

**T.C.**  
**ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE**  
**AYDIN**

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Dilek AKŞİT tarafından hazırlanan **‘Rikobendazolün keçi ve koyunlarda karşılaştırmalı farmakokinetiği ile keçilerde arttırılmış dozlarda uygulanmasının plazma kinetiğine olan etkisinin araştırılması’** başlıklı tez, 03/06/2011 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

<b><u>Unvanı, Adı ve Soyadı :</u></b>	<b><u>Üniversitesi :</u></b>	<b><u>İmzası:</u></b>
1. Prof. Dr. Ferda AKAR	ADÜ, Veteriner Fakültesi	.....
2. Prof. Dr. Cengiz GÖKBULUT	ADÜ, Veteriner Fakültesi	.....
3. Prof. Dr. Veli Yılgör ÇIRAK	Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi	.....
4. Prof. Dr. Hasan EREN	ADÜ, Veteriner Fakültesi	.....
5. Doç. Dr. Cavit KUM	ADÜ, Veteriner Fakültesi	.....

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun  
..... Sayılı kararıyla ..... tarihinde onaylanmıştır.

Doç. Dr. Muharrem BALKAYA  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Keçiler yalnız ülkemizde değil tüm dünya da parazitolojik yönden oldukça ihmal edilmiş bir hayvan türüdür. Koyun ve keçiler günümüzde davranış ve bağışıklık sistemi açısından büyük farklılıklar içermektedir. Beslenme davranışları göz önünde bulundurulduğunda koyunlar otlayanlar olarak sınıflandırılırken keçiler fidan yiyen ya da ara fidan yiyen türler olarak tanımlanmaktadır. Her iki tür aynı zamanda sosyal davranışlar açısından da farklılıklar göstermektedirler ki koyunlar keçilere göre toplu halde yaşamayı daha çok severler. Bu farklılıklar çeşitli sonuçları içermektedir.

Genellikle koyunlar üzerinde yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçlar keçilere de uyarlanmaktadır. Özellikle paraziter mücadelede kullanılan ilaçların dozları genellikle koyunlarda yapılan çalışmalar sonucunda belirlenerek bu dozların aynısı keçilere uygulanmaktadır. Fakat yapılan araştırmalar, koyunlar ile keçilerin arasında önemli farklılıklarının olduğunu ve bunların benzimidazollerin de içinde bulunduğu bir çok ilacın farmakokinetiğini önemli oranlarda değiştirdiğini ortaya koymuştur. İlaç molekülleri keçilerde daha hızlı metabolize ve elimine edilmektedir. Bu yüzden yıllardan beri koyunlarda uygulanan anthelmintik dozunun aynısının keçilerin tedavisinde kullanılması, etkinlikte azalma ve ilaçlara karşı direnç gelişme riski gibi olumsuzluklarla sonuçlanmaktadır.

Bu çalışmada, albendazolün sülfoksit türevi ve tek parenteral uygulanabilir benzimidazol üyesi olan rikobendazolün keçi ve koyunlarda karşılaştırmalı farmakokinetiği, keçilerde arttırılmış dozlarda uygulanmasının plazma kinetiğine olan etkisi ile (-) ve (+) enantiomerlerin her iki hayvan türünde plazma dağılımları araştırılmıştır.

Araştırma, Rikobendazolün keçi ve koyunlarda karşılaştırmalı farmakokinetiği, *in vitro* metabolizması ve keçilerde anthelmintik etkinliği ile arttırılmış dozlarda uygulanmasının plazma kinetiğine olan etkisinin araştırılması' isimli 109O862 kodlu COST projesi olarak TÜBİTAK tarafından ve "Rikobendazolün keçi ve koyunlarda karşılaştırmalı farmakokinetiği ile keçilerde arttırılmış dozlarda uygulanmasının plazma

kinetiğine olan etkisinin araştırılması” isimli VFT-11012 kodlu proje olarak, Adnan Menderes Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
KABUL VE ONAY SAYFASI .....	i
ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
EKLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ .....	1
1. 1. Koyun ve Keçilerde İnternal Paraziter Enfeksiyonlar .....	2
1. 2. Paraziter Hastalıklarda Anthelmentik Kullanımı.....	4
1. 3. Anthelmentiklerin Etki Spektrumları.....	5
1. 3. 1. Dar Spektrumlu Anthelmentikler.....	5
1. 3. 2. Geniş Spektrumlu Anthelmentikler.....	6
1. 4. Benzimidazol Grubu Anthelmentikler .....	6
1. 4. 1. Benzimidazollerin Etki Mekanizmaları.....	7
1. 4. 2. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri ve Metabolizmaları.....	10
1. 4. 3. Benzimidazollerin Farmakokinetikleri.....	15
1. 4. 4. Benzimidazollerin Etki Spektrumları.....	19
1. 4. 5. İlaç Şekilleri ve Uygulamaları.....	20
1. 4. 6. Benzimidazollere Karşı Direnç.....	23
1. 4. 7. Benzimidazollerin Toksisitesi.....	29
1. 5. Benzimidazollerin Enantiomerik Yapıları.....	29
1. 5. 1. Enantiomerlerin Farmakokinetiği.....	30
1. 5. 2. Enantiomerlerin Dokulara Dağılımları.....	31
1. 5. 3. Enantiomerlerin Metabolizmaları.....	34
1. 5. 4. ABZ ve FBZ'ün Stereoselektif Metabolizmadaki Tür Farklılıkları.....	38
1. 5. 5. Enantiomerlerin Atılımı.....	39
1. 5. 6. Enantiomerlerin Farmakodinamik Durumu ve Yan Etkileri.....	40
2. GEREÇ VE YÖNTEM .....	42
2. 1. Gereç.....	42

2. 1. 1. Deneme Hayvanı.....	42
2. 1. 2. İlaç Uygulama ve Örnek Alma İşlemi.....	42
2. 1. 3. Kullanılan Cihazlar.....	43
2. 1. 4. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	44
2. 2. Yöntem.....	44
2. 2. 1. İlaç Analizleri.....	44
2. 2. 2. Standart Hazırlama.....	44
2. 2. 3. Plazma Ekstraksiyonu.....	45
2. 2. 4. HPLC Şartları.....	45
2. 2. 5. Geri Alım ve Metodun Değerlendirilmesi.....	46
2. 2. 6. Enantiospesifik Analiz.....	46
2. 2. 7. Farmakokinetik ve İstatiksel Analiz Bilgileri.....	47
3. BULGULAR .....	48
3. 1. Bulgular.....	48
3. 2. Enantiospesifik Bulgular.....	51
4. TARTIŞMA .....	74
5. SONUÇ .....	87
ÖZET .....	89
SUMMARY .....	91
KAYNAKLAR .....	93
ÖZGEÇMİŞ .....	121
TEŞEKKÜR .....	122
EKLER.....	123

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABZ	Albendazol
ABZSO	Albendazol sülfoksit
ABZSO <sub>2</sub>	Albendazol sülfon
ATP	Adenozin Trifosfat
BZD	Benzimidazol
Cl	Klirens
Dh <sub>ss</sub>	Dağılım hacmi
EAA	Eğri altı alan
EAA	Plazma yoğunluk-zaman eğrisi altında kalan alan
EMAA	İlk-moment eğrisi altında kalan alan
F	Biyoyararlanım
FBZ	Fenbendazol
FMO	Flavin içeren monooksijenaz
i.v.	Damar içi
MFO	Karışık fonksiyonlu oksidaz sistemi
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
OFZ	Oksfendazol
OKS	Ortalama kalkış süresi
RBZ	Rikobendazol
s.c.	Deri altı
T <sub>0</sub>	Plazmada sıfırıncı zaman
T <sub>1/2λz</sub>	Termal yarı-ömür
T <sub>doruk</sub>	Doruk plazma yoğunluğuna ulaşma zamanı
T <sub>son</sub>	İlacın plazmada tespit edildiği en son zaman
Y <sub>doruk</sub>	Doruk plazma yoğunluğu

## ÇİZELGELER DİZİNİ

		Sayfa
Çizelge 1. 1	Koyun nematodlarında anthelmentik direnci görülen bazı ülkeler	26
Çizelge 1. 2	Keçi nematodlarında antelmentik direnci görülen bazı ülkeler	28
Çizelge 3. 1	RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin ortalama kinetik parametrelerinin karşılaştırılması	57
Çizelge 3. 2	RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla farklı dozlarda uygulanmasını takiben ortalama ( $\pm$ SS) kinetik parametrelerinin karşılaştırılması	58
Çizelge 3. 3	RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla farklı dozlarda uygulanmasını takiben ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin ortalama ( $\pm$ SS) kinetik parametrelerinin karşılaştırılması	60
Çizelge 3. 4	RBZ ve sülfon (ABZSO <sub>2</sub> ) metabolitinin keçi ve koyunlara damarıçi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama ( $\pm$ SS) plazma yoğunlukları ( $\mu$ g/ml) (n=8)	61
Çizelge 3. 5	RBZ'ün koyun ve keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin kinetik parametrelerinin karşılaştırılması	62
Çizelge 3. 6	RBZ'ün keçi ve koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) enantiomerlerin ortalama ( $\pm$ SS) plazma yoğunlukları ( $\mu$ g/ml) (n=8).	65
Çizelge 3. 7	RBZ'ün keçi ve koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) enantiomerlerin kinetik parametrelerinin karşılaştırılması	65
Çizelge 3. 8	RBZ'ün keçilere deri altı yolla 10 ve 15 mg/kg dozlarında uygulanmasını takiben (-) ve (+) enantiomerlerin ortalama ( $\pm$ SS) plazma yoğunlukları ( $\mu$ g/ml) (n=8).	68
Çizelge 3. 9	RBZ'ün keçilere deri altı yolla 10 ve 15 mg/kg dozlarda uygulanmasını takiben (-) ve (+) enantiomerlerin kinetik parametrelerinin karşılaştırılması	68
Çizelge 3. 10	RBZ'ün keçi ve koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) enantiomerlerin ortalama ( $\pm$ SS) plazma yoğunlukları (n=8).	71
Çizelge 3. 11	RBZ'ün keçi ve koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) enantiomerlerin kinetik parametrelerinin karşılaştırılması	71

## ŞEKİLLER DİZİNİ

		<b>Sayfa</b>
Şekil 1. 1	Benzimidazol grubu anthelmintiklerin kimyasal yapıları	14
Şekil 1. 2	Ön-benzimidazollerin genel metabolik yolları ve kimyasal yapıları	15
Şekil 1. 3	RBZ enantiomerlerinin metabolik yolu. ABZ, albendazol	19
Şekil 1. 4	Netobimin (NTB), albendazol (ABZ) ve albendazol sülfoksitin (ABZSO) ve albendazol sülfonun (ABZSO <sub>2</sub> ) metabolik yolu	34
Şekil 3. 1	ABZ ve metabolitlerinin standart kalibrasyon eğrileri	53
Şekil 3. 2	Yoğunluğu 0.5 µg/ml olan standart karışımın (1.ABZ-NH <sub>3</sub> , 2.ABZSO (RBZ),3. ABZSO <sub>2</sub> , 4.OKBZ (İS), 5.ABZ) HPLC’de analizinden elde edilen kromatogram	54
Şekil 3. 3	Yoğunluğu 1 µg/ml olan standart karışımın (1.ABZ-NH <sub>3</sub> , 2.ABZSO (RBZ),3. ABZSO <sub>2</sub> , 4.OKBZ (İS), 5.ABZ) HPLC’de analizinden elde edilen kromatogram	54
Şekil 3. 4	Boş plazmanın HPLC’de analizinden elde edilen kromatogram	54
Şekil 3. 5	Yoğunluğu 0.05 µg/ml olacak şekilde hazırlanmış örneklerin HPLC’de analizinden elde edilen kromatogram	55
Şekil 3. 6	Yoğunluğu 0.5 µg/ml olacak şekilde hazırlanmış örneklerin HPLC’de analizinden elde edilen kromatogram	55
Şekil 3. 7	Keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulamayı takiben 16. saatte alınan örneğin HPLC’de analizinden elde edilen kromatogram	55
Şekil 3. 8	Koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulamayı takiben 16. Saatte alınan örneğin HPLC’de analizinden elde edilen kromatogram	56
Şekil 3. 9	RBZ’ün koyun ve keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri	57
Şekil 3. 10	RBZ’ün koyun ve keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin ortalama logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri	58
Şekil 3. 11	RBZ’ün koyun ve keçilere deri altı yolla farklı dozlarda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri	59
Şekil 3. 12	RBZ’ün koyun ve keçilere deri altı yolla farklı dozlarda uygulanmasını takiben ortalama logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri	59
Şekil 3. 13	RBZ’ün koyun ve keçilere deri altı yolla farklı dozlarda uygulanmasını takiben ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri	60
Şekil 3. 14	RBZ’ün koyun ve keçilere deri altı yolla farklı dozlarda	61



	uygulanmasını takiben ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin ortalama logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri	
Şekil 3. 15	RBZ'ün keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin ortalama logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri	62
Şekil 3. 16	RBZ'ün koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri.	63
Şekil 3. 17	RBZ'ün koyun ve keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin ortalama logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri	63
Şekil 3. 18	Yoğunluğu 0.5 µg/ml olan rasemik RBZ standartının HPLC'de analizinden elde edilen kromatogram (1. Pik: (-) RBZ, 2. Pik (+) RBZ).	64
Şekil 3. 19	Boş plazmanın kiral analizinden elde edilen kromatogram.	64
Şekil 3. 20	Keçilerde deri altı yolla 5 mg/kg dozda uygulanmasıyla 2. saatte alınan örneğin enantio-spesifik analizinden elde edilen kromatogram.	64
Şekil 3. 21	RBZ'ün keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri	66
Şekil 3. 22	RBZ'ün koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri	66
Şekil 3. 23	RBZ'ün koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin % ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri	67
Şekil 3. 24	RBZ'ün keçilere deri altı yolla 10 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri	69
Şekil 3. 25	RBZ'ün keçilere deri altı yolla 10 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin % ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri	69
Şekil 3. 26	RBZ'ün keçilere deri altı yolla 15 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri	70
Şekil 3. 27	RBZ'ün keçilere deri altı yolla 15 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin % ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri	70
Şekil 3. 28	RBZ'ün keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri	72
Şekil 3. 29	RBZ'ün keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin % ortalama plazma	72

	yoğunluk-zaman eğrileri	
Şekil 3. 30	RBZ'ün koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri	73
Şekil 3. 31	RBZ'ün koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin % ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri	73

## EKLER DİZİNİ

		Sayfa
Ek 1	Albendazol ve metabolitlerinin plazmadan kat-sıvı faz yöntemi ile ekstraksiyonlarını takiben geri alım ve varyasyon katsayıları	123
Ek 2	Albendazol sülfoksit (ABZSO) ve albendazol sülfon (ABZSO <sub>2</sub> ) metabolitlerinin plazmadan kat-sıvı faz yöntemi ile ekstraksiyonlarını takiben gün içi varyasyonları	124
Ek 3	Albendazol sülfoksit (ABZSO) ve albendazol sülfon (ABZSO <sub>2</sub> ) metabolitlerinin plazmadan kat-sıvı faz yöntemi ile ekstraksiyonlarını takiben günler arası varyasyonları	125
Ek 4	Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları	126
Ek 5	Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri	126
Ek 6	Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları	127
Ek 7	Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin bireysel kinetik parametreleri	127
Ek 8	Rikobendazolün (RBZ) koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları	128
Ek 9	Rikobendazolün (RBZ) koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri	128
Ek 10	Rikobendazolün (RBZ) koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları	129
Ek 11	Rikobendazolün (RBZ) koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin bireysel kinetik parametreleri	129
Ek 12	Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 10 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları	130
Ek 13	Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 10 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri	130
Ek 14	Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 10 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları	131
Ek 15	Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 10 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin bireysel kinetik parametreleri	131

Ek 16	Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 15 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları	132
Ek 17	Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 15 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri	132
Ek 18	Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 15 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları	133
Ek 19	Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 15 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin bireysel kinetik parametreleri	133
Ek 20	Rikobendazolün (RBZ) keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları	134
Ek 21	Rikobendazolün (RBZ) keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri	134
Ek 22	Rikobendazolün (RBZ) keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları	135
Ek 23	Rikobendazolün (RBZ) keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin bireysel kinetik parametreleri	135
Ek 24	Rikobendazolün (RBZ) koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları	136
Ek 25	Rikobendazolün (RBZ) koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri	136
Ek 26	Rikobendazolün (RBZ) koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları	137
Ek 27	Rikobendazolün (RBZ) koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO <sub>2</sub> metabolitinin bireysel kinetik parametreleri	137

# 1. GİRİŞ

Keçiler, ucuz kaba yemlerden kolayca yararlanan bakım ve beslenmeleri kolay, süt, et, kıl veya tiftik verimiyle çiftçilerin gelir kaynağı olan hayvanlardandır. Verilere göre Türkiye hariç Avrupa'da 13,7 milyon baş keçi bulunmaktadır. Bunun 4.931.000 başı Yunanistan, 4.955.000 başı Bulgaristan, 2.891.000 başı İspanya, 1.250.000 başı Fransa, 920.000 başı İtalya ve 865.000 başı ise Romanya'da bulunmaktadır (Anonim 2008). Özellikle Hollanda gibi bazı ülkelerde son 15 yılda keçi sayısı 40.000 baştan 280.000 başa yükselmiştir. Bunun nedeni ise tüketicilerin özellikle keçi ürünlerine gösterdikleri artan ilgileridir. Ülkemizde ise Devlet İstatistik Kurumu'nun 2010 verilerine göre 5.128.285 baş keçi bulunmaktadır (Anonim 2010). Bu hayvanlar gerek et, gerek süt, gerekse kıl ve tiftik üretiminde yetiştiricilerimize gelir sağlayarak istenilen düzeyde üretilmemesine rağmen ülkemiz ve aile ekonomisine katkıda bulunmaktadırlar. Hemen tüm bölgelerde yetiştirilmekle birlikte keçi popülasyonunun büyük bölümü Akdeniz, Ege, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri'nde bulunmaktadır. Bu durum keçi yetiştiriciliğinin daha çok dağlık, ormanlık, bitkisel üretim yapabilecek alanların sınırlı, koşulların elverişsiz olduğu bölgelerde yoğunlaştığını göstermektedir.

Keçiler yalnız ülkemizde değil tüm dünyada parazitolojik yönden oldukça ihmal edilmiş bir hayvan türüdür. Genellikle koyunlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar keçilere de uyarlanmaktadır. Özellikle paraziter mücadelede kullanılan ilaçların dozları genellikle koyunlarda yapılan çalışmalar sonucunda belirlenerek bu dozların aynısı keçilere de uygulanmaktadır. Fakat yapılan araştırmalar, koyunlar ile keçilerin arasında önemli cins farklılıklarının olduğunu ve bunların benzimidazollerin de içinde bulunduğu birçok ilacın farmakokinetiğini önemli oranlarda değiştirdiğini ortaya koymuştur (Chartier ve ark 2000, Dupuy ve ark 2001). Keçiler özellikle benzimidazol grubu ilaçları koyunlar ile karşılaştırıldıklarında çok çabuk metabolize ederek etkisiz metabolitlere dönüştürmektedirler (Gokbulut ve ark 2007a). Bunun sonucunda plazmada etkili ilaç yoğunlukları sağlanamamakta ya da bu süre son derece kısa sürmektedir. Ayrıca ivermektinin biyoyararlanımı da koyunlara oranla çok daha düşük tespit edilmiştir (Gokbulut ve ark 2007b, 2008). Bu nedenle keçilerde antiparaziter ilaçların koyunlar için tavsiye edilen dozlarda kullanılması o ilaçtan beklenen antiparaziter etkinin yeterli

seviyelere ulaşamamasına ya da bu sürenin çok kısa sürmesine, sonuçta da hayvanların tedavi edilememesi ve daha da önemlisi bu ilaçlara karşı dirençli suşların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır.

## **1. 1. Koyun ve Keçilerde İnternal Paraziter Enfeksiyonlar**

Konak davranışı ve immun yanıt parazitik enfeksiyonların dinamizmini ayarlayan iki önemli unsurdur. Konağın davranış durumu ve enfektif basamaklarla bağlantılı çevresel durumun konaktaki parazit popülasyonunun sınırlandırılmasına katkıda bulunduğu belirtilmiştir (Cooper ve ark 2000). Diğer yandan konak immun yanıtının gelişmesi parazitin biyolojisini değiştirmekte ve patolojik sonucuyla ilişkilendirmektedir (Balic ve ark 2000).

Genellikle aynı endo ve ekto parazitler istisnai olarak *Coccidia* türleri örnek olarak gösterilebilir ki koyun ve keçilerde bulunmaktadır. Bu nedenle yıllardır keçiler koyunlara benzetilerek koyunlardan elde edilen sonuçlar keçilere uygulanmıştır. Bunun muhtemel ana nedeni geçmişte küçük ruminantlardaki parazitler enfeksiyonlarının deneysel çalışmalarının büyük çoğunluğunun koyunlar üzerinde gerçekleştirilmiş olmasıdır (Cabaret 2000).

Halbuki koyun ve keçiler günümüzde davranış ve bağışıklık sistemi açısından büyük farklılıklar içermektedir. Beslenme davranışları göz önünde bulundurulduğunda koyunlar otlayanlar olarak sınıflandırılırken keçiler fidan yiyen ya da ara fidan yiyen türler olarak tanımlanmaktadır (Dumont ve ark 2001). Her iki tür aynı zamanda sosyal davranışlar açısından da farklılıklar göstermektedirler ki koyunlar keçilere göre toplu halde yaşamayı daha çok severler. Bu farklılıklar çeşitli sonuçları içermektedir. Birincisi otlarla ve aynı zamanda ektoparazitler tarafından taşınan endoparazitlerle (helminthler) temas ederek geniş bir şekilde etkilenmeleridir. İkincisi hipotezdir ki evrim sürecinde yiyecek tercihindeki farklılıklar özellikle doğal ksenobiyotikleri detoksifiye etme yetenekleri açısından iki tür arasında büyük metabolik farklılıkların seçilmesine katkıda bulunmaktadır (Silanikove ve ark 2000). Patojenlerle bağlantılı olarak etkili farklılıkların sebebinin muhtemelen iki türün immun yanıtının bazı yapılarındaki nitel ya da nicel farklılıklarının sonucu olduğu bildirilmiştir (Hoste ve ark 2008).

Otlak ya da açık alanlardaki hayvanların davranışlarındaki büyük farklılıklar gastrointestinal enfeksiyonlarda koyun ve keçilerin duyarlılığını tanımlamaktadır. Bu durum fidanların ve ağaçların taze sürgünlerini yeme gibi otlama davranışlarının önemini tekrar göstermektedir (Jallow ve ark 1994).

Koyun ve keçilerdeki gastrointestinal enfeksiyonlara kaynak olan sindirim mukozaları içinde aynı hücre tipleri bulunmasına rağmen parazit popülasyonunu sınırlandırma kabiliyeti keçilerde koyunlara göre daha düşük görülmüştür (Perez ve ark 2008).

Günümüzde antelmentiklerin de içinde bulunduğu pek çok ilacın metabolizmasının koyun ve keçiler arasında farklı olduğu da bilinmektedir (Chartier ve ark 2000, Dupuy ve ark 2001). İlaç molekülleri keçilerde kandan daha hızlı metabolize ve elimine edilmektedir. Bu yüzden yıllardan beri koyunlarda uygulanan dozun keçilerin tedavisinde kullanılması yetersiz dozajlamadan dolayı azalmış etkinlikle sonuçlanmıştır. Bu da bizlere keçiler koyunlarla karşılaştırıldığında nematod popülasyonundaki antelmentik direncinin yaygınlığındaki farklılıkları açıklamaktadır (Jackson ve Coop 2000, Zajac ve Gipson 2000). Keçilerde tam etkinliği elde etmek için dozajlamayı adapte ederek veteriner uygulamaları ve toplum sağlığı için mevzuata uyulması sağlanmalıdır. Üstelik küçük ruminantlardaki antelmentik direnç dünya çapında bir problem olup antelmentik tedavi rejimlerinin sürdürülebilirliğinin sağlanmasına özen gösterilmesi de gerekmektedir.

Fidanlık tabiatı dolayısıyla keçiler bitki varlıklarını tüketirken toksik olabilen ikincil ürünlere adaptasyon geliştirebilmiştir (Silanikove 2000). Öte yandan taninler gibi bazı doğal yapılar da antelmentik özellik gösterebilmektedir. Kimyasal antelmentiklere direncin dünyada yayılan bugünkü şartları göz önüne alındığında zorunlu ihtiyaçlar olarak böyle alternatif solüsyonların daha iyi olduğu kanısına varılmaktadır. Üstelik tanin yönünden zengin bitkilerin etkileri bazı alanlarda koyun ve keçilerde de farklılıklar göstermektedir (Hoste ve ark 2006). Küçük ruminantlardaki diğer karşılaştırmalı çalışmaların sonuçları farklı filojenik grup parazitleriyle elde edilmiştir. Keçilerdeki gastrointestinal nematodların özgünlüğü için epidemiyoloji, immunoloji ve patoloji analizlerindeki çalışmalarda trematod (Sotiraki 1999) ve *Oestrus ovis* gibi artropodlarda (Dorchies ve ark 1998, Papadopoulos ve ark 2006) konak-parazit ilişkisi ya da keçilerde ayrı sınıf antiparaziter ilaçların akıbetinin farmakolojik olarak karşılaştırılması gerekmektedir.

