T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

ÖRDEKLERDE TETRASİKLİN GRUBU BAZI ANTİBİYOTİKLERİN ORAL YOLLA UYGULAMASINI TAKİBEN FARMAKOKİNETİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

FATMA CEREN KIRGIZ

Danışmanlar

1. Danışman: Prof. Dr. Fatih SAKİN

2. Danışman: Doç. Dr. Orhan ÇORUM

HATAY – 2024

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

ÖRDEKLERDE TETRASİKLİN GRUBU BAZI ANTİBİYOTİKLERİN ORAL YOLLA UYGULAMASINI TAKİBEN FARMAKOKİNETİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

FATMA CEREN KIRGIZ

Danışmanlar

1. Danışman: Prof. Dr. Fatih SAKİN
2. Danışman: Doç. Dr. Orhan ÇORUM

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinasyon Birimi tarafından 21.D.024 nolu proje ile desteklenmiştir

HATAY – 2024

Kabul ve Onay

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

ÖRDEKLERDE TETRASİKLİN GRUBU BAZI ANTİBİYOTİKLERİN ORAL YOLLA UYGULAMASINI TAKİBEN FARMAKOKİNETİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Doktora Tezi

FATMA CEREN KIRGIZ

Bu tez, aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 20/11/2024 tarihinde olarak yapılantez savunma sınavında oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri Başkanı: Prof. Dr. Ahmet ATEŞŞAHİN ……

Üye: Prof. Dr. Fatih SAKİN ……

Üye: Prof. Dr. Mustafa YİPEL ……

Üye: Doç. Dr. Mehmet GÜVENÇ ……

Üye: Doç. Dr. Devran COŞKUN ……

Bu tez, Enstitümüz Farmakoloji ve Toksikoloji (VET) Anabilim dalında hazırlanmıştır.

20/11/2024
Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım sırasında benden her türlü desteği ve yardımı esirgemeyen danışman hocalarım Prof. Dr. Fatih SAKİN ve Doç. Dr. Orhan ÇORUM' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Teşekkürün bir diğerini 6 Şubat depreminde aramızdan ayrılan çok değerli rahmetli hocam Doç. Dr. İbrahim Ozan TEKELİ' ye sunarım.

Deneysel ve analiz aşamasında bana yardımcı olan meslektaşım, doktora sıra arkadaşım Sara Büşra YARDIMCI' ya teşekkür ederim.

Desteklerinden dolayı sevgili eşim Dr. Öğr. Üyesi Ömer KIRGIZ'a ve beraber büyüttüğümüz minik kızımız Asya KIRGIZ' a çok teşekkür ederim.

Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinasyon Birimi (MKÜBAP, No 21.D.024) tarafından desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı MKÜBAP'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay II
TEŞEKKÜR III
İÇİNDEKİLER IV
ŞEKİLLER DİZİNİ VI
ÇİZELGELER DİZİNİ VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ VIII
ÖZET IX
ABSTRACT X
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Farmakokinetik Çalışmaların Önemi 3
2.2. Kanatlı Hayvanlardaki Farmakokinetik Çalışmaların Önemi 3
2.3. Tetrasiklinler 6
2.4. Tetrasiklinlerin Kanatlı Hayvanlarda Kullanımı 7
2.5. Kanatlı Hayvanlarda Tetrasiklinler ile İlgili yapılan Farmakokinetik Çalışmalar 8
2.6. Amaç ve Hipotez 9
3. GEREÇ VE YÖNTEM 11
3.1. Kimyasal Maddeler ve Cihazlar 11
3.2. Deney Hayvanları 12
3.3. Deneysel Tasarım 13
3.4. İlaçların Analizi 14
3.4.1. Standartlar ve Stok Solüsyonlar 14
3.4.2. Metot Validasyonu 14
3.4.3. Plazma örneklerinde ilaçların analizi 15
3.4.4. HPLC Analizi 15
3.5. Farmakokinetik Analiz 16
3.6. İstatistiksel Analiz 16
4. BULGULAR 17
4.1. Metod Validasyonu 17
4.1.1. Özgünlük 17

4.1.2. Doğrusallık 17
4.1.3. Duyarlılık 17
4.1.4. Kesinlik 17
4.2. Farmakokinetik Parametreler 18
5. TARTIŞMA 21
6. SONUÇ 31
7. KAYNAKLAR 32
ÖZGEÇMİŞ 35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4. 1. Pekin ördeklerine DOX, OTC, TC, CTC' in 20 mg/kg oral tek dozuygulaması sonrası 0-12 saat yarı-logaritmik plazma konsantrasyon zaman eğrileri (n=8). . 18
Şekil 4. 2. Pekin ördeklerine DOX, OTC, TC, CTC' in 20 mg/kg oral tek dozuygulaması sonrası0-48 saat yarı-logaritmik plazma konsantrasyon zaman eğrileri (n=8) ... 19

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Kanalılarda tetrasiklinlerin oral uygulama sonrası farmakokinetik çalışmalar. 9
Çizelge 3. 1. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler 11
Çizelge 3. 2. Çalışmada kullanılan cihazlar 12
Çizelge 3. 3. Etlik civciv başlangıç yemi içeriği. 13
Çizelge 3. 4 . İlaçların mobil faz oranları ve akış hızları 15
Çizelge 4. 1. Pekin ördeklerine DOX, OTC, TC, CTC'in 20 mg/kg oral tek dozuygulaması sonrası farmakokinetik parametreleri (n=8). 20
Çizelge 5. 1. Farklı kanatlı türlerinde tetrasiklin gurubu antibiyotiklerin oral uygulama dozu değerleri 21
Çizelge 5. 2. Kanatlı hayvan türlerinde oral DOX uygulanması sonrası yarılanma ömürleri üzerine yapılan çalışmalar. 23
Çizelge 5. 3. Kanatlı hayvanlarda damar içi DOX, OTC, TC, CTC uygulamalarından sonra dağılım hacimleri..... 26
Çizelge 5. 4. Kanatlılarda bazı tekrasiklinlerin C_{doruk} ve T_{doruk} değerleri. 29

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADME	Emilim, Dağıtım, Metabolizma ve Atılım
C^0	Santigrad
C_{doruk}	Maksimum plazma konsantrasyonu
Cl_T	Toplam krelens
DOX	Doksisiklin
$EAA_{0-\infty}$	Plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
FAO	Gıda Tarım Örgütü
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi
CTC	Klortetrasiklin
LOD	Tespit limiti
LOQ	Hesaplanabilir limit
MRT	Ortalama kalış süresi
OTC	Oksitetrasiklin
p-gp	p-glikoprotein
$t_{1/2\lambda z}$	Terminal eliminasyon yarı ömür
T_{doruk}	Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi
TC	Tetrasiklin
TFA	Trifloroasetik asit
T-RNA	Taşıyıcı-Ribonükleik asit
UV	Ultraviyole
V_{darea}	Dağılım hacmi
Vdss	Kararlı durumda dağılım hacmi

ÖZET

Ördeklerde Tetrasiklin Grubu Bazı Antibiyotiklerin Oral Yolla Uygulamasını Takiben Farmakokinetiklerinin Karşılaştırılması

Bu çalışma erkek Pekin ördeklerinde oral yolla 20 mg/kg tek doz olarak uygulanan doksisiklin (DOX), oksitetrasiklin (OTC), tetrasiklin (TC) ve klortetrasiklinin (CTC) farmakokinetik parametrelerini ortaya koymak ve karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirildi.

Çalışmada ortalama 2.0-2.8 kg canlı ağırlığa sahip 32 adet erkek Pekin ördeği kullanıldı. Ördekler DOX, OTC, TC ve CTC olmak üzere rastgele 4 eşit gruba ayrıldı. İlaçlar sonda yardımıyla gastrik gavaj yöntemi ile 20 mg/kg dozda oral yolla uygulandı. Kan örnekleri ilaç uygulamalarını takiben 0. (kontrol), 5., 10., 15., 30., 45. dakikalar ile 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 18., 24., 36. , 48., 72., 96. ve 120. saatlerde alındı. Plazmada ilaçların analizi Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC)-UV yardımıyla gerçekleştirildi.

DOX, OTC, TC ve CTC plazmadan sırasıyla 48, 24, 12 ve 10. saate kadar tespit edildi. $T_{1/2\lambda z}$, $EAA_{0\text{-last}}$, $MRT_{0\text{-}\infty}$ değerleri bakımından DOX'in diğerlerine göre, OTC ise TC ve CTC'ne göre yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$). Cl/F değerlerinin tüm gruplarda farklı olduğu gözlendi ($p<0.05$). Vd_{area}/F değerlerinde CTC'nin, C_{doruk} değerlerinde DOX'in, T_{doruk} değerlerinde ise OT'nin diğerlerine göre yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Sonuç olarak; erkek Pekin ördeklerinde DOX, OTC, TC ve CTC farmakokinetiklerinin oldukça farklılık gösterdiği ortaya konuldu. Tespit edilen farmakokinetik veriler birlikte değerlendirildiğinde ördeklerde bu antibiyotikler arasında DOX'nin kullanımının daha avantajlı olduğu değerlendirildi. Antibiyotiklerin terapötik etkinliğinin net olarak ortaya konulması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Tetrasiklin, Klortetrasiklin, Oksitetrasiklin, Doksisiklin, Farma kokinetik, Pekin ördeği

ABSTRACT

Comparison of Pharmacokinetics of Some Tetracycline Group Antibiotics Following Oral Administration in Ducks

This study was conducted to determine and compare the pharmacokinetic parameters of doxycycline (DOX), oxytetracycline (OTC), tetracycline (TC) and chlortetracycline (CTC) administered orally as a single dose of 20 mg/kg in male Pekin ducks.

In the study, 32 male Pekin ducks with an average live weight of 2.0-2.8 kg were used. The ducks were randomly divided into 4 equal groups as DOX, OTC, TC and CTC. The drugs were administered orally at a dose of 20 mg/kg by gastric gavage with the help of a catheter. Blood samples were collected at 0 (control), 5, 10, 15, 30, 45 minutes, and 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 72, 96, and 120 hours after drug administration. The drug analysis was carried out using High-Performance Liquid Chromatography (HPLC)-UV, and pharmacokinetic parameters were calculated by non-compartmental analysis.

DOX, OTC, TC and CTC were detected from plasma up to 48, 24, 12 and 10 hours, respectively. It was determined that DOX was higher than the others in terms of $T_{1/2\lambda z}$, EAA_{0-last}, $MRT_{0-\infty}$ values, and OTC was higher than TC and CTC ($p<0.05$). Cl/F values were observed to be different in all groups ($p<0.05$). It was determined that CTC was higher in Vdarea/F values, DOX was higher in C_{max} values and OT was higher in T_{max} values than the others ($p<0.05$).

As a result; It was revealed that the pharmacokinetics of DOX, OTC, TC and CTC in male Pekin ducks were quite different. When the determined pharmacokinetic data were evaluated together, it was evaluated that the use of DOX among these antibiotics in ducks was more advantageous. It was emphasized that further studies are needed to clearly demonstrate the therapeutic efficacy of antibiotics.

Keywords: Tetracycline, Chlortetracycline, Oxytetracycline, Doxycycline, Pharmaco kinetics, Peking duck

1. GİRİŞ

Dünya nüfusu 2050 yılında yaklaşık 9.7 milyara ulaşacağı öngörülmektedir (Özgür 2017). Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), nüfus oranındaki artışın tavuk eti, yumurta ve hayvansal protein tüketiminde bir artış gerektirebileceğini bildirilmiştir (FAO 2015). Kümes hayvanları hayvansal protein ihtiyacının karşılanması açısından yemi kısa sürede yumurta ve ete dönüştürdükleri için önemli yere sahiptir (Leinonen ve ark. 2014). Besin değeri bakımından inek sütünden sonra kümes hayvanı yumurtaları ikinci sırada yer almaktadır (Nawab ve ark. 2018). 2016 yılı verilerine göre kanatlı et üretimi, toplam et üretiminin %36'sını oluşturarak 116 milyon tona ulaşmıştır ve bu rakamın 2030 yılında %40'a çıkması öngörülmektedir. (Conway 2016).

Kanatlı eti üretim sürecinin kısa ve maliyetinin daha ucuz olması sebebiyle hayvansal protein ihtiyacını karşılamada kırmızı ete iyi bir alternatiftir (Demir ve ark. 2010). Aynı zamanda esansiyel aminoasit içeriğinin fazla olmasıyla ve yüksek besin değerlerine sahip olması nedeniyle tüketiciler tarafından tercih edilmektedir (Molnar 2017). Tüketicilerin alternatif kanatlı hayvanlara yönelmeleri başta hindi olmak üzere ördek ve kaz eti tüketiminin artmasına neden olmuştur (Keskin ve Demirbaş 2012).

Ördek eti tüketiminin artmasıyla ördek yetiştiriciliği oldukça önemli bir konuma gelmiştir (Chang ve ark. 2003). Olumsuz hava şartlarına dayanıklı ve geniş beslenme koşullarına sahip olmaları bakım ve beslenmesinin kolay olması ve yumurtalarının büyük olması üretiminin artmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca ördekler yaygın kanatlı hastalıklarına karşı tavuklardan daha dirençli oldukları için aşılama programlarına genellikle gerek yoktur (Alaşahan 2022). Pekin ördeklerinin üreme performansının yüksek olması yanı sıra, yumurtası, tüyü ve karaciğeri için yetiştiriciliği oldukça yaygın bir şekilde yapılmaktadır (Erdem 2012).

