(35): 1-11.
- Singh, R., Chaudhary, R.K., Dumka, V.K. (2008). Influence of paracetamol on the pharmacokinetics and dosage regimen of ceftizoxime in cross bred calves. *Israel J Vet Med*, 63(3): 72-76.
- Slovic, N.M., Wilson, W.D., Stanley, S., Lakritz, J., Mihalyi, J. and Baker, C.K. (2006). Comparative pharmacokinetics and bioavailability of ceftiofur in horses after

- intravenous, intramuscular, and subcutaneous administration. *AAEP Proceedings*, 52: 329-330.
- Smet, A., Martel, A., Persoons, D., Dewulf, J., Heyndrickx, M., Catry, B., Herman, L., Haesebrouck, F., Butaye, P. (2008). Diversity of extended-spectrum beta-lactamases and class C beta-lactamases among cloacal *Escherichia coli* Isolates in Belgian broiler farms. *Antimicrob Agents Chemother*, 52(4): 1238-1243.
- Smith, D.A., van de Waterbeemd, H., Walker, D.K., Mannhold, R., Kubinyi, H., Timmerman, H. (2001). Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim.
- Stegemann, M.R., Sherington, J., Blanchflower, S. (2006). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefovecin in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 29: 501-511.
- Sunkara, G., Navarre, C.B., Kompela, U.B. (1999). Influence of pH and temperature on kinetics of ceftiofur degradation in aqueous solutions. *J Pharm Pharmacol*, 51(3): 249-255.
- Şanlı, Y. (1999). Analjezik İlaçlar. İçinde: Veteriner Klinik Farmakoloji ve İlaçla Sağaltım İlkeleri. 3. th ed., Özkan Matbaacılık, Ankara, s: 218-219.
- Şentepe, İ. (2008). Etçi Piliçlerde Sülfaklozinin Farmakokinetiği, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 53s, Kayseri.
- Tan, A.A. (2005). Antiinflatuvar ilaçların akılcı kullanımı. *İç Hastalıkları Dergisi*, 12: 38-46.
- Tang, S., Xiao, J., Guo, G., He, J., Hao, Z., Xiao, X. (2009). Preparation of a newly formulated long-acting ceftiofur hydrochloride suspension and evaluation of its pharmacokinetics in pigs. *J Vet Pharmacol Ther*, 33: 238-245.
- Tantivanont, A., Yimprasert, W., Werawatganone, P., Nilubol, D. (2009). Pharmacokinetics of ceftiofur hydrochloride in pigs infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J Antimicrob Chemother*, 63: 369-373.
- Tatar, E., Topçu, S., Küçükgül, İ. (2012). Yarış atlarında kullanımı suistimal edilen bazı non-steroidal antiinflatuvar ilaçların biyolojik örneklerden kromatografik yöntemlerle miktar tayini. *Marmara Pharm J*, 16: 91-106.
- Taylor, P.M., Winnard, J.G., Jefferies, R., Lees, P. (1994) Flunixin in the cat: a pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological study. *Br Vet J*, 150(3): 253-262.
- Tekeli, I.O., Erdinc Turk, E., Corum, D.D., Corum, O., Kirgiz, F.C., Sakin, F., Uney, K. (2020). Effect of ketoprofen co-administration on pharmacokinetics of cefquinome following repeated administration in goats. *J Vet Pharmacol Ther*, 00:1-8.
- Tian, L., Khalil, S., Bayen, S. (2017). Effect of thermal treatments on the degradation of antibiotic residues in food. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57(17): 3760-3770.
- Torres-Blas, I., Aguilar, X. F., Cabezón, O., Aragon, V., Migura-García, L. (2021). Antimicrobial Resistance in Pasteurellaceae Isolates from Pyrenean Chamois (*Rupicapra pyrenaica*) and Domestic Sheep in an Alpine Ecosystem. *Animals*, 11(6): 2-9.
- Toutain, P.L., Bousquet-Me'lou, A. (2004a). Bioavailability and its assessment. *J Vet Pharmacol Ther*, 27: 455-466.

- Toutain, P.L., Lees, P. (2004b). Integration and modelling of pharmacokinetic and pharmacodynamic data to optimize dosage regimens in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther*, 27(6): 467-477.
- Tıraş, B., Elmas, M. (2005). Klinik Farmakokinetik. Selçuk Üniversitesi Basımevi, Konya, s: 2-94.
- Turnidge, J.D. (1998). The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis*, 27: 10-22.
- Uney, K., Altan, F., Altan, S., Erol, H., Arıcan, M., Elmas, M. (2016). Plasma and synovial fluid pharmacokinetics of cefquinome following the administration of multiple doses in horses. *J Vet Pharmacol Ther*, DOI: 10.1111/jvp.12362.