Koyunlarda çeşitli verim kayıpları ve ölümlerle seyreden enfeksiyözler arasında yer alan *Trichostrongylosis* Dünya’da (Fakae ve ark 1993) ve Türkiye’de (Umur 1997) oldukça yaygınlık göstermektedir. Yağış miktarının yüksek olduğu ve uygun çevre sıcaklığına (~20°C) sahip dünyanın çeşitli bölgelerinde nematod larvalarının iyi geliştiği ve bunu takip eden zamanlarda midebağırsak nematodlarının fazla görüldüğü belirtilmiştir. Türkiye’de koyunlarda *Trichostrongylosis*’den sorumlu türler ve bunların yaygınlık oranları ile neden olduğu ekonomik kayıpları belirlemek için çeşitli araştırmalar yapılmıştır (Güçlü ve ark 1996, Köroğlu ve ark 2001, Altaş ve ark 2006). Bu araştırmalarda başta *Ostertagia sp.* olmak üzere; *Bunostomum sp.*, *Camelostongylus sp.*, *Cooperia sp.*, *Haemonchus sp.*, *Marshallagia sp.*, *Mecistocirrus sp.*, *Nematodirus sp.*, *Oesophagostomum sp.*, *Strongyloides papillosus*, *Teladorsagia sp.*, ve *Trichostrongylus sp.*’nin yaygın olduğu kaydedilmiştir.

Yıldırım ve ark (2008) yaptıkları çalışmada *Ostertagia sp.*’ni en yaygın tür olarak bulmuş bunu *Chabertia sp.*, *Cooperia sp.*, *Haemonchus sp.*, *Nematodirus sp.*, *Trichostrongylus sp.* ve *Oesophagostomum sp.* türlerinin izlediğini belirtmişlerdir.

Yurdumuzda koyun ve keçilerde karaciğer trematodları hemen her bölgede görülmesine rağmen bazı bölgelerde yoğunluğu artarak odaklaşmakta ve hayvanlara verdiği zarar yanında ekonomik açıdan büyük kayıplara neden olmaktadır (Gargılı ve ark 1999, Gıcık ve ark 2002, Aydın 2003, Biçek ve ark 2005).

Türkiye’nin değişik yörelerinde karaciğer trematodlarının yaygınlığı ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda *Fasciola hepatica* ve *Dicrocoelium dendriticum* türlerinin baskın olarak görüldüğü bunun yanında *Fasciola gigantica*’nın da bölgesel olarak yaygınlığı değişmekle beraber zaman zaman diğer karaciğer trematodları ile birlikte mix enfeksiyonlar halinde karşımıza çıktığı görülmektedir (Vuruşaner ve ark 1998, Biçek ve ark 2005).

## **1. 2. Paraziter Hastalıklarda Anthelmentik Kullanımı**

Hayvan türlerinde paraziter invazyonlara sebep olan nematod, sestod ve trematod sınıfından iç parazitlerin birine veya birkaç çeşidine etkiyen ilaçlara anthelmentik ilaçlar denir. İç ve dış parazitlerden kaynaklanan hastalıklar insan ve hayvan sağlığı ile ülkemiz



hayvancılığı ve ekonomisi açısından son derece önemlidir. Anthelmintik ilaçlar sindirim kanalı, solunum yolları, karaciğer, akciğer, göz, kalp gibi yerlerde bulunan nematod, sestod ve trematod grubu parazitlere etkiyen ilaçlardır. Bu ilaçlar parazitleri ya konakçının vücudunda öldürerek veya vücut dışına çıkarılmasını sağlayarak etkili olurlar (Kaya 2000).

Ağız yolundan verilen anthelmintik bir ilacın karaciğer, akciğer gibi değişik iç organlara yerleşen veya buralarda değişik gelişme safhalarını tamamlayan parazitlere karşı etkili olabilmesi için, verilmesini takiben sindirim kanalından emilerek kendisinin ve/veya etkili metabolitlerinin kandaki düzeylerinin parazitlerin duyarlı oldukları yoğunluğa ulaşmaları ve bu yoğunluğu mümkün olduğunca uzun süre muhafaza etmeleri gerekmektedir (Kaya 2000).

### **1. 3. Anthelmintiklerin Etki Spektrumları**

Anthelmintik ilaçların bazıları dar ve bazıları da geniş spektrumludur. Dar spektrumlu anthelmintikler sadece bir parazit grubuna karşı, geniş spektrumlu anthelmintikler ise birden fazla parazit grubuna karşı etkilidirler (Kaya 2000). Buna göre;

#### **1. 3. 1. Dar Spektrumlu Anthelmintikler**

- Salisilanidler (Oksiklozanid, Rafokzanid vb)
- İki fenollü bileşikler (Hekzaklorofon, Diamfenetid, Bitiyonol vb)
- Basit heterosiklik bileşikler (Piperazin, Fenotiyazinler vb)
- Organik fosforlu bileşikler (Diklorvos, Triklorvos, Halokson vb)
- Parazikuantel
- Bunamidin tuzları
- Niklozamid

### 1. 3. 2. Geniş Spektrumlu Anthelmentikler

- Benzimidazoller [Okfendazol (OFZ), Fenbendazol (FBZ), Albendazol (ABZ), Oksibendazol, Mebendazol, Kambendazol, vb]
- Ön-benzimidazoller (Febantel, Netobimin, Tiyofanat vb)
- İmidazotiyazoller (Levamisol, Butamizol vb)
- Tetrahidroprimidinler (Morantel, Pirantel vb)
- Makrolit grubu endoektosidler: Avermektinler (İvermektin, Abamektin, Doramektin, Selamektin, Eprinomektin, Emamektin vb) ve Milbemisiner (Moksidektin, Milbemis-D, Milbemis oksim vb)
- Amino-asetonitril türevi (Monepantel)

### 1. 4. Benzimidazol Grubu Anthelmentikler

Benzimidazollerin (BZD) fonksiyonel gruplarının sonraki yeniliği ve keşfi antiparaziter kemoterapisine büyük katkı sağlamıştır. Yeni ve daha aktif BZD moleküllerinin araştırması 90'lı yıllara kadar yoğun ve başarılı şekilde ilerlemiştir (Campbell 1990).

BZD grubu anthelmentiklerin tarihi 1961 yılında geniş spektrumlu ilk ilaç olan tiyabendazolün bulunması ve atlarda anthelmentik olarak kullanılması ile başlar. Daha sonra tiyabendazol üzerinde yapılan çeşitli değişiklikler sonucunda parbendazol, kambendazol, mebendazol ve oksibendazol üretilmiştir. Bunları da sülfid ve sülfoksit benzimidazollerden FBZ, OFZ ve ABZ takip etmiştir. Bu ilaçlar, akciğer kıl kurtları ile *Ostertagia ostertagia*'nın larval formuna karşı oldukça etkili ve terapötik indeksleri yüksek olduğu için son derece güvenilir ilaçlardır (McKellar ve Scott 1990).

Bu grupta veteriner hekimliğe girmiş olan ilaçların başlıcaları ABZ, albendazol oksit [rikobendazol (RBZ), albendazol sülfoksit (ABZSO)], mebendazol, kambendazol, FBZ, parbendazol, OFZ, oksibendazol, flubendazol, siklobendazol, triklobendazol ve

luksabendazoldür. Kambendazol dışında C2'de tiyazol halka yerine metilkarbamat taşır ve bu sebeple son maddeler benzimidazol karbamatlar diye de bilinirler (Kaya 2005).

Netobimin, ABZ ve ABZSO *Fasciola hepatica*'nın sadece erişkin formlarına karşı etkilidir. Triklabendazol karaciğerdeki parazitlerin tüm formlarına karşı son derece etkili bir ilaçtır fakat nematodlara ve sestodlara karşı etkisizdir (Boray ve ark 1983). Luksabendazol tremetod, nematod ve sestodlara karşı etkilidir (Corba ve ark 1986).

BZD'lerden tiyabendazol antifungal, onkodazol ise kanser tedavisinde kullanılmaktadır; ancak bu etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca omeprazol, lansoprazol ve pantoprazol gibi proton pompası inhibitörü olan ilaçlar da anthelmintik etkinlikleri olmamalarına rağmen kimyasal yapılarındaki benzerlikten dolayı benzimidazol grubu ilaçlar içerisinde yer alırlar (Kaya 2000).

Yeni bir antelmentik molekülünün geliştirilmesi zor ve zaman alan bir süreçtir. Bu nedenle çabalar ilaç formülasyonlarının ve farmakokinetik davranışlarının geliştirilmesi, konakçı ve parazit fizyolojisinin tanımlanması ile mevcut antelmentiklerin etkileri artırılmalıdır (Hennessy 1997).

ABZSO olarak bilinen RBZ hayvanlarda kullanılan benzimidazol grubu bir antelmentiktir (Zimei ve ark 2010).

#### **1. 4. 1. Benzimidazollerin Etki Mekanizmaları**

Tüm benzimidazollerin benzer etki şekline sahip olduğu düşünülür ve parazit gruplarına karşı ilaçların etkinliğindeki farklılıklar muhtemelen konak hayvanlardaki ilaçların biyoyararlanım ya da farmakokinetik dağılımlarındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. BZD grubundaki daha güçlü antelmentikler daha yavaş emilim ve atılım oranlarına sahip olanlardır (Prichard ve ark 1978).

BZD'lerin etki şeklini araştıran çalışmalar grubun bazı üyelerinin antimikotik etkilerinden bahsetmektedir. Antimikotik aktivite mikotik iğciklerin yapısının bozulmasıyla gerçekleşmektedir (Seiler 1975). Hoebeke ve ark (1976) onkodazol kullanarak BZD yapılarının rat beyin tubulinlerine bağlanmasını araştırmışlar ve BZD'lerin antimikotik aktivitesinin tubulinlere bağlanmasıyla gerçekleştiğini belirtmişlerdir.

BZD'lerin tubulin moleküllerine bağlanması hücre bölümlerinin harabiyetiyle sonuçlanan mikrotübül formunun inhibisyonuna sebep olur (Davidse ve Flach 1978).

Mebendazol tedavisinden sonra *Ascaris suum*, *Hymenolepsis nana*, *Syngamus trachea* ve *Taenia taeniaeformis*'in yapısında farklılıklar gözlemlendiği belirtilmiştir (Verheyen ve ark 1976). Mebendazol tedavisinden sonra stoplazmik mikrotubuller kaybolur, böylece parazit göç edemez ve salgılarını bırakmasında bozukluklar meydana gelir. Konakçı hücrelerinin yapısında ve mitotik aktivitesinde herhangi bir değişiklik gözlenmez. *Nippostrongylus brasiliensis* paraziti üzerinde yapılan çalışmalarda BZD'lerin AkE enziminin salınımını inhibe ettiği gözlemlenmiştir (Watts ve ark 1982). BZD'lerin *Trichostrongylus colubriformis* isimli parazitte de Asetilkolin esteraz enziminin salınımını azaltması mikrotübülüslerin kaybolmasıyla açıklanmıştır (Sangster ve ark 1985).

Konakçı ve parazit hücrelerinde mikrotübülüslerin farklı olmasından dolayı bunların benzimidazollere duyarlılıkları da farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalar *Ascaridia galli* ve *Trichostrongylus colubriformis* parazitlerinin hücrelerinin mikrotübülüslerindeki protofilament sayıları ile memeli hücrelerin mikrotübülüslerindeki protofilament sayılarını karşılaştırmış ve aralarındaki farkı göstermiştir (Davis ve Gull 1983). Bazı yazarlar memeli hücrelerindeki mikrotübülüslerin 13 protofilament, parazit hücrelerindeki mikrotübülüslerin ise 11, 12 ve 14 protofilament içerdiğini belirtmişlerdir. Memeli ve parazitler arasındaki duyarlılık farkını mikrotubulleri oluşturan tubülin alt ünitelerindeki bu değişiklik açıklayabilir (Oakley 1985).

FBZ ya da mebendazol sığır beyninden ve *Ascaris suum*'un embriyonik formundan ekstrakte edilen tubülinlere uygulanırsa, ilaçlar *Ascaris suum*'un embriyonik formuna 250-400 kat daha fazla bağlanır. Bu durum benzimidazollerin parazit tubülünlerine bağlanarak etkili olduklarını ve memeli dokuları için neden toksik etki göstermediklerini açıklamaktadır (Dawson ve ark 1984).

Benzimidazoller parazitlerin metabolik işlevlerini bozarak da etkili olabilirler. Konakçı ve nematodlardaki hücresel ve mitokondriyal enzimler arasında farklılıklar vardır. Nematodlar, metabolizmanın son ürünü olarak okside organik asit üretmektedir (Behm ve Bryant 1979). Benzimidazollerin pürin benzeri grupları içeren tepkimeleri etkilediği belirtilmektedir. BZD grubu ilaçlar parazitin metabolik enzimlerini etkilerler ve

kullanılabilir ATP miktarında azalmaya neden olarak ölümüne yol açarlar, ancak bu durum konakçıda görülmez (Behm ve Bryant 1979).

Mebendazolün *Ascaris suum* tarafından glikozun emilimini geri dönüşümsüz olarak inhibe ettiği belirtilmiştir. Böylece parazitin kaslarında glikojen miktarının azalmasıyla yağ asitleri ve aminoasit emiliminde azalma meydana gelir (Van den Bossche ve De Nollin 1973). Mebendazol, parbendazol ve kambendazol *Syngamus trachea*'da glikozun emilimini önleyerek, glikojen depolarının tükenmesine neden olmaktadır. Bu etkileri parazitin maruz kaldığı benzimidazol miktarı ile direkt ilişkilidir. Kambendazol ve mebendazol, *Monezia expansa*'nın metabolik enzimlerini etkileyerek, glikoz alınımını engeller, glikojenden yararlanmayı artırır ve ATP seviyesini düşürürler (Van den Bossche 1982).

*Ascaris suum*'un bağırsaklarında, benzimidazollerle tedavi sonrasında bağırsak membranında Na<sup>+</sup> iyonu emiliminin azaldığı belirtilmiştir (Beames ve ark 1976). Bu etki parazit tarafından glikoz alımının azaltılması sonucu benzimidazoller tarafından sekonder olarak oluşmaktadır. Tiyabendazol, parazitin glikojen depoları üzerine az etki gösterir ve parazitin glikojenden yararlanmasını engeller (Van den Bossche 1982). Tiyabendazol *Haemonchus contortus*'da fumarat redüktaz enzimini inhibe eder (Prichard 1973). *Ascaris suum*'da bulunan fumarat redüktaz mebendazol, ABZ, FBZ, OFZ, ABZSO ve ABZSO<sub>2</sub> tarafından inhibe edilir (Barrowman ve ark 1984). Ayrıca *Trichinella spiralis*'deki fumarat redüktaz ve süksinat dehidrojenaz mebendazol tarafından inhibe edilir (Boczon 1976). Ayrıca, nematodlarda fumarat redüktaz enzimini inhibe etmek için tubülün polimerizasyonunu engelleyen miktarlarından daha yüksek benzimidazol konsantrasyonu gerekmektedir (Dawson ve ark 1984).

Benzimidazollerin etki şekli üzerine yapılan çalışmalarda, parazitlerin biyokimyasal etkilerinin türler arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı belirtilmiştir. Benzimidazollerin parazitin mikrotübüler taşıma sisteminde değişiklik yaratması, parazitteki metabolik reaksiyonlarda bozulmalara neden olabilir. Ayrıca bu durum benzimidazollerin tubülünün polimerizasyonu üzerine etkilerinin solunum enzimlerinin biyokimyasal etkileri ile ilişkili olduğunu da göstermektedir (Behm ve Bryant 1985).

Lacey ve ark (1987) hidroksifenbendazolün *in vitro* ortamda parazit tubülinlerine bağlanmada ana molekül FBZ'e göre daha aktif olduğunu belirtmişlerdir.

Vücut sıvılarının miktarı ve vücut ağırlığı arasındaki ilişki daima izometriktir. Bu miktarların vücut ağırlığı tarafından standartlaştırılıp vücut ağırlığının belirli bir yüzdesi olarak sıvı geçişlerine izin verilmesi türler arasında benzerlik göstermektedir (Baggot 1977). RBZ, ABZSO olarak tanımlanan benzimidazol karbamat türevi olup geniş spektrumlu bir antelmentiktir. Bu ilaç parazitlerin  $\beta$ -tubulin polimerizasyonunu inhibe ederek parazitin enerji metabolizmasını bozarak parazitleri öldürürler (Formentini ve ark 2005, Sahin ve ark 2009).

BZD yapılar parazitlerin  $\beta$ -tubulin yapılarına bağlanarak temel hücrel fonksiyonlarının ilerlemesini kademeli olarak engelleyerek antelmentik etkilerini ortaya koyarlar (Lacey 1990). Bu durum, hücrel harabiyet dönüşümsüz olana kadar parazitin ilaca uzun süre maruz kalması gerektiğini akla getirmektedir (Prichard ve Hennesy 1981).

Sığır ve koyun türlerinde, oral, intraruminal uygulamalardan sonra emilen ABZ, flavin içeren monooksijenaz sistemi etkisiyle karaciğerde hızla okside edilip (Galtier ve ark 1986) plazmada tespit edilen ABZSO ya da RBZ olarak isimlendirilen aktif metabolite çevrilerek antiparaziter aktivite kabiliyetini göstermektedir (Formentini 2005).

RBZ gastrointestinal parazitlere karşı subkutan olarak 3.75 mg/kg dozunda kullanılır (Formentini ve ark 2001). Subkutan enjeksiyondan sonra RBZ kandan diğer dokulara özellikle gastrointestinal bölgeye büyük ölçüde dağılır (Lanusse ve ark 1998).

Plazma RBZ konsantrasyonları doku ve sıvılarda lokalize olmuş hedef parazitlerde ilacın lokalize olduğunu yakından göstermektedir (Lanusse ve ark 1993a). RBZ'e göre ABZ'ün parazit tubulinlerine daha iyi affinite göstermesine rağmen, RBZ akciğer kurdu ve dokulara yerleşen parazitlere karşı aktif tek metabolittir (Lanusse ve ark 1993b).

#### **1. 4. 2. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri ve Metabolizmaları**

Benzimidazol anthelmintikler kimyasal yapılarına göre 4 gruba ayrılabilirler;

1. Tiyazol benzimidazoller (Tiyabendazol ve Kambendazol)
2. Karbamat benzimidazoller (Parabendazol, Mebendazol, Flubendazol, Siklobendazol, Oksibendazol, Luksabendazol, ABZ, FBZ ve OFZ)

3. Halojenli benzimidazoller (Triklabendazol)
4. Ön-benzimidazoller (Netobimin, Febantel ve Tiyofanat)

Ksenobiyotik metabolizması karaciğerde gerçekleşmesine rağmen gastrointestinal kanal, böbrek ve plazmayı da içeren ekstra hepatik dokuları da içermektedir. İlaçların biyotransformasyonu genellikle azaltılmış ya da hiçbir aktivitesi bulunmayan metabolitlerin şekillenmesi ile sonuçlanır (Baggot 1974). Bu reaksiyonlar genellikle bifaziktir. Faz I (sentetik olmayan) oksidasyon, redüksiyon ve hidrolizi de içeren reaksiyonlardır ve Faz II (sentetik konjugasyon) reaksiyonları sülfat gruplarının, glukuronidlerin, asetilasyon ve metilasyonun eklenmesini gerektirmektedir. Enzim komplekslerinin pek çoğu Faz I reaksiyonlarını tayin etmektedir. Sitokrom p450'nin aracılık ettiği çok fonksiyonlu oksidaz sistemi (MFO) en üstün olanıdır. MFO sitokrom p450, NADPH-sitokrom p450 redüktaz ve lipiti kapsamaktadır. Flavin içeren monooksijenaz (FMO) ilaç sistemi oksidatif ilaç metabolizmasındaki en büyük rolü oynayarak enzimlerin bir diğer önemli grubunu oluşturmaktadır. FMO enzim sistemi bazı dokularda bulunmakla birlikte en fazla karaciğerdeki mikrozomal yapılarda bulunmaktadır. Bu yapılar fenotiyazinler ve sülfid benzimidazoller gibi bazı nükleofilik organik nitrojen ve sülfür oksijenasyonunda azaltılmış ekvalanlarının kaynağı olarak NADH ya da NADPH kullanırlar (Gibson ve Skett 1994). MFO ve FMO sistemleri sülfoksidasyon ve sülfonasyon içermektedir. Her iki sistem tek mideli hayvanlarda eşit olarak bulunmaktadır. Halbuki FMO ruminantlarda daha üstündür (Delatour ve ark 1994).

BZD'ler tüm hayvan türlerinde yaygın olarak metabolize edilmektedir. Genellikle ana molekülün plazma eliminasyon yarı ömrü kısadır ve BZD'le tedavi edilen hayvanlardan elde edilen parazitler kadar konakçı dışkısında, dokularında ve plazmada fonksiyonel gruplar bulunmaktadır (Lanusse ve Prichard 1993b).

ABZ, FBZ, triklabendazol ve ön benzimidazoller (febantel ve netobimin) genellikle karaciğerde mikrozomal sülfoksidasyona uğrar. Bunlar dönüşümlü olarak sülfoksit türevlerine metabolize edilirler (Marriner ve Bogan 1980, Gyurik ve ark 1981).

Hidroksilasyon BZD'lerin diğer önemli metabolik yoludur. Koyunlarda hidroksi OFZ ve hidroksi fenbendazol, FBZ'ün 5 mg/kg dozda intraruminal uygulanmasından sonra oluşan en önemli hepatik metabolitidir (Hennessy ve ark 1993). Bu metabolitler serbest ve

bağlı metabolitler halinde safra içinden direk olarak salgılanırlar (Short ve ark 1987a, b, Hennessy ve ark 1993).

Mebendazol ve flubendazol alkolün yerini tutan karbonil indirgenmesine uğramaktadır (Van den Bossche ve ark 1982). Mebendazolün alkol metabolitinin koyun plazmasındaki ana ilaç moleküllerinden daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu belirtilmiştir (Behm ve ark 1983). Bununla birlikte mebendazol metabolitlerinin biyolojik olarak aktif olduğu düşünülmemektedir (Meuldermans ve ark 1976).

Febantel, netobimin ve tiyofonat gibi ön-benzimidazol ilaçlar ticari olarak mevcuttur. Bunların antelmentik aktivitesi biyolojik olarak aktif benzimidazol karbamat nükleus formlarına hayvanlarda metabolize edilmesiyle alakalıdır. Febantel fenilguanidindir ki FBZ'ün önce hidrolizasyonu daha sonra da aktif metabolitinin dönüştürülmesiyle oluşmaktadır (Delatour ve ark 1983).

Tiyazol benzimidazol olan tiyabendazol sığır ve keçilerde hızla oksidasyona uğrar ve 5-hidroksitiyabendazol oluşur, bu bileşiğin anthelmintik aktivitesi yoktur. Buna karşın tiyabendazol koyunlarda daha yavaş metabolize edildiği için bu türlerde gastrointestinal nematodlara ve akciğer kurtlarına daha çok etkili olmaktadır (Weir ve Bogan 1985).

ABZ, FBZ ve OFZ'ün oral olarak tedavisinden sonra eşeklerin dışkılarında yüksek miktarlarda FBZ ve ABZ'ün geri alımı yapılmıştır (Gokbulut ve ark 2006a). OFZ ile tedavi edilmiş eşeklerdeki FBZ'ün mevcudiyeti bu hayvan türlerinde uygulanan yapıların gastrointestinal indirgenmesini ortaya çıkarmıştır. Sekum (at ve eşeklerde daha geniş ileri sindirim kavitesi) içerisinde bulunan mikroflora böyle metabolik reaksiyonlarda ihtiva edebilmektedir. ABZ içindeki ABZSO'in ekstrahepatik sülforedüksiyonu aynı zamanda ratlarda da ileri sürülmektedir (Capece ve ark 2008b). Bu yazarlar ABZSO'in oral uygulamasından sonra fare idrarında ABZ'ün küçük miktarlarını geri almışlardır. Bunun tersine FBZ içindeki OFZ'ün sülforedüksiyonu köpeklerde gözlenmemiştir (Gokbulut ve ark 2007c).

Benzen halkasının 5. karbon atomunda bir yer değişikliği bulunan lobendazol hariç diğer bütün benzimidazoller, karbamat çekirdeği içerir. Yaygın olarak kullanılan benzimidazol bileşiklerinin kimyasal yapısı Şekil 1. 1'de gösterilmiştir.

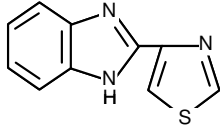


Lobendazol anthelmintik olarak üretilmez, fakat bir ön ilaç olan tiyofanat metabolize edilerek anthelmintik olarak aktif olan bu metabolite çevrilir (Şekil 1. 2) (Gardiner ve ark 1974).