Hayvan protein ihtiyacını karşılamak için alternatif olarak yetiştiriciliğe yönelinen ördek yetiştiriciliğinin daha karlı bir hale getirilmesi için birim alan düşen hayvan sayısı artmakta ve bu artış sonucunda hastalık görülme oranı giderek artmaktadır. Ancak ördeklerde bakteriyel hastalıklar ile mücadelede kapsamında kullanılacak onaylı ilaç sayısının sınırlı olması tedaviyi zorlaştırmaktadır. Herhangi bir hayvan türünde bakteriyel enfeksiyon tedavisinin başarısı ilaçları uygun dozaj rejiminde kullanılmasına bağlıdır. Bu durum

bakteriyel direnç gelişiminin azaltılması ve istenilen etkiyi elde etmek için önemlidir. Uygun dozaj rejiminin belirlenmesinde kullanılacak en önemli araçların başında farmakokinetik çalışmalar gelmektedir. Ancak ördeklerde yapılan farmakokinetik araştırmalar oldukça sınırlıdır. Ancak kanatlılarda bakteriyel enfeksiyonların (enfeksiyöz sinovitis, sinuzitis, enteritisler, hava kesesi enfeksiyonları ve salpingitis) tedavisinde etki spektrumunun geniş olması, post antibiyotik etkisinin uzun sürmesi ve oral verilmeye uygun olmasından dolayı tetrasiklin grubu antibiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır (Filazi ve ark. 2017).

Yapılan literatür taramasında tavuklarda tetrasiklin (TC) (Anadŏn ve ark. 1985, Ziółkowski ve ark. 2020), klortetrasiklin (CTC) (Anadŏn ve ark. 2012, Ziółkowski ve ark. 2020) ve oksitetrasiklin (OTC) (Ziółkowski ve ark. 2020), ördek, tavuk, hindi, kaz, deve kuşları ve japon bıldırcınlarında ise doksisiklinin (DOX) (Abu-Basha ve ark. 2006, Yang ve ark. 2015, Brotoev ve ark. 2016, Yang ve ark. 2018, Tekeli ve ark. 2020, Sartini ve ark. 2021) farmakokinetiği belirlenmiştir. Bunlara ilaveten ördeklerde DOX' in farmakokinetiği ortaya konulmasına karşın (Yang ve ark. 2015, Bratoev ve ark. 2016) TC, CTC ve OTC ile ilgili bir çalışma bulunamamıştır. Bu çalışmanın amacı Pekin ördeklerinde DOX, OTC, TC ve CTC'in 20 mg/kg dozda oral yolla uygulanması sonrası farmakokinetik parametrelerini karşılaştırmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Farmakokinetik Çalışmaların Önemi

Farmakokinetik çalışmaların amacı biyolojik sıvılar, dokular, dışkılardaki ilaç ve metabolit konsantrasyonlarının belirlenerek farmakolojik yanıtın zamana göre seyrini incelemek ve bu verileri yorumlamak için uygun matematiksel modeller oluşturmaktır. Farmakokinetik çalışmaların amaçlarından bir diğeri de klinik farmakoterapide ilaç olarak kullanılabilecek etkili ve güvenli bileşiklerin tasarımından sonra bu ilaç adaylarının farmakokinetik profilini emilim, dağıtım, metabolizma ve atılım (ADME) anlamak, ilaç keşfi ve geliştirme aşamasına katkı sağlamaktır (Graham 2017). Bir ilaç adayının aktivite potansiyelinin ve farmakokinetik profilinin belirlenmesi, hastalara reçete edilecek terapötik şema (doz ve uygulama sıklığı) ile doğrudan ilişkilidir. Bir ilaç adayının uygun farmakokinetik profilinin tanımı, tedavinin maliyetini, etkinliğini, uyumunu ve güvenliğini etkileyerek tanımlamaktadır (Pantaleão ve ark. 2022). İlaç tasarımının erken aşamalarında farmakokinetik özelliklerin tespit edilmesi yapılacak klinik çalışmalarda başarısızlıkların önüne geçilmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (Maltarollo ve ark. 2015).

Geçmişte kullanılan ampirik dozlar ile farmakokinetik çalışmalar sonucunda elde edilen dozlar arasında büyük farklılıklar olduğu belirlenmiş ve belirlenmeye devam etmektedir. Farmakokinetik, uygulama yolu ile oluşan etki arasındaki bilgi boşluğunu doldurmanın bir aracı olarak insanlarda ve hayvanlarda deneysel olarak belirlenebilen en önemli parametreleri oluşturur (Bergström ve Långström 2005). Bu da ilaçların uygun dozaj rejiminde kullanılabilmesi için farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmaların önemini ortaya koymaktadır.

2.2. Kanatlı Hayvanlardaki Farmakokinetik Çalışmaların Önemi

Hayvan türlerinde ilaçların farmakokinetik profillerini anlamak için öncelikle bir ilacın emilimini, dağıtımını, metabolizmasını ve atılımını etkileyebilecek türe bağlı fizyolojik ve anatomik özelliklerini bilinmesi önemlidir (Soh ve ark. 2022).

Kanatlılardaki gastrointestinal anatomi ve fizyoloji, memeli türlerinden oldukça farklıdır. Hatta kanatlı türleri arasında önemli farklılıklar vardır. Bu, ilaçların farmakokinetiklerini dolayısıyla farmakodinamiklerini ve klinik etkilerini önemli şekilde etkiler. Kümes hayvanlarında toplam ilaç uygulamasının %90'ından fazlasını oral uygulama oluşturur (Vermeulen ve ark. 2002). Ancak yapılan uygulama sonrasında ilaçların emilim oranın ve hızının bilmemesi oldukça büyük bir eksikliktir. Bu yüzden farmakokinetik araştırmalar ile ilaçların emilim, dağılım, metabolizma ve atılım belirlenmesi gereklidir.

Kanatlıların gastrointestinal sistemi memeliler farklıdır. Kanatlılarda yutak ve ağız (orofarenks) arasında keskin bir ayrım ile yanak boşluğunda diş yoktur. Memelilerin aksine kanatlılarda yemek borusu servikal ve torasik bölgeye ayrılmıştır ve birçok kanatlı türünde servikal yemek borusu bir kursak oluşturmak üzere genişlemiştir (Hill ve Strachan 1975). Kursakta ilaç emiliminin çok az veya hiç olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca bazı ilaçların kursakta çökmesi ilaçların emilimi sürecinin uzamasına neden olabilir (Hill ve Strachan 1975, Vermeulen ve ark. 2002).

Kanatlı midesi proventrikulus ve taşlık olarak iki bölmeden oluşur. Taşlık, kas yapısının iyi geliştiği güçlü ve öğütücü bir makine olarak düşünülebilir. Bu nedenle tabletler, sert jelatin kapsüller ve diğer katı oral dozaj formları mideye girer girmez hızla parçalanır ve etken madde serbest hale geçer (Vermeulen ve ark. 2002).

Kümes hayvancılığı endüstrisinde kullanılan ilaçların çoğu zayıf bazlardır ve bu tür bileşiklerin mideden emilimi sınırlıdır. Bu nedenle, ilaç emilim oranını ve miktarını etkileyen en önemli faktör midenin boşalma süresidir. Stabil bir ilaç solüsyonunun uygulanması durumunda ilaç hızla kursak ve mideden geçer. Uygulamadan birkaç dakika sonra ilaç bağırsakta emilim için hazır hale gelir (Dorrestein ve Miert 1988). Memelilerde olduğu gibi, kanatlılarda da ilaçlar oral yoldan verildikten sonra esas olarak duodenumda emilir. Bunun nedeni, geniş emilim yüzeyine (villus) sahip olması ve damarlaşma açısından zengin olmasındadır (Vermeulen ve ark. 2002).

Kanatlılarda ilaçların biyotransformasyon ve renal atılım süreçleri memelilere benzerdir. Kanatlılarda sitokrom P450 enzimleri bulunduğu, faz I ve faz II tepkimelerinin gerçekleştiği belirtilmesine karşın bu enzimlerin biyotransformasyondaki rolleri hakkında çok az bilgi mevcuttur (Vree ve ark. 1985, Walker 1998). Kanatlılarda ilaçların biyotransformasyonu memelilere göre, hatta kanatlı türleri arasında bile farklılık gösterebilir (Gupta ve Abou-Donia 1998).

Kanatlılarda böbreğin birincil işlevi fazla suyu, çözünen maddeleri ve bozunma ürünlerini vücuttan uzaklaştırmaktır. Kanatlıların böreklerinde sürüngen ve memeli tipi iki farklı nefron bulunur ve bu nefron tiplerinin oranı kanatlı türleri arasında farklılık gösterir. Toplam nefronların yalnızca %20 ila %30'u henle kıvrımına sahiptir (Filazi ve ark. 2017).

Kanatlılarda böbrek, kan akışının yaklaşık %50'sini arteriyel akıştan, kalanını ise renal portal sistemden almaktadır. Böbrek portal valfi açıkken dış iliak venden gelen kan doğrudan vena kavaya akabilir veya aksine valf kapalıyken böbrek portal veni zorlanabilir. Renal portal sistem olarak adlandırılan bu mekanizma memeli türlerinde mevcut değildir ve özellikle vücudun arka bölümünden uygulanan ilaçların sistemik dolaşıma geçmeden böbrek yoluyla doğrudan ve hızlı bir şekilde atılmasına neden olmaktadır. Kanatlılarda glomerüler filtrasyon hızı memelilerin yarısı kadardır ve tubüler reabsorbsiyon çok düşük düzeydedir. Ayrıca glomerüler filtrasyon hızının stabil olmadığı ve çevre şartlarından etkilendiği belirtilmiştir. Kanatlılarda nefron yapılarındaki farklılık ve glomerüler filtrasyon hızının stabil olmaması ilaçların atılımının kanatlı türleri ararsında farklı olmasına neden olur (Vermeulen ve ark. 2002).

Kanatlı ve memeli türleri ile hatta kanatlı türleri arasında var olan bu fizyolojik ve anatomik farklılıklar ilaçların farmakokinetiklerinin de türler arasında önemli farklılıklar göstermesine neden olur. Bu nedenle bir kanatlı türünden elde edilen verilerin diğer kanatlı türüne uyarlanması uygun değildir. Tavuk, ördek, güvercin, deve kuşu ve hindi de sodyum salisilat, meloksikam ve fluniksinin eliminasyon yarılanma ömrü, eğri altında kalan alan, klirens ve dağılım hacmi gibi farmakokinetik parametrelerinin önemli farklılıklar gösterdiği (Baert ve Backer 2003), salisilik asit ve sodyum salisilatın eliminasyon yarılanma ömrünün tavukta hindiden daha uzun olduğu (Poźniak ve ark. 2013), sefkuinomun eliminasyon yarılanma ömrünün ördekte ve biyoyararlanımın kazda daha yüksek olduğu (Cheng ve ark. 2020), tavuk, güvercin ve bıldırcında yapılan çalışmada florfenikolün eliminasyon yarılanma ömrünün ve ortalama kalış süresinin tavuklarda daha uzun, bıldırcınlarda ise en kısa olduğu (Ismail ve Kattan 2009) ve diğer bazı antibiyotiklerin farmakokinetiklerinin kanatlı türlerinde önemli farklılıklar gösterdiği ortaya konulmuştur (Tell ve ark. 1998, Baert ve De Backer 2003, De Lucas ve ark. 2004). Bu çalışmalar dikkate alındığında kanatlı türlerinde ilaçların uygun dozaj rejiminde kullanılabilmesi için farmakokinetik çalışmaların hedef kanatlı türünde yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

2.3. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler, gram pozitif ve gram negatif bakteriler, klamidya, mikoplazma ve riketsiya gibi atipik mikroorganizmaları ve protozoon türü parazitleri kapsayan geniş etki spektrumuna sahip antibiyotiklerdir. Bu ilaçların etki spektrumunun geniş olması ve önemli yan etkilerinin olmamasından dolayı, insan ve hayvanlarda bakteriyel ve protozoal enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılır (Chopra ve Roberts 2001).

Tetrasiklinler antibakteriyel etkilerini bakterilerde protein sentezini engelleyerek oluşturur. Tetrasiklinler ribozomal komplekse bağlanıp bakteriyel protein sentezini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek aminoasil-tRNA'nın bakteriyel ribozomla birleşmesini önlerler (Chopra ve Roberts 2001). Tetrasiklinler porin kanalları yoluyla gram negatif bakterilere girip periplazmik boşlukta birikirler. Bakteri hücresinin içine girdikten sonra, prokaryotik 30S ribozomal alt birimine geri dönüşümlü olarak bağlanıp protein sentezini durdururlar. Ayrıca mitokondride bulunan 70S ribozomlara bağlanır ve protein sentezini de inhibe edebilir. Tetrasiklinler, ökaryotik hücrelerin 80S ribozomuna zayıf bir şekilde etkileştiği için protein sentezinde nispeten zayıf bir inhibisyona neden olur ve bu durumun tetrasiklinlerin seçici antimikrobiyal özelliklerinin nedeni olduğu varsayılır; bu nedenle insanlarda ise yan etkileri sınırlıdır (Eliopoulos ve ark. 2003).

Tetrasiklinler, vücut sıvılarında ve dokularda homojen olmasa da kolay bir dağılım göstermektedir. Genellikle karaciğer, böbrek, dalak ve akciğer gibi organlarda birikim gösterirler. Hayvanlarda kullanımına bağlı olarak prostat, eklem ve göz sıvıları yoluyla süte ve yumurtaya geçmektedirler. (Akkan ve Karaca 2003, Pérez-Rodríguez ve ark. 2018). Tetrasiklinlerin çoğu karaciğerde metabolize olup safra ile atılsalar da vücuttan esas olarak böbrek yoluyla atılırlar ve uygulamadan sonraki 24 saat içinde %20-60 oranında idrar ile atılırlar (Howland ve Mycek 2009).