- Ural, M.N. (2020). Sağlıklı ve Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Kuzularda Meloksikam ile Tek ve Eşzamanlı Uygulamayı Takiben Danofloksasinin Farmakokinetiği. Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 77s., Konya.
- Ural, M.N. (2021). Antibiyotiklerde Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences*, 11(1): 100-108.
- USP (2007) The United States Pharmacopeial Convention, Cephalosporins (Veterinary-Systemic).
- Vaddady, P.K., Lee, R.E., Meibohm, B. (2010). *In vitro* pharmacokinetic/pharmacodynamic models in anti- infective drug development: focus on TB. *Future Med Chem*, 2(8):1355-1369.
- Vane, J.R., Botting, R.M. (1995). New insights into mode of action of antiinflammatory drugs. *Inflammation Research*, 44: 1-10.
- Wagner, B.K., Nixon, E. , Robles, I. , Baynes, R.E., 1 , Coetzee, J.F., Pairis-Garcia, M.D. (2021). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Pharmacokinetics and Mitigation of Procedural-Pain in Cattle. *Animals*, 11(282): 1-22.
- Walker, C.F.C., Brester, J.L., Sordillo, L.M. (2021). Flunixin meglumine reduces milk isoprostane concentrations in holstein dairy cattle suffering from acute coliform mastitis. *Antioxidants*, 10(6): 1-14.
- Wang, J., Peng, H., Kong, J., Zhao, T., Zhang, S. and Cao, X. (2017). Pharmacokinetic profile of ceftiofur hydrochloride injection in lactating holstein dairy cows. *J Vet Pharmacol Ther*, 41: 301-330.
- Wasfi, I.A., Boni, N.S., Abdel Hadi, A.A., ElGhazali, M., Zorob, O., Alkatheeri, N.A., Barezaig, I.M. (1998). Pharmacokinetics, metabolism and urinary detection time of flunixin after intravenous administration in camels. *J Vet Pharmacol Ther*, 21: 203-208.
- Welsh, E.M., McKellar, Q.A., Nolan, A.M. (1993). The pharmacokinetics of flunixin meglumine in the sheep. *J Vet Pharmacol Ther*, 16(2): 181-188.
- Wernicki, A., Stachura, R., Hola, P., Puchalski, A., Dec, M., Stegierska, D., Zurek, A., Urban-Chmiel, R. (2018). Efficacy of florfenicol and flunixin followed with vitamin E and/or C on selected oxidative and inflammatory mechanisms in young cattle under transport and adaptation stress. *Medycyna Weterynaryjna*, 74(4): 266-271.
- Whittem, T., Freeman, D.A., Hanlon, D., Parton, K. (1995). The effects on the pharmacokinetics of intravenous ceftiofur sodium in dairy cattle of simultaneous intravenous acetyl salicylate (aspirin) or probenecid. *J Vet Pharmacol Ther*, 18: 61-67.

- Williams, J.D., Naber, K.G., Bryskier, A., Hoiby, N., Gould, I.M., Periti, P., Giamarellou, H., Rouveix, B. (2001). Classification of oral cephalosporins. A matter for debate. *Int J Antimicrob Agents*, 17(6): 443-450.
- Wise, R., Hart, T., Cars, O., Streulens, M., Helmuth, R., Huovinen, P., Sprenger, M. (1998). Antimicrobial resistance is a major threat to public health. *BMJ*, 317(7159): 609-610.
- Woodrow, J.S., Caldwell, M., Cox, S., Hines, M., Credille, B.C. (2015). Comparative plasma pharmacokinetics of ceftiofur sodium and ceftiofur crystalline-free acid in neonatal calves. *J Vet Pharmacol Ther*, 39: 271-276.
- Wright, G.D. (2003). Mechanisms of resistance to antibiotics. *Current Opinion Chemical Biology*, 7(5):563-569.
- Xiong, J., Zhu, Q., Lei, Z., Yang, S., Chen, P., Zhao, Y., Cao, J., Qiu, Y. (2018). Bioequivalence evaluation of two 5% ceftiofur hydrochloride sterile suspension in pigs. *J Vet Med Sci*, 80(12):1847-1852.
- Yamaoka, K., Nakagawa, T. and Uno, T. (1978). Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J Pharmacokinetic Biopharm*, 6: 165-175.
- Yancey, R.J., Kinney, M.L., Roberts, B.J., Goodenough, K.R., Hamel, J.C., Ford, C.W. (1987). Ceftiofur sodium, a broad-spectrum cephalosporin: evaluation *in vitro* and *in vivo* in mice. *Am J Vet Res*, 48(7): 1050-1053.
- Yang, F., Yang, F., Wang, H., Zhang, C.-S., Song, Z.-W., Shao, H.-T., Zhang, M. (2020). Pharmacokinetics of ceftiofur sodium in Peekapoo dogs following a single intravenous and subcutaneous injection. *J Vet Pharmacol Ther*, 00:1-6.