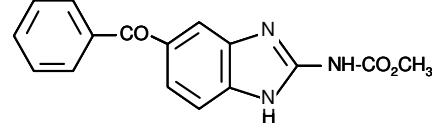
Oksibendazol oksidasyon ve dealkilasyona uğrar (Gyurik ve ark 1981). Mebendazol ve flubendazol karbanil indirgenmeye maruz kalarak alkol metabolitlerini oluştururlar. Mebendazolün alkol metaboliti koyun kanında ana molekülden daha yüksek konsantrasyona ulaşır (Behm ve ark 1983). Mebendazolün metabolitleri biyolojik olarak aktif değildir ve anthelmintik etkiye çok az katkıda bulunurlar. ABZ, FBZ ve triklabendazol ticari olarak üretilen sülfid benzimidazollerdir. Her biri geri dönüşümlü olarak sülfoksit derivasyonuna metabolize edilir ve ABZSO, FBZ sülfoksit (OFZ) şeklinde ticari olarak da üretilmektedirler (Mohammed Ali ve ark 1987).

Ön-benzimidazollerden bir nitrofenilguanidin olan netobimin, nitro grubunun bir amino grubuna indirgenmesiyle ABZ'e dönüşür (Şekil 1. 2). Bir fenilguanidin olan febantel metoksi asetil grubunun uzaklaştırılmasıyla hidroksillenerek FBZ'e dönüşür. ABZSO, FBZ ve triklabendazol dönüşümsüz oksidasyon ile sülfon metabolitine çevrilirler. Koyunlarda luksabendazol büyük oranlarda dışkı ile değişmeden atılırken, 6-hidroksi metaboliti idrar ile atılmaktadır (Steel ve Duwel 1987).

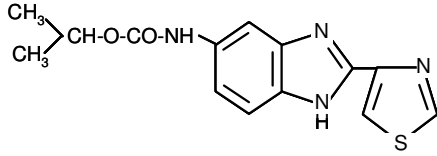
RBZ, ABZ ün sülfoksit türevi olup koyunlarda (Marriner ve Bogan 1980, McKellar ve ark 1995) ve sığırlarda (Prichard ve ark 1985) ABZ tedavisinden sonra sistemik olarak bulunan en önemli antelmentik olarak aktif üründür.



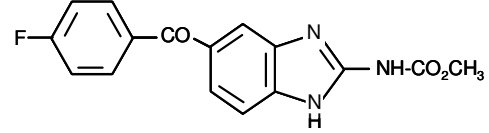
Tiyabendazol



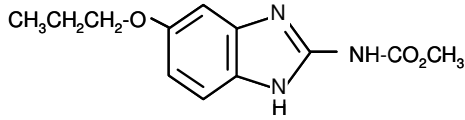
Mebendazol



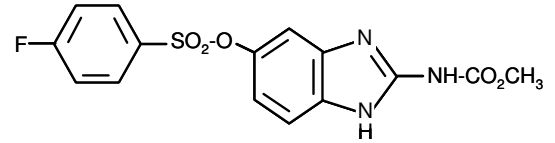
Kambendazol



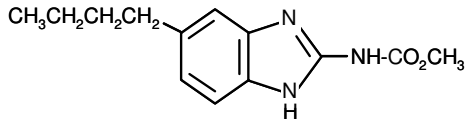
Flubendazol



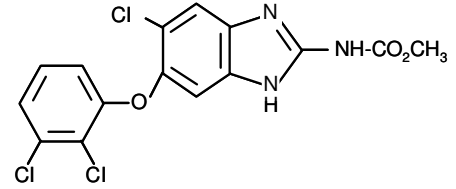
Oksibendazol



Luksabendazol

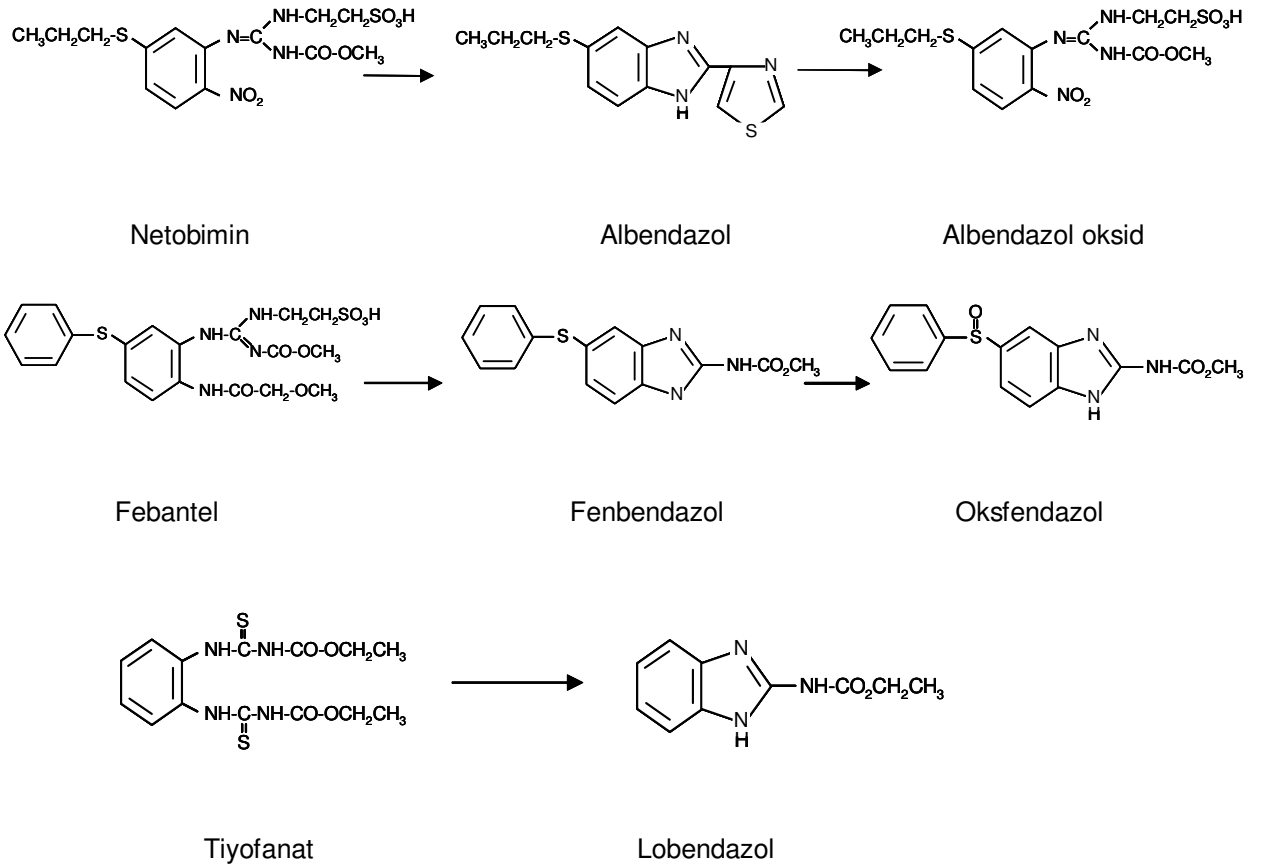


Parbendazol



Triklabendazol

Şekil 1. 1. Benzimidazol grubu anthelmintiklerin kimyasal yapıları



Şekil 1. 2. Ön-benzimidazollerin genel metabolik yolları ve kimyasal yapıları.

### 1. 4. 3. Benzimidazollerin Farmakokinetikleri

BZD antelmantikler büyük ölçüde konakta metabolize edilir (Gottschall ve ark 1990). ABZ ve triklabendazol metabolitleri eliminasyonlarını kolaylaştıracak daha polar ve daha az aktif metabolitlere dönüştürülürler. Bu metabolik yapılar ve sonucunda oluşan farmakokinetik davranışlar hedef parazitlerdeki farmakolojik olarak aktif ilaç/metabolitlerin sürekli konsantrasyonları ve erişim yüksekliği ile ilgilidir. BZD yapıların farmakodinamik aktiviteleri konak parazitlerin bulunma yerindeki aktif metabolitler ya da aktif ilacın sürekli hazır bulunmasına bağlıdır (Lanusse ve ark 1993a). ABZ ve triklabendazol konak karaciğerinde sülfoksit metabolitlerine ayrılır (Virkel ve ark 2004, 2006) fakat aynı zamanda parazitlerin hücresel yapıları ile de aynı işlem yapılır (Solana ve ark 2001).

Kiral merkezinde sülfür atomu bulunduran sülfoksit benzimidazoller (ABZSO ve OFZ) sülfid metabolitleri olarak oluşmuş ve sülfonlara metabolize edilmiştir. Sülfonlar antelmantik olarak inaktiftir. Halbuki sülfidler ve sülfoksitlerin her ikisinde aktiftirler (Lacey ve ark 1987).

Koyunlara ABZ ve triklabendazol uygulanmasından sonra karaciğerde iki sırasal oksidatif basamak ile kanda sülfoksit (ABZSO ve triklabendazole sülfoksit) ve sülfon (ABZSO<sub>2</sub> ve triklabendazol sülfon) ana metabolitlere dönüştürülür. Her iki sülfoksit de farmakolojik açıdan inaktif olmasına rağmen antelmantik olarak aktif olarak değerlendirilmektedirler. Benzer şekilde sülfoksidasyon ve sülfonasyon yetişkin karaciğer kanalından elde edilen hücresel parçalarda görülmüştür. Üstelik *Fasciola hepatica*'nın nematod ve cestod parazitlerinden önemli derecede yüksek sülfoksidatif aktivitesi olduğu rapor edilmiştir (Solana ve ark 2001). ABZSO metaboliti molekülündeki sülfür atomunda asimetrik merkez içerir ve iki ABZSO antipodu ABZ'ün sığır ve koyunlarda uygulanmasından sonra plazmada (kiral ayrışma tarafından) tespit edilebilmektedir (Delatour ve ark 1990). Enantiomerler farmako/toksikolojik aktivite bakımından açık farklılıklar göstermektedir ve organizmadaki pek çok biyokimyasal işleyiş doğaldır (Landoni ve ark 1997).

ABZ dönüşümlü olarak RBZ'e yükseltgenebilir ve daha sonra bağırsak florası tarafından dönüşümsüz olarak ABZSO<sub>2</sub>'a yükseltgenir (Lanusse ve ark 1992). ABZ gastrointestinal sistemden absorbe edilerek FMO sistemiyle büyük ölçüde RBZ'e dönüştürülerek karaciğere ulaşır (Galtier ve ark 1986). Bu nedenle ABZ kanda tespit edilemez (Lubega ve ark 1991). RBZ, sitokrom p450 (Lacey 1990) tarafından inaktif metabolite dönüşümsüz olarak indirgenir (Souhaili-El Amri ve ark 1987). RBZ özellikle gastrointestinal sistem başta olmak üzere kandan diğer dokulara geniş ölçüde dağılır (Lanusse ve ark 1993c).

Karaciğer mikrozomlarında ABZ'ün başarılı oksidasyonu ile ABZSO ve ABZSO<sub>2</sub> ana bileşenlerine çevrilir (Gyurik ve ark 1981). ABZSO ve ABZSO<sub>2</sub> takımının farmakolojik aktivitesi bu yapıların tubülinlere bağlanma kabiliyetleri ile değerlendirilmektedir (Lacey 1990, Lubega ve Prichard 1991). Buna rağmen ABZ'ün parazit tubülinlerine bağlanması ABZSO'den daha yüksektir. ABZ metabolitleri kan ve dokularda dağılmaktadır (Marriner ve Bogan 1980). Bu durum dokulara yerleşen parazitlere karşı olan etkilerine katkıda bulunmaktadır. ABZSO plazma ve gastrointestinal

sıvılar arasındaki değiş tokuşu pH'ya bağlı difüzyon işlemiyle gerçekleştirebilmektedir. Safra salgısı ABZ metabolitleri için ana salınım yolu olmamasına rağmen ABZSO aynı zamanda safrayla da dağıtılır (Lanusse ve ark 1992).

RBZ ya da ABZSO sığır ve koyunlarda ABZ ya da ön ilacı olan netobiminin uygulanmasından sonra doku/sıvı (Lanusse ve ark 1993, Alvarez ve ark 1999) ve kan dolaşımında (Prichard ve ark 1985) nicel olarak geri kazanılan en önemli aktif metabolittir. ABZ'ün sülfoksit türevi olan RBZ, koyunlar (Campbell 1990) ve sığırlarda (Sanchez ve ark 1997) ABZ tedavisinden sonra kanda elde edilen en önemli antelmentik aktif metabolittir.

RBZ'ün iyonize olmayan formda küçük parçalar halinde plazmada tespit edilmesi, bazı doku ve organlarda özellikle sindirim sistemi mikroflorası ile dönüşümlü reaksiyonlar aracılığıyla ABZ'ün temel molekülüne indirgenen sindirim sisteminde difüzyonu kolaylaştıran bir faktördür (Lanusse ve ark 1992).

Karaciğerde (Lacey 1990) ve gastrointestinal sistemin lumeninde (Lanusse ve ark 1992) dönüşümsüz olarak oksidasyona uğrayan RBZ inaktif bir yapı olan ABZSO<sub>2</sub>'a çevrilir.

RBZ aynı zamanda ruminant türlerinde kullanılan önemli antelmentik yapı olarak bulunmaktadır. ABZ'ün oral/intraruminal uygulanmasından sonra ana yapılar plazmada elde edilemezken sülfoksit ve sülfon türevleri elde edilen ana metabolitlerdir. ABZ'ün sırasal oksidasyon formları olan sülfoksit ve sülfon metabolitlerinin farelerde (Fargetton ve ark 1986), domuzlarda (Souhaili-El-Amri ve ark 1987), kuzu (Galtier ve ark 1986) ve sığırlarda (Lanusse ve ark 1993) karaciğer mikrozomları ile karışık oksidaz fonksiyonları tarafından katalize edilebildiği belirtilmiştir.

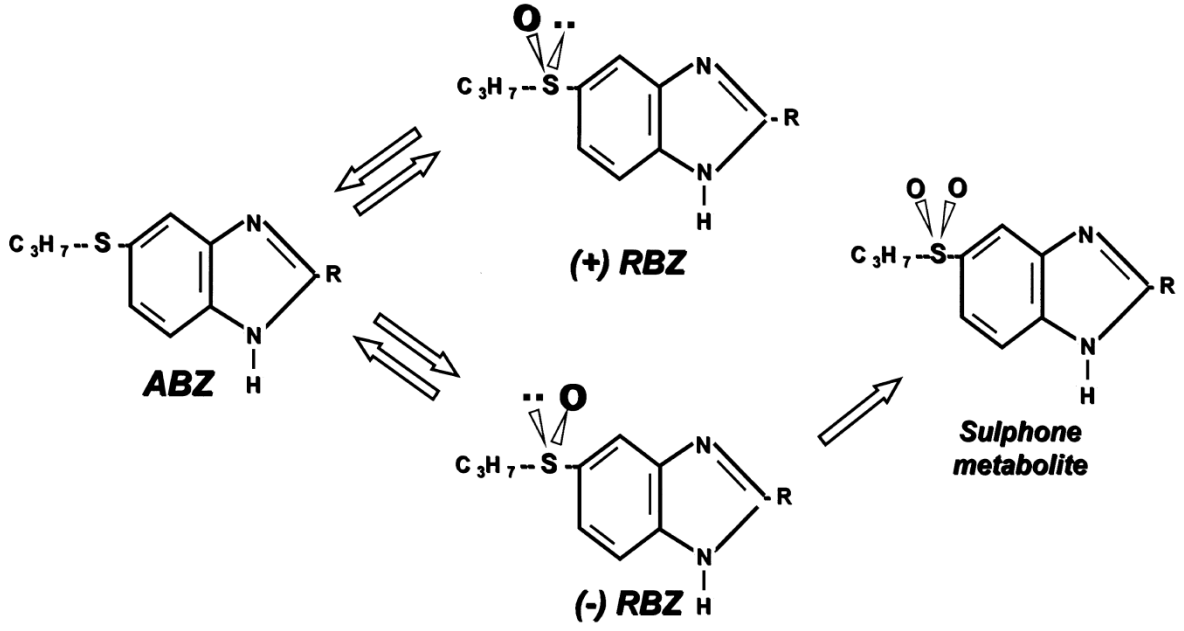
RBZ olarak bilinen ABZSO, albendazol karbamatın (methyl [5-(propylthio)-1H-benzimidazol-2-yl] aktif metabolitidir. RBZ kiral yapılıdır, (+) ve (-) enantiomerleri koyunlarda ABZ'ün oral uygulanmasından (Delatour ve ark 1991b) ve RBZ'ün rasemik formülasyonunun oral ve i.v. uygulanmasından sonra plazmada tanımlandığı belirtilmiştir (Capece ve ark 2000, Goudah 2003).

Organizmaya bir kez girdiğinde RBZ sitokrom p450 tarafından albendazol sülfon inaktif metabolitine karaciğerde dönüşümsüz olarak yükseltgenir (Souhaili-El Amri ve ark

1987) ve bu biyotransformasyon sindirim sistemi mikroflorası tarafından sindirim sistemi boşluğunda tamamlanır (Lanusse ve ark 1992). Belirtildiğine göre (-) RBZ (+) RBZ'e göre ABZSO<sub>2</sub> formuna aracılık eden sitokrom p450 için substrat olmaktadır (Delatour ve ark 1990).

RBZ yan zincirinin sülfür atomu asimetrik merkeze sahiptir. 2 RBZ enantiomeri çeşitli farklı türlere ABZ'ün (ön kiral molekül) oral uygulamasından sonra plazmada (kiral ayırmayla) tanımlanmıştır (Delatour ve ark 1990).

Bu BZD-sülfoksit türevi sülfür atomu içerisinde asimetrik merkezli kiral molekülüdür ki 4 farklı fonksiyonel gruba bağlıdır. Bu sonuçta asimetrik grup ayna görüntüsünde üst üste çakışmaz. İki ABZSO enantiomeri (molekül yapısı aynı, atomlarının uzayda üç boyutlu düzenlenişi farklı olan, birbirinin ayna hali görünümündeki organik moleküllerden her biri) ABZ'ün oral uygulanmasından sonra plazmada tanımlanabilmektedir (Delatour ve ark 1991a). ABZSO enantiomerlerinin plazma konsantrasyon profilleri bazı türlerde tanımlanmasına rağmen (Delatour ve ark 1991a, Lanchote ve ark 1998), parazitin lokalize olduğu farklı dokularda bu moleküllerin göreceli dağılımlarında mevcut hiçbir bilgi bulunmamaktadır. BZD parçaların antiparazitik aktivitesi, konakçıdaki doku harabiyeti, metabolik ve farmakokinetik aktivitesine bağlı olarak parazit lokasyonunun yerleşim yerindeki yüksek ve sürekli konsantrasyonlara ulaşma kabiliyetine büyük ölçüde bağlıdır. Böylece dispozisyon kinetiklerinin karakterizasyonu ve ABZSO enantiomerlerinin dağılımı seçilmiş hedef dokularda BZD metilkarbamatin antelmentik aktivitesi ve kiral davranışı arasındaki ilişki anlaşmazlığının ortadan kaldırılmasına katkıda bulunur (Cristofol ve ark 2001).



Şekil 1. 3. RBZ enantiomerlerinin metabolik yolu (Cristofol ve ark 2000).

#### 1. 4. 4. Benzimidazollerin Etki Spektrumları

BZD ve ön-BZD antelmentikler veteriner ve insan helmint enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Campbell 1990, Crristofol ve ark 2001, Formentini 2005). Bu maddelerin kullanımının yaygınlaşma nedeni geniş spektrumundan kaynaklanan yüksek avantajlar içermesi, parazitin erken dönemlerine karşı etki göstermesi ve konakçıya zarar vermemesinden dolayıdır (Campbell 1990).

Benzimidazoller çiftlik hayvanlarındaki gastrointestinal kurtlar, akciğer kurtları, şeritler ve karaciğer kebeklerinin kontrolü amacıyla hayvanlarda öncelikli olarak kullanılan antelmentiklerdir. BZD ve ön-BZD ilaçlar hızlı bir şekilde yayılım göstermesi, etki spektrumunun geniş olması, parazitin olgunlaşmamış formlarına karşı etkili olması ve konakçı hayvandaki güvenilirliğinden dolayıdır BZD'lerin dikkate değer biçimdeki güvenilirliği dünyada başarılı ve yaygın kullanılmasındaki en önemli faktördür. Buna ilaveten BZD antelmentikler ovicidal aktiviteye de sahiptir (Campbell 1990, Lanusse ve ark 1998).

BZD türevleri yuvarlak kurtların olgun ve çeşitli gelişme dönemindeki larvalarına son derece etkilidir. Bunlardan özellikle ABZ, mebendazol ve OFZ olmak üzere bazıları şeritlere ABZ, FBZ, triklabendazol gibi bazıları kelebeklere de etkilidir. Triklabendazol *Fasciola* cinsine etkili bir maddedir. OFZ, oksibendazol ve flubendazol dışındakilerin *Trichuris* ve filarial parazitlere (*Onchocerca*, *Setaria* gibi) etkisi zayıftır (Van Den Bossche ve ark 1982).

Parazitlerin yumurta ve larvalarını da etkilerler. Mide-bağırsak parazitlerinin olgun olmayan şekillerine genellikle  $\geq 80$  etki oluştururlar. BZD'lerin çoğu hayvanlarda kelebek yumurtalarını da öldürür (Aktaş ve ark 2005a).

Paraziter hastalıklar hayvansal üretimde önemli azalmalara sebep olur. Bu nedenle ilaç geliştirme hayvansal üretimde önemli bir yere sahiptir. Buna ek olarak hayvan sahipleri bu ilaçları zaman zaman kullandıkları için bu ilaçlara karşı zamanla direnç gelişebilmektedir (Leathwick ve ark 2001).

ABZ, akciğer ve gastrointestinal solucanlar, tenyalar ve karaciğer şeritlerinin olgun formlarını içeren geniş aktivite spektrumlarından dolayı bu grubun örnek bir molekülüdür.

Subkutan enjeksiyondan sonra RBZ kandan diğer dokulara özellikle de gastrointestinal bölgeye geniş yayılım gösterir (Lanusse ve ark 1998). Bu nedenle plazma konsantrasyonu parazitlerin lokalize olabileceği doku ve sıvılarına yakın bulunmaktadır (Lanusse ve Prichard 1993a).

#### **1. 4. 5. İlaç Şekilleri ve Uygulamaları**

BZD'ler insan ve hayvan parazitler hastalıklarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Zayıf baz olan benzimidazollerin suda çözünürlüklerinin az olmasından dolayı genellikle ruminantlarda oral yada intraruminal yollarla granül, pasta ve süspansiyon ticari formülasyonları ile kullanılmaktadır. Oral yada intraruminal uygulamalardan sonra rumen hareketleri ilacın fizyolojik deposu olarak bulunur. İlaç partiküllerinin düşük pH'da çözünmediği yer olan abomasumda ilaçlar küçük yapılara ayrılarak ince bağırsaktan emilmesi için serbest moleküllerin elde edilmesi sağlanmaktadır. Bu ruminal depo hayvandaki ilacın kalıcılığına katkıda bulunmaktadır ve yapılara parazitin maruz kalmasını uzatmaktadır (Marriner ve ark 1981, Formentini ve ark 2001).



Oral uygulama yolu kullanıldığında ilacın bir kısmı özofagal oluğun arasına görülen kapanmasıyla ön mideleri by-pass ederek direk olarak abomasuma geçebilmektedir. Bu olay bazı durumlarda sistemik ilaç yararlılığının düşük düzeyde olması ile sonuçlanabilir (McEwan ve ark 1978).

Suda çözünürlüğün az olması kuvvetli BZD metilkarbamat antelmentiklerin (ABZ, FBZ, vb.) formülasyonları için önemli bir sınırlamadır. Bu durum bu ilaç formülasyonlarının ruminantlarda sadece oral/intraruminal uygulamalar için süspansiyon olarak hazırlanmasını neden olmaktadır (McKellar ve Scott 1990).

Oxfendazol molekülünün kimyasal modifikasyonu (Hennessy ve ark 1983) ve nanopartikül yüklenen ABZ'ün (Rodriguesve ark 1995) hazırlanmasıyla BZD yapıların parenteral uygulamalar için ortaya çıkarılan formülasyonları öncelikli olarak kullanılan stratejiler arasındadır.

Yıldırım ve ark (2008) koyunlarda yaptıkları bir araştırmada oksiklozanid ve oxfendazole etken maddeli pasta formülasyonundaki preparatın tedavi sonrası 7., 14., 21. ve 28. günlerdeki tedavi başarı oranlarını sırasıyla %92,6, %97,5, %97,5 ve %100 olarak saptamışlardır. Tablet formülasyonunun ise aynı günlerde sırasıyla %94,2, %94,2, %96,2 ve %100 olduğunu belirlemişlerdir. İstatistiksel analizde ilaç formları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ). İlaçlamaya bağlı olarak her iki grupta da herhangi bir yan etkiye rastlanmadığını da bildirmişlerdir.

Suda çözünürlüğünün az olmasından dolayı, BZD metilkarbamatların (ABZ, FBZ vs.) bazı formülasyonları için ruminantlardaki oral/intraruminal uygulamalar açısından sadece süspansiyon formülasyonlarına izin verilmiş olması önemli bir sınırlamadır (McKellar ve Scott 1990). Zayıf/kararsız gastrointestinal emilim enteral yoldan uygulanan BZD yapılarının etkinliği ve azaltılmış sistemik kullanılabilirliği ile sonuçlanır.

RBZ, ABZSO olarak bilinen ABZ'ün aktif metabolitidir ve benzimidazoller grubunun bir üyesidir. RBZ'ün plazma ve abomazal sıvı karakter kinetikleri ile bunların sülfon metabolitleri, sığırlarda yeni çıkmış formülasyonlarının subkutan uygulamasından sonra son zamanlarda tanımlanabilmiştir (Lanusse ve ark 1990).