CTC ve TC grubu antibiyotikler içerisinde en düşük emilime (%25-30) sahip olanıdır. Farklı canlı türleri arasında maksimum emilim %30-90 arasında değişmektedir. CTC suda çözünebilme yeteneğine sahip olmasına karşın metallerle kompleks oluşturması çözünürlüğünü azaltır. Dolayısıyla CTC metallerle şelat yapması çözünürlük ve bölme katsayısı gibi özelliklerini değiştirmektedir (Pulicharla ve ark. 2015). Asidik ve irkiltici yapıda olduğundan dolayı kas içi, deri altı ve meme içi uygulanması sakıncalıdır. Diğer tetrasiklinler ile kıyaslandıklarında gram pozitif mikroorganizmalar dışında etkinlikleri

zayıftır. Akciğer dokusuna iyi penetre olduğundan dolayı solunum sistemi hastalıklarında diğer tetrasiklinlere nazaran daha çok tercih edilir (Chopra ve Roberts 2001). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde OTC ile birlikte büyüme destekleyici olarak lisanslanmıştır (Jeong ve ark. 2010).

OTC' in ucuz, temininin kolay ve antibakteriyel etkisinin iyi olmasından dolayı hayvanlarda en fazla kullanılan antibiyotiklerden biridir. OTC tüm yollardan uygulanabilir ve ince bağırsağın jejenum kısmında absorbe edilir (Agwuh ve MacGowan 2006).

DOX, diğer tetrasiklinlere kıyasla bakteri hücrelerine kolay nüfuz eder. Oral uygulamadan sonra ince bağırsağın proksimal kısmından tamamına yakını emilir. DOX' in emilimini tamamen +2 ve +3 değerlilik katyonlar ileri derecede bozabilir. Diğer tetrasiklinlere göre daha lipofilik yapıdadır aynı zamanda vücut sıvılarına ve dokulara iyi nüfus eder. Bu nedenle lenf bezleri, periton, kolon, prostat ve süt dahil olmak üzere birçok dokuda yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Andersson ve Alestig 1976, Yim ve ark. 1985, Karlsson ve ark. 1996). Safra ve boşaltım sistemi organlarında en yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Agwuh ve MacGowan 2006). DOX ayrıca plasentayı kolay geçer (Wallner ve Schmiedel 1975). Plazma proteinlerine bağlanması %82-90 arasında değişir (Alestig 1974). Kanatlılarda metabolizması tam olarak bilinmemektedir. DOX' in üçte birinden fazlası böbreklerden glomerüler filtrasyon yoluyla geri kalanı ise safra yolu ile atılmaktadır. Böbrek yetmezliği varlığında, dışkı ile daha fazla DOX atılır, bu yüzden böbrek yetmezliğinde aynı dozda DOX uygulanıldığında birikim olmadan atılabilir (Alestig 1974, Holmes ve Charles 2009). Birikme, stabil bir kalsiyum kompleksi oluşumu yoluyla dişlerde ve kemiklerde meydana gelir, dişlerin renginin bozulmasına yol açar (Wallner ve Schmiedel 1975).

2.4. Tetrasiklinlerin Kanatlı Hayvanlarda Kullanımı

Ülkemizde sadece OTC ve CTC ördeklerde kullanımı onaylanmıştır (Anonim e). DOX, OTC, TC ve CTC'in tavuk ve hindilerde kronik solunum yolu enfeksiyonları, mavi ibik koriza, kolera, pullorum, enfeksiyöz sinovitis ve sinuzitis, hemorajik septisemi, streptokok ve stafilakok enfeksiyonları ile ishallerinde kullanımı onaylanmıştır (Anonim a,b,c,d). Ördekler küçük bir kanatlı grubunu oluşturduğu için onaylı ilaç sayısı sınırlıdır ve ördeklerde bakteriyel enfeksiyon durumunda DOX, OTC, TC ve CTC'in dozaj rejimi diğer

kanatlı türlerinden uyarlanarak kullanılabilir. Bu ilaçlarla ilgili ördeklerde yapılmış çalışmaların sınırlı olması, enfeksiyon durumunda hangisinin tercih edileceği noktasında önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu bağlamda bu çalışma kapsamında ördeklerde bu ilaçların farmakokinetiğinin karşılaştırılacak olması oldukça önemlidir.

2.5. Kanatlı Hayvanlarda Tetrasiklinler ile İlgili yapılan Farmakokinetik Çalışmalar

Tavuk, ördek, kaz, bıldırcın ve deve kuşu gibi kanatlı türlerinde bazı tetrasiklin grubu antibiyotiklerin farmakokinetiği ile ilgili yapılan çalışmalar Çizelge 2.1'de sunulmuştur. Bu çalışmalar incelendiğinde kanatlı türleri arasında tetrasiklin grubu antibiyotiklerin eliminasyon yarılanma ömrü, eğri altında kalan alan, dağılım hacmi, klerens, maksimum ilaç konsantrasyonu, maksimum ilaç konsantrasyonuna ulaşma zamanı gibi farmakokinetik verilerinin önemli farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Bu sonuçlara göre herhangi bir kanatlı türünde tetrasiklin grubu antibiyotikler için elde edilen farmakokinetik parametrelerin diğer kanatlı türüne uygulanmasının uygun olmadığını anlaşılmakta ve çalışmaların hedef kanatlı türünde ortaya konulması gerekmektedir.

Çizelge 2.1. Kanatlılarda tetrasiklinlerin oral uygulama sonrası farmakokinetik çalışmalar.

Tür	Doz/Uygulama sıklığı	$t_{1/2\lambda z}$ (saat)	$EAA_{0-\infty}$ (saat*µg/mL	ClT (L/saat/kg)	Vd_{area} (L/kg)	T_{doruk} (h)	C_{doruk} (µg/mL)	Kaynak
TETRASİKLİN								
Tavuk	10 mg/kg- tek doz	1.85	11.13	-	-	1.42	1.60	Ziółkowski ve ark. 2020
Tavuk	70 mg/kg- tek doz	7.51	-	0.63	0.48	0.93	41.30	Hassan ve ark. 2021
KLORTERASİKLİN								
Tavuk	10 mg/kg- tek doz	0.99	13.415	-	-	1.42	1.56	Ziółkowski ve ark. 2020
Tavuk	60 mg/kg, 5 gün	14.68	-	-	-	1.75	4.29	Anadón ve ark. 2012
		14.94	-	-	-	1.77	4.22	
OKSİTETRASİKLİN								
Tavuk	15 mg/kg- tek doz	1.71	24.05	-	2.82	1.75	3.38	Ziółkowski ve ark. 2016 (a)
Tavuk	15 mg/kg- tek doz	0.49	10.62	0.19	3.94	2.85	1.13	Ziółkowski ve ark. 2016 (b)
Tavuk	10 mg/kg- tek doz	4.93	5.05	1.84	-	-	-	Singh ve ark. 2005
Tavuk	10 mg/kg- tek doz	13.56	108.2	0.19	3.42	2.0	7.17	Gberindyer ve ark. 2015
		17.00	130.05	0.84	34.40	4.0	6.94	
DOKSİSİKLİN								
Ördek	20 mg/kg- tek doz	17.56	139.49	-		2	17.57	Yang ve ark. 2015
Ördek	15 mg/kg tek doz	4.01	6.97	-	-	2.95	0.7	Bratoev ve ark. 2016
Kaz	20 mg/kg tek doz	13.35	120.01	-	-	2	6.67	Sartini ve ark. 2021
Japon bıldırcını	20 mg/kg tek doz	10.9	215.84	-	-	2	15.33	Tekeli ve ark. 2020
Tavuk	20 mg/kg 5 gün	7.78	94.19	-	-	3.50	5.65	Yang ve ark. 2018
		19.90	121.0	-	-	7.25	5.71	
Deve kuşu	15 mg/kg tek doz	19.25	6.74	2.41	61.49	3.03	0.30	Abu-Basha ve ark. 2006

$t_{1/2\lambda z}$; terminal eliminasyon yarı ömür, $EAA_{0-\infty}$; plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan, Cl_T; toplam krelens, V_{darea}; dağılım hacmi, $T_{doruk;}$ maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi, $C_{doruk;}$ maksimum plazma konsantrasyonu.

2.6. Amaç ve Hipotez

Herhangi bir hayvan türünde bir ilaç kullanılmadan önce, ilacın farmakokinetiğinin ve uygun dozaj rejiminin belirlenmesi tedavinin başarısı için gereklidir. İlaçların doğru dozaj rejimlerinin belirlenmesi, direnç gelişimini azaltmak ve istenilen tedavi edici etkiyi elde

etmek açısından önemlidir. Tetrasiklinler insan ve hayvan enfeksiyonlarında profilaksi ve tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdir (Chopra ve Roberts 2001). Yapılan literatür taramasında, TC (Anadŏn ve ark. 1985, Ziółkowski ve ark. 2020), CTC (Anadŏn ve ark. 2012, Ziółkowski ve ark. 2020) ve OTC' in (Ziółkowski ve ark. 2020) tavuklarda ve DOX'in ise ördek, tavuk, hindi, kaz, deve kuşları ve bıldırcınlarda (Abu-Basha ve ark. 2006, Yang ve ark. 2015, Brotoev ve ark. 2016, Yang ve ark. 2018, Tekeli ve ark. 2020, Sartini ve ark. 2021) farmakokinetiklerinin ortaya konulduğu çalışmalar bulunmuştur. Ördeklerde DOX'in farmakokinetiği ortaya konulmasına rağmen (Yang ve ark. 2015, Bratoev ve ark. 2016), TC, OTC ve CTC' in farmakokinetiği ile ilgili herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Kanatlı türleri arasında var olan anatomik ve fizyolojik farklılıklar tetrasiklin grubu antibiyotiklerin farmakokinetiğinde önemli farklılığa neden olur. Bu ilaçların ördeklerde uygun dozaj rejiminde kullanılabilmesi için farmakokinetik çalışmalarının ortaya konulması gerekir.

Bu çalışmanın amacı, Pekin ördeklerine DOX, OTC, TC ve CTC'in 20 mg/kg dozda oral yolla uygulamasını takiben farmakokinetiklerini karşılaştırıp en uygun tetrasiklin grubu antibiyotiği belirlemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Çizelge 3.1' de, cihazlar da Çizelge 3.2'de sunulmuştur.

Çizelge 3. 1. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler.

Kimyasal Madde	**Marka**	**Kullanım Amacı**
Doksisiklin hiklat (>%97)	Tokyo Chemical Industry (Japonya)	Doksisiklin analizi
Oksitetrasiklin hidroklorür (≥95%)	Tokyo Chemical Industry (Japonya)	Oksitetrasiklin analizi
Klortetrasiklin hidroklorür (≥80%)	Tokyo Chemical Industry (Japonya)	Klortetrasiklin analizi
Tetrasiklin hidroklorür (≥98%)	Tokyo Chemical Industry (Japonya)	Tetrasiklin analizi
Asetonitril	Merck (Darmstadt, Almanya)	İlaçların analizi
Trifloroasetik asit	Merck (Darmstadt, Almanya)	İlaçların analizi
Sodyum fosfat	Merck (Darmstadt, Almanya)	İlaçların analizi
Disodyum EDTA	Merck (Darmstadt, Almanya)	İlaçların analizi
Perklorik asit	Merck (Darmstadt, Almanya)	İlaçların analizi
Tetramed (oral çözelti dozu)	Medicavet, Türkiye	İlaç uygulaması
Tetraklor (oral çözelti dozu)	Medicavet, Türkiye	İlaç uygulaması
Oksimed (oral çözelti dozu)	Medicavet, Türkiye	İlaç uygulaması
Medox (oral çözelti dozu)	Medicavet, Türkiye	İlaç uygulaması

Çizelge 3. 2. Çalışmada kullanılan cihazlar.

Cihaz	Marka	Kullanım Amacı
Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC)-UV SPD-20A UV-VIS dedektör, CTO-10A kolon fırını, DGU-20A degazer, LC-20A pompa SIL-20A otosampler	(Shimadzu, Japan)	İlaçların analizi
Santrifüj	(İsolab, WVR, Türkiye)	Ekstraksiyon işlemi, kan örneklerinin işlenmesi
Derin dondurucu	(Arctiko, Türkiye)	Plazma örneklerinin saklanması
Ultrasonik Su Banyosu	(WVR, Türkiye)	Ekstraksiyon işlemi
Rutin laboratuvar araç ve gereçleri		Ekstraksiyon işlemi ve diğer uygulamalar

3.2. Deney Hayvanları

Çalışmada klinik olarak sağlıklı oldukları belirlenen 12-14 aylık, 2.0-2.8 kg ağırlığına sahip 32 adet erkek Pekin ördeği kullanıldı. Ördekler Hatay ilinin Antakya ve Kırıkhan ilçelerine bağlı köylerdeki yerel çiftliklerden temin edildi. Ördekler 20 m^2'lik açık, 100 m^2'lik kapalı alana sahip kümeslerde barındırıldı. Çalışma ortamına alışmaları için hayvanlar deneysel prosedürden 10 gün önce çalışmanın yapılacağı kümeslere alındı. Ördekler ticari yem (Etlik civciv başlangıç yemi) ile beslendi ve su *ad-libitum* olarak verildi. Ördeklerde kullanılan ticari yemin bileşimi Çizelge 3.3'de sunuldu. Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin emilimi üzerine olası besin içeriklerinin etkisini önlemek için hayvanlara ilaç uygulaması yapılmadan 12 saat önce ve ilaç uygulaması yapıldıktan 6 saat boyunca herhangi bir besin verilmedi. Ördekler üzerindeki deneysel aşama Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi Kanatlı Ünitesinde gerçekleştirildi. Çalışmanın gerçekleştirilmesi için hayvanlar üzerindeki tüm prosedür Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylandı (No: 2021/06-19).

Çizelge 3. 3. Etlik civciv başlangıç yemi içeriği.