- Yeşilmen, S., Işık, N., Özyurtlu, N., Küçükaslan, İ., Cantekin, Z., Ergün, Y. (2017). Investigation on the effectiveness of mastitis vaccine (Startvac®) in sheep and goat gangrenous mastitis cases caused by *Staphylococcus aureus*. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(2): 107-114.
- Yıldırım, M. (2008). Veteriner Hekimlikte Yeni Antibiyoterapi Yaklaşımları. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 34(3): 19-27.
- Yıldız, F., Gençcelep, M. (2021). Muş ve Yöresinde Koyun Piyeteninin İnsidansı ve Sağaltımı Üzerine Karşılaştırmalı Çalışmalar. *Van Veterinary Journal*, 32(1): 33-42.
- Yıldız, İ., Varkal, M.A., Ünüvar, E. (2014). Günümüzde sefalosporinler ve antibiyotik direnci. *Çocuk Dergisi*, 14(1): 22-27.
- Yılmaz, A.T. (2016). Metisilin Dirençli *Staphylococcus Aureus* Üremesi Tespit Edilen Çocuk Hastaların, Klinik, Epidemiyolojik Özellikleri ve Vankomisin Heterojen Ve Vankomisin Orta Duyarlı İzolatların Klinik Yansımaları. Hacettepe Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 107s, Ankara.
- Yimer, E.M., Mohammed, O.A., Mohammedseid, S.I. (2019). Pharmacological exploitation of non-steroidal anti-inflammatory drugs as potential sources of novel antibacterial agents. *Antiinfect Agents*, 17: 81-92.
- Yu, Z., Jiang, C., Guo, Y., Hu, Y., Chen, D. (2007). Pharmacokinetics of flunixin meglumine after intravenous and intramuscular administration in pigs. *Agric Sci China*, 6(11): 1396-1401.

- Yuan, D., Zou, Q., Yu, T., Song, C., Huang, S., Chen, S., Ren, Z., Xu, A. (2014). Ancestral genetic complexity of arachidonic acid metabolism in Metazoa. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 1841(9): 1272–1284.
- Yurdakul, İ., Seyfi, Ö. (2012). Sığır ayak hastalıklarında antibiyotiklerin kullanımı. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 7(2): 147-153.
- Yünli, F. (2020). Seftriakson Etken Maddesini İçeren Pediatrik Reçetelerdeki İlaç Etkileşimleri. Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 89s., İstanbul.
- Zaffiri, L., Gardner, J., Toledo-Pereyra, L.H. (2012). History of antibiotics: from salvarsan to cephalosporins. *J Invest Surg*, 25(2): 67-77.
- Zamir, S., Rozov, A., Gootwine, E. (2009). Treatment of pregnancy toxemia in sheep with flunixin meglumine. *Vet Rec*, 165: 265-266.
- Zeng, X., Lin, J. (2013). Beta-lactamase induction and cell wall metabolism in Gram-negative bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 4: 128.
- Zhang, H., Lu, S., Ren, H., Zhao, K., Li, Y., Guan, Y., Li, H., Hu, P., Liu, Z. (2020b). Cytotoxicity and degradation product identification of thermally treated ceftiofur. *RSC Chem Biol*, 10: 18407-18417.
- Zhang, H., Lu, S., Ren, H., Zhao, K., Li, Y., Guan, Y., Li, H., Zheng, Y., Hu, P., Liu, Z. (2020a). Acute oral toxicity and acute intraperitoneal studies of thermally treated ceftiofur. *Chem Pharm Bull*, 68(11): 1061-1068.
- Zhang, M., Yang, F., Yu, H., Kang, T., Ding, Y., Yu, M., Wang, Q., Zhu, Y., Yang, F. (2019). Pharmacokinetics of ceftiofur sodium in cats following a single intravenous and subcutaneous injection. *J Vet Pharmacol Ther*, DOI: 10.1111/jvp.12814.
- Zhang, P., Shen, Z., Zhang, C., Song, L., Wang, B., Shang, J., Yue, X., Qu, Z., Li, X., Wu, L., Zheng, Y., Aditya, A., Wang, Y., X, S., Wu, C. (2017). Surveillance of antimicrobial resistance among *Escherichia coli* from chicken and swine, China, 2008-2015. *Vet Microbiol*, 203: 49-55.
- Zheng, W., Sun, W., Simeonov, A. (2018). Drug repurposing screens and synergistic drug-combinations for infectious disease. *Br J Pharmacol*, 175: 181-191.
- Ziegler, A.L., Freeman, C.K., Fogle, C.A., Burke, M.J., Davis, J.L., Cook, V.L., Southwood, L.L., Blikslager, A.T. (2018). Multicentre, blinded, randomised clinical trial comparing the use of flunixin meglumine with firocoxib in horses with small intestinal strangulating obstruction. *Equine Vet J*, DOI: 10.1111/evj.13013.