Parenteral kullanım için BZD yapıların yeni formülasyonlarının geliştirilmesi bu akımın bir örneğidir. Yüksek polaritesi yüzünden RBZ, ABZ'e göre daha çözünür halde

bulunabilmektedir. *In vitro* çözünürlük çalışmalarında RBZ'ün %80 miktarının 5 dk'da çözünebildiği, ABZ'ün %60'ının 180 dk'da çözüldüğü belirtilmiştir (Dominguez ve Fagiolino 1995). RBZ'ün enjektabl formülasyonunun sığırlarda Latin Amerika ülkelerinde deri altı yolla 1995 yılından beri kullanıldığı belirtilmiştir (Formentini ve ark 2005). Bu formülasyonun geliştirilmesindeki amaç ilacın uygulanmasını kolaylaştırmak ve sindirim fiziolojisi ile diyetle ilgili faktörlerden kaynaklanan farmakokinetik değişimlerden kurtulmaktır. Bu şekildeki formülasyonlar, ilaç molekülleri olarak enjeksiyon bölgesinden emilimi potansiyel olarak serbest hale getirdiği için özofagal oluğun etkilerini ve karaciğer ilk geçiş etkisini engelleyerek pratik ve farmakokinetik avantajlar içermektedirler (Formentini ve ark 2001).

RBZ aynı zamanda antelmentik olarak ruminant türlerinde oral yolla kullanılabilir ve daha nadir olarak da sığırlarda enjektabl formülasyonlarda kullanılabilir (Lanusse ve ark 1998).

Koyunlarda antiparaziter mücadele sırasında bazı zorluklar ve ölümle sonuçlanan komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Özellikle sürü sağaltımında tablet formundaki anthelmintiklerin verilmesinde, bilgisiz ve ehil olmayan personelin tekniğine uygun davranmaması, hap verirken hayvanın dilini tutması, tableti dilin arkasına bırakması ve o esnada hayvanın ağzına su dökülmesi, ilacın ve suyun sindirim kanalı yerine akciğere gitmesine ve buna bağlı olarak aspirasyon pnömonisinin oluşmasına yol açmaktadır. Bu şekilde yapılan ilaç uygulamalarının sonucunda, hem ilaçtan beklenen yarar sağlanamamakta ve hem de yetiştirici kendi eliyle hayvanının ölümüne sebebiyet vererek ekonomik kayıpların büyümesine yol açmaktadır (Yıldırım ve ark 2008).

Saha şartlarında bu tip istenmeyen pek çok olgu, hem yetiştiricilerin kendi anlatımlarında ve hem de saha veteriner hekimlerinin gözlemlerinde yer almaktadır. Bu tür olası komplikasyonlara izin vermeyen, bir kişinin bile tek başına rahatlıkla tatbik edebilmesine imkan sağlayan ve aynı zamanda ilacın tam dozunda alınmasını garanti ederek etkili bir tedavi imkanı sunan pasta formunda anthelmintiklerin geliştirilmesi, güvenli antiparaziter mücadeleyi sağlayarak koyun yetiştiriciliğinde hedeflenen verime ulaşılmasına destek oluşturacaktır. Nitekim bu çalışmada pasta formu ilaç, özel tabancası ile doz ayarlaması yapılarak tek bir kişi tarafından bir koyuna 2-3 saniyede oral yolla hiçbir komplikasyon yaşanmaksızın rahatlıkla uygulanabilirken, tablet formundaki ilacın en az iki kişi ile 8-10 saniyede uygulanabilmesine olanak sağlamaktadır. Pasta formu ilacın dil veya

dil yanı mukozasına uygulamasını takiben ağızda kalıp kolayca yutulduğu, tablet verilenlerin bazılarının ilk uygulamada tableti dışarı attığı ve ancak ısrarlı tekrar uygulamalarda suyla zorlukla yutturulduğu, bu esnada akciğerlere sıvı ve ilaç kaçırılması gibi risklerin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (Yıldırım ve ark 2008).

#### **1. 4. 6. Benzimidazollere Karşı Direnç**

Nematod enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasında özellikle epidemiyolojinin bilinmesi, buna göre stratejik tedavi uygulanması ve tedavi sonuçlarının takip edilmesi gerekmektedir (Çırak ve ark 2010).

Yurdumuzun, parazitlerin gelişmesi için uygun olan subtropikal iklim kuşağında bulunması yanında sağlık ve eğitim hizmetlerinin istenilen düzeyde olmaması, çeşitli paraziter hastalıkların yayılışında önemli rol oynamaktadır (Çırak ve ark 2010).

Anthelmintik ilaçların kullanılmasını sınırlandıran ya da tamamen kullanılamaz hale getiren en önemli faktör duyarlı parazit türlerinin bu ilaçlara karşı zamanla geliştirdikleri dirençlidir. Genel anlamıyla antiparaziter direnç 'önerilen dozda uygulandığında konaktaki parazit popülasyonunun büyük bir kısmını elimine eden bir antiparaziter ilaca karşı zamanla o parazit popülasyonunda duyarsızlığın şekillenmesi ve bunun kalıtsal olması halidir' (Prichard ve ark 1980). Anthelmintik ilaçların etkili ve stratejik kullanımı konak-parazit-ilaċ üçlüsü arasındaki ilişkinin tam olarak ortaya konması ile mümkün olmaktadır. Genel olarak antelmintik ilaçlara karşı değişik faktörlerin etkisiyle parazitlerde gelişebilecek direnç, antelmintiklerin etkisini azaltmakta ve kullanılabilirliklerini sınırlamaktadır (Çırak ve ark 2010).

Bir parazit popülasyonunda etki mekanizması aynı olan antiparazitlere karşı oluşan dirence yan direnç, etki mekanizmaları farklı olan antiparazitlere karşı oluşan dirence çapraz direnç denir. Bir popülasyonda birden fazla parazit türünün aynı ilaca dirençli olmaları ise multispesifik direnç olarak adlandırılır (Shoop 1993).

Antiparaziter ilaçlara karşı oluşan direncin mekanizmaları arasında, ilacın konak ve/veya parazitte etkisiz bir forma dönüşmesi, hedef parazitin alternatif metabolizma yollarının bulunması, ilacın emiliminde değişikliğin oluşması, ilaca spesifik reseptörlerin değişime uğrayıp bunun sonucunda ilacın etkisine karşı parazitte duyarlılığın azalması ve

ilacı parçalayan enzimlerin artarak ilacın öldürücü etkisinin azalması gibi bir dizi faktörler bulunmaktadır (Geary ve ark 1999, Köhler 2001). Tüm bu mekanizmaların parazitlerde genetik bir temele dayandığı ve bunların nesilden nesile aktarıldığı kabul edilmektedir (Prichard 1990, Borgsteede ve ark 1996).

Genel olarak nematodların antelmentiklere dirençli hale gelmelerine ve dirençli parazit oranının zamanla artmasına neden olan değişik faktörler arasında özellikle sık ve düşük dozda yapılan antelmentik uygulamalar gösterilmektedir (Coles ve ark 2003). Örneğin rutin antiparaziter ilaçlamalarda her atın gerçek kilosu belirlenmeden tahmini ağırlık üzerinden antelmentik uygulama yapılması, çok kolay düşük dozaja neden olabilmektedir (Çırak ve ark 2010).

Gelişmiş ülkelerde paraziter hastalıkların kontrolü, mera ve hayvan barınaklarının yönetimi ile koruyucu sağaltım temellerine dayanmakta iken, Türkiye’de bu tarz metotlar uygulanmamaktadır. Paraziter hastalıklarla mücadele, bilinçsiz ve düzensiz antiparaziter ilaç uygulamaları tarzında yapılmakta olup bu da etkili bir kontrolü engellemekte ve özellikle parazitlerde antiparaziter ilaçlara karşı direnç gelişmesine sebebiyet vermektedir (Coles ve ark 2006).

BZD’lere karşı şekillenen dirençte mikrotubullerin önemli bir rolü bulunmaktadır. Mikrotubuller ökaryotik hücrelerin temel yapısal komponentleri olup bir  $\alpha$ -tubulin ile bir  $\beta$ -tubulin polipeptitten oluşmuştur. Yapısal olarak memeli ve nematod  $\beta$ -tubulinleri birbirine benzemekle beraber tubulin inhibitörleriyle ilişkilerinde farklılıklar göstermektedir. Nematod  $\beta$ -tubulinleri memeli tubulinlerine nazaran BZD’lere daha kuvvetli bağlanırlar. Bu bağlanma neticesinde BZD’ler tubulin-mikrotubul dengesini bozarak mikrotubullerin depolimerizasyonuna neden olurlar. Özetle nematodlarda BZD direncinin mekanizması tubulin bağlanmasındaki affinitenin kaybı ile ilişkilidir (Aktaş ve ark 2005b).

Farklı BZD’lere parazit direnci dünya çapında giderek artan bir problemdir. *Fasiola hepatica*’nın Triklobendazole direnci bazı ülkelerde halen ortaya çıkmaktadır. ABZ bazı alanlarda triklabendazole karşı gelişen beklenmedik direnç olaylarını kontrolde başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bu direnç ilk olarak 1980’lerin sonunda bildirilmiştir (Boray ve De Bono 1989). Avustralya (Overend ve Bowen 1995), İrlanda (O’Brien 1998), İngiltere (Mitchell ve ark 1998), Hollanda (Moll ve ark 2000, Gaasenbeek ve ark 2001) ve

İspanya’da (AlvarezSanches ve ark 2006) *F. hepatica*’nın saha şartlarında triclabendazol direnci bildirilmiştir. BZD’lere nematodların direnci beta-tubulin molekülünde 200 konumundaki tek amino asit yapı (fenilalanin tyrosin) ile ilişkilendirilmektedir.

Antelmentiklere parazit direnci, koyun ve atların nematodlarına karşı bu ilaçların tekrarlanan kullanımıyla sık olarak ortaya konmuştur (Alabay 1996). Antelmentiklere helmint direnci, en sık olarak koyun ve atlarda özellikle benzimidazol grubu bileşiklere karşı kaydedilmiştir. Koyunlarda direnç başlıca *Haemonchus* ve *Ostertagia*’nın çok görüldüğü ve yıllık enflasyon siklusunun ve antelmentik tedavinin çok olduğu coğrafik bölgelerde görülmüştür. Bununla birlikte bazen bu direnç tam değildir ve daha yüksek dozaj oranları kullanılarak üstesinden gelinebilir. Farklı benzimidazoller arasında yan direnç ve daha az olarak da kimyasal olarak da ilişkisiz bileşikler arasında multiple direnç bildirilmiştir (Alabay 1996).

Çırak ve ark (2004) yaptıkları bir çalışmada atlardaki küçük strongil türlerinin (*Cyathostominae*) FBZ ve febantele karşı direnç geliştirdiklerini tespit etmişlerdir.

BZD direnci Arjantin’deki sığırlarda *Cooperia punctata*, *Ostertagia ostertagi*, *Haemonchus placei* (Mejia ve ark 2003) Yeni Zellanda’da *Cooperia oncophora* (Winterrowd ve ark 2003) parazitlerine karşı tespit edilmiştir.

Batı Avrupa’da antelmentik direnç Avusturalya ve Güney Afrika’ya oranla daha az görülmektedir. Atlarda bazı BZD’lerin yoğun kullanımı pek çok küçük *Strongylid* türlerinin dirençli suşlarının oluşmasına neden olmuştur. Ayrıca farklı BZD’ler arasında çapraz direnç de bildirilmiştir. Yayınlanan raporların analizi aynı etki şeklindeki ilaçların sık kullanımıyla direnç kazanma arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu nedenle araştırmacılar, antelmentiklerin başlıca kimyasal gruplar arasında dönüşümlü olarak kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir. Örneğin BZD’ler, imidatiazoller ve avermektinler. Bu rotasyon parazitlerin generasyonları arasında olmalıdır (Alabay 1996).

Modern kırsal çiftçilik sisteminde nematod kontrolü için ana vurgu otlaktaki enfektif larvaların sayısını sınırlandırmadan geçmektedir. Bu yaygın biçimde antelmentiklerin düzenli kullanımıyla başarılı ve otlak yönetiminin diğer uygulaması kontamine bölgeden hayvanları ayırarak temiz bölgelerde otlamalarını sağlamaktır. Buna ilaveten daha inatçı antelmentikler ya da yeni nesil sistemler kullanılır (Coles ve ark 2006).

Koyun nematodlarında antelmentik direnci görülen bazı ülkeler Çizelge 1. 1’de, Keçi nematodlarında antelmentik direnci görülen bazı ülkeler Çizelge 1. 2.’de gösterilmiştir.

Çizelge 1. 1. Koyun nematodlarında anthelmentik direnci görülen bazı ülkeler (Tınar ve ark 2005b)

ÜLKE	İLAC	PARAZİT	KAYNAK
ABD	Phenothiazine Thiabendazole Organik fosfor bileşikleri	H. contortus T. (O) circumcincta	(Drudge ve ark 1957) (Drudge ve ark 1964)
Almanya	Benzimidazole	H. contortus	(Bauer ve ark 1987) (Düwel ve ark 1987)
Arjantin	Benzimidazole Levamisole İvermectin	Ostartagia spp. Trichostrongylus spp. H. contortus	(Eddi ve ark 1996)
Avustralya	Thiabendazole Levamisole/morantel tartrate	H. contortus	(Le Jambre ve ark 1976)
Belçika	Benzimidazole	H. contortus	(Vercruyse ve ark 1989)
Brezilya	Oxfendazole Levamisole İvermectin	Haemonchus spp. Trichostrongylus spp. Oesophagostomum spp.	(Melo ve ark 2003)
Danimarka	Levamisole	O. circumcincta	(Bjorn ve ark 1991)
Fransa	Fenbendazole	H. contortus T. colubriformis T. (O) circumcincta	(Kerboeuf ve ark 1988)
Güney Afrika	Rafoxanide İvermectin	H. contortus	(Van ve Gerber 1980) (Carmichael ve ark 1987) (Van ve ark 1987)
Hindistan	Benzimidazole Rafoxanide	Trichostrongylidae	(Swarnkar ve ark 2001)
İngiltere	Thiabendazole	T. (O) circumcincta	(Britt 1982)
İrlanda	Benzimidazole	Nematoda	(O’Brien ve ark 1993)
İsveç	Benzimidazole	H. contortus	(Nilsson ve ark 1993)
İtalya	Fenbendazole Levamisole İvermectin	Nematodirus spp. Ostertagia spp. Haemonchus spp. Cooperia spp. Trichostrongylus spp.	(Ambrosini 2000)
Kamerun	Thiabendazole Fenbendazole	Nematoda	(Ndamukong ve Sewell 1992)
Kenya	Fenbendazole Levamisole Thiabendazole	Haemonchus Trichostrongylus spp.	(Maingi 1991)
Malezya	Benzimidazole	H. contortus	(Pandey ve Sivaraj 1993) (Sivaraj ve ark 1993)
Meksika	Benzimidazole	Haemonchus spp.	(Torres ve ark 2003)
Nijerya	Albendazole	Gastro-intestinal nematodlar	(Tarabi 2002)
Orta Amerika	Benzimidazole	H. contortus	(Gruner ve ark 1986)

Paraguay	Benzimidazole Levamisole Avermectin	H. contortus Ostertagia spp. Trichostrongylus	(Maciel ve ark 1996)
Slovakya	Benzimidazole İmidazothiazole	Trichostrongylidae Trichostrongylidae	(Praslicka ve ark 1994) (Corba ve ark 2001)
Tanzanya	Thiophonate	H. contortus	(Ngomuo ve ark 1990)
Türkiye	Tetramisole	Trichostrongylidae	(Tinar ve ark 2005a)
Yunanistan	Benzimidazole	Nematoda	(Himonas ve Papadopoulos 1994)
Zambia	Albendazole	Haemonchus spp	(Gabriel ve ark 2001)
Zimbabve	Fenbendazole Levamisole Rafoxanide	H. contortus Cooperia spp	(Boersema ve Pandey 1997) (Mukaratirwa ve ark 1997)

Çizelge 1. 2. Keçi nematodlarında antelmentik direnci görülen bazı ülkeler (Tınar ve ark 2005b)

ÜLKE	İLAÇ	PARAZİT	KAYNAK
ABD	Phenothiazine	H.contortus	(Colglazier ve ark 1967)
Almanya	Benzimidazole	H.contortus O.circumcincta T.colubriformis	(Bauer 2001)
Avustralya	Levamisole Morantel Naftalaphos Phenothiazine	H.contortus Ostertagia spp. Trichostrongylus spp.	(Hall ve ark 1981) (Mc Gregor ve ark 1980)
Belçika	Fenbendazole	H.contortus Ostertagia spp.	(Greerts ve ark 1990)
Brezilya	Oxfendazole Levamisole	Haemonchus spp. Oesophagostomum spp. Trichostrongylus spp.	(Vieria ve Cavalcante 1999)
Danimarka	Benzimidazole Thiabendazole Levamisole İvermectin	Nematoda	(Maingi ve ark 1997)
Fransa	Benzimidazole	Ostertagia spp. Haemonchus spp. Trichostrongylus spp.	(Kerboeuf ve Hubert 1985)
Guadeloupe	Benzimidazole	H.contortus Trichostrongylus spp. Oesophagostomum spp.	(Barre ve ark 1997)
Güney Afrika	Rafoksanide Fenbendazole	Nematoda	(Bakunzi 2003)
Hindistan	Levamisole	H.contortus	(Yadav ve Uppal 1992)
Hollanda	Oxfendazole	H.contortus O.circumcincta T.colubtiformis C.curtucei	(Borgsteede ve ark 1996)
İngiltere	Thiabendazole	H.contortus	(Scott ve ark 1989)
İrlanda	Fenbendazole	Nematoda	(O'Brien ve ark 1993)
İspanya	Thiabendazole Netobimine	Teladorsagia spp.	(Requejo-Fernandez ve ark 1997)
İsviçre	Benzimidazole	Nematoda	(Hertzberg ve ark 2000)
İtalya	Fenbendazole Levamisole Febantel	T.(O).circumcincta	(Genchi ve ark 1993)
Kamerun	Benzimidazole	Trichostrongylidae	(Ndamukong ve Swell 1992)
Kenya	Fenbendazole İvermectin	H.contortus Trichostrongylus spp. Oesophagostomum spp.	(Mwamanchi ve ark 1995)
Malezya	Benzimidazole Levamisole	H.contortus	(Dorny ve ark 1993)
Sri Lanka	Benzimidazole	H.contortus	(Van Aken ve ark 1989)
Tanzanya	Thiophonate	H.contortus	(Ngoumo ve ark 1990)
Tayland	Benzimidazole Levamisole	H.contortus Trichostrongylus spp.	(Kochapakdee ve ark 1995)
Yeni Zelanda	Benzimidazole Levamisole	Nematoda	(Kettle ve ark 1983)
Yunanistan	Benzimidazole	Nematoda	(Papadopoulos ve ark 2001)



#### **1. 4. 7. Benzimidazollerin Toksisitesi**

Genellikle BZD yapılar güvenlidir. Bazı olaylarda önerilen doz oranlarının on katı bile toksisiteye neden olmamıştır (Alabay 1996). Ratlara (Delatour ve ark 1981, Navarro ve ark 1999, Capece ve ark 2003, Teruel ve ark 2003), koyunlara (Fabre ve ark 1989, Navarro ve ark 1998), rat embriyolarının hücre kültürlerine (Whittaker ve Faustman 1991) netobimin, ABZ ve ABZSO uygulanmasından sonra teratojenik etkileri hakkında bilgiler vardır. Bu yazarların gözlemlerine göre bu maddeler kilo kaybı, iskelet sisteminde malformasyonlar ve embriyotoksisitesine sebep olmaktadır. Aslında rat embriyoları (Capece ve ark 2003) ve koyun fetuslarında (Capece ve ark 2002) ABZSO'in bulunması bu moleküllere yüklenmiş malformasyonları açıklamaktadır (Navarro ve ark 1998, 1999, Capece ve ark 2003). Halbuki bu etkiler bilinmeyen bir ya da her iki enantiomerik form tarafından meydana getirilmektedir. OFZ aynı zamanda farelerde teratojeniteyi de içeren embriyotoksisite ve mutajenik etkilere sebep olmaktadır (El-Makawy ve ark 2006).

#### **1. 5. Benzimidazollerin Enantiomerik Yapıları**

Veteriner hekimlikteki gastrointestinal parazitlerin tedavisinde BZD antelmentikler büyük öneme sahiptir. Bu yapıların doğru kullanımı hedef hayvan türlerindeki farmakolojik yapıların bilinmesine ihtiyaç gösterirken, klinik etkinliği optimize etmeyi ve direnç gelişiminin önlenmesine yardımcı olacaktır. ABZ ve FBZ'ün farmakokinetik davranışları koyun, sığır, at, köpek, at, domuz, keçi, bufalo ve insanları da içeren pek çok türde çalışılmıştır (Marriner ve Bogan 1980, 1985, Prichard ve ark 1985, Ngomuo ve ark 1990, Sanyal 1994, 1997, 1998, McKellar ve ark 1995, 2002, Alvarez ve ark 1996, Sanchez ve ark 2000, Gokbulut ve ark 2006a, 2007, 2009).

Benzimidazol sülfoksit metabolitleri, ABZSO, FBZ sülfoksit ve bunların sülfon türevleri ABZ ve FBZ uygulamasından sonra sistemik olarak bulunan ana metabolik ürünlerdir. FMO ve sitokrom p450 enzimatik sistemleri tarafından aracılık edilen iki sıralı oksidatif basamak, karaciğerdeki sülfoksit ve sülfon metabolitlerine yükseltilmektedir. Hem ABZSO hem de OFZ koyun ve sığırlardaki antelmentik tedavide mevcuttur ve oral ya da intraruminal uygulamalardan sonra ana sülfidlere (ABZ ve FBZ) ruminal mikroflora tarafından indirgenirler. Koyunlarda ABZSO'in sistemik kullanılabilirliğinde farklılık olmamakla birlikte ABZ ya da ABZSO uygulanmasından sonra fark gözlemlenememiştir.

Buna ilaveten FBZ ve bunun sülfoksit ve sülfon metabolitleri koyunlarda hem FBZ hemde OFZ uygulamasından sonra eşit oranlarda geri alımı sağlanmıştır (Lanusse ve ark 1995).

Ekivalan antelmentik etkinlik sülfoksit türevlerinin uygulanmasını takiben akraba sülfitlelerle tedavinin ardından gözlemlenip karşılaştırılarak gösterilmiştir (Williams ve ark 1997).

ABZSO ve OFZ kimyasal yapısının sülfür atomunda asimetrik bir merkeze sahiptir. Böylece her iki ABZSO ve OFZ enantiomeri, ABZ ve FBZ ön kiral moleküllerinin uygulanmasını takiben içerisinde sığır, koyun, keçi, köpek, rat, fare, at ve insanında bulunduğu pek çok türün plazmasından tanımlanabilmektedir (Delatour ve ark 1990b, 1991a,b, Benoit ve ark 1992, Garcia ve ark 1999, McKellar ve ark 2002, Gokbulut ve ark 2007c).

Pasteur tarafından 19. yy'da optik izomerizmin keşfinden bugüne enantiomer çiftlerinin kiral davranışlarının çalışmaları, rasemat olarak uygulanan farklı yapıların farklı farmako-toksikolojik özelliklerinin tam olarak anlaşılabilmesi için uygun hale getirilmiştir. Enantiomerler benzer ya da aynı fiziko-kimyasal özellikleri olmasına rağmen, farklı farmakodinamik ya da farmakokinetik davranışlar gösterebilirler (Capece ve ark 2009).

### **1. 5. 1. Enantiomerlerin Farmakokinetiği**

Rasemik olarak uygulanmasını takiben enantiomerik oranlardaki değişiklikler verilen bileşiklerin enantioselektif farmakokinetik davranışlarını açıkça göstermektedir. Ek olarak enantiomerler arasındaki farmakodinamik farklılıklar kalitatif ya da kantitatif olabilir (Landoni ve ark 1997). Kiral ilaçların uygulamasını takiben gözlemlenen farmakolojik yanıt her bir enantiomerik formun etkisini bir araya getirerek ifade edilmektedir. Farklı BZD antelmentiklerin metabolik akıbeti ve farmakokinetik davranışlarının anlaşılması için veteriner hekimlikte optimize parazit kontrolüne gerek duyulmaktadır. ABZSO ve FBZ enantiomerlerinin farmakokinetikleri sığır, koyun, keçi, at, köpek, insan ve fare gibi pek çok türde FBZ, OFZ, ABZ ya da ABZSO'in farklı yol ve dozlarda uygulanmasıyla çalışmalar yapılmıştır (Delatour ve ark 1990b, 1991a, Capece ve ark 2000, Cristofol ve ark 2000, McKellar ve ark 2002, Goudah 2003, Sanchez Bruni ve ark 2005a, b, Gokbulut ve ark 2007c).