Analitik Bileşenler	**Vitaminler**	**Makro Elementler**	**Aminoasitler**
Ham Protein (%):23.00	Vitamin A (IU/Kg) 13.500	Kalsiyum (%): 0.80	Lysine (%): 1.30
Ham Selüloz (%):3.60		Fosfor (%): 0.70	Methionine (%): 0.50
Ham Kül (%): 6.00	Vitamin D3 (IU/Kg):5.000	Sodyum (%): 0.20	
Ham Yağ (%): 5.60	Vitamin E (Mg/Kg): 80		**Antikoksidiyaller**
			51772 Naresin: 50 Mg
			Nicarbazin: 50 Mg
Mikro Elementler			
Mn (Mangan Oksit) (Mg/Kg): 100		Se (Sodyum Selenit) (Mg/Kg): 0.20	
Zn (Çinko Oksit) (Mg/Kg): 100		Cu (Bakır Sülfat) (Mg/Kg): 9.00	

3.3. Deneysel Tasarım

İlaç uygulamaları için ticari preparatlar enjeksiyonluk su ile 20 mg/mL konsantrasyonlarında çözdürüldü. Ördeklerin tanımlanmasını kolaylaştırmak için ayaklarına numaralı halkalar takıldı. Çalışma, paralel farmakokinetik dizayna göre gerçekleştirildi. Toplam 32 adet ördek DOX, OTC, TC ve CTC olmak üzere rastgele 4 eşit gruba ayrıldı. DOX, OTC, TC ve CTC oral yolla (sonda yardımıyla gastrik gavaj yöntemi ile) 20 mg/kg dozda uygulandı. Sondada ilaç kalıntısı kalmaması için ilaç uygulamaları sonrası 1 mL su verildi. Kan örnekleri ilaç uygulama öncesi 0.(kontrol) ve uygulamayı takip eden 5., 10., 15., 30., 45. dakikalar ile 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 18., 24., 36., 48., 72., 96. ve 120. saatlerde heparinli tüplere 0.5 mL olacak şekilde toplandı. Kan alımları ilk 12 saat önceden Vena jugularis'e yerleştirilmiş intraket yardımı ile diğer örnekleme zamanlarında ise kanat venlerinden vena punktur yöntemiyle alındı. Alınan kan örnekleri 4000 x g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen plazma örnekleri analiz zamanına kadar –80 ^{0}C'de saklandı.

3.4. İlaçların Analizi

3.4.1. Standartlar ve Stok Solüsyonlar

DOX, OTC, TC ve CTC'in stok solüsyonu 1 mg/mL olacak şekilde saf suda hazırlandı ve çalışma süresince -80 ˚C'de tutuldu. Stok solüsyon saf suda dilue edilerek çalışma standartları (0.04–40 µg/mL) hazırlandı. Kontrol plazmalarının üzerine çalışma standartları eklenerek kalibrasyon standartları (0.04–40 µg/mL) ve kalite kontrol örnekleri (0.1, 1 ve 4 µg/mL) hazırlandı. Kalite kontrol örnekleri HPLC metodunun geri kazanım, gerçeklik ve kesinlik değerlerini belirlemek için kullanıldı.

3.4.2. Metot Validasyonu

Özgünlük, doğrusallık, geri kazanım, duyarlılık (tespit limiti ve hesaplanabilir limit) vekesinlik metot validasyonunun belirlenmesinde performans ölçütleri olarak kullanıldı. Metodların ördek plazması için özgünlüğü, DOX, OTC, TC ve CTC içermeyen plazma (boş plazma) örnekleri kullanılarak kromatogramda bu ilaçların alıkonma zamanında plazma ve diğer kaynaklı piklerin girişim yapıp yapmadığı değerlendirilerek belirlendi. Doğrusallığın tayini için çalışma ve kalibrasyon standartlarının pik alanları tayin edilerek, konsantrasyonlar ve bu konsantrasyonlara karşılık gelen pik alan değerleri kullanılarak kalibrasyon eğrileri çizildi ve korelasyon katsayıları hesaplandı. Geri kazanımın belirlenmesi için standart solüsyonların ölçüm aralığında yer alan 3 farklı düzeyi DOX, OTC, TC ve CTC içermeyen plazma örneklerine eklenerek kalite kontrol standartları (0.1, 1 ve 4 µg/mL) hazırlandı. Geri kazanım, herhangi bir numune gibi değerlendirilen plazma örneklerinde (kalibrasyon standartı) tayin edilecek maddenin pik alanlarının standartların (çalışma standartı) pik alanları ile karşılaştırılmasıyla hesaplandı. Tespit limiti (LOD) ve hesaplanabilir limiti (LOQ) belirlemek için ilaçların en düşük standart solüsyonları ilaçları içermeyen plazma örneklerine ilave edilerek kromatogram üzerinde S/G oranı 3 olan konsantrasyon LOD, S/G oranı 6 olan konsantrasyon LOQ olarak tespit edildi. Kesinlik için gün içi ve günler arası tekrar edilebilirlik ölçüt olarak kullanıldı. Gün içi ve günler arası farklılığın tespiti için kalite kontrol standartlarının her düzeyde 3 tekrarlı analizi, 3 farklı günde tekrarlandı. Tekrar edilebilirlik, pik varyasyon katsayılarının %15'den küçük olmasına göre değerlendirildi.

3.4.3. Plazma örneklerinde ilaçların analizi

Plazma örneklerinin hazırlanması Çorum ve ark. (2023) tarafından yapılan çalışma modifiye edilerek gerçekleştirildi. Plazma örnekleri -80 ^{0}C'den çıkarıldı ve oda ısısında çözünmesi beklendi. İlaç analizleri için 100 µL plazma örneği 2 mL ependorfa aktarıldı ve üzerine DOX ve OTC için 200 µL EDTA buffer (0,1 M sodyum fosfat içeren 0,1M disodyum EDTA), TC ve CTC için 300 µL EDTA buffer eklendi. Tüm ilaçlar için bu karışımın üzerlerine 50 µL perklorik asit (%60'lık) konuldu. Karışım 45 sn vorteks yapıldıktan sonra 15000 x g de 15 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatantın 200 µL'si otosampler viallerine aktarıldı ve 50 µL'si HPLC sistemine enjekte edildi.

3.4.4. HPLC Analizi

Ördek plazmalarında DOX, OTC, TC ve CTC'in analizleri Çorum ve ark. (2023) tarafından bildirilen methot kullanılarak HPLC-UV gerçekleştirildi. Analizler için pompa, degasser, otosampler, kolon fırını ve ultraviyole dedektörden oluşan HPLC sistemi kullanıldı. Tüm ilaçlar için kolon 30 °C'de, otosampler ise oda sıcaklığına tutuldu. İlaçların kromatografik ayrımı için Inertsil ODS-3 kolon (250x4.6 mm; internal diameter, 5 µm; GL Sciences) kullanıldı. Dalga boyu DOX için 360 nm, OTC, TC ve CTC için ise 260 nm'ye ayarlandı. Sıvı kromotografisine uygulanmadan önce tüm solüsyonlar vakum eşliğinde 0.45 µm filtreden geçirildi ve 15 dakika sonikasyona tabi tutuldu.Mobil faz olarak trifloroasetik asit (TFA, 0.01 M) ve asetonitril (ACN) kullanıldı. Mobil faz oranları ve akış hızları Çizelge 3.4'de sunuldu. Veriler LC solution software program (Shimadzu, Japonya) kullanılarak analiz edildi.

Çizelge 3. 4 . İlaçların mobil faz oranları ve akış hızları

	Mobil Faz (%)		
İlaç	**Asetonitril**	**TFA**	**Akış hızı (mL/dk)**
Tetrasiklin	25	75	0.8
Klortetrasiklin	25	75	0.9
Oksitetrasiklin	25	75	0.8
Doksisiklin	30	70	1

TFA: Trifloroasetik asit.

3.5. Farmakokinetik Analiz

Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin farmakokinetik parametreleri, WinNonlin yazılım programı (6.1.0.173, Pharsight Corporation, Scientific Consulting Inc., North Carolina, ABD) kullanılarak belirlendi. Farmakokinetik modelin uyumu, bireysel konsantrasyon-zaman eğrilerinin görsel olarak incelenmesi ve Akaike bilgi kriterinin uygulanmasıyla belirlendi (Yamaoka ve ark. 1978). Veriler kompartmanlı modellere uymadığından, farmakokinetik parametreler non-kompartman analiz ile hesaplandı. DOX, OTC, TC ve CTC için terminal eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2\lambda z}$), ortalama kalış süresi (MRT), plazma konsantrasyon zaman eğrisinin altında kalan alan (EAA), toplam EAA'nın son ölçüm noktasından sonsuza kadar ekstrapole edilen plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA_{extrap}), dağılım hacmi (V_{darea}/F) ve toplam klerens (CL/F) değerleri hesaplandı. Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin doruk plazma konsantrasyon (C_{doruk}) ve C_{doruk}'a ulaşma süresi (T_{doruk}) değerleri plazma konsantrasyonu-zaman eğrileri üzerinde doğrudan inceleme yoluyla belirlendi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Plazma konsantrasyon verileri ortalama±SD, diğer farmakokinetik veriler geometrik ortalama (min-maks) olarak sunuldu. Veri dağılımının normalliği Shapiro-Wilk testiyle, varyansın homojenliği ise Levene testiyle gerçekleştirildi. Farmakokinetik verilerin istatistikselanalizi ANOVA ve posthoc tukey ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme SPSS 22.0 (IBM Corp., NY, USA) programı kullanılarak gerçekleştirildi. $p < 0.05$ istatistiksel önem derecesi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Metod Validasyonu

4.1.1. Özgünlük

Ana maddeleri içermeyen plazma örneklerinin HPLC sistemine uygulanması sonrasında kromatogram üzerinde DOX, OTC, TC ve CTC'in alıkonma zamanlarında plazmadan kaynaklanan piklere rastlanmadı.

4.1.2. Doğrusallık

Konsantrasyonlar ve bu konsantrasyonlara karşılık gelen pik alan değerlendirilerek kalibrasyon eğrileri çizdirildi. Plazma analizinde çalışma standartları ($>R^2$= 0,9990) ve kalibrasyon standartları (R^2 >0.9986) için elde edilen korelasyon katsayılarının doğrusal olduğu belirlendi.

4.1.3. Duyarlılık

DOX, OTC, TC ve CTC'in plazma örneklerindeki LOD ve LOQ değeri sırasıyla 0.02 µg/mL ve 0.04 µg/mL olarak tespit edildi.

4.1.4. Kesinlik

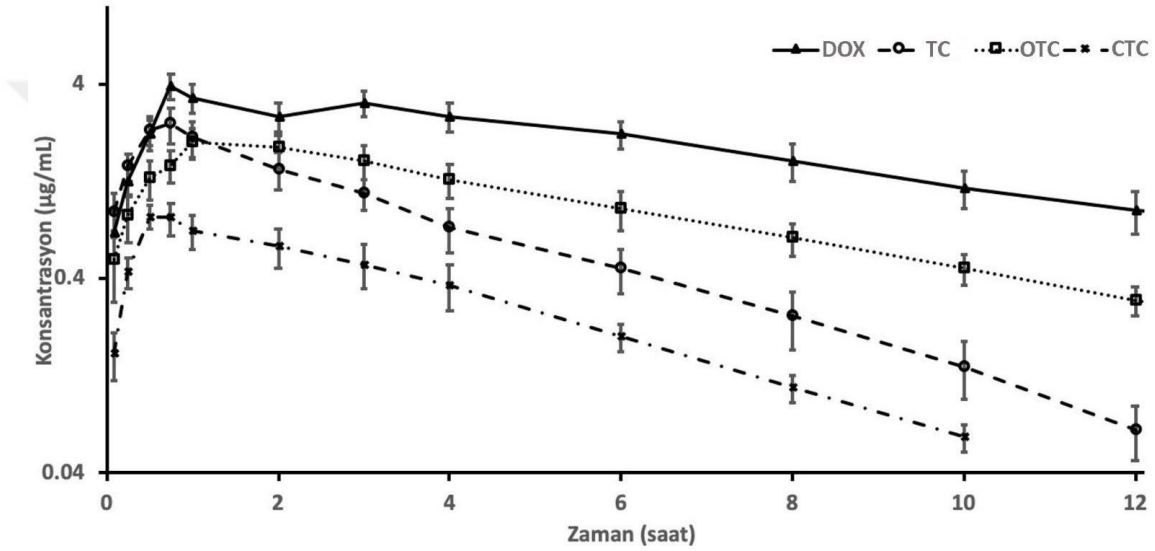
Kesinliğin değerlendirilebilmesi için kalite kontrol örneklerinde gün içi ve günler arası tekrar edilebilirlik için hesaplanan varyasyon katsayıları sırasıyla <%6.26 ve <%7.62 olarak hesaplandı.

4.1.5. Geri Kazanım

Plazma örneklerinde tayin edilecek maddenin pik alanlarının standartların pik alanları ile karşılaştırılmasıyla hesaplanan geri kazanım değerleri DOX, OTC, TC ve CTC'in için >%86 olarak belirlendi.