### 1. 5. 2. Enantiomerlerin Dokulara Dağılımları

Suda çözünürlüğünün az olması BZD metilkarbamat formülasyonları için önemli bir sınırlama olmakla birlikte ruminantlardaki oral-intra ruminal uygulamalar için sadece süspansiyon olarak formüle edilmesine izin vermektedir. Okside edilmiş sülfür atomu sunulan ABZSO ve OFZün kimyasal yapıları, suda çözünürlüklerinin ve fiziko kimyasal özelliklerinin geliştirilmesiyle Güney Amerika'da sığırlara subkutan uygulama için ortaya çıkarılan suda eriyen solüsyonların geliştirilmesini sağlamıştır. Uygulama yolunun bağımsızlığı, aktif BZD yapıların farmakolojik etkilerine, parazitin lokasyon alanlarındaki aktif ilaç/metabolitlerin desteklenen konsantrasyonların varlığına bağlıdır. BZD'lerin çoğu asimetric türevler içerdiğinden, parazitlerin içindeki reseptörlere ulaşarak pasif ilaç transferi gerçekleşmektedir (Takayanagui ve ark 2002, Mottier ve ark 2006).

ABZSO intravenöz uygulamadan sonra vücutta iyi dağılım göstermektedir. Dağılım hacmi (Vd) sığır ve koyunlarda anılan sıraya göre 0.67-1.2 L/kg arasında bu molekül için düzenlenen değerdir (Cristofol ve ark 2000, Formentini ve ark 2005). Dolayısıyla fizikokimyasal özelliklerindeki farklılıkların eksikliğinden dolayı ABZSO enantiomerleri sindirim mukozası, ileal ve abomasal sıvılar, karaciğer ve akciğer gibi parazitlerin lokalize olduğu dokularda benzer dağılım örnekleri göstermektedir (Cristofol ve ark 2001). Rasemik ABZSO'in intravenöz uygulamasından sonra enantiomerik formlar için Vd değeri (+) ABZSO için 0.60-0.79 L/kg ve (-) ABZSO için 0.55-0.85 L/kg aralığındadır (Cristofol ve ark 2000, 2001).

BZD antelmantikler gastrointestinal bölgeden plazmaya dağılmakta ya da yeniden dağılıma uğramaktadır. Sığırlara netobiminin intraruminal uygulamasını takiben, ABZSO ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitlerinin plazma profilleri gastrointestinal yapılarını yansıtmaktadır (Lanusse ve ark 1993a). Her iki metabolitin pik konsantrasyonu her iki plazma ve gastrointestinal kompartmandaki (rumen, abomasum ve ileum) iyi tanımlanmış eliminasyon fazı ile takip edilmektedir. Buna rağmen, rumen, abomasum ve ileumdaki ABZSO ve ABZSO<sub>2</sub> profillerinin plazma konsantrasyonlarının tanımlanamayan seviyelere düşmesi (tedavi sonrası 30-36. saatlerde), tedavi sonrası 72. saate kadar eliminasyon fazının oldukça yavaş olduğunu göstermektedir. Plazma gastrointestinal pH değişimi

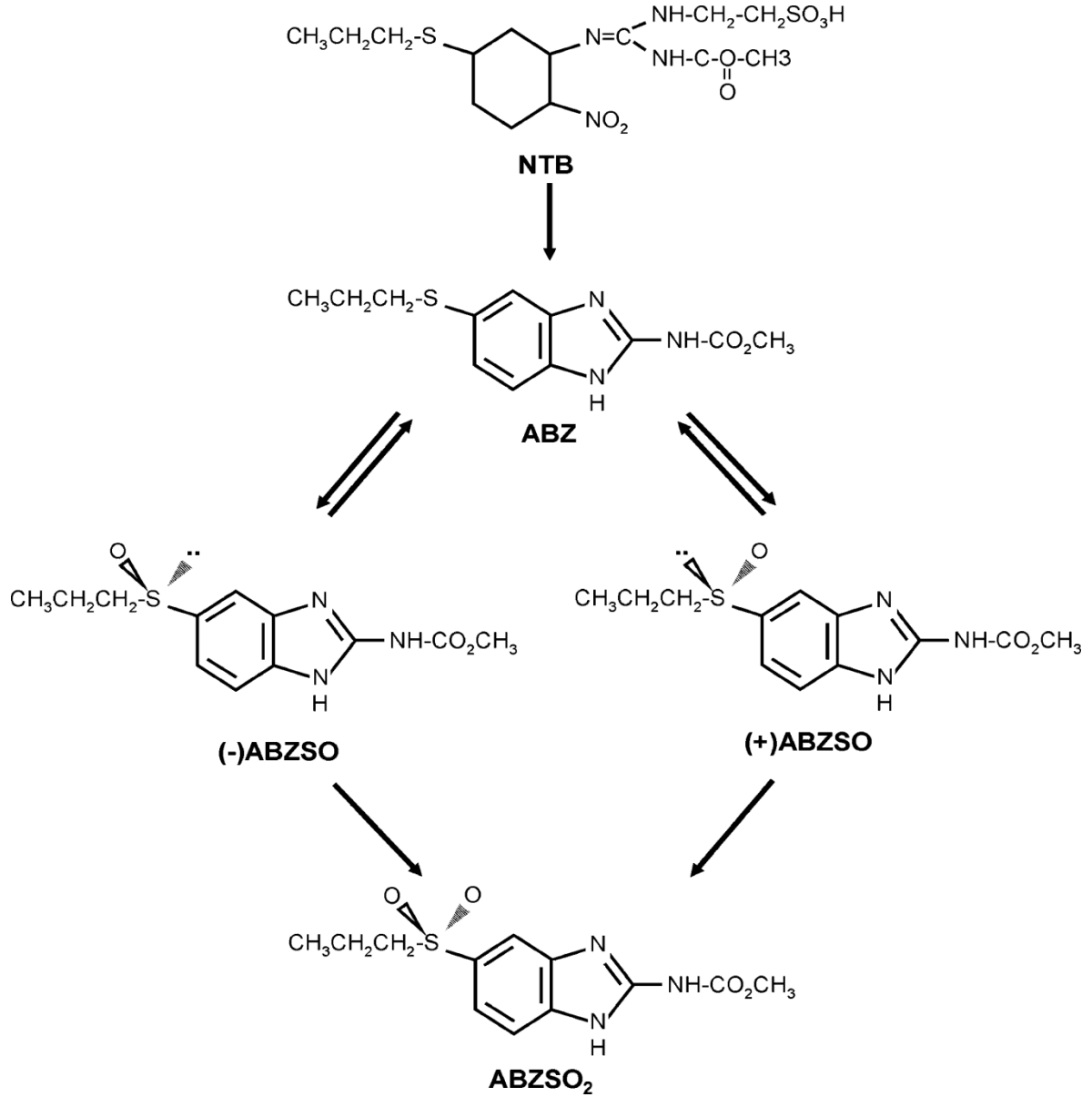
gastrointestinal bölgenin lümenine bu moleküllerin geçişini kolaylaştırmaktadır (Lanusse and Prichard 1993b).

BZD sülfoksit metabolitleri zayıf tabanlıdır (pKa değeri 7.8 civarında) ve plazma pH'sında, sindirim sistemi bölgesini de içeren farklı dokulardaki plazmalardan pasif difüzyonu kolaylaştıran non-iyonik lipofilik formlarda bu moleküllerin daha yüksek oranlarda olmasına sebep olacaktır. Daha yüksek plazma/abomasum pH eğimi rumen ve ileimunkiyle karşılaştırıldığında güçlü bir iyonik tuzak etkisi göstermekte, plazma ve diğer gastrointestinal yapılarla karşılaştırıldığında abomasal yapılarda bulunan ABZSO ve ABZSO<sub>2</sub>'un daha yüksek konsantrasyonlarının önemli ölçüde nedenini açıklamaktadır (Lanusse and Prichard 1993a).

ABZ metabolitleri aynı zamanda intestinal sekresyon (Redondo ve ark 1999) ve safra salgıları boyunca intestinal lumene ulaşabilmektedir. Üstelik abomasumdaki geniş iyonik tuzak, ABZSO'in sığırlara subkutan ve intravenöz uygulamasını takiben (Lanusse ve ark 1998, Cristofol ve ark 2001), sığırlara (Sanchez ve ark 1997) ve koyunlara (Alvarez ve ark 1999a) ABZ'ün intraruminal uygulamasını takiben görülmektedir. Abomasal ve intestinal sıvılardaki (plazma ile karşılaştırıldığında) geliştirilmiş EAA değerleri gastrointestinal bölmelerde her iki ABZSO'in enantiomerik formları için gözlenmiştir (Cristofol ve ark 2001). Bu artan konsantrasyon profilleri, gastrointestinal sıvılar tarafından sunulan en polar ortamlar için ABZSO'un daha yüksek affinite gösteren mukozal dokularla karşılaştırıldığında abomasal ve intestinal sıvılarda bulunmuştur. Bu gözlem ana molekül ABZ ile karşılaştırıldığında bu metabolitin daha yüksek hidrofil özelliği ile alakalı olduğunu göstermektedir.

ABZSO, enantiomerlerinin transferiyle parazitin bulunduğu dokuların membranına geçer ve aynı zamanda parazitin içinde yükseltme/birikmesi enantioselektif bir süreç değildir ve her iki molekülün pasif difüzyonuna bağlıdır. Genellikle (+) ve (-) ABZSO yapıların dokulara dağılımı ABZSO ile tedavi edilen öküzlerin plazmalarında her iki antipotun enantioselektif dağılımlarını yansıtmaktadır (Cristofol ve ark 2001). Böylece (+) enantiomerik formların daha fazla kullanılabilmesiyle sığırlara rasemik ABZSO'in intravenöz uygulamasını takiben çeşitli hedef doku/sıvılarda gözlenmiştir. Üstelik (+) ABZSO, ABZ ile tedavi edilen koyunların safra kanallarından toplanan Fasciola hepatica örneklerinden ana enantiomerlerin geri alımı yapılmıştır (Alvarez ve ark 2000).

İnsanlarda ABZSO kan-beyin bariyerini geçmekte (Takayanagui ve ark 2002) ve aynı zamanda koyun ve ratlarda plasenta, fetus ve embriyoya daha yüksek konsantrasyonlarda ulaşmaktadır (Capece ve ark 2002, 2003). Aktif beyin paransimal neurosisticerkozisli hastalarda insanlardaki ABZSO plazma konsantrasyonları serebrospinal sıvıda tanımlanandan yaklaşık olarak iki kat fazla gözlenmiştir (Takayanagui ve ark 2002). Koyunlarda maternal plazmadaki (+) ABZSO ve (-) ABZSO arasındaki EAA oranı 2.8'dir. Fetal plazmada ise 1.6 oranında azalmıştır (Capece ve ark 2002). Böyle farklılıklar plasental membran ve aynı zamanda anne ile fetus arasındaki metabolik farklılıklar boyunca enantioselektif geçiş sürecini işaret edebilir (örneğin (-) ABZSO transferi en etkili olanıdır). Aslında fetus karaciğerindeki (-) ABZSO'nun daha düşük sitokrom p450'nin aracılık ettiği oksidasyon fetal plazmadaki bu enantiomerlerin daha yüksek oranlarda olmasını sağlamaktadır. İlginç bir şekilde (-) ABZSO sitokrom p450 aracılı reaksiyonlarda ABZSO<sub>2</sub>'in üretimi için ana substrat olarak düşünülmektedir (Benoit ve ark 1992). Netobiminin metabolik yolu sonucu oluşan enantiomerler Şekil 1. 3'de gösterilmiştir.



Şekil 1. 4. Netobimin (NTB), albendazol (ABZ) ve albendazol sülfoksit (ABZSO) ve albendazol sülfonun (ABZSO<sub>2</sub>) metabolik yolu.

### 1. 5. 3. Enantiomerlerin Metabolizmaları

BZD ve ön-BZD antelmintikler yaygın bir şekilde insanlarda ve evcil hayvanlarda metabolize edilmektedir. Bunların metabolik yapıları, son farmakokinetik davranışları hedef parazitlerde farmakolojik olarak aktif ilaç moleküllerinin yüksek ve desteklenen konsantrasyonuna ulaşılmasıyla ilgilidir (Lanusse and Prichard 1993a). BZD yapıların metabolizması gastrointestinal sıvılarda (Lanusse ve ark 1992, Capece ve ark 2001, Virkel ve ark 2002) olduğu gibi her iki hepatik ve ekstrahepatik dokularda (Villaverde ve ark

1995, Virkel ve ark 2004) meydana gelmekte ve anılan sıraya göre asetilasyon, hidroksilasyon ve konjugasyon reaksiyonları gibi reaksiyonlarla sülfoksit türevlerinin indirgenmesiyle akraba sülfidlerin oksidasyonunu içermektedir.

ABZ uygulanmasından sonra ana molekül tedavi edilen hayvanların plazmalarında bulunamaz ve karaciğerde ilk geçiş oksidasyonuna maruz kalırlar. Aslında ABZ'ün ABZSO'e oksidasyonu insanlarda (Rawden ve ark 2000), bazı vahşi hayvanlarda (Velik ve ark 2005a), sığırlarda (Lanusse ve ark 1993b), koyunlarda (Galtier ve ark 1986, Lanusse ve ark 1993b), farelerde (Moroni ve ark 1995) ve domuzlarda (Souhaili El-Amri ve ark 1987), karaciğer MFO sistemi (sitokrom p450 ve FMO) tarafından katalize edildiğini göstermektedir. Sitokrom p450 insanlarda (Rawden ve ark 2000) ve farelerde (Moroni ve ark 1995) öncelikli olarak ABZ hepatik sülfoksidasyonunu içermektedir. Bu enzimatik sistem ratlardaki hepatik sülfoksidasyona aynı zamanda en büyük katkıda bulunan yapıdır (Murray ve ark 1992).

Piperonil butoksit tarafından sitokrom p450 aracılı sülfoksidasyonun inhibisyonu atlarda FBZ'ün hepatik metabolizmasındaki enzimatik sistemin ortaklığını göstermektedir (McKellar ve ark 2002). Bunun tersine FMO sistemi koyunlarda (Galtier ve ark 1986, Lanusse ve ark 1993b, Virkel ve ark 2004) ve sığırlarda (Lanusse ve ark 1993b, Virkel ve ark 2004) öncelikli olarak ABZ hepatik sülfoksidasyonuna yükseltilmektedir. Örneğin FMO bağımlı ABZ ve FBZ'ün sülfoksidasyonu her iki türdeki total OFZ (%80) ve total ABZSO (%60)'in büyük üretiminden sorumludur (Virkel ve ark 2004).

Diğer yandan ana molekül FBZ ve sülfoksit metabolitleri koyunlara OFZ ve FBZ uygulamasından sonra kanda bulunmaktadır (Lanusse ve ark 1995). FBZ'ün hepatik sülfoksidasyon formu olan OFZ ratlarda (Murray ve ark 1992), atlarda (Montesissa ve ark 1989, McKellar ve ark 2002), domuz, koyun ve sığırlarda (Montesissa ve ark 1989) gösterilmiştir. Buna ilaveten her iki antelmentik olarak aktif sülfoksit türevleri ikinci, daha yavaş ve dönüşümsüz oksidatif basamağa uğramakta, verimli inaktif sülfon metabolitleri (ABZSO<sub>2</sub> ve FBZSO<sub>2</sub>) ayrı ayrı akraba sülfidlerin uygulanmasından sonra aynı zamanda kanda bulunmaktadır.

Metabolik ürünlerin enantioselektifliği meydana geldiğinde kiral metabolitler tek akiral substrattan farklı bir şekilde (nitel ya da nicel) üretilmektedir (Testa ve Mayer 1988). Her bir ABZSO enantiomerinin üretimi için iki farklı Km değeri, farelerden (Moroni ve

ark 1995) ve sığırlardan (Virkel ve ark 2000) elde edilen karaciğer mikrozoamları ile ABZ (ön kiral molekülü) inkubasyonundan sonra rapor edilmiştir. Bu gözlemler ABZ'ün karaciğer sülfoksidasyonundaki iki farklı enantioselektif enzimatik yolun ilgisi ile uyumludur. Aslında FMO ve sitokrom p450'nin enantioselektifliğe karşıt olduğu bilinmektedir (Cashman 1998). Fare karaciğerinde FMO sistemi (+) ABZSO'in %63-69'unu üretmekte, halbuki sitokrom p450 izoenzimi 2C6 ve 2A1 (-) ABZSO üretimini başlıca ihtiva etmektedir (Moroni ve ark 1995). ABZ'ün FMO bağımlı karaciğer sülfoksidasyonu koyun ve sığırdaki (+) ABZSO'e karşı %100 enantioselektiftir (Virkel ve ark 2004). Diğer yandan sitokrom p450 bu türlerin karaciğerindeki (-) ABZSO'in üretimini esas olarak gerektirmektedir.

Her iki enzimatik sistem koyun ve sığırlarda aynı zamanda FBZ'ün hepatik sülfoksidasyonunu içermektedir. FBZ'ün FMO bağımlı sülfoksidasyonu bu türlerdeki (+) OFZ ve (-) OFZ enantiomerini üretmektedir. Halbuki (+) OFZ üretimine karşı enantioselektivite yüzdesi koyunlarda %65 sığırlarda %69'dur (Virkel ve ark 2004). Böylece ABZSO ve OFZ'ün her iki enantiomerik formları her iki türde karaciğer mikrozomal sitokrom p450 tarafından üretilmiştir. Piperonil butoksit tarafından FBZ'ün hepatik sitokrom p450 bağımlı sülfoksidasyonu ile inhibisyonu atlarda (-) OFZ'nin üretimini azaltmıştır (McKellar ve ark 2002).

Açıkça, ABZ ve FBZ sülfoksitlerin üretimindeki FMO ve sitokrom p450 enzim sisteminin göreceli bağlantısı farklı türlerde çalışılmış ve bu türlerin enantioselektif plazma dağılımlarının gözlemlenmesi sağlanmıştır. Örneğin (+) ABZSO ve (+) OFZ karaciğerde bu enantiomerlerin daha fazla FMO aracılı üretimine uygun olan koyun, sığır ve atların plazmalarında etkili olmaktadır. Sitokrom p450 sisteminin önemsiz katkısı, (-) ABZSO ve (-) OFZ için gözlemlenen daha düşük EAA plazma değerleri karşılaştırıldığında ikisi arasında iyi ilişkiler kurulmaktadır (Capece ve ark 2009). Aynı zamanda (-) enantiomerler koyun ve keçilerdeki bu türlerde en azından plazmadan daha hızlı tükenmesinden sorumlu olabilen (Delatour ve ark 1990b) inaktif sülfon metabolitlerinin sitokrom p450 bağımlı üretimi için birincil substrat olarak düşünülebilir. Bunun tersine ratlara her bir ABZSO enantiomerinin ayrı ayrı uygulanmasıyla her iki enantiomerik form bu türlerdeki sülfonasyon reaksiyonları için daha düşük sitokrom p450 substrat enantioselektivitesini işaret ederek aynı kapsama ABZSO<sub>2</sub>'a dönüştürülmektedir.



Sitokrom p450 izoenziminin indüklenmesiyle muhtemelen CYP 1A alt ailesine ait yapılar keçilere (Benoit ve ark 1992) ve muflon koyunlarına (Velik ve ark 2005b) çoklu dozlarda ABZ uygulanmasını takiben gözlenmiştir. ABZ'ün tekrarlanan uygulamaları ABZSO için EAA değerlerinin azalmasına yol açmış ve keçilerin plazmasındaki ABZSO<sub>2</sub> için EAA değeri artmıştır. Bu da ABZ'ün otoindüktif etkisinin rat, insan (Arteinza ve ark 2000) ve muflon koyunlarında (Velik ve ark 2005b) CYP1A izoenziminin ifadesi ve aktivitesinin önemli artışından kaynaklandığını göstermektedir. Bu geliştirilmiş metabolizma keçilere ABZ'ün tekrarlanan dozlarda uygulanmasından sonra ABZSO<sub>2</sub>'nin üretiminde sitokrom p450'nin ilgisini doğrulayabilen (-) ABZSO'nun artmış tüketimine bağlı olduğunu göstermektedir (Benoit ve ark 1992). Genellikle ABZ'ün indüktif etkisine ek olarak paraziter direncin gelişimine katkıda bulunabilen terapötik etkide önemli azalmalar artarak tayin edilebilir.

Oksidatif metabolizmanın üstünlük gösterdiği karaciğer ile karşılaştırıldığında, gastrointestinal mikroflora özellikle nitro (Acosta de Perez ve ark 1992) ve sülfoksit (Rowland 1986) gruplarını içeren yabancı yapıların indirgenme reaksiyonlarında oldukça aktiftir. Rumende yer alan ilaç metabolik işlemleri ruminant tedavisinde bilhassa önemlidir. Bir zamanlar ABZSO ve OFZ gastrointestinal bölgedeki ABZ'ün kaynağını sağlayan gastrointestinal mikroflora tarafından azaltılabilen her iki molekül plazmadan farklı gastrointestinal kompartmanlara dağıtılabilir. Her iki ABZSO (Virkel ve ark 1999) ve OFZ'ün in vitro ruminal sülforedüksiyonu koyun ve sığırdaki da gösterilmiştir.

ABZSO ve OFZ enantiomerlerinin karşılaştırmalı sülforedüksiyonları *in vitro* şartlar altında sığır ve koyunlardan elde edilen ruminal sıvılarda tanımlanmıştır (Capece ve ark 2001, Virkel ve ark 2002). Bu tükenmenin daha yüksek oranları her iki tür için ruminal sıvıda inkube edilmiş ABZSO'nun (+) enantiomerik formu için de gözlenmiştir. ABZ formlarının konsantrasyonları ABZSO substratla inkube edildiği zaman üretilenle karşılaştırıldığında (+) ABZSO sığırların ruminal sıvısında inkubasyonundan sonra %55 ile %158 arasında daha büyüktür. Benzer şekilde ABZ'ün daha yüksek üretimi (+) ABZSO için koyun ruminal sıvısında inkube edildiğinde gözlenmiştir. Her iki OFZ enantiomerinin metabolik profilini takiben ABZSO enantiomerleri için gözlenenle benzer yapılar içermektedir. Bu sonuçlar göstermektedir ki (+) enantiomerlerin ABZ formu ruminal sülforedüksiyon için ana substrat olabilir. İlginç olarak antipodları içindeki bir enantiomerin iki yönlü kiral değişimi ABZSO için aynı zamanda gözlenmiştir (Virkel ve

ark 2002). Böylece (-) ABZSO substratla inkube edildiği zaman (+) enantiomer inkubasyon ortamında gözükmemektedir ve aynı zamanda (-) antipod koyun ve sığırlardan elde edilen ruminal sıvılarda (+) ABZSO inkubasyonundan sonra bulunmuştur.

#### **1. 5. 4. ABZ ve FBZ'ün Stereoselektif Metabolizmadaki Tür Farklılıkları**

ABZ ve FBZ'ün enantiyoselektif biyotransformasyon işleminde türler arası farklılıklar vardır. Muflon kuyunu hepatositleriyle ABZ inkubasyonundan sonra (+) ABZSO/(-) ABZSO enantiomerik oranları 2.8-3.8 arasındadır (Velik ve ark 2003). Bunun tersine rat hepatositleri eşit oranlardaki (enantiomerik oran= 1.0-1.1) her iki enantiomerik formu üretmektedir. Ana ABZSO enantiomerik oranı ( $\pm$ ) koyun karaciğer mikrozomlarına ABZ inkubasyonundan sonra koyunlarda (4.11) sığırlardan (2.63) daha yüksek oranlarda bulunmuştur (Virkel ve ark 2004). İlaçların stereoselektif metabolizmaları enantiomerlerin kinetiklerindeki tür farklılıklarının kaynağını ihtiva eden enzimlerin aktivitesi ya da miktarındaki farklılıklar farmakokinetik stereoselektiviteledeki en yaygın ana yardımcı faktördür. Örneğin FBZSO<sub>2</sub> eşeklerde (Gokbulut ve ark 2006a), atlarda (McKellar ve ark 2002, Sanchez Bruni ve ark 2005a), koyunlarda (Sanchez Bruni ve ark 2005b), domuzlarda (Petersen and Friis 2000), sığırlarda (Short ve ark 1987a, Knox and Steel 1997), keçilerde (Short ve ark 1987b) ve tavşanlarda (Short ve ark 1987c) bulunurken köpeklerde bulunmamıştır (Gokbulut ve ark 2007c). Bu tespitler belirtmektedir ki farklı metabolik yollar türler arasındaki OFZ elemesini gerektirmektedir (Short ve ark 1987a, 1987b, 1988a).

FBZ'ün oksidatif metabolizması sığır, koyun, keçi, tavuk, ördek, hindi, fare, tavşan ve kedi balığının karaciğerinden hazırlanan hepatik subelular yapılarında çalışılmıştır. Tüm bu türlerde üretilen sülfoksit metabolit OFZ ve p-hidroksifenbendazol (FBZ-OH) koyunlar hariç tüm türler tarafından üretilmiştir (Short ve ark 1988b). Atlar ruminantlara göre FBZ ve OFZ'ü düşük ve kısa biyoyararlanım ve rezidans zamanı ile daha çabuk metabolize ederler (Marriner and Bogan 1985, McKellar ve ark 2002, Gokbulut ve ark 2006b). Türler arasındaki bu metabolik farklılıklar enantiomerlerin düzenini etkileyebilir.

Stereospesifik ABZ sülfoksidasyon (-) ABZSO'e genç erkek keçilerde ve geyiklerde kastre edilmiş erkek keçiler, kastre edilmemiş erkek muflon koyunları ve kastre edilmemiş erkek koyunlardan daha düşüktür (Velik ve ark 2005a). Genellikle (-)

ABZSO'nun yüksek oranları ratlarda gözlemlenirken insanlarda, diğer evcil ve vahşi hayvan türlerinde (+) ABZSO üretimi üstün gelmektedir.