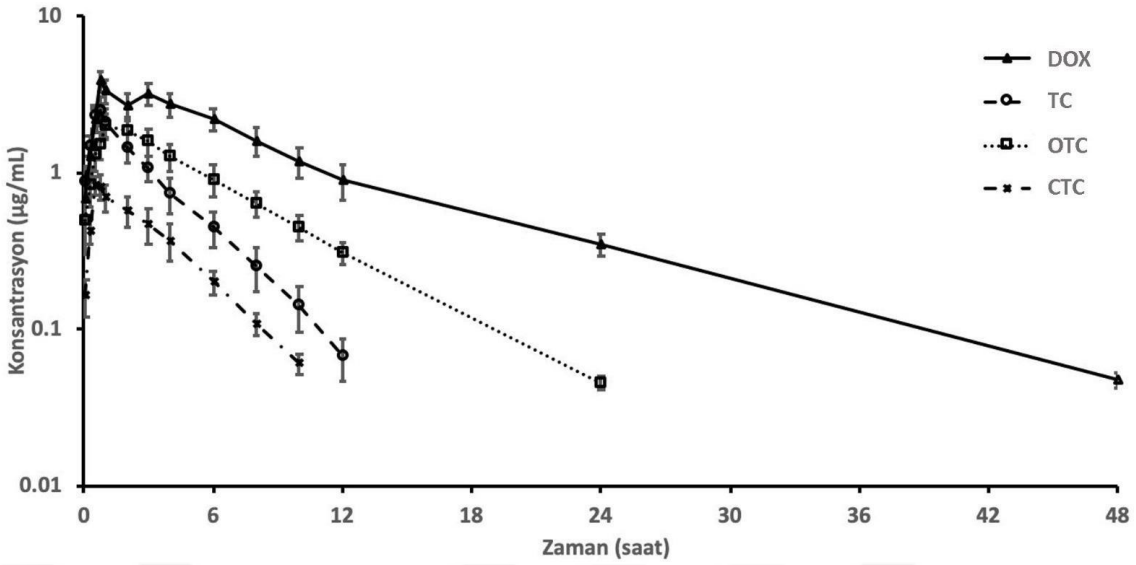
4.2. Farmakokinetik Parametreler

Pekin ördeklerine DOX, OTC, TC ve CTC'in 20 mg/kg oral tek doz uygulaması sonrası yarı-logaritmik plazma konsantrasyon zaman eğrileri ve farmakokinetik parametreleri sırasıyla Şekil 4.1 ve Şekil 4.2 ile farmakokinetik parametreleri Çizelge 4.1'de sunuldu. DOX, OTC, TC ve CTC plazma örneklerinden sırasıyla 48, 24, 12 ve 10. saate kadar tespit edildi. İlaçların oral uygulanmasının ardından son örnekleme zamanlarındaki ilaç konsantrasyonları DOX için 0.05±0.01, OTC için 0.05±0.004, TC için 0.07±0.00 ve CTC için 0.06±0.01 µg/mL olarak tespit edildi (Şekil 4.1, Şekil 4.2).



Şekil 4. 1. Pekin ördeklerine DOX, OTC, TC ve CTC'in in 20 mg/kg oral tek dozuygulaması sonrası 0-12 saat yarı-logaritmik plazma konsantrasyon zaman eğrileri (n=8).

$T_{1/2\lambda z}$ değerleri bakımından DOX, OTC, TC ve CTC uygulamalarında ortalama olarak sırasıyla; 8.12, 4.23, 2.30 ve 2.44 saat olarak tespit edildi. DOX' in $t_{1/2\lambda z}$ değeri diğer üçüne göre anlamlı şekilde uzun olduğu bulundu ($p<0.05$). Benzer şekilde TC ve CTC değerleri ile kıyaslandığında OTC değerleri anlamlı derecede yüksek olarak belirlendi ($P<0.05$). Buna karşılık TC ve CTC' in arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.



Şekil 4. 2. Pekin ördeklerine DOX, OTC, TC ve CTC'in 20 mg/kg oral tek dozuygulaması sonrası 0-48 yarı-logaritmik plazma konsantrasyon zaman eğrileri (n=8)

$EAA_{0\text{-last}}$ değerleri incelendiğinde; DOX' de 34.85, OTC' de 13.29, TC' de 8.10, CTC' de 3.16 saat*µg/mL olarak tespit edildi. DOX (34.85 saat*µg/mL) diğer üçüne kıyasla en yüksek değere sahipti ($P<0.05$). OTC değeri (13.29 saat*µg/mL) TC ve CTC ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0.05$). CTC diğer üçüne göre en düşük değere sahipti.

$EAA_{0\text{-}\infty}$ değerleri bakımından DOX, OTC, TC ve CTC uygulamalarında ortalama olarak sırasıyla; 35.43, 13.58, 8.83ve 3.39 saat*µg/mL olarak tespit edildi. DOX diğer üçüne kıyasla istatistiksel olarak en yüksek değere sahip olduğu belirlendi ($P<0.05$). OTC değeri TC ve CTC ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0.05$). CTC diğer üçüne göre en düşük istatistiksel değere sahipti.

$MRT_{0\text{-}\infty}$ DOX, OTC, TC ve CTC sırasıyla 10.94, 6.37, 3.46 ve 3.91saat olarak tespit edildi. DOX diğerlerine kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak belirlendi ($P<0.05$). Benzer şekilde TC ve CTC değerleri ile kıyaslandığında OT değerleri anlamlı derecede yüksek olarak belirlendi ($P<0.05$). Buna karşılık TC ve CTC' in arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Cl/F değerleri incelendiğinde DOX, OTC, TC ve CTC sırasıyla 0.55, 1.47, 2.4, 5.90 L/kg olarak tespit edildi. CTC değeri diğer üçüne kıyaslandığında anlamlı seviyede yüksek

bulundu (P<0.05). TC ile OTC ve DOX kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi (P<0.05). DOX değeri istatistiksel olarak en düşük değere sahipti.

Vd_{area}/F değerleri bakımından CTC 20.78 L/kg ile diğerlerinden anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi (P<0.05). OTC, TC ve DOX arasında istastiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

C_{doruk} değerleri incelendiğinde DOX, TC, OTC ve CTC değerleri sırasıyla 3.85, 1.99, 2.68 ve 0.91 µg/mL olarak tespit edildi. DOX diğer üçüne göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0.05). TC ve OTC, CTC ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek idi (p<0.05). CTTC diğerlerine göre istatistiksel olarak en düşük C_{doruk} değerine sahipti.

T_{doruk} değerleri DOX 0.75, OTC 1.09, TC 0.58 ve CTC 0.55 saatti. OTC diğer üçüne göre anlamlı şekilde uzun bulundu (p<0.05). DOX, TC, CTC değerleri birbirine benzerdi.

Çizelge 4. 1. Pekin ördeklerine DOX, OTC, TC, CTC' in 20 mg/kg oral tek dozuygulaması sonrası farmakokinetik parametreleri (n=8).

Parametreler	Doksisiklin	Oksitetrasiklin	Tetrasiklin	Klortetrasiklin
t1/2ʎz (saat)	8.12^{a} (7.27-9.50)	4.23^{b} (3.90-4.53)	2.30^{c} (2.04-2.73)	2.44^{c} (2.04-2.96)
EAA0-last (saat*µg/mL)	34.85^{a} (26.46-44.53)	13.29^{b} (9.73-16.03)	8.10^{c} (6.39-10.54)	3.16^{d} (2.47-4.00)
EAA0-∞ (saat*µg/mL)	35.43^{a} (27.20-44.96)	13.58^{b} (9.99-16.29)	8.33^{c} (6.52-10.71)	3.39^{d} (2.74-4.18)
EAAextrap (%)	1.56 (0.94-2.71)	2.06 (1.60-2.65)	2.58 (1.55-5.25)	6.24 (4.16-10.78)
MRT0-∞ (saat)	10.94^{a} (10.11-11.96)	6.37 ^{b}(5.95-6.82)	3.46^{c} (3.05-3.71)	3.91^{c} (3.55-4.41)
Cl/F (L/saat/kg)	0.55^{d} (0.44-0.74)	1.47^{c} (1.23-2.00)	2.40^{b} (1.87-3.07)	5.90^{a} (4.79-7.29)
Vdarea/F (L/kg)	6.61^{b}(4.66-10.07)	8.99^{b} (6.90-13.04)	7.98^{b} (5.49-10.31)	20.78^{a} (14.07-29.98)
Tdoruk(saat)	0.75^{b}	1.09^{a}	0.58^{b}	0.55^{b}
Cdoruk(µg/mL)	3.85^{a} (3.16-4.99)	1.99^{c} (1.19-2.47)	2.68^{b} (2.15-3.31)	0.91^{d} (0.73-1.08)

Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur. Farklı sütundaki farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir. (p<0.05).

$t_{1/2ʎz}$; terminal eliminasyon yarılanma ömrü, EAA; plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altındaki alan, $EAA_{extrap\ \%}$; toplam EAA'nin %'si olarak tlast'tan ∞'a ekstrapole edilmiş plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan, MRT; ortalama kalış süresi, Cl/F; toplam klirens, Vd_{area}; görünür dağılım hacmi, T_{doruk}; maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi, C_{doruk}; maksimum plazma konsantrasyonu.

5. TARTIŞMA

Tetrasiklinler kanatlı hayvanlarda profilaksi, tedavi ve büyüme destekleyici olarak kullanılmaktadır. Ördeklerde tetrasiklin grubu antibiyotiklerin farmakokinetiği hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Daha önce farklı kanatlı türlerinde kullanılan tetrasiklin grubu antibiyotiklerin oral kullanımı sonrasında farmakokinetiği tespit edilmiş ve bu çalışmada kullanılan dozlar aşağıda Çizelge 5.1'de sunulmuştur. Mevcut bu çalışmada tetrasiklin grubbu antibiyotiklerin dozu daha önce kanatlılarda kullanılan oral dozlarla uyumlu olacak şekilde 20 mg/kg olarak belirlenmiştir.

Çizelge 5. 1. Farklı kanatlı türlerinde tetrasiklin grubu antibiyotiklerin oral dozları.

Tür	Doz/Uygulama sıklığı	Kaynak
	TETRASİKLİN	
Broyler tavuk	10 mg/kg- tek doz	Ziółkowski ve ark. 2020
Broyler tavuk	70 mg/kg- tek doz	Hassan ve ark. 2021
	KLORTETRASİKLİN	
Broyler tavuk	10 mg/kg- tek doz	Ziółkowski ve ark. 2020
Broyler tavuk	60 mg/kg, 5 gün	Anadón ve ark. 2012
	OKSİTETRASİKLİN	
Broyler tavuk	15 mg/kg- tek doz	Ziółkowski ve ark. 2016
	DOKSİSİKLİN	
Amerikan ördeği	20 mg/kg- tek doz	Yang ve ark. 2015
Melez ördek	15 mg/kg tek doz	Bratoev ve ark. 2016
Kaz	20 mg/kg tek doz	Sartini ve ark. 2021
Japon bıldırcını	20 mg/kg tek doz	Tekeli ve ark. 2020
Broyler tavuk	20 mg/kg 5 gün	Yang ve ark. 2018
Deve kuşu	15 mg/kg tek doz	Abu-Basha ve ark. 2006

Eliminasyon yarılanma ömrü uygun bir dozaj rejiminin ve ilaç kalıntı süresinin belirlenmesinde önem arz eder (Toutain ve Bousquet-Mélou, 2004). Ziółkowski ve ark. (2020)'ı broyler tavuklarında 10 mg/kg dozunda oral TC uygulaması sonucu $t_{1/2\lambda z}$ değerini 1.85 saat olarak bildirmişlerdir. Hassan ve ark. (2021) tarafından broyler tavuklarında yapılan bir diğer çalışmada ise 70 mg/kg dozunda oral TC uygulaması sonucu $t_{1/2\lambda z}$ değerini 7.51 saat olarak ortaya koymuşlardır. Mevcut bu çalışmada Pekin ördeklerinde 20 mg/kg dozunda oral TC uygulaması sonrası $t_{1/2\lambda z}$ değeri 2.04-2.73 arası ortalama 2.30 saat olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.1). Çalışma verileri Ziółkowski ve ark. (2020)'nın bildirdiği değerden 1.2 kat daha uzun, Hassan ve ark. (2021)'nın bildirdiği değerden 3.2 kat daha kısa tespit edilmiştir.

Broyler tavuklarına oral CTC uygulanan iki farklı çalışmada 10 mg/kg dozda $t_{1/2\lambda z}$ değeri 0.99 saat (Ziółkowski ve ark. 2020), 60 mg/kg dozda $t_{1/2\lambda z}$ değeri 14.94 saat (Anadõn ve ark. 2012) olarak rapor edilmiştir. Pekin ördeklerinde 20 mg/kg dozda CTC'nin oral $t_{1/2\lambda z}$ değer (2.44 saat) Ziółkowski ve ark. (2020)'nın değerinden yüksek Anadõn ve ark. (2012)'nın değerinden düşük olduğu görülmüştür. Hayvan türünün ve kullanılan dozun farklı olması $t_{1/2\lambda z}$ değerinde değişikliğe neden olabilir.

Ziółkowski ve ark. (2016) tarafından broyler tavuklarında yapılan bir çalışmada 15 mg/kg dozda oral OTC uygulaması sonrasında $t_{1/2\lambda z}$ değeri 1.71 saat olarak bildirilmiştir. Singh ve ark. (2005)'in broyler tavuklarında 10 mg/kg dozda yaptığı bir diğer çalışmada $t_{1/2\lambda z}$ 4.93 saat olarak rapor edilmiştir. Pekin ördeklerinde OTC oral yoldan uygulanması sonrası $t_{1/2\lambda z}$ değer 4.23 saat olarak tespit edilmiştir. Bu değer Ziółkowski ve ark. (2016)' ın bildirdiği $t_{1/2\lambda z}$ değerinden 2.5 kat daha uzun, Singh ve ark. (2005)'nın bildirdiği $t_{1/2\lambda z}$ değeri ile benzerlik göstermektedir.

Yang ve ark. (2015) tarafından altı haftalık Amerikan ördeklerine 20 mg/kg oral DOX uygulamasından sonra elde edilen $t_{1/2\lambda z}$ değeri ile 17.56 saat olarak ölçülmüştür. Bratoev ve ark. (2016) tarafından erkek Amerikan ördeği ile dişi Pekin ördeğinden elde edilen 3 aylık yaştaki melez ördeklerde 15 mg/kg dozda oral DOX uygulaması sonrası elde edilen $t_{1/2\lambda z}$ değeri 4.01 saat olarak tespit edilmiştir. 1 yaşlı Pekin ördeklerinde oral DOX $t_{1/2\lambda z}$ değeri 8.12 saat ile Amerikan ördeklerinden kısa, melez ördeklerden ise uzun olduğu görülmüştür.