### 1. 5. 5. Enantiomerlerin Atılımı

ABZ, FBZ ve bunların metabolitleri idrar ve dışkı ile atılmaktadır (Gyurik ve ark 1981, Short ve ark 1988a, Capece ve ark 2008a). Metabolik artıkların miktarı hayvan türüne ve metabolik yoldaki şekillendirilmiş bileşenlerine bağlıdır. Örneğin Short ve arkadaşları (1988a) FBZ uygulamasından sonra fenbendazolsülfon hindilerde en fazla atılan metabolit olmasına rağmen tavuk ve ördeklerde hidroksifenbendazol en fazla atılan metabolitdir. Koyunlarda FBZ'nin toplam dozunun %47'si safrayla atılmaktadır (Hennessy ve ark 1993) ve %34'ü bağlı metabolitlerdir. Keçilerde atılan ana metabolit hidroksifenbendazoldür (Short ve ark 1987b). İdrarda geri alınan ana metabolit ABZSO olduğu için ABZ ile karşılaştırıldığında, oksidatif reaksiyonu belirten basamak FBZ eliminasyonu için ana yol olmadığından OFZ düşük miktarlarda geri alınır (Capece ve ark 2008a).

(-) ABZSO'nun stereoselektif intestinal atılımı rat ve koyunlarda gözlenmiştir (Merino ve ark 2003). Buna rağmen ratlardaki benzer plazma ve idrar ABZSO enantiomerik oranları, ABZSO enantiomerlerinin idrar atılımında bu türlerde enantiyoselektif olmadığını göstermektedir (Capece ve ark 2008b). Diğer yandan daha fazla renal klirens insanlardaki (+) ABZSO ile karşılaştırıldığında (-) ABZSO için gözlenmiştir (Lanchote ve ark 2004) ve bu durum insanlar için üriner atılımın stereoselektif olduğunu göstermektedir. Sülfoksit enantiomerlerinin renal atılımındaki tür farklılıkları plazma dağılım kinetiklerindeki farklılıkları açıklamaya yardımcı olmaktadır. ABZSO'nun intestinal atılımı; pasif difüzyon, ATP/glikozun bağlı olduğu aktif taşıma sistemi ve enantiyoselektif işlemleri açıklamaya yardımcı olan diğer taşıyıcıları da içine alan kompleks mekanizmaların varlığını düşündürmektedir (Merino ve ark 2003).

Ön ilaç netobimin ile tedavi edilen dişi koyunlarda plazmadaki ana enantiomerik form (+) ABZSO'dur. (-) ABZSO (172.22 lg s/g) ve (+) ABZSO'nun (187.19 lg s/g) fekal EAA'nın alanı 0.92 iken (Gokbulut ve ark 2006b) bu gözlem bu sülfoksit metabolitlerinin enantiyoselektif biler/fekal atılımını göstermektedir.

### 1. 5. 6. Enantiomerlerin Farmakodinamik Durumu ve Yan Etkileri

Etkili antiparaziter tedavi ilaçların parazit içerisindeki yüksek etkisi, etkili ve desteklenen konsantrasyon kabiliyetine bağlıdır. Helmint parazitleri tarafından ilaç geri alımıyla ilgili olarak Mottier ve arkadaşları (2006) yaşayan sestod ve nematod türlerinin ölü parazitler ile karşılaştırıldığında FBZ'ün düşük konsantrasyonlarını önemli ölçüde içerdiğini bulmuşlardır.

Parazit içinde BZD yapıların alımı/birikimi esas olarak pasif ilaç transferine bağlıdır. Koyunlara ABZ uygulamasından sonra (+) ABZSO'in benzer konsantrasyonları safra kanalından alınan *Fasciola hepatica*'da, safrada ve plazmada ölçülmüştür (Alvarez ve ark 2000) ve bu enantiomerler ABZ'ün trematod öldürücü etkisinde önemli bir rol oynamaktadır.

BZD yapıların antelmentik aktivitesi aynı zamanda farklı helmint parazitlerinin sitozolik proteinler için ilgisine bağlıdır. Örneğin nematod ve trematodlar ile karşılaştırıldığında sestod sitozolik proteinlerine ABZSO yüksek ilgiyle bağlanmaktadır (Solana ve ark 2002). Bu bağlılık enantiyoselektiftir. (-) ABZSO/(+) ABZSO enantiomerik bağlanma oranları *Ascaris spp.*, *Moniezia spp.*, *Fasciola hepatica* için anılan sıraya göre 43/57, 36/64 ve 91/9'dur (Solana ve ark 2002).

ABZSO enantiomerlerinin göreceli gücü *in vitro* şartlar altında değerlendirilmiştir (Bolas-Fernandez ve ark 2004). Bu yazarların gözlemlerine göre (+) ABZSO *Trichinella spiralis* karşı antipot ya da rasemik formlarından daha yüksek aktiviteye sahiptir. İnkubasyon ortamında 0.5 µg/mL de tüm üç yapı larvaların yaşama kabiliyetini azaltmada yüksek etkilidir halbuki daha küçük konsantrasyonlarda (0.1 µg/mL) sadece (+) ABZSO kontrolle karşılaştırıldığında larval yaşama kabiliyetinin önemli ölçüde azalmasına sebep olmaktadır. Model olarak *Haemonchus contortus* larvası kullanıldığında rasemik ABZSO ve (+) ABZSO'in etkinliği %94 (-) ABZSO'in etkinliği %72'dir (Mottier ve ark 2004). Bu gözlemler (-) ABZSO'in düşük farmakolojik etkisini göstermektedir. Diğer yandan (-) ABZSO yukarıda açıklandığı gibi ABZSO<sub>2</sub> üretiminde ana substrattır. Bu gözlemler (-) ABZSO'in katkısının *in vivo* şartlar altında (+) ABZSO ile karşılaştırıldığında oldukça düşük olduğunu göstermektedir.

OFZ ve ABZSO hassas parazitlere karşı yüksek etki göstermektedir. Halbuki ana moleküller ile karşılaştırıldığında düşük difüzyon oranı ile parazit tubulünleri için düşük affinite gösterir (Lacey ve ark 1987, Lubega ve Prichard 1991). Bu sonuçlar ışığında sülfoksit enantiomerlerinin in vivo antelmentik etkinliği daha aktiftir ve lipofilik sülfid formları içinde gastrointestinal sülforedüksiyon ile yardımcı olmaktadır.

Çalışmalar bağımsız olarak her bir enantiyomerik formun teratojenik etkileriyle alakalı bu yapıların toksikolojik etkilerini anlamayı geliştirebilir.

Bu çalışmanın amacı Rikobendazol (RBZ)'ün deri altı yolla 5 mg/kg dozda uygulanmasını takiben keçi ve koyunlarda karşılaştırmalı farmakokinetiğini, keçilerde arttırılmış dozlarda (10 ve 15 mg/kg) uygulanmasının plazma kinetiğine olan etkisi ve RBZ'ün (-) ve (+) enantiomerlerinin plazma dağılımlarını araştırmaktır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2. 1. Gereç

#### 2. 1. 1. Deneme Hayvanı

Araştırmada deneme hayvanı olarak 12-16 aylık, parazit yükü olmayan sağlıklı toplam 8 koyun ve 16 keçi kullanıldı. Çalışmanın yapılabilmesi için Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (ADÜ-HADYEK) gerekli izin alınmıştır. Hayvanların günlük su ihtiyaçları devamlı önlerinde, yem (konsantre yem ve saman) ihtiyaçları ise günde iki defa olmak üzere karşılandı. Hayvanları birbirinden ayırt etmek için her bir hayvan sprey boya kullanılarak numaralandırıldı. 8 adet koyun (4 dişi, 4 erkek) I. Grubu (deri altı), diğer 16 keçi (8 dişi, 8 erkek) ise II. Grup (8 keçi - deri altı) ve III. Grubu (8 keçi - damar içi) oluşturularak farmakokinetik çalışmada kullanıldı.

#### 2. 1. 2. İlaç Uygulama ve Örnek Alma İşlemi

Çalışma iki fazlı yönteme göre tasarlandı. Ayrıca çalışmaya başlamadan önce heparinli tüplere analiz aşamasında validasyonda kullanılmak için boş (ilaç bulunmayan) kan örneği alınarak plazmaları (~100 ml) çıkarıldı. İlaç uygulamasından sonra hayvanlar herhangi bir yan etkiye karşı gün boyunca izlendi.

**a. Faz-1'de** I. Gruptaki koyunlara ve II. gruptaki keçilere sabah yemlemeden önce deri altı yolla ve III. Gruptaki keçilere ise damar içi yolla 5 mg/kg dozunda RBZ (Rizal enjeksiyonluk çözelti, 100 mg/ml, Sanovel, İstanbul) uygulandı. I. ve II. Gruplardan (derialtı uygulama grubu), ilaç uygulamadan önce (0) ve ilaç uygulamasını takiben 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192. saatlerde, III. Gruptan (damar içi grubu) ise bunlara ilave olarak 5, 15, 30. dakikalarda vena jugularis'den kan örnekleri (>5 ml) heparinli tüplere alındı. Alınan kan örnekleri 3000 devirde 15 dk santrifüj (Nüve, NF

800 R, Ankara-Türkiye) edildi ve plazmaları otomatik pipet (Ependorf, Katolog no: 4363413, Hamburg-Almanya) yardımı ile üzerleri etiketli plastik tüplere aktarıldı. Örnekler analiz aşamasına kadar -20°C'ye ayarlanmış soğutucuda (Philco, Merloni Elettrodomestici, Manisa) saklandı.

**b. Faz-2'de** İlaçların kandan tamamen arınması için 1 ay beklendikten sonra RBZ'ün koyunlarda damar içi farmakokinetiğini ve keçilerde artırılmış doz uygulamasının etkisini araştırmak için I. Gruptaki koyunlara 5 mg/kg dozunda RBZ damar içi yolla uygulanırken, II. Gruptaki keçilere 10 mg/kg, III. Gruptaki keçilere 15 mg/kg dozunda RBZ deri altı yolla uygulanarak Faz 1'de belirtilen aynı zaman aralıklarında kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 3000 devirde 15 dk santrifüj (Nüve, NF 800 R, Ankara-Türkiye) edildi ve plazmaları otomatik pipet (Ependorf, Katolog no: 4363413, Hamburg-Almanya) ile üzerleri etiketli plastik tüplere aktarıldı. Örnekler analiz aşamasına kadar -20°C'ye ayarlanmış soğutucuda (Philco, Merloni Elettrodomestici, Manisa) saklandı.

### **2. 1. 3. Kullanılan Cihazlar**

Analizler sırasında Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan -20°C'ye ayarlanmış soğutucu (Philco, Merloni Elettrodomestici, Manisa), santrifüj (Nüve, NF 800 R, Ankara-Türkiye), 100 ve 1000 µl'lik otomatik pipetler (Markası? Katolog no: 4363413, Hamburg-Germany), ADÜ Bilimsel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde bulunan yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) (Agilent 1100 serisi, Almanya), vorteks (Yellow Line TTS2, İka, ABD), hassas terazi (ED124S, Sartorius, Germany), pH metre (Model 225, Denver Instrument, USA), mikrosantrifüj (Mikro 200, Hettich Zentrifugen, Germany), SPE kartuş (500mg/6ml, AccuBOND, Agilent, USA), SPE vakum manifoldu 24'lü (Macherey-Nagel, Germany), vakum yoğunlaştırıcı (Maxi-dry plus, Heto Lab. Equipment, Denmark), Agilent 1100 Serisi pompa, C<sub>18</sub> kolon (Luna, 150 mm x 4.6 mm, 3µm, Phenomenex, Cheshire, UK), Kiral kolon (Chiral-AGP kolon, 5µm, 150x40 mm, ChromTech, Cheshire, UK) kullanıldı.

### **2. 1. 4. Kullanılan Kimyasal Maddeler**

Analizler sırasında analitik saflıkta sertifikalı albendazol (Katolog No: C 10065000, Dr. Ehrenstorfer GmbH, Germany), albendazol sulfoksit (RBZ) (Katolog No: C 10065400, Dr. Ehrenstorfer GmbH, Germany), albendazol sülfon (Katolog No: C 10065300, Dr. Ehrenstorfer GmbH, Germany), albendazol amin (Katolog No: C 10065200, Dr. Ehrenstorfer GmbH, Germany), oksibendazol (Katolog No: 03132, Sigma, Germany), asetonitril (Katolog No: 34967, Sigma, Germany), metanol (31213, Sigma, Germany), sodyum fosfat (S7907, Sigma, Germany), 2-propanol (34959, Sigma, Germany), RBZ (Rizal enjeksiyonluk çözelti, 100 mg/ml, Sanovel, İstanbul), ultra saf su kullanıldı.

## **2. 2. Yöntem**

### **2. 2. 1. İlaç Analizleri**

Plazma ve örneklerinde RBZ ve metabolitleri Kitzman ve ark (2002)'nın tarif ettiği metot ile özetlenmelerini takiben yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile analiz edilerek sonuçlar değerlendirildi.

### **2. 2. 2. Standart Hazırlama**

Analitik albendazol (Katolog No: C 10065000, Dr. Ehrenstorfer GmbH, Germany) albendazol sulfoksit (RBZ) (Katolog No: C 10065400 Dr. Ehrenstorfer GmbH, Germany), albendazol sülfon (Katolog No: C 10065300, Dr. Ehrenstorfer GmbH, Germany), albendazol amin (Katolog No: C 10065200, Dr. Ehrenstorfer GmbH, Germany) ve iç standart olarak kullanılacak oksibendazol (Katolog No: 03132, Sigma, Germany) standartlarından solvent olarak asetonitril (Katolog No: 34967, Sigma, Germany) kullanılarak stok standart solüsyonları (100 µg/ml) hazırlandı. Bunlar son yoğunlukları 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10 µg/ml olacak şekilde mobil faz ile sulandırılarak ve standart eğri oluşturularak doğrulukları teyid edildi.



### 2. 2. 3. Plazma Ekstraksiyonu

Plazma ve örneklerinde RBZ ve metabolitleri Kitzman ve ark (2002)'nin tarif ettiği metoda göre özetlenmelerini takiben yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile analizleri yapıldı. Bu yöntemde göre 1 ml plazma alınarak iç standart olarak oksibendazol (5 µg/ml'den 100 µl) ve üzerine 2 ml ultra saf su ilave edilerek 10 sn. vorteksle (Yellow Line TTS2, İka, ABD) karıştırıldı. SPE (katı faz ekstraksiyonu) kartuşlara (500 mg/6 ml, AccuBOND, Agilent, USA), 1 ml metanol (31213, Sigma, Germany), 1 ml ultra saf su eklenerek şartlandırma işlemi yapıldıktan sonra örnekler SPE kartuşlara uygulandı. Kartuşlar 1'er ml %15 MeOH+%85 H<sub>2</sub>O karışımı ile yıkandıktan sonra örnekler 2 ml MeOH ile cam tüplere (10 ml'lik) alınarak 65°C'ye ayarlı vakum yoğunlaştırıcıda (Maxi-dry plus, Heto Lab. Equipment, Denmark) tamamen uçuruldu. Sonrasında örnekler 250 µl mobil faz ile çözüldürülerek 50 µl'si analiz için HPLC'ye uygulandı.

Örneklerin analizine başlamadan, hayvanlardan çalışma öncesi alınmış boş plazma, 8 adet tüpe 1'er ml konularak biri boş kalmak ve diğerleri de 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 5 ve 10 µg/ml olacak şekilde RBZ ve metabolitleri eklenerek ekstraksiyon işleminin geri alım oranı, gün içi ve günler arası varyasyon, en küçük tespit ve yoğunluk belirleme limitleri saptanarak yöntemin validasyonu gerçekleştirildi.

### 2. 2. 4. HPLC Şartları

RBZ ve metabolitleri için hareketli faz olarak asetonitril (CH<sub>3</sub>CN):ultra saf su (H<sub>2</sub>O):sodyum fosfat (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) (0.8 mM) (pH=7) düşük basınçlı gradient programda oranlar 14:71:15'dan 77:8:15'ya 11 dakikada değıştikten sonra, tekar başlangıçtaki 14:71:15 oranına 0.5 dakikada ayarlandı ve kolonun bir sonraki enjeksiyona hazırlanması amacı ile dengeye gelmesi için 5.5 dakika beklendi. Agilent 1100 Serisi pompa aracılığı ile mobil faz akış hızı dakikada 1 ml olacak şekilde pompalandı ve her bir analiz 16 dakikada tamamlandı. Moleküllerin analizi için kolon olarak C<sub>18</sub> kolon (Luna, 150 mm x 4.6 mm, 3µm, Phenomenex, Cheshire, UK) kullanıldı. Analiz sırasında kolon ısı 40°C'ye ayarlandı. Analizler dalga boyu 292 nm'ye ayarlanmış fotodiodarray (DAD) detektör ile yapıldı.

### 2. 2. 5. Geri Alım ve Metodun Değerlendirilmesi

RBZ ve metabolitleri için standart kalibrasyon eğrileri 0.05-10 µg/ml aralığında doğrusal olarak belirlendi. İlaç konsantrasyonları ve pik alanları arasındaki korelasyon tam olarak tespit edildi ve korelasyon katsayısının 0.997-0.999 arasında olduğu gözlemlendi. Koyun ve keçi plazmasında RBZ için kullanılan metodun uygunluğu ve doğruluğu örnek analizlerine başlamadan önce kontrol edildi. Üzerine bilinen miktarlarda RBZ ve metabolitleri ilave edilen boş plazmalardan geri alımlar, direk standart solüsyonunun enjeksiyonlarını takiben oluşan piklerin alanları ile hesaplandı. Kromatografik prosedür ve ekstraksiyonun doğruluğu bilinen miktarda ilaç içeren boş plazmaların varyasyon katsayısı ile değerlendirildi.

RBZ'ün belirleme limiti pikin alıkonulma zamanında ana çizgi gürültüsü ölçülüp standart ilave edilmiş boş plazmanın yüksek basınçlı sıvı kromatografide analizi ile tespit edildi. Pikin çıkış zamanındaki ortalama ana çizgi gürültüsünün üç katı en küçük belirleme limiti olarak belirlendi. Analizde en küçük miktar tayin limiti olarak, belirleme limitinin 5 katı alındı ve bu değer 0.05 µg/ml olarak hesaplandı.

### 2. 2. 6. Enantiospesifik Analiz

Enantiospesifik benzimidazollerden olan RBZ %50 (+) ve %50 (-) formunda (rasemik) üretilmekte olup, ilacın analitik standardı da aynı oranlarda enantiomerleri içermektedir. Dolayısı ile kiral HPLC analizi sonucunda bu iki enantiomerin oranları belirlenebilmektedir. RBZ'ün enantiomer oranları, özütlemesi ve analizi yapılan plazma örneklerinde tespit etmek için kiral bir sabit faz (Chiral-AGP kolon, 5µm, 150x40 mm, ChromTech, Cheshire, UK) kullanarak HPLC'de yeniden analiz edildi. Bu amaçla Delatour ve arkadaşlarının (1990) tarif ettiği kiral HPLC yöntemi kullanıldı. Özet olarak, kiral kolon, mobil faz olarak sodyum fosfat (Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) (S7907, Sigma, Almanya):2-propanol (34959, Sigma, Almanya) (98.5:1.5) kullanılarak akış hızı 1ml/dakika olarak ayarlandı. Toplam analiz süresi 16 dakikada tamamlandı. Detektör olarak yine DAD detektör (292 nm) kullanıldı.

## 2. 2. 7. Farmakokinetik ve İstatiksel Analiz Bilgileri

Analiz işlemleri tamamlandıktan sonra bireysel olarak plazma yoğunluk-zaman grafikleri çizilerek bir farmakokinetik yazılım programı (WinNonlin, 5.0, Pharsight, USA) yardımı ile farmakokinetik parametreler hesaplandı. Deri altı ilaç uygulanan gruplardaki her bir hayvan için farmakokinetik parametreler ‘damar dışı uygulama’ ve ‘bölmesiz model’ kullanılarak; damar içi ilaç uygulanan gruplardaki her bir hayvan için de farmakokinetik parametreler ‘damar içi uygulama’ ve ‘bölmesiz model’ kullanılarak analiz edildiler. Doruk plazma yoğunluğu ( $Y_{\text{doruk}}$ ) ve doruk plazma yoğunluğuna ulaşma zamanı ( $T_{\text{doruk}}$ ) her hayvan için konsantrasyon-zaman eğrisinden belirlendi. Plazma yoğunluk-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) ve ilk-moment eğrisi altında kalan alan (EMAA) yamuk metoduna göre, ortalama kalkış süresi (OKS);

$$\text{OKS} = \text{EAA} / \text{EMAA}$$

Termal yarı-ömür ( $T_{1/2\lambda_z}$ ) ise aşağıdaki eşitliğe göre hesaplandı.

$$T_{1/2\lambda_z} = - \ln(2) / \lambda_z$$

Burada  $\lambda_z$ , plazma yoğunluk-zaman eğrisi terminal (logaritmik doğrusal) kısmının birinci derece oran sabitini temsil etmektedir. RBZ’ün biyoyararlanımı da deri altı yolla uygulama sonrası hesaplanan EAA ile damar içi yol sonrasında hesaplanan EAA değerinin oranlanması ile aşağıdaki formüle göre hesaplandı

$$(\%) F = (\text{EAA}_{\text{SC}} / \text{EAA}_{\text{IV}}) \times 100$$

Farmakokinetik parametreler ortalama ( $\pm$ SS) olarak rapor edildiler. Ortalama farmakokinetik parametreler istatistiksel olarak tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile (Minitab 12, Minitab Inc., ABD) karşılaştırılarak RBZ ve sülfon metaboliti için gruplar arasındaki farklılıklar ortaya konuldu. Ayrıca artırılmış dozlarda (10 ve 15 mg/kg) uygulamayı takiben RBZ’ün kinetik parametreleri tavsiye edilen doz (5 mg/kg) uygulama sonrası elde edilenler ile istatistiksel olarak karşılaştırılarak plazma yoğunluklarının doza bağımlılık gösterip göstermediği saptandı. Ortalama değerler  $p < 0.05$  ve altında olduğunda istatistiksel olarak farklı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

#### 3. 1. Bulgular

RBZ'ün deri altı uygulamasını takiben 1-192. saatlere kadar örnek alınmasına rağmen ilaç molekülü ve metabolitleri doza bağımlı olarak 1-48. saatler arasında tespit edilirken damar içi uygulamayı takiben ilaç molekülü ve metabolitleri 0.08-24. saatler arasında tespit edildi. Keçi gruplarında bazı hayvanların plazmasında 2. saat ile 24. saat arasında belirleme limitinin altında ABZ tespit edildi. Ortalama ekstraksiyon geri alımı RBZ ve sülfon metaboliti için sırasıyla %94.10±5.35 ve %91.90±6.33 olarak hesaplandı. Deri altı 5 ve 10 mg/kg RBZ uygulanan keçi gruplarında birer hayvanın plazmasında ilaç tespit edilemedi. Bunun nedeni hayvanların tüylerinin uzun olmasından dolayı enjektör iğnesinin deriyi delerek ilacın dışarı verilmesinden kaynaklandığı sanılmaktadır. Deri altı enjeksiyon sonrasında özellikle artırılmış grubundaki 4 keçide enjeksiyon bölgesinde ağrıya bağlı olarak hayvanlarda yere yatma ve bağırma gözlemlendi ve 2-3 dakika sonra hayvanlar normale döndüler.

Albendazol ve metabolitlerinin plazmadan kat-sıvı faz yöntemi ile ekstraksiyonlarını takiben geri alım ve varyasyon katsayıları Ek 1'de, gün içi ve günler arası varyasyonları da sırasıyla Ek 2 ve Ek 3'de gösterildi. RBZ ve metabolitleri için standart kalibrasyon eğrileri de Şekil 3. 1'de gösterildi.

Yoğunlukları 0.5 ve 1 µg/ml olan standart karışımın (1.ABZ-NH<sub>3</sub>, 2.ABZSO (RBZ), 3. ABZSO<sub>2</sub>, 4.OKBZ (İS), 5.ABZ) HPLC'de analizinden elde edilen kromatogramlar sırasıyla Şekil 3. 2 ve Şekil 3. 3'de, boş plazma, 0.05 µg/ml ve 0.5 µg/ml yoğunluğunda standart eklenerek hazırlanmış örneklerin HPLC'de analizinden elde edilen kromatogramlar sırasıyla Şekil 3. 4, Şekil 3. 5 ve Şekil 3. 6'da gösterildi. Keçilere ve koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda RBZ uygulanmayı takiben 16. saatte alınan örneklerin HPLC'de analizinden elde edilen kromatogramlar sırasıyla Şekil 3. 7 ve Şekil 3. 8'de gösterildi.

Analizler sonucunda RBZ keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları Ek 4'de kinetik parametreleri ise Ek 5'de gösterildi.

RBZ'ün keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları ile kinetik parametreleri sırasıyla Ek 6 ve Ek 7'de gösterildi. RBZ'ün koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları ile kinetik parametreleri sırasıyla Ek 8 ve 9, ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları ile kinetik parametreleri ise sırasıyla Ek 10 ve 11'de gösterildi. RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin ortalama kinetik parametrelerinin karşılaştırılması Çizelge 3. 1'de, doğrusal ve logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri de sırasıyla Şekil 3. 9 ve Şekil 3. 10'da gösterilmiştir.

RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin kinetik parametreleri karşılaştırıldığında koyun ve keçilerde istatistiksel olarak önemli farklılıklar görüldü. RBZ için yarılanma ömrü koyunlarda ( $T_{1/2}$ : 4.99±1.12 saat) keçilere göre ( $T_{1/2}$ : 2.44±0.37 saat) istatistiksel olarak daha uzun ( $P<0.01$ ) olup ABZSO<sub>2</sub> metabolitleri için de aynı durum (koyun 4.57±2.36 saat, keçi 1.92±0.37 saat) söz konusudur. Her iki hayvan türünde RBZ'ün doruk plazma yoğunluklarında önemli bir fark olmamasına rağmen (koyun  $T_{\text{dorum}}$ : 8.50±1.41 saat, keçi 7.43±1.51 saat), ilacın plazmada en son belirlenebildiği zaman, koyunlarda ( $T_{\text{son}}$ : 38.00±8.28 saat) keçilerden ( $T_{\text{son}}$ : 28.57±4.28 saat) istatistiksel olarak daha geç gözlemlendi ( $P<0.05$ ). Ayrıca RBZ'ün koyunlardaki EAA (38.35±9.81µg.s/ml) ve OKS de (13.00±1.54 saat) keçilerdeki değerler (sırasıyla, 29.76±6.52 µg.s/ml ve 10.34±1.85 saat) ile mukayese edildiklerinde istatistiksel olarak sırasıyla daha büyük ve daha uzun ( $P<0.05$ ) oldukları belirlendi (Çizelge 3. 1).

RBZ'ün keçilere deri altı yolla 10 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları ile kinetik parametreleri sırasıyla Ek 12 ve 13'de, ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları ile kinetik parametreleri sırasıyla Ek 14 ve 15'de belirtildi.

RBZ'ün keçilere deri altı yolla 15 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları ile kinetik parametreleri sırasıyla Ek 16 ve 17'de, ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları kinetik parametreleri sırasıyla Ek 18 ve 19'da gösterildi.

RBZ'ün keçi ve koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg ve keçiler artırılmış dozlarda (10 ve 15 mg/kg) uygulanmasını takiben ortalama kinetik parametrelerinin karşılaştırılması Çizelge 3. 2'de ve bunların doğrusal ve ortalama logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri sırasıyla Şekil 3. 11 ve Şekil 3. 12'de gösterildi. ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin de ortalama kinetik parametrelerinin karşılaştırılması Çizelge 3. 3'de ve bunlara ait doğrusal ve logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri de sırasıyla Şekil 3. 13 ve Şekil 3. 14'de gösterildi. Artırılmış dozlarda RBZ'ün deri altı yolla uygulaması sonrasında plazma yoğunluklarının ve farmakokinetik parametrelerin istatistiksel olarak birbirlerinden farklı ve doza bağlı olarak artış gösterdiği belirlendi. 5, 10 ve 15 mg/kg dozlarda uygulama sonrasında Y<sub>doruk</sub> değerleri sırasıyla 1.98±0.37 µg/ml, 3.40±0.84 µg/ml, 6.30±0.81 µg/ml; T<sub>1/2</sub> değerleri sırasıyla 2.44±0.37 saat, 4.62±1.51 saat, 5.79±1.57 saat ve EAA değerlerinin de sırasıyla 29.76±6.52 µg.s/ml, 62.19±13.61 µg.s/ml ve 112.66±17.16 µg.s/ml olduğu tespit edildi. Benzer farklılıklar ve doz bağımlılığı RBZ'ün birincil metaboliti olan ABZSO<sub>2</sub> içinde belirlendi (Çizelge 3. 2 ve 3. 3).

RBZ'ün keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları ile kinetik parametreleri sırasıyla Ek 20 ve Ek 21, ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları ile kinetik parametreleri Ek 22 ve Ek 23'de belirtildi.

RBZ'ün koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları ile kinetik parametreleri Ek 24 ve Ek 25'de, ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları ile kinetik parametreleri Ek 26 ve Ek 27'de gösterildi.

RBZ'ün koyun ve keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin ortalama plazma yoğunlukları ve kinetik parametrelerinin karşılaştırılması sırasıyla Çizelge 3. 4 ve Çizelge 3. 5'te, keçilere ait RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin ortalama logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri Şekil 3. 15'de, koyunlara ait RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin ortalama logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri Şekil 3. 16.'da ve her iki hayvan türündeki RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin ortalama logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri de Şekil 3. 17'de gösterildi. RBZ'ün koyun ve keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin kinetik parametreleri arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi. Her iki hayvan türünde RBZ'ün dağılım hacminde (Dh<sub>ss</sub>) önemli bir farklılık bulunmamasına

karşın; keçilerde  $T_{1/2\lambda z}$  ( $5.56\pm 0.90$  saat), OKS ( $5.99\pm 0.94$  saat) ve EAA ( $34.10\pm 5.31$   $\mu\text{g.s/ml}$ ) değerlerinin koyunlarınkinden istatistiksel olarak sırasıyla daha kısa, daha küçük bulunmuştur. Klirens (Cl) değerleri incelendiğinde keçilerde ( $0.15\pm 0.03$ ) koyunlara ( $0.11\pm 0.02$ ) göre istatistiksel olarak daha büyük değerler elde edilmiştir. Ayrıca aynı dozda deri altı uygulanan RBZ'ün keçilerdeki (%82.0) biyoyararlanımı da koyunlardaki değerden (%97.9) daha küçük tespit edilirken artırılmış 10 ve 15 mg/kg dozlarında uygulanan RBZ'ün biyoyararlanımları ise sırasıyla %91.18 ve %110.01 olarak hesaplandı (Çizelge 3. 5).

### 3. 2. Enantiospesifik Bulgular

Yoğunluğu 0.5  $\mu\text{g/ml}$  olan rasemik RBZ standartının ve boş plazmanın kiral analizinden elde edilen kromatogram sırasıyla Şekil 3. 18 ve Şekil 3. 19'da, keçilerde deri altı yolla RBZ'ün 5 mg/kg dozunda uygulanmasıyla 2. saatte alınan örneğin kiral analizinden elde edilen kromatogram Şekil 3. 20'de gösterildi.

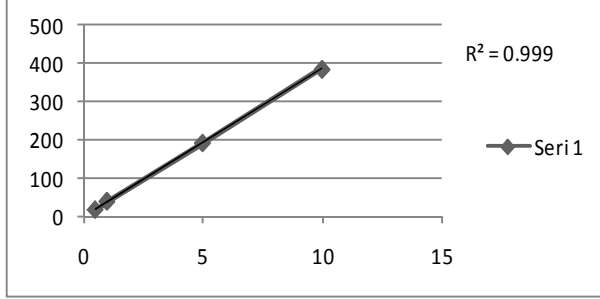
RBZ'ün keçi ve koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) enantiomerlerin ortalama ( $\pm\text{SS}$ ) plazma yoğunlukları ile kinetik parametreleri sırasıyla Çizelge 3. 6 ve Çizelge 3. 7'de, enantiomerlerinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri Şekil 3. 21'de, RBZ'ün koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin ortalama ve % plazma yoğunluk-zaman eğrileri sırasıyla Şekil 3. 22 ve Şekil 3. 23'de gösterildi.

RBZ'ü keçilere deri altı yolla 10 ve 15 mg/kg dozlarında uygulanmasını takiben (-) ve (+) enantiomerlerin ortalama ( $\pm\text{SS}$ ) plazma yoğunlukları ile kinetik parametreleri sırasıyla Çizelge 3. 8 ve Çizelge 3. 9'da, enantiomerlerinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri ve % enantiomer oranları sırasıyla Şekil 3. 24, Şekil 3. 25, Şekil 3. 26 ve Şekil 3. 27'de gösterildi.

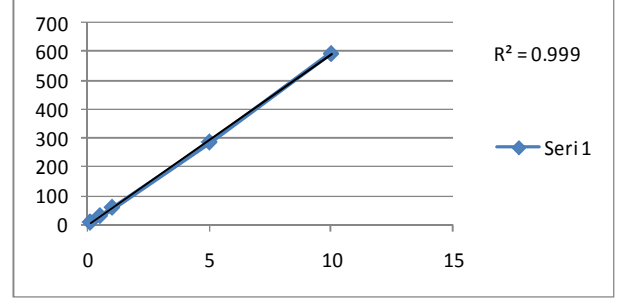
RBZ'ün keçi ve koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) enantiomerlerin ortalama ( $\pm\text{SS}$ ) plazma yoğunlukları ile kinetik parametreleri sırasıyla Çizelge 3. 10 ve Çizelge 3. 11'de enantiomerlerinin ortalama ve % plazma yoğunluk-zaman eğrileri keçilerde sırasıyla Şekil 3. 28, Şekil 3. 29, koyunlarda sırasıyla Şekil 3.30 ve Şekil 3.31'de gösterildi.

RBZ'ün koyun ve keçilerde deri altı yolla uygulanması, keçilerde deri altı yolla artırılmış dozlarda uygulanması ve her iki hayvan türünde de damar içi yolla uygulamayı takiben (-) ve (+) enantiomerler hayvan türü ve uygulama yolundan bağımsız olarak benzer plazma dağılımları sergilediler. Plazmada her iki enantiomerde hiç bir zaman rasemik olarak belirlenmezken rasemik RBZ uygulama sonrası ilk 2-10 saat aralığında plazmada (-) enantiomer oranı daha yüksek iken (% 55:45) bu saatlerden sonra giderek (+) enantiomerin oranı artmakta ve son belirlenen yoğunluklarda neredeyse (+) enantiomer tamamen baskın (% 5:95) duruma gelmektedir.

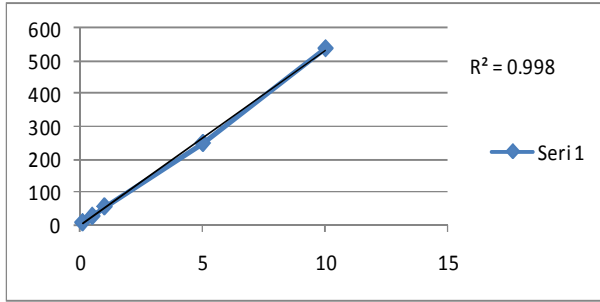




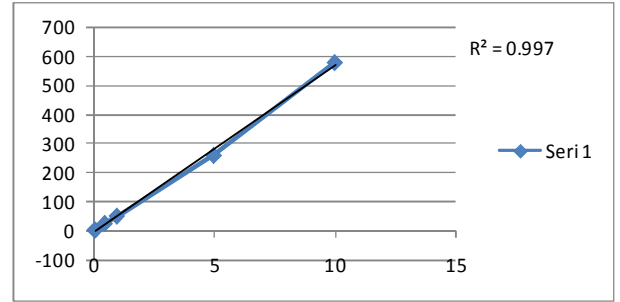
ABZ



RBZ (ABZSO)

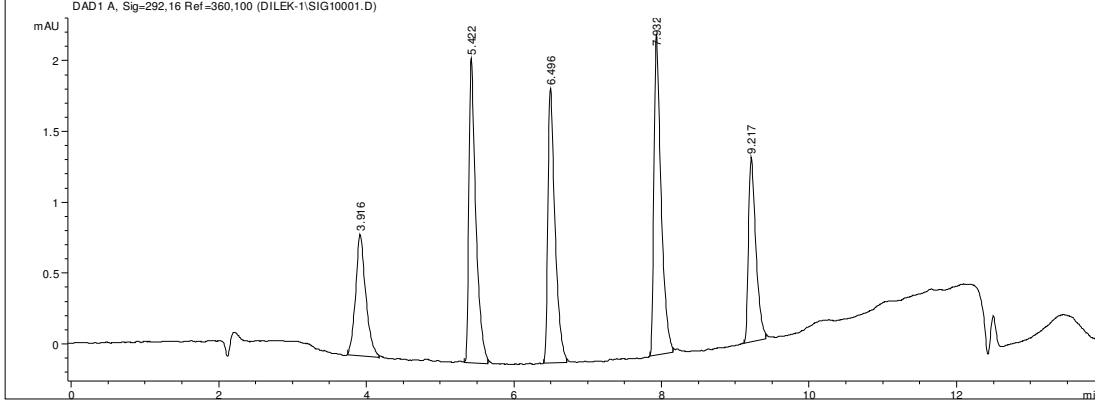


ABZSO<sub>2</sub>

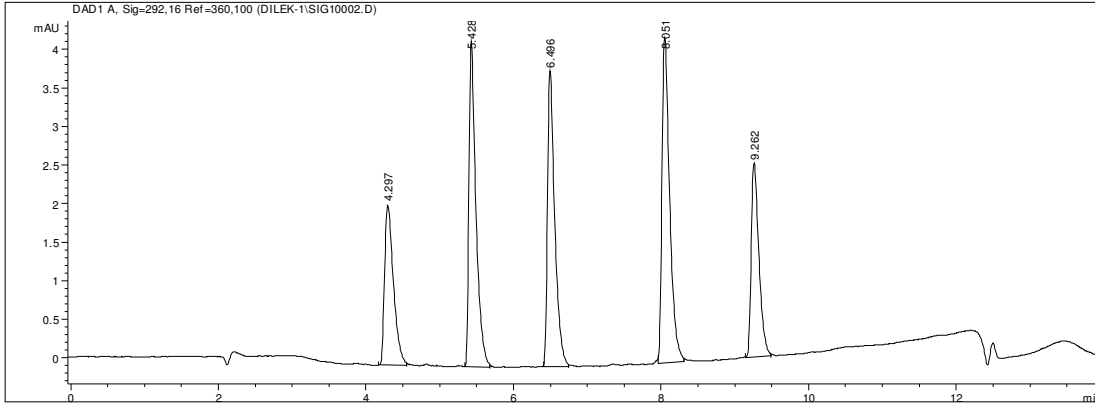


ABZ-NH<sub>3</sub>

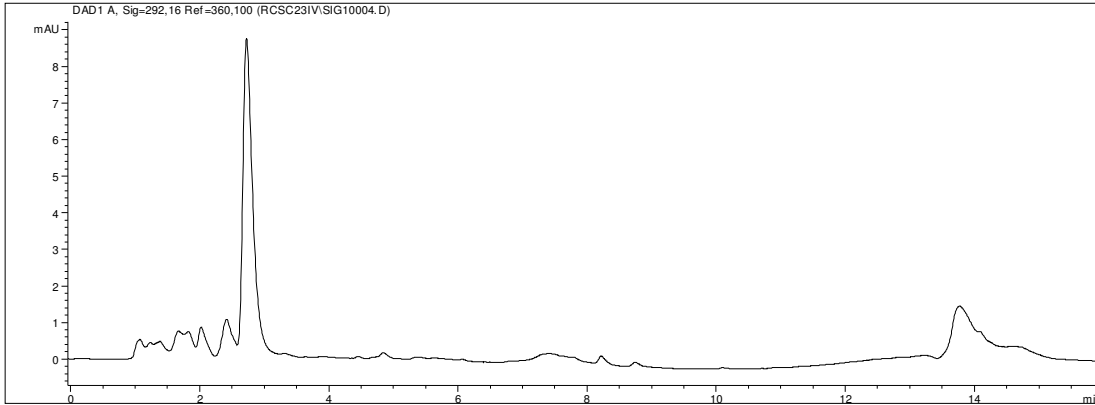
Şekil 3. 1. ABZ ve metabolitlerinin standart kalibrasyon eğrileri.



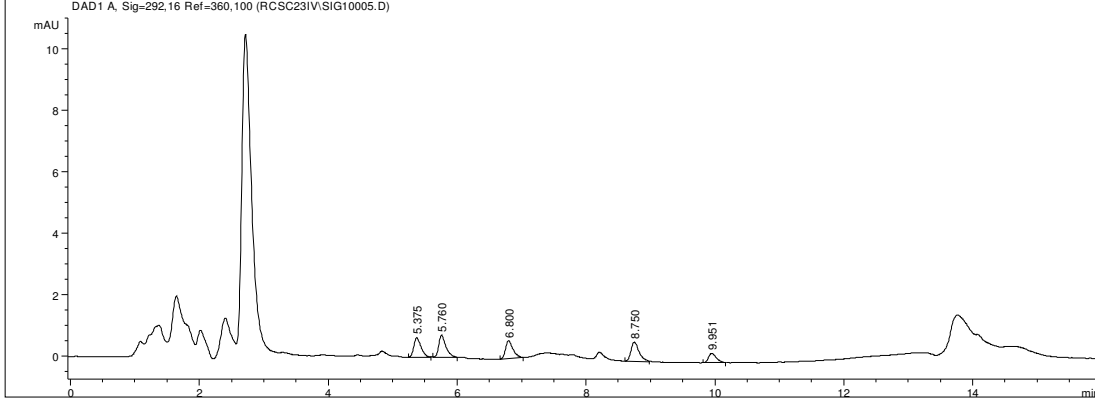
Şekil 3. 2. Yoğunluğu 0.5 µg/ml olan standart karışımın (1.ABZ-NH<sub>3</sub>, 2.ABZSO (RBZ), 3. ABZSO<sub>2</sub>, 4.OKBZ (İS), 5.ABZ) HPLC’de analizinden elde edilen kromatogram.



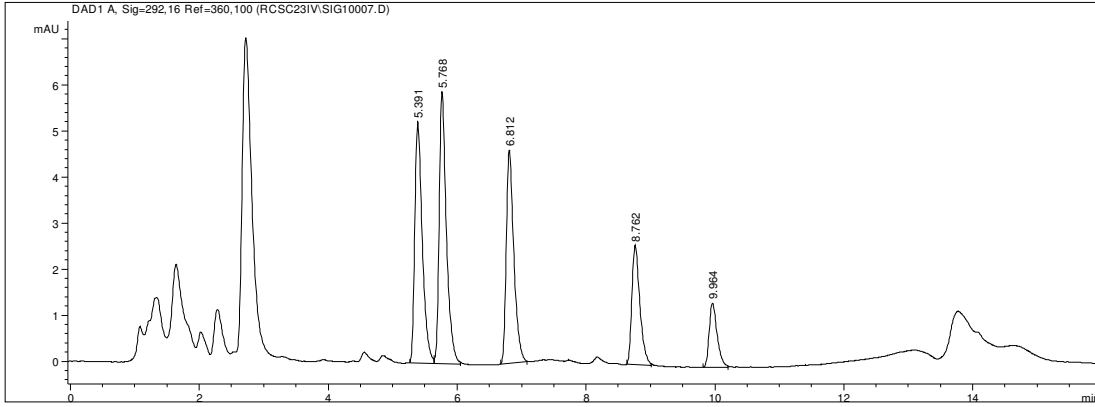
Şekil 3. 3. Yoğunluğu 1 µg/ml olan standart karışımın (1.ABZ-NH<sub>3</sub>, 2.ABZSO (RBZ),3. ABZSO<sub>2</sub>, 4.OKBZ (İS), 5.ABZ) HPLC’de analizinden elde edilen kromatogram.



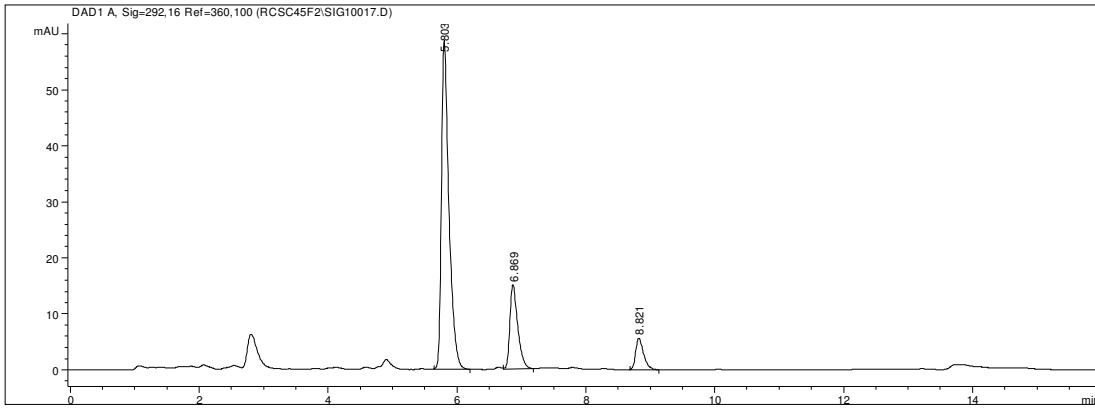
Şekil 3. 4. Boş plazmanın HPLC’de analizinden elde edilen kromatogram.



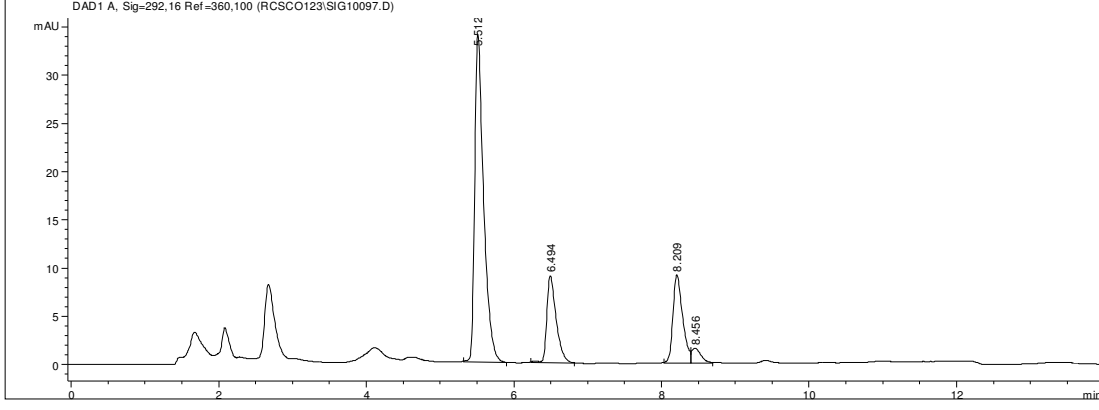
Şekil 3. 5. Yoğunluğu 0.05 µg/ml olacak şekilde hazırlanmış örneklerin HPLC’de analizinden elde edilen kromatogram.



Şekil 3. 6. Yoğunluğu 0.5 µg/ml olacak şekilde hazırlanmış örneklerin HPLC’de analizinden elde edilen kromatogram



Şekil 3. 7. Keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulamayı takiben 16. saatte alınan örneğin HPLC’de analizinden elde edilen kromatogram



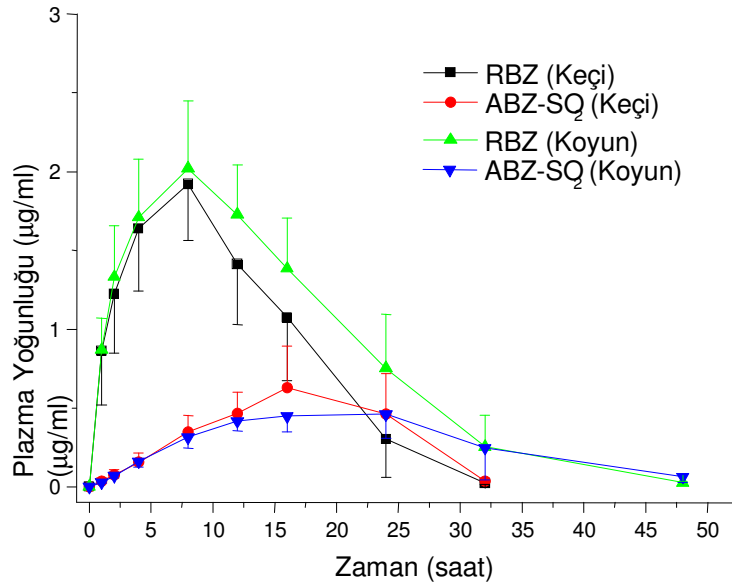
Şekil 3. 8. Koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulamayı takiben 16. saatte alınan örneğin HPLC’de analizinden elde edilen kromatogram

Çizelge 3. 1. RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin ortalama kinetik parametrelerinin karşılaştırılması.