20 mg/kg dozda oral DOX uygulanan diğer çalışmalar incelendiğinde kazlarda $t_{1/2\lambda z}$ değerleri; 13.35 saat (Sartini ve ark. 2021), Japon bıldırcınlarında 10.9 saat (Tekeli ve ark. 2021), broyler tavuklarda 7.78 saat (Yang ve ark. 2018) ortaya konulmuştur. DOX hem Pekin

ördeklerinde hem de diğer çalışmalardaki ördek, tavuk, kaz, japon bıldırcını ve deve kuşlarında uzun bir $t_{1/2\lambda z}$ değerleri sergilemiştir (Çizelge 5.2.). Yarılanma ömrünü etkileyen birçok faktör vardır. Bu mevcut araştırma ile daha önceki araştırmalar arasında farklılık görülmesinin sebebi tür, ırk, yaş, ilacın dozu, ilacın formülasyonu ve örnekleme zamanı gibi deneysel tasarımdaki farklılıklardan (Yang ve ark. 2015; Sartini ve ark. 2021) kaynaklanabilir.

Çizelge 5. 2. Kanatlı hayvan türlerinde oral DOX uygulanması sonrası yarılanma ömürleri üzerine yapılan çalışmalar.

Tür	Doz	$T_{1/2\lambda z}$ (saat)	Kaynak
Amerikan ördeği	20 mg/kg	17.56	Yang ve ark. 2015
Melez ördek	15 mg/kg	4.01	Bratoev ve ark. 2016
Kaz	20 mg/kg	13.35	Sartini ve ark. 2021
Japon bılcırdını	20 mg/kg	10.09	Tekeli ve ark. 2020
Broyler tavuk	20 mg/kg	7.78	Yang ve ark. 2018
Deve kuşu	15 mg/kg	19.25	Abu-Basha ve ark. 2006

$t_{1/2\lambda z}$ (saat); eliminasyon yarı ömür.

Mevcut çalışmada $t_{1/2\lambda z}$ değerleri bakımından DOX (8.12 saat), OTC (4.23 saat), TC (2.30 saat) ve CTC (2.44 saat) karşılaştırıldığında DOX en uzun $t_{1/2\lambda z}$ değerine sahip olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.1). Bu sonuçlar DOX, OTC, TC ve CTC'nin $t_{1/2\lambda z}$ hem kanatlı türleri arasında hem de aynı grup ilaçlar arasında farklılıklar olduğunu göstermektedir. Yarılanma ömrü, Vd_{area}/F ve Cl'den oluşan hibrit bir parametredir (Toutain ve Bousquet-Melou 2004, Corum ve ark. 2022). $T_{1/2\lambda z}$, Vd_{area}/F ile doğru, CI ile ters orantılıdır ve bu parametrelerdeki değişiklikler $t_{1/2\lambda z}$' nü etkiler. Bu nedenle ilaçlar arasında ve türler arasında $t_{1/2\lambda z}$'nün değişken olmasının nedeni Vd_{area}/F ve CI/F deki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

Dağılım hacmi ilaçların vücuttaki davranışı hakkında bilgi sunan önemli bir parametredir. Hassan ve ark. (2021) açlık uygulanmayan broyler tavuklarında 70 mg/kg dozunda oral TC uygulaması sonucu Vd_{area}/F değeri 0.48 L/kg olarak ortaya koyulmuştur. Ayrıca açlık uygulanan broyler tavuklarında 10 mg/kg damar içi TC uygulanması sonucu Vd_{area}/F değeri 9.52 L/kg olarak bildirilmiştir (Ziółkowski ve ark. 2020). Uygulama yolu aynı olmasına karşın Pekin ördeklerinde elde edilen TC'in Vd_{area}/F değeri (7.98 L/kg), Hassan ve ark. (2021)'nın çalışmasında rapor edilen değerden yaklaşık 16-20 kat daha yüksek bulunmuştur. Tetrasiklinler katyonları (Ca2+, Mg2+, Al3+) içeren antasitler, demir içeren preparatlar ve bizmut subsalisilat gibi maddelerle şelat yapabilir (Del Castillo 2013).

Tetrasiklinlerin uygulamasında midede besin içeriklerinin varlığı farmakokinetik parametrelerde değişikliği neden olabilir. Tok olan broyler tavuklarında Vd_{area}/F değerinin daha düşük olmasının nedeni ilacın gıda ile tutulmasından kaynaklı olabilir.

Anadõn ve ark. (2012)'ı 60 mg/kg dozunda aç olan broyler tavuklarına damar içi yolla CTC uygulamışlar ve elde edilen Vd_{area} değerinin 1.19 L/kg olduğunu rapor etmişlerdir. Ziółkowski ve ark. (2020)'nın yaptığı bir başka çalışmada aç olan broyler tavuklarında 10 mg/kg dozunda damar içi uygulanan CTC sonucu Vd_{area} değerinin 6,18 L/kg olduğu bildirilmiştir. Dağılım hacmi, ilacın fizikokimyasal özellikleri, plazma proteinlerine bağlanma oranı, dokulardaki birikim eğilimi, vücutta kan akışı ve vücut bileşenlerinin (yağ ve su oranı) etkisiyle farklılık gösterir (Anker ve ark. 2018). Pekin ördeklerinde CTC'nin Vd_{area}/F değeri (20.78 L/kg), broyler tavuklarında tespit edilen Vd_{area} değerlerinden (1.19 L/kg, Ziółkowski ve ark. 2020 ve 6,18 L/kg Anadõn ve ark. 2012) yüksek olduğu görülmüştür. Vd_{area}/F değerindeki bu değişkenlik, uygulama yolundaki farklılıktan kaynaklanabilir. Diğer çalışmalarda uygulama yolu damar içi iken Pekin ördeklerinde oral uygulama yolu kullanılmıştır. Oral uygulama sonrası ilacın biyoyararlanımı elde edilen Vd_{area}/F değerini etkiler ((Toutain ve Bousquet-Melou 2004).

Ziółkowski ve ark. (2016a)'ı aç bırakılan broyler tavuklarında 15 mg/kg dozunda oral OTC uygulaması sonrası Vd_{area} değerini 2.82 L/kg olarak tespit etmişlerdir. Yine Ziółkowski ve ark. (2016b) başka bir çalışmasında aç bırakılan broyler tavuklarında 15 mg/kg dozunda deiyonize su ile OTC'nin karıştırılarak oral uygulaması sonrası Vd_{area} değerini 3.94 L/kg olduğunu rapor etmişlerdir. OTC'nin kısa ve uzun formülasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise aç bırakılan broyler tavuklarında 10 mg/kg dozunda OTC uygulanmış ve Vd_{area} değeri sırasıyla 3.42 ve 34.40 L/kg olduğu bildirilmiştir (Gberindyer ve ark 2015). Mevcut çalışmadaki Pekin ördeklerinde OTC değeri 8.99 L/kg olarak bulunmuştur ve bu değer daha önce rapor edilen çalışmalardan yüksek olduğu tespit edilmiştir. OTC'nin yiyecek yokluğunda ve deiyonize su kullanıldığında bile gastrointestinal sistemden zayıf bir şekilde emildiği bildirilmiştir (Ziółkowski ve ark. 2016b). Schrickx ve Fink-Gremmels (2007) tarafından yapılan çalışmalara göre, oral uygulamasını takiben OTC'nin düşük görünen dağılım hacminin p-glikoprotein (p-gp)'den kaynaklanabileceği belirtilmiştir. OTC, efluks karakterdeki p-gp taşıt proteinin substratıdır ve bu taşıt protein OTC'nin enterositlerden hücre dışına atılmasında rol oynayabilir. Pekin ördeklerinde OTC'nin p-glikoproteinler ile ilişkisi bilinmemektedir ancak pekin ördeklerinde Vd_{area} değerinin diğer kanatlı türleri ile

karşılaştırıldığında daha yüksek olmasının nedeni p-glikoproteinlerin seviyesi ile ilişkili olabilir.

Laczay ve ark. (2001)'ı broyler tavuklarında yaptığı bir çalışmada 10 mg/kg dozunda damar içi DOX uygulamış ve Vd_{area} değerini 1.36 L/kg olarak tespit etmişlerdir. Abu-Basha ve ark. (2006) deve kuşlarına 15 mg/kg dozunda oral DOX uyguladığında Vd_{area} değeri 61.49 L/kg olarak bildirmişlerdir. Yang ve ark. (2015)'ı ördeklere oral yolla 20 mg/kg dozda DOX uygulaması sonrası Vd_{area} değerini 3.97 L/kg olarak ortaya koymuşlardır. Pekin ördeklerinde 20 mg/kg oral DOX uygulaması sonucu Vd_{area} değeri 6.61 L/kg olarak rapor edilmiştir. Kanatlıların vücut büyüklükleri ve vücut bileşenleri (yağ/su) dağılım hacmini etkileyen unsurlardır (Cunningham ve ark. 2010). Pekin ördeklerindeki Vd_{area} değerinin deve kuşlarından düşük, tavuklardan daha yüksek sonuca sahip olmasının nedeni vücut büyüklüğü veya vücut bileşenlerindeki farklılıktan kaynaklanabilir.

Pekin ördeklerinde Vd_{area}/F değerleri karşılaştırıldığında CTC (20.78 L/kg)'nin OTC (8.99 L/kg), TC (7.98 L/kg) ve DOX (6.61 L/kg)'den daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanan ilaçlar genellikle daha geniş bir dağılım hacmine sahiptir (Afifi ve ark. 1997). Ördeklerde bu antibiyotiklerin plazma proteinlerine bağlanma oranı ortaya konulmamıştır. Ancak farklı türlerde DOX, TC, OTC ve CTC'in plazma proteinlerine bağlanma oranı sırasıyla %80-95, %50-70, %20-65 ve %25-62 arasında değiştiği belirtilmiştir (Del Castillo 2013, Çorum ve ark; 2023, Kaya 2009). Pekin ördeklerinde CTC'nin diğer üçüne göre daha yüksek dağılım hacmine sahip olması plazma proteinlerine daha düşük bağlanmasından dolayı olabileceği düşünülmektedir.

$Vd_{area,}$ ekstra-vasküler ilaç uygulamasından sonra hesaplandığında ve sistemik dolaşıma ulaşan ilaç miktarı bilinmediğinde, tahmin edilen V_{area} değil, V_{area}/F değeridir. Damar içi farmakokinetik çalışmaların sonucunda biyoyararlanım (F) belirlenir. F değeri bilinmiyorsa dağılım hacmi Vd_{area}/F, olarak gösterilir (Toutain ve Bousquet-mélou 2004). Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin oral Vd_{area}/F değerinin farklı olması emilim dereceleri ve biyoyararlanımlarının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çizelge 5.3'de sunulan broyler tavuklarına damar içi uygulanan DOX, OTC, TC ve CTC'in Vd_{area} değerleri sırasıyla 1.36 L/kg (Laczay ve ark. 2001), 6.39 L/kg (Ziółkowski ve ark. 2016), 9.52 L/kg (Ziółkowski ve ark. 2020) ve 6.18 L/kg (Ziółkowski ve ark. 2020)' dır. Bu sonuçlar incelendiğinde DOX'in diğer tetrasiklinlere göre düşük bir dağılım hacmi

gösterdiği görülmüştür. Mevcut çalışmadaki Pekin ördeklerinde tespit edilen en düşük Vd_{area}/F değerlerinin (DOX 6.61 L/kg, OTC 8.99 L/kg, TC 7.78 L/kg ve CTC 20.78 L/kg) DOX olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 5. 3. Kanatlı hayvanlarda damar içi DOX, OTC, TC ve CTC'in uygulamalarından sonra dağılım hacimleri.

Tür	İlaç	Doz	Vd_{area}/F(L/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	Kaynak
Broyler tavuk	TC	10 mg/kg	9.52	1.84	Ziółkowski ve ark. 2020
.Broyler tavuk	CTC	10 mg/kg	6.18	0.36	Ziółkowski ve ark. 2020
Broyler tavuk	OTC	25 mg/kg	6.39	-	Ziółkowski ve ark. 2016
Broyler tavuk	DOX	10 mg/kg	1.36	-	Laczay ve ark. 2001

Vd_{area}; görünür dağılım hacmi, Vd_{ss}; kararlı durumda dağılım hacmi.

Bir ilacı vücuttan uzaklaştırma konusundaki genel yeteneğini ölçen plazma klerensi, toplam, sistemik veya vücut klerensi olarak da adlandırılır. Aksi belirtilmediği sürece, bu terimlerin hepsini eş anlamlı olarak kabul edilir (Toutain ve Bousquet-mélou, 2004).

Anadŏn ve ark. (1994)'nın tavuklarda damar içi yolla 20 mg/kg dozda uyguladıkları TC sonrasında elde edilen CIT değeri 0.10 L/saat/kg belirlemişlerdir. Hassan ve ark. (2021)'nın tavuklara 70 mg/kg dozda oral yolla TC uygulandıktan sonra elde ettikleri CIT değeri 0.63 L/saat/kg olarak tespit etmişlerdir. Mevcut çalışmada Pekin ördeklerine 20 mg/kg dozda oral yolla TC uygulanması sonrasında elde edilen CI/F değeri 2.40 L/saat/kg tespit edilmiştir.

Anadŏn ve ark. (1985)'nın tavuklarda damar içi yolla 65 mg/kg dozda uyguladıkları DOX sonrasında elde edilen CIT değerleri 0.040 L/saat/kg olarak tespit etmişlerdir. Abu-Basha ve ark. (2006)'nın deve kuşlarına 10 mg/kg dozda oral DOX uygulaması sonrasında elde ettikleri CIT değeri 2.41 L/saat/kg olarak belirlenmiştir. Mevcut çalışmada Pekin ördeklerine 20 mg/kg dozda oral yolla DOX uygulanması sonrasında elde edilen CI/F değeri 0.55 L/saat/kg tespit edilmiştir.

Anadŏn ve ark. (2012)'nın tavuklarda damar içi yolla 15 mg/kg dozda uyguladıkları CTC'in CIT değerleri 0.030 L/saat/kg olarak belirlemişlerdir. Yine tavuklarda Ziółkowski ve ark. (2020)'nın 15 mg/kg dozda damar içi yolla uyguladıkları CTC'nin CIT değeri 0.03

L/saat/kg olduğu görülmüştür. Mevcut çalışmada Pekin ördeklerine 20 mg/kg dozda oral yolla CTC uygulanması sonrasında elde edilen CI/F değeri 5.90 L/saat/kg tespit edilmiştir. Plazma proteinlerine bağlanmayan ilaçlar serbest halde bulunduklarından dağılım hacminin artmasına veya klerensinin azalmasına neden olabilir. Ayrıca bu ilaçların yüksek bir metabolizma oranına sahip olması hızlı bir şekilde atılmasına zemin hazırlayarak klerensini artırabilir (Reiter 2002, Bansal ve ark. 2024). Pekin ördeklerinde CTC diğer tetrasiklinlere kıyasla yüksek bir Vd_{area}/F değeri (20.78 L/kg) ile yüksek bir CI/F değerine (5.90 L/saat/kg) sahip olması plazma proteinlerine düşük oranda bağlanmasından kaynaklanabilir.

Ziółkowski ve ark. (2016)'nın tavuklara 15 mg/kg dozda oral yolla uyguladıkları OTC sonrası elde edilen CIT değeri 0.19 L/saat/kg olarak belirlemişlerdir. Sing ve ark. (2005)'nın tavuklara 10 mg/kg dozda tavuklara oral yolla uyguladıkları OTC sonrası elde edilen CIT değeri 1.84 L/saat/kg olarak belirlemişlerdir. Gberindyer ve ark. (2015) tavuklara 10 mg/kg dozda oral yolla OTC uygulamaları sonrasında elde edilen CIT değeri 0.19 L/saat/kg olarak tespit etmişlerdir. Mevcut çalışmada Pekin ördeklerine 20 mg/kg dozda oral yolla OTC uygulanması sonrasında elde edilen CI/F değeri 1.47 L/saat/kg tespit edilmiştir.

Pekin ördeklerinde Cl/F değeri incelendiğinde DOX, OTC, TC ve CTC'in sırasıyla 0.55, 1.47, 2.40 ve 5.90 L/kg olarak tespit edilmiştir. Plazma konsantrasyonu yüksek olan ilaçların klerensi düşük olur. Plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan incelendiğinde DOX'in (35.43 saat*µg/mL) en yüksek, CTC'in ise (3.39 saat*µg/mL) ile en düşük $EAA_{0-\infty}$ değerlerine sahip olması klerens verisini açıklanmasına katkı sağlayabilir.

Ziółkowski ve ark. (2020)'ı tavuklara 10 mg/kg dozda oral yolla TC uygulaması sonucu $EAA_{0-\infty}$ değerleri 11.13 saat*µg/mL olarak tespit etmişlerdir. Bu değer Pekin ördeklerindeki oral yolla TC uygulanması sonucu elde edilen $EAA_{0-\infty}$ değerine (8.33 saat*µg/mL) yakın olduğu tespit edilmişir. Yine Ziółkowski ve ark. (2020)'ı tavuklara 10 mg/kg dozda oral yolla CTC uygulaması sonucu $EAA_{0-\infty}$ değerlerinin 13.41 saat*µg/mL olduğu belirlenmiştir. Bu değer Pekin ördeklerindeki oral yolla CTC uygulanması sonucu elde edilen $EAA_{0-\infty}$ değerinden (3.39 saat*µg/mL) yaklaşık 5 kat büyük olduğu rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada Ziółkowski ve ark. (2016b)'ın tavuklara oral 15 mg/kg dozda OTC uygulaması sonucu $EAA_{0-\infty}$ değeri 10.62 saat*µg/mL olarak tespit edilmiştir. Bu değer Pekin ördeklerindeki oral yolla OTC uygulanması sonucu elde edilen $EAA_{0-\infty}$ değerine (13.58 saat*µg/mL) benzer olduğu görülmüştür. Tavuklarda 20 mg/kg dozda oral DOX uygulanması

sonucu $EAA_{0-\infty}$ değeri 94.19 saat*µg/mL olarak ortaya konmuştur. Bu değer Pekin ördeklerindeki oral yolla DOX uygulanması sonucu elde edilen $EAA_{0-\infty}$ değerinin (35.43 saat*µg/mL) yaklaşık olarak 3 katı kadar olduğu gözlemlenmiştir.

Mevcut çalışmadaki Pekin ördeklerinde $EAA_{0-\infty}$ değerleri DOX, OTC, TC ve CTC'in uygulamalarında sırasıyla; 35.43, 13.58, 8.83 ve 3.39 saat*µg/mL olarak ortaya konulmuştur. DOX'in en uzun $EAA_{0-\infty}$ değerlerine sahip olması plazma-zaman konsantrasyon eğrisinin uzun olmasından, lipolifik yapısından ve yarılanma ömrünün uzun olmasından kaynaklanır.

Çizelge 5.4'de kanatlı türlerinde oral yolla uygulanan DOX, OTC, TC ve CTC antibiyotiklerinin C_{doruk} ve T_{doruk} değerleri sunulmuştur. C_{doruk} değeri, emilim derecesi ile Cl ve Vd değerlerinin bir kombinasyonudur (Ural ve Uney 2021). C_{doruk} değerinin bu kadar değişken olması kullanılan ilaç formülasyonları ile tür farklılıklarından kaynaklanabilir. Ziółkowski ve ark. (2020)'nın yapmış olduğu bir çalışmada broyler tavuklarda 10 mg/kg oral yolla TC uygulaması sonrası C_{doruk} değeri 1.60 µg/mL, T_{doruk} değeri 1.42 saat olarak bildirilmiştir Hassan ve ark. (2021)'nın çalışmasında broyler tavuklarda 70 mg/kg oral yolla TC uygulaması sonrası C_{doruk} değeri 41.30 µg/mL, T_{doruk} değeri 0.93 saat olarak bildirilmiştir. Pekin ördeklerinde TC'in 20 mg/kg oral uygulaması sonrası C_{doruk} 2.68 µg/mL ve T_{doruk} 0.58 saat rapor edilmiştir. Pekin ördeklerinde elde edilen C_{doruk} değeri Ziółkowski ve ark. (2020)'nin çalışma değerlerinden yüksek, Hassan ve ark. (2021)'nın çalışma değerinden ise düşük olduğu ortaya konmuştur.

Ziółkowski ve ark. (2020)'nın broyler tavuklarında 10 mg/kg CTC uygulaması sonrası C_{doruk} değeri 1.56 µg/mL, T_{doruk} ise 1.42 saat olarak bildirilmiştir. Anadõn ve ark. (2012)'nın broyler tavuklarında 60 mg/kg dozda oral yolla CTC uygulaması sonrası C_{doruk} değeri 4.22 µg/mL, T_{doruk} ise 1.77 saat olarak tespit edilmiştir. Pekin ördeklerinde CTC'in 20 mg/kg oral yolla uygulaması sonrası C_{doruk} ve T_{doruk} değeri sırasıyla 0.91 µg/mL, 0.55 saat olarak ortaya konmuştur. Pekin ördeklerindeki C_{doruk} değerinin diğer çalışmalardaki C_{doruk} değerinden düşük olduğu görülmüştür. C_{doruk} değerindeki bu farklılıklar emilim derecesi, klerens ve dağılım hacminin değişmesinden kaynaklanabilir.

Çizelge 5. 4. Kanatlılarda bazı tetrasiklinlerin C_{doruk} ve T_{doruk} değerleri.

Tür	C_{doruk} (µg/mL)	T_{doruk} (saat)	Kaynak
TETRASİKLİN			
Tavuk	1.60	1.42	Ziółkowski ve ark. 2020
Tavuk	41.30	0.93	Hassan ve ark. 2021
KLORTETRASİKLİN			
Tavuk	4.29	1.75	Anadŏn ve ark. 2012
Tavuk	1.56	1.42	Ziółkowski ve ark. 2020
OKSİTETRASİKLİN			
Tavuk	3.38	1.75	Ziółkowski ve ark. 2016a
Tavuk	1.13	2.85	Ziółkowski ve ark. 2016b
DOKSİSİKLİN			
Deve Kuşu	0.30	3.03	Abu-Basha ve ark. 2006
Ördek	17.57	2	Yang ve ark. 2015
Ördek	0.7	2.95	Bratoev ve ark. 2016
Tavuk	5.65	3.50	Yang ve ark. 2018
Japon Bıldırcını	15.33	2	Tekeli ve ark. 2020
Kaz	6.67	2	Sartini ve ark. 2021

C_{doruk} (µg/mL); maksimum plazma konsantrasyonu, T_{doruk} (saat); maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi

Ziółkowski ve ark. (2016a)'ı broyler tavuklarına 15 mg/kg dozunda oral yolla OTC uygulanması sonucu C_{doruk} değeri 3.38 µg/mL T_{doruk} değeri 1.75 saat olduğu rapor edilmiştir. Ziółkowski ve ark. (2016b)'nın başka bir çalışmasında broyler tavuklarına 15 mg/kg dozunda oral yolla OTC uygulanması sonrasında elde edilen C_{doruk} değeri 1.13 µg/mL, T_{doruk} değeri 2.85 saat olarak bildirilmiştir. Pekin ördeklerinde OTC'in 20 mg/kg oral uygulaması sonrası elde edilen C_{doruk} değeri (1.99 µg/mL) ve T_{doruk} değeri (1.99 µg/mL) Ziółkowski ve ark. (2016b)'nın sonuçları ile benzer olduğu ortaya konmuştur.

Bratoev ve ark. (2016)' nın Melez ördeklerde 15 mg/kg dozda oral yolla DOX'in uygulaması sonrası C_{doruk} değeri 0.7 µg/mL, T_{doruk} değeri 2.95 saat olarak bildirilmiştir. Yang ve ark. (2015)'nın Amerikan ördeklerinde 20 mg/kg dozda oral yolla DOX'in uygulaması sonrası C_{doruk} değeri 17.57 µg/mL, T_{doruk} değeri 2 saat olarak ortaya konmuştur. Mevcut çalışmada Pekin ördeklerinde 20 mg/kg dozda oral yolla uygulanan DOX sonucunda elde edilen C_{doruk} değeri 3.85 µg/mL, T_{doruk} değeri 0.75 saat olarak bildirilmiştir. Pekin ördeklerinde

bu C_{doruk} değeri Bratoev ve ark. (2016)'nın değerinden yaklaşık 3 kat yüksek Yang ve ark. (2015)'nın değerinden yaklaşık 4 kat düşük olduğu ortaya konulmuştur.

6. SONUÇ

Bu araştırma ile Pekin ördeklerinde DOX, OTC, TC ve CTC'in oral uygulanması sonrası farmakokinetik parametreleri ortaya konuldu. Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin 20 mg/kg dozda oral uygulanması Farmakokinetik olarak Pekin ördeklerinde DOX, OTC, TC ve CTC'in diğer kanatlı türlerine göre eliminasyon yarılanma ömrü, dağılım hacmi ve klerens değerlerinde farklılık gösterdiği belirlendi. DOX, OTC, TC ve CTC'in plazmadan sırasıyla 48, 24, 12 ve 10. saate kadar tespit edildi. Tetrasiklin grubu tüm ilaçların ördeklerde dağılım hacimlerinin geniş olduğu görüldü. DOX, OTC, TC ve CTC'nin farmakokinetiğinin ördeklerde önemli farklılıklar gösterdiği belirlendi. Diğer tetrasiklinlerle karşılaştırıldığında eliminasyon yarılanma ömrünün uzun olması, plazma konsantrasyonu ve eğri altında kalan değerlerinin yüksek olmasından dolayı Pekin ördeklerinde DOX'in tercih edilmesinin daha uygun olabileceği düşünülmektedir.

Ancak, doğal ya da deneysel enfekte Pekin ördeklerinden DOX, OTC, TC ve CTC'nin terapötik etkinliklerinin ortaya konulması gerekir. Ayrıca ülkemizde DOX'nin onaylı olmadığı düşünüldüğünde ördeklerde ruhsatlandırılmasına yönelik çalışmaların gerçekleştirilmesi ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. **Anonim a. 2024**. Erişim Tarihi: 11.11.2024. https://www.medicavet.com/antibakteriyel-ilaclar/tetramed-oral-cozelti-tozu.html
2. **Anonim b. 2024**. Erişim Tarihi: 11.11.2024. https://www.medicavet.com/antibakteriyel-ilaclar/medox-oral-cozelti-tozu.html
3. **Anonim c. 2024**. Erişim Tarihi: 11.11.2024. https://www.medicavet.com/antibakteriyel-ilaclar/oksimed-oral-cozelti-tozu.html
4. **Anonim d. 2024**. Erişim Tarihi: 11.11.2024. https://www.medicavet.com/antibakteriyel-ilaclar/tetraklor-oral-cozelti-tozu.html
5. **Anonim d. 2025**. Erişim Tarihi: 03.01.2025. https://hbs.tarbil.gov.tr/Receipt/SearchProduc
6. **Abu-Basha EA, Idkaidek NM, Hantash TM**. Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline in ostriches (Struthio camelus) at two different dose rates, *Journal of veterinary science*, **2006,** 7(4), 327-332.
7. **Agwuh KN, MacGowan A**. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines, *J Antimicrob Chemother,* **2006;** 58: 256–65.
8. **Akkan HA, Karaca M.**Veteriner iç hastalıklarında antibiyotiklerin kullanımı, *YYÜ Vet Fak Derg*, **2003,** 14(2):72-77.
9. **Alaşahan S.** Kanatlı Hekimliği. Yetiştirme Teknikleri, Ankara, **2022,** p 1-48.
10. **Alestig K**. Studies on the intestinal excretion of doxycycline, *Scand J Infect Dis,* **1974**; 6: 265–71.
11. **Anadón A, Gamboa F, Martínez MA, Castellano V, Martínez M, Ares I, Martínez-Larrañaga MR.** Plasma disposition and tissue depletion of chlortetracycline in the food producing animals, chickens for fattening, *Food and chemical toxicology*, **2012,** *50*(8), 2714-2721.
12. **Anadŏn, A, Martinez-Larranaga, MR, Diaz, MJ.** Pharmacokinetics of tetracycline in chickens after intravenous administration, *Poultry science*, **1985**, *64*(12), 2273-2279.
13. **Anadon A, Martinez-Larrañaga MR, Diaz MJ, Bringas P, Fernandez MC, Fernandez-Cruz ML, Martinez, MA.** Pharmacokinetics of doxycycline in broiler chickens. *Avian pathology*, **1994,** *23*(1), 79-90.
14. **Andersson H, Alestig K.** The penetration of doxycycline into CSF, *Scand J Infect Dis,* **1976**, 9 Suppl: 17–9.
15. **Baert K, De Backer P.** Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five bird species, *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, **2003,** 134(1), 25-33.
16. **Bergström M, Långström B.** Pharmacokinetic studies with PET, In *Imaging in Drug Discovery and Early Clinical Trials*, **2005**, pp. 279-317.
17. **Bratoev N, Milanova A, Pavlova I, Lashev L.** Pharmacokinetics of doxycycline in ducks with steatosis due to force-feeding, *Macedonian Veterinary Review*, **2016**, 39(2), 219-224.
18. **Caccia S, Cappi M, Fracasso C, Garattini S.** Influence of dose and route of administration on the kinetics of fluoxetine and its metabolite norfluoxetine in the rat. *Psychopharmacology*, **1990**, 100, 509-514.
19. **Chang H, Dagaas C, de Castro N, Ranola R, Lambio A, Malabayuabas M.** An overview of the philippine duck industry, *Australian Center for International Agricultural Research*, **2003,** pp. 1-26.
20. **Cheng P, Feng T, Zhang Y, Li X, Tian L, Wu J, Chen H.** Comparative pharmacokinetics of intravenous and intramuscular cefquinome sulfate administration in ducklings and goslings, *American Journal of Veterinary Research*, **2020,** 81(11), 873-877.
21. **Chopra I, Roberts M.** Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance, *Microbiology and molecular biology reviews*, **2001,** *65*(2), 232-260.
22. **Conway A**. World poultry meat market growth modest in 2015-16, *Poultry Trends*, **2016**, 1:6-12 pp.
23. **Corum O, Uney K, Terzi E, Durna Corum D, Coskun D, Altan F ve Elmas M.** Effects of temperature on the pharmacokinetics, tissue residues, and withdrawal times of doxycycline in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) following oral administration, *Veterinary Sciences*, **2023,** 10(6), 401.
24. **Cunningham FM, Elliott J, Lees P.** Comparative and veterinary pharmacology. **2010**, Berlin: Springer.
25. **De Lucas JJ, Rodriguez C, Waxman S, Gonzalez F, De Vicente ML, San Andres MI.** Pharmacokinetics of enrofloxacin after single intravenous and intramuscular administration in young domestic ostrich (Struthio camelus), *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, **2004,** 27(2).

26. **Demir P, Erısır Z, Poyraz O, Onbasılar EE, Erdem E.** Farklı barındırma sistemleri ve kesim yaşına göre pekin ördeği besisinin fayda-maliyet analizi, *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **2010,** 16(3).
27. **Dorrestein GM, Miert AV.** Pharmacotherapeutic aspects of medication of birds, *Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **1988,** *11*(1), 33-44.
28. **Eliopoulos GM, Eliopoulos GM, Roberts MC.** Tetracycline therapy: update. *Clinical infectious diseases*, **2003,** *36*(4), 462-467.
29. **Erdem, E.** Pekin ördeği civcivlerinde çıkımdan hemen sonra yemlemenin besi performansı, yaşama gücü, bağırsak gelişimi ve bağışıklık gücüne etkisi, *Doctoral dissertation*, Ankara Universitesi, 2012, Turkey.
30. **FAO,** FAO Statistical pocketbook world food and agriculture. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, **2015.**
31. **Filazi A, Yurdakök Dikmen B, Kuzukıran Ö**. Kanatlı yetiştiriciliğinde antibakteriyel ilaç kullanımı, *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics*, **2017**, s. 3(3):181-187.
32. **Graham Patrick L**. An ıntroduction to medicinal chemistry, *Oxford University Press, USA*, **2017.**
33. **Gupta RP, Abou-Donia MB**. Cytochrome P450 enzymes in chickens: characteristics and induction by xenobiotic, *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, **1998,** *121*(1-3), 73-83.
34. **Hassan SA, Selma OA, Shaddad SI.** Pharmacokınetıces and tıssue resıdues of tetracyclıne ın chıckens followıng oral admınıstratıon, **2021,** 10(4), 1501-1509.
35. **Hill KJ ve Strachan PJ**. Recent advances in digestive physiology of the fowl, **1975.**
36. **Holmes NE, Charles PG.** Safety and efficacy review of doxycycline, *Clinical Medicine Therapeutics*, **2009,** 1, CMT-S2035.
37. **Howland RD, Mycek MJ.** Protein sentezi inhibitörleri, tetrasiklinler. lippincott's ıllustrated revivews, farmakoloji, Çev. Edit: Onat F, Gören Z, Karaalp A. Nobel Tıp Kitebevi, İstanbul, **2009**, 367-370.
38. **Ismail M, El-Kattan YA.** Comparative pharmacokinetics of florfenicol in the chicken, pigeon and quail, *British Poultry Science*, **(2009**). 50(1), 144-149.
39. **Jeong J, Song W, Cooper WJ, Jung J, Greaves J.** Degradation of tetracycline antibiotics: mechanisms and kinetic studies for advanced oxidation/reduction processes, *Chemosphere*, **2010,** 78(5): 533–540.
40. **Karlsson M, Hammers S, Nilsson-Ehle I, Malmborg AS, Wretlind B.** Concentrations of doxycycline and penicillin G in sera and cerebrospinal fluid of patients treated for neuroborreliosis, *Antimicrob Agents Chemother*, **1996**, 40: 1104–7.
41. **Keskin B, Demirbaş N**. Türkiye'de kanatlı eti sektöründe ortaya çıkan gelişmeler: sorunlar ve öneriler. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi***, 2012,** 26(1):117- 130.
42. **Laczay P, Semjen G, Lehel J, Nagy G.** Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline in fasted and nonfasted broiler chickens. *Acta Veterinaria Hungarica*, **2001**, 49(1), 31-37.
43. **Leinonen I, Williams AG, Kyriazakis I.** The effects of welfare-enhancing system changes on the environmental impacts of broiler and egg production, Poultry Science, **2014,** vol. 93, pp. 256-266.
44. **Maltarollo VG, Gertrudes JC, Oliveira PR, Honorio KM.** Applying machine learning techniques for ADME-Tox prediction: a review, *Expert opinion on drug metabolism ve toxicology*, 2015, *11*(2), 259-271.
45. **Molnar S.** Production and trade of duck products in global view, *Roczniki Naukowe Stowarzyszenia Ekonomistów Rolnictwa i Agrobiznesu*, **2017**, 19(3).
46. **Nawab A, Nawab Y, Tang S, Wu J, Liu W, Li G , An L.** A pictorial guidebook on poultry diseases; diagnostic techniques and their effective treatment. *Animal Review*, **2018,** *5*(2), 34-50.
47. **Özgür ME.** Nüfus dinamikleri, çevre ve sürdürülebilirlik. Coğrafi Bilimler Dergisi, **2017**, 15(1), 1-26.
48. **Pantaleão SQ, Fernandes PO, Gonçalves JE, Maltarollo VG, Honorio KM.** Recent advances in the prediction of pharmacokinetics properties in drug design studies: a review, *ChemMedChem*, **2022,** *17*(1), e202100542.
49. **Pérez-Rodríguez M, Pellerano RG, Pezza L, Pezza HR.** An overview of the main foodstuff sample preparation technologies for tetracycline residue determination. *Talanta*, **2018**, 182, 1-21.
50. **Poźniak B, Świtała M, Jaworski K, Okoniewski P, Niewiński P.** Comparative pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and sodium salicylate in chickens and turkeys, *British poultry science*, **2013,** *54*(4), 538-544.
51. **Pulicharla R, Das RK, Brar SK, Drogui P, Sarma SJ, Verma M, Valero JR.** Toxicity of chlortetracycline and its metal complexes to model microorganisms in wastewater sludge, *Science of The Total Environment*, **2015,** *532*, 669-675.
52. **Sartini I, Łebkowska-Wieruszewska B, Lisowski A, Poapolathep A, Sitovs A, Giorgi M**. Doxycycline pharmacokinetics in geese, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **2021.**

53. **Schrickx J, Fink-Gremmels J.** P-glycoprotein-mediated transport of oxytetracycline in the Caco-2 cell model. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **2007**, 30(1), 25-31.
54. **Soh HY, Tan PXY, Ng TTM, Chng HT, Xie S**. A critical review of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety data of antibiotics in avian species, *Antibiotics*, **2022,** *11*(6), 741.
55. **Thakkar PH.** Influence of excipients on drug absorption via modulation of intestinal transporters activity. A*sian Journal of Pharmaceutics* (*AJP*), **2015**, 69-82.
56. **Tekeli IO, Turk E, Durna Corum D, Corum O, Kirgiz FC, Uney K.** Pharmacokinetics, bioavailability and tissue residues of doxycycline in Japanese quails (Coturnix coturnix japonica) after oral administration, *Food Additives & Contaminants: Part A*, **2020,** *37*(12), 2082-2092.
57. **Tell L, Harrenstıen L, Wetzlıch S, Needham M, Nappıer J, Hoffman G, Caputo J, Craıgmaıll A.** Pharmacokinetic of ceftiofur sodium in exotic and domestic avian species, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **1998,** 21: 85–91.
58. **Toutain PL, Bousquet-mélou A.** Plasma terminal half-life. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, **2004,** *27*(6), 427-439.
59. **Toutain PL, Bousquet-mélou A**. Plasma clearance. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, **2004,** *27*(6), 415-425.
60. **van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL.** Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **2018**, 58, S10-S25.
61. **Vermeulen B, De Backer P, Remon JP.** Drug administration to poultry, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2002,** *54*(6), 795-803.
62. **Vree TB, Hekster YA, Nouws JFM, Dorrestein GM.** Pharmacokinetics of sulfonamides in animals, *In Pharmacokinetics of Sulfonamides Revisited*, **1985**, 34, pp.130-170.
63. **Wagner JG.** History of pharmacokinetics, *Pharmacology & therapeutics*, **1981,** *12*(3), 537-562.
64. **Walker CH**. Avian forms of cytochrome P450. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology, **1998**, 121(1-3), 65-72.
65. **Wallner HJ, Schmiedel A.** Blood serum levels in mother and child after oral administration of doxycycline ante partum, *MMW Munch Med Wochenschr*, **1975**; 117: 349–52.
66. **Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T.** Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations, *J Pharmacokinet Biopharma*, **1978,** s. 6:165-75.
67. **Yang F, Sun N, Zhao ZS, Wang GY, Wang MF.** Pharmacokinetics of doxycycline after a single intravenous, oral or intramuscular dose in Muscovy ducks (Cairina moschata), *British poultry science*, **2015,** *56*(1), 137-142.
68. **Yang F, Yang F, Wang G, Kong T.** Pharmacokinetics of doxycycline after oral administration of single and multiple dose in broiler chickens, *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, **2018**, 41(6), 919-923.
69. **Yim CW, Flynn NM, Fitzgerald FT.** Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis, *Antimicrob Agents Chemother*, **1985,** 28: 347–8.
70. **Ziółkowski H, Jasiecka A, Zuśka-Prot M, Przybysz J, Grabowski T, Jaroszewski JJ.** Metal ion-oxytetracycline pharmacokinetic interactions after oral co-administration in broiler chickens. Poultry science, **2016(a)**, 95(8), 1927-1933.
71. **Ziółkowski H, Grabowski T, Jasiecka A, Zuśka-Prot M, Barski D, Jaroszewski JJ.** Pharmacokinetics of oxytetracycline in broiler chickens following different routes of administration. The Veterinary Journal, **2016(b),** 208, 96-98.
72. **Ziółkowski H, Jasiecka-Mikołajczyk A, Madej-Śmiechowska H, Janiuk J, Zygmuntowicz A, Dąbrowski M.** Comparative pharmacokinetics of chlortetracycline, tetracycline, minocycline, and tigecycline in broiler chickens, *Poultry science*, **2020**, 99(10), 4750-4757.

ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise eğitimini Osmaniye de tamamladı. 2013 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde lisans eğitimine başladı ve 5 yıllık eğitimini tamamlayarak 2018 yılında Veteriner Hekim olarak mezun oldu. 2019 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda Doktora eğitimine başladı. 2021 yılında doktora eğitimini yaptığı Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak atandı. Halen aynı kurumda çalışmaya devam etmektedir. Evli ve 1 kız çocuğu vardır.