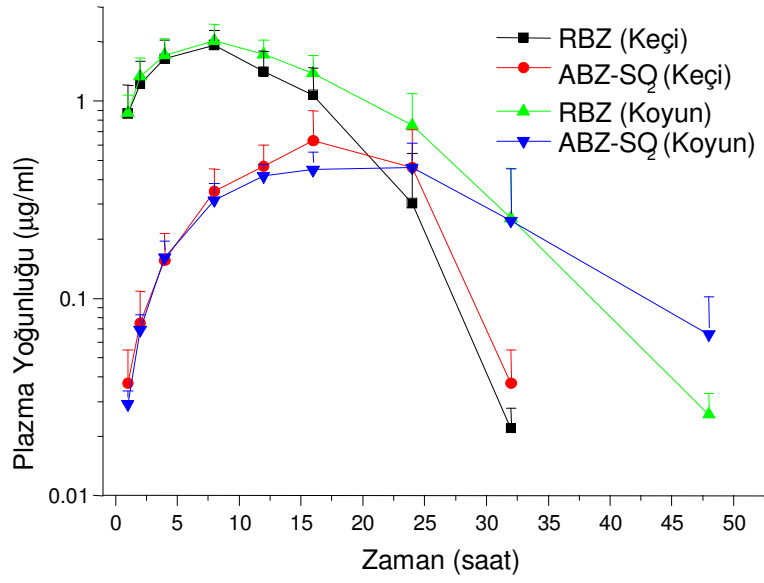
Kinetik parametreler	Koyun (5mg/kg)		Keçi (5 mg/kg)	
	RBZ	ABZSO <sub>2</sub>	RBZ	ABZSO <sub>2</sub>
T <sub>1/2λz</sub> (s)	4.99±1.12**	4.57±2.36#	2.44±0.37	1.92±0.37
T <sub>donuk</sub> (s)	8.50±1.41	18.50±4.75	7.43±1.51	17.14±5.52
Y <sub>donuk</sub> (µg/ml)	2.05±0.37	0.53±0.10	1.98±0.37	0.68±0.25
T <sub>son</sub> (s)	38.00±8.28*	42.00±8.28##	28.57±4.28	30.86±3.02
EAA (µg.s/ml)	38.35±9.81*	12.34±3.82	29.76±6.52	11.43±3.20
EMAA (µg.s <sup>2</sup> /ml)	508.20±174.36*	254.23±110.36	313.69±102.44	187.56±60.35
OKS (s)	13.00±1.54*	19.78±3.42#	10.34±1.85	16.16±2.05

\*RBZ'ün koyunlardaki değeri keçilerden istatistiksel olarak farklı (\*P<0.05, \*\*P<0.01)

#ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin koyunlardaki değeri keçilerden istatistiksel olarak farklı (#P<0.05, ##P<0.01).



Şekil 3. 9. RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri



Şekil 3. 10. RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin ortalama logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri

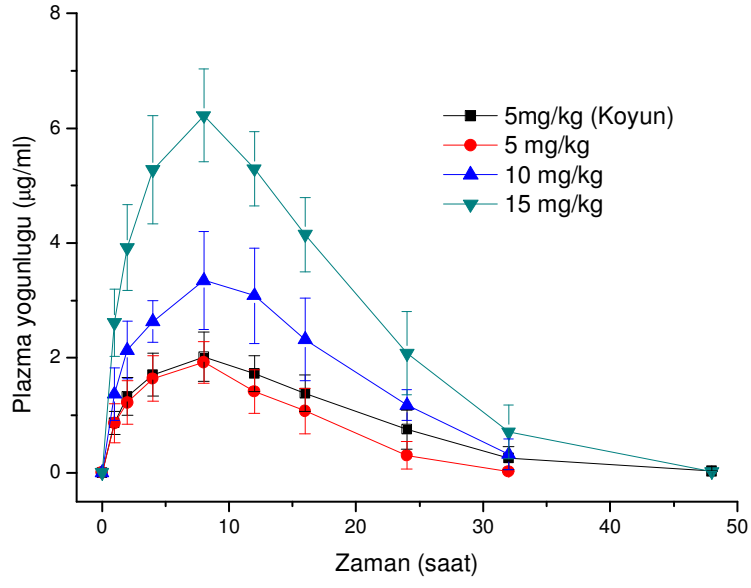
Çizelge 3. 2. RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla farklı dozlarda uygulanmasını takiben ortalama ( $\pm$ SS) kinetik parametrelerinin karşılaştırılması

Kinetik parametreler	Koyun (RBZ)	Keçi (RBZ)		
	5mg/kg	5mg/kg	10mg/kg	15mg/kg
T <sub>1/2λz</sub> (s)	4.99±1.12	2.44±0.37** <sup>##</sup>	4.62±1.51	5.79±1.57
T <sub>donuk</sub> (s)	8.50±1.41	7.43±1.51	8.00±2.31	7.50±1.41
Y <sub>donuk</sub> (µg/ml)	2.05±0.37	1.98±0.37** <sup>##</sup>	3.40±0.84 <sup>&amp;&amp;</sup>	6.30±0.81
T <sub>son</sub> (s)	38.00±8.28	28.57±4.28* <sup>#</sup>	36.57±7.81	35.00±8.49
EAA (µg.s/ml)	38.35±9.81	29.76±6.52** <sup>##</sup>	62.19±13.61 <sup>&amp;&amp;</sup>	112.66±17.16
EMAA (µg.s <sup>2</sup> /ml)	508.20±174.36	313.69±102.44** <sup>##</sup>	805.46±213.97 <sup>&amp;&amp;</sup>	1422.96±362.06
OKS (s)	13.00±1.54	10.34±1.85* <sup>#</sup>	12.88±1.19	12.50±1.70

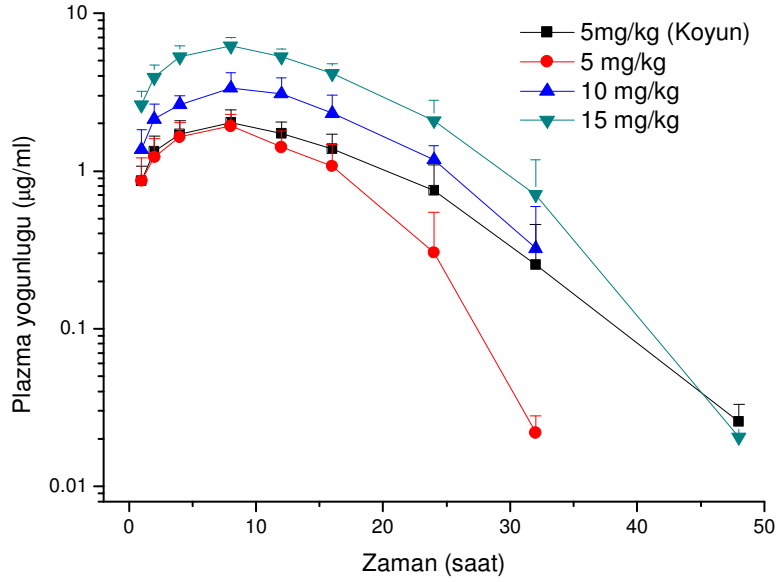
\*RBZ'ün keçilerde 5 ve 10 mg dozlarının değeri istatistiksel olarak farklı (\*P<0.05, \*\*P<0.005)

<sup>#</sup>RBZ'ün keçilerde 5 ve 15 mg dozlarının değeri istatistiksel olarak farklı (<sup>#</sup>P<0.05, <sup>##</sup>P<0.01).

<sup>&</sup> RBZ'ün keçilerde 10 ve 15 mg dozlarının değeri istatistiksel olarak farklı (<sup>&</sup>P<0.05, <sup>&&</sup>P<0.01).



Şekil 3. 11. RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla farklı dozlarda uygulanmasını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri.



Şekil 3. 12. RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla farklı dozlarda uygulanmasını takiben ortalama logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri

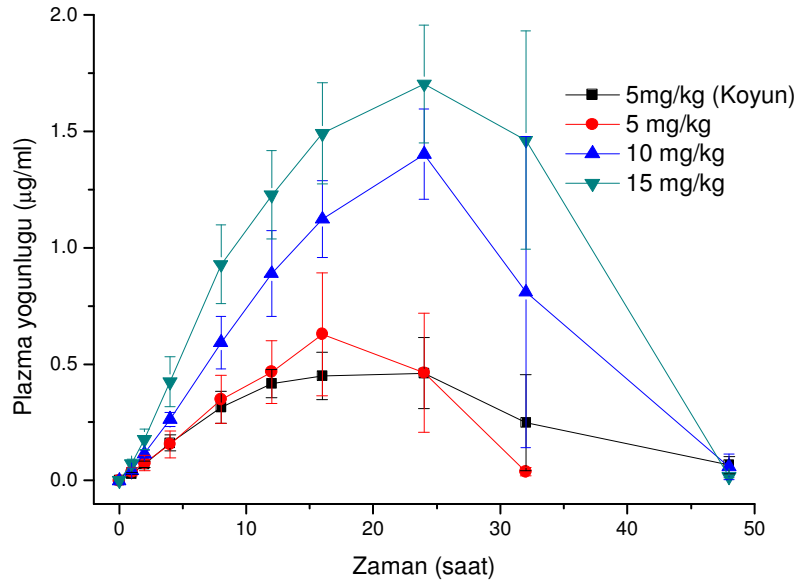
Çizelge 3. 3. RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla farklı dozlarda uygulanmasını takiben ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin ortalama ( $\pm$ SS) kinetik parametrelerinin karşılaştırılması.

Kinetik parametreler	Koyun (ABZSO <sub>2</sub> )	Keçi (ABZSO <sub>2</sub> )		
	5mg/kg	5mg/kg	10mg/kg	15mg/kg
T <sub>1/2λz</sub> (s)	4.57±2.36	1.92±0.37* <sup>##</sup>	2.72±0.88	2.43±0.47
T <sub>donuk</sub> (s)	18.50±4.75	17.14±5.52* <sup>##</sup>	25.14±3.02	26.00±5.66
Y <sub>donuk</sub> (µg/ml)	0.53±0.10	0.68±0.25* <sup>##</sup>	1.41±0.20	1.75±0.26 <sup>&amp;</sup>
T <sub>son</sub> (s)	42.00±8.28	30.86±3.02* <sup>##</sup>	41.14±8.55	46.00±5.66
EAA (µg.s/ml)	12.34±3.82	11.43±3.20* <sup>##</sup>	30.52±6.84	41.96±6.55 <sup>&amp;&amp;</sup>
EMAA (µg.s <sup>2</sup> /ml)	254.23±110.36	187.56±60.35* <sup>##</sup>	647.11±226.52	880.71±198.46 <sup>&amp;&amp;</sup>
OKS (s)	19.78±3.42	16.16±2.05* <sup>##</sup>	20.74±3.02	20.79±2.23

\* RBZ'ün keçilerde 5 ve 10 mg dozlarının ABZSO<sub>2</sub> değeri istatistiksel olarak farklı (\*P<0.05, \*\*P<0.005)

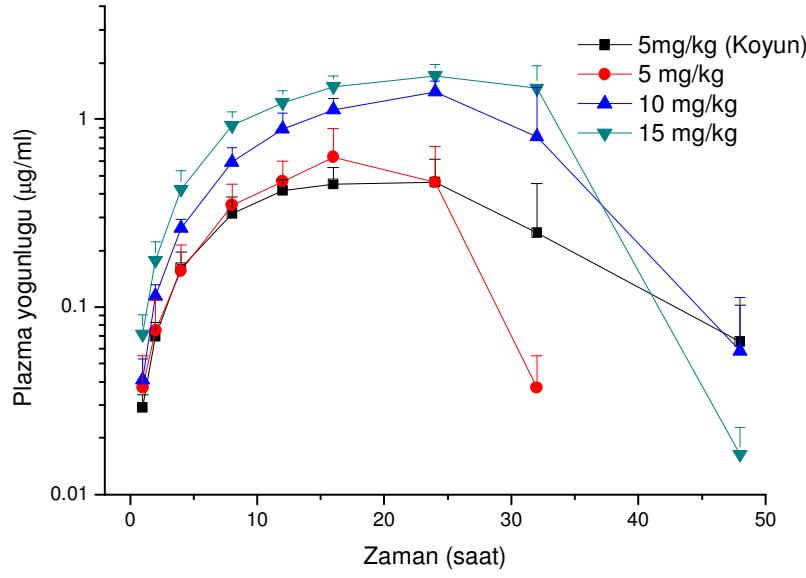
#RBZ'ün keçilerde 5 ve 15 mg dozlarının ABZSO<sub>2</sub> değeri istatistiksel olarak farklı (#P<0.05, ##P<0.01).

& RBZ'ün keçilerde 10 ve 15 mg dozlarının ABZSO<sub>2</sub> değeri istatistiksel olarak farklı (&P<0.05, &&P<0.01).



Şekil 3. 13. RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla farklı dozlarda uygulanmasını takiben ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri.





Şekil 3. 14. RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla farklı dozlarda uygulanmasını takiben ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin ortalama logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri

Çizelge 3. 4. RBZ ve sülfon (ABZSO<sub>2</sub>) metabolitinin keçi ve koyunlara damarıçi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ortalama ( $\pm$  SS) plazma yoğunlukları ( $\mu$ g/ml) (n=8).

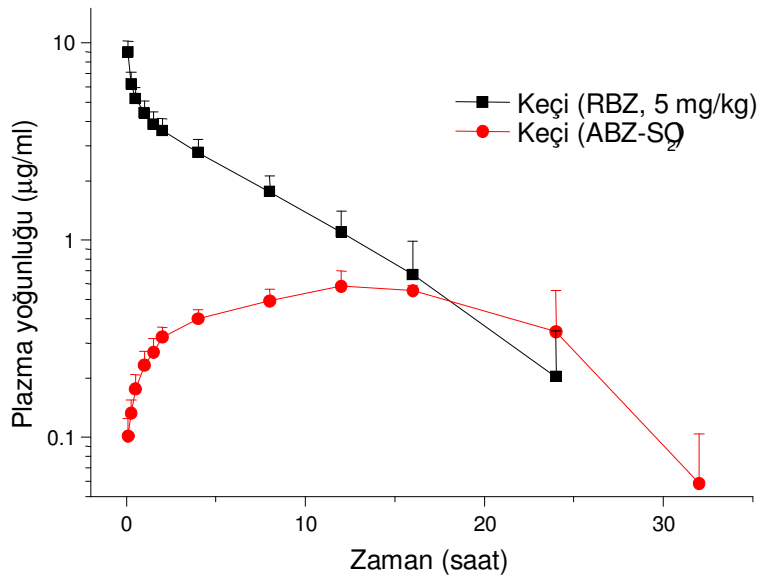
Zaman (saat)	Keçi		Koyun	
	RBZ	ABZSO <sub>2</sub>	RBZ	ABZSO <sub>2</sub>
0	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000
0.08	8.964 $\pm$ 1.239	0.102 $\pm$ 0.023	9.036 $\pm$ 1.207	0.152 $\pm$ 0.034
0.25	6.180 $\pm$ 0.916	0.132 $\pm$ 0.022	6.280 $\pm$ 0.587	0.176 $\pm$ 0.030
0.5	5.231 $\pm$ 0.711	0.176 $\pm$ 0.032	5.158 $\pm$ 0.340	0.220 $\pm$ 0.047
1	4.414 $\pm$ 0.666	0.232 $\pm$ 0.042	4.270 $\pm$ 0.540	0.274 $\pm$ 0.034
1.5	3.865 $\pm$ 0.608	0.270 $\pm$ 0.048	3.781 $\pm$ 0.419	0.316 $\pm$ 0.048
2	3.601 $\pm$ 0.537	0.323 $\pm$ 0.039	3.517 $\pm$ 0.432	0.357 $\pm$ 0.070
4	2.777 $\pm$ 0.470	0.399 $\pm$ 0.045	2.706 $\pm$ 0.473	0.414 $\pm$ 0.058
8	1.761 $\pm$ 0.353	0.491 $\pm$ 0.072	1.740 $\pm$ 0.263	0.446 $\pm$ 0.048
12	1.099 $\pm$ 0.311	0.583 $\pm$ 0.116	1.146 $\pm$ 0.238	0.435 $\pm$ 0.049
16	0.670 $\pm$ 0.322	0.554 $\pm$ 0.037	0.764 $\pm$ 0.217	0.420 $\pm$ 0.056
24	0.203 $\pm$ 0.145	0.343 $\pm$ 0.213	0.291 $\pm$ 0.111	0.332 $\pm$ 0.056
	-	-	0.101 $\pm$ 0.042	0.139 $\pm$ 0.075

Çizelge 3. 5. RBZ'ün koyun ve keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin kinetik parametrelerinin karşılaştırılması.

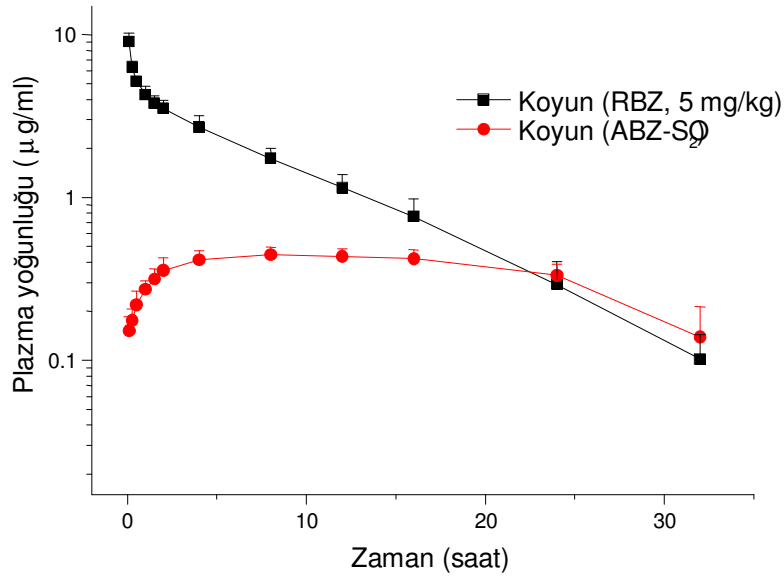
Kinetik parametreler	Keçi		Koyun	
	RBZ	ABZSO <sub>2</sub>	RBZ	ABZSO <sub>2</sub>
T <sub>1/2λz</sub> (s)	5.56±0.90*	3.53±0.81	6.57±0.73	11.43±9.41
Y <sub>doruk</sub> (µg/ml)	8.97±1.24	0.62±0.21	9.03±1.21	0.46±0.05
T <sub>0</sub> (µg/ml)	10.84±1.81	-	10.86±1.82	-
T <sub>doruk</sub>	-	15.00±6.48 <sup>#</sup>	-	8.50±3.34
T <sub>son</sub> (s)	21.00±4.14**	25.00±10.56 <sup>#</sup>	30.00±3.70	31.00±2.83
EAA (µg.s/ml)	34.10±5.31*	10.49±4.26	40.48±4.47	11.00±0.78
Cl (L/s/kg)	0.15±0.03*	-	0.11±0.02	-
EMAA (µg.s <sup>2</sup> /ml)	201.91±58.8*	133.34±65.25	312.61±38.15	155.96±17.30
OKS (s)	5.99±0.94*	12.31±4.95	7.44±1.03	14.18±1.28
Dh <sub>ss</sub> (L/kg)	0.96±0.09	-	1.04±0.14	-
F (%) (5 mg/kg)	82.0		97.9	
F (%) (10 mg/kg)	%91.18		-	
F (%) (15 mg/kg)	%110.01		-	

\*RBZ'ün koyunlardaki değeri keçilerden istatistiksel olarak farklı (\*P<0.05, \*\*P<0.01)

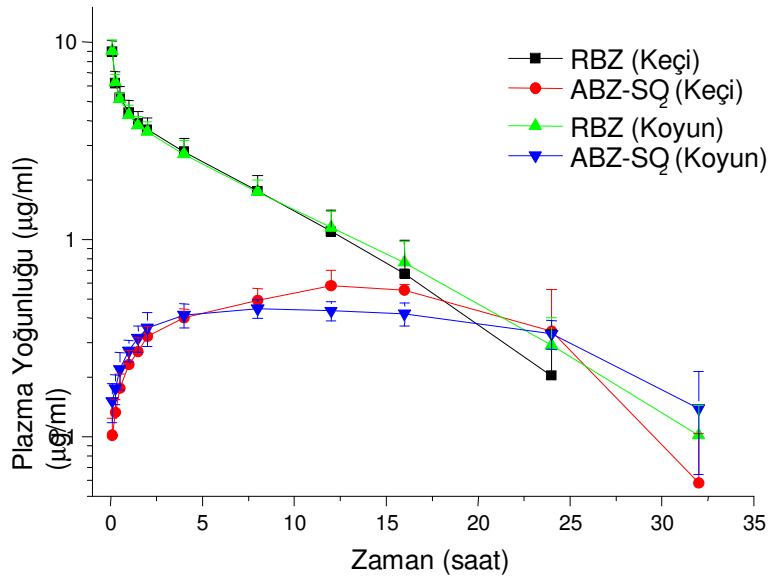
<sup>#</sup>ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin koyunlardaki değeri keçilerden istatistiksel olarak farklı (<sup>#</sup>P<0.05, <sup>##</sup>P<0.01).



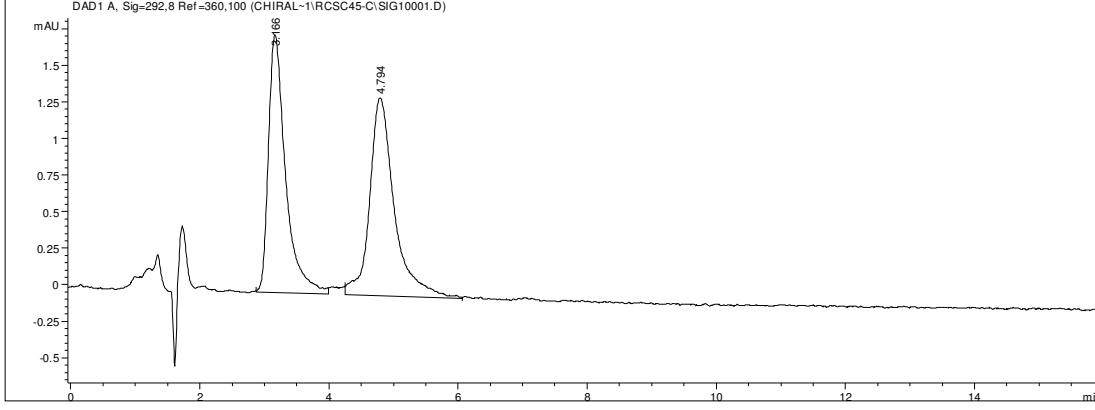
Şekil 3. 15. RBZ'ün keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin ortalama logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri.



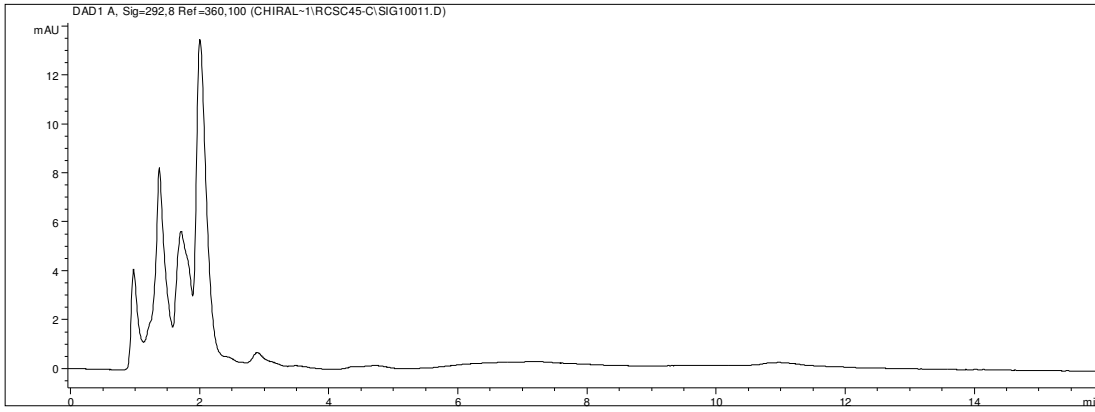
Şekil 3. 16. RBZ'ün koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri.



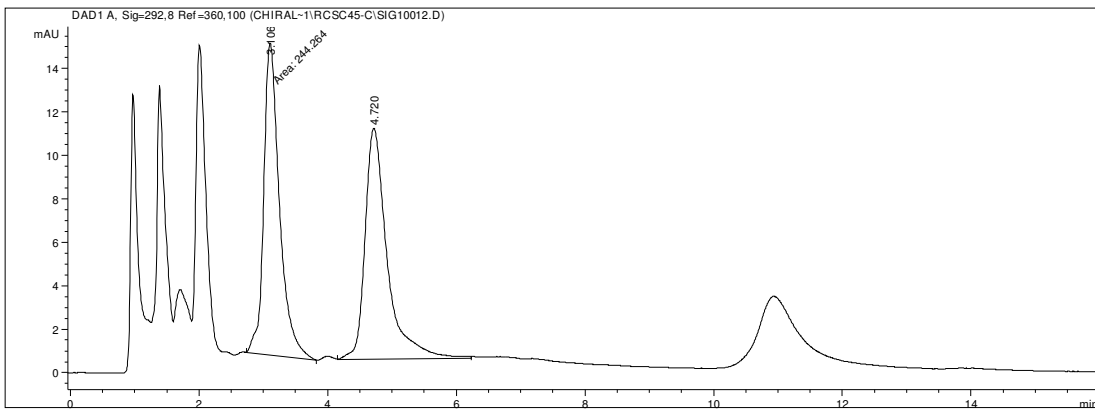
Şekil 3. 17. RBZ'ün koyun ve keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin ortalama logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri



Şekil 3.18. Yoğunluğu 0.5 µg/ml olan rasemik RBZ standartının HPLC’de analizinden elde edilen kromatogram (1. Pik: (-) RBZ, 2. Pik (+) RBZ).



Şekil 3. 19. Boş plazmanın kiral analizinden elde edilen kromatogram.



Şekil 3. 20. Keçilerde deri altı yolla 5 mg/kg dozda uygulanmasıyla 2. saatte alınan örneğin enantio-spesifik analizinden elde edilen kromatogram.

Çizelge 3. 6. RBZ'ün keçi ve koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) enantiomerlerin ortalama ( $\pm$  SS) plazma yoğunlukları ( $\mu\text{g/ml}$ ) (n=8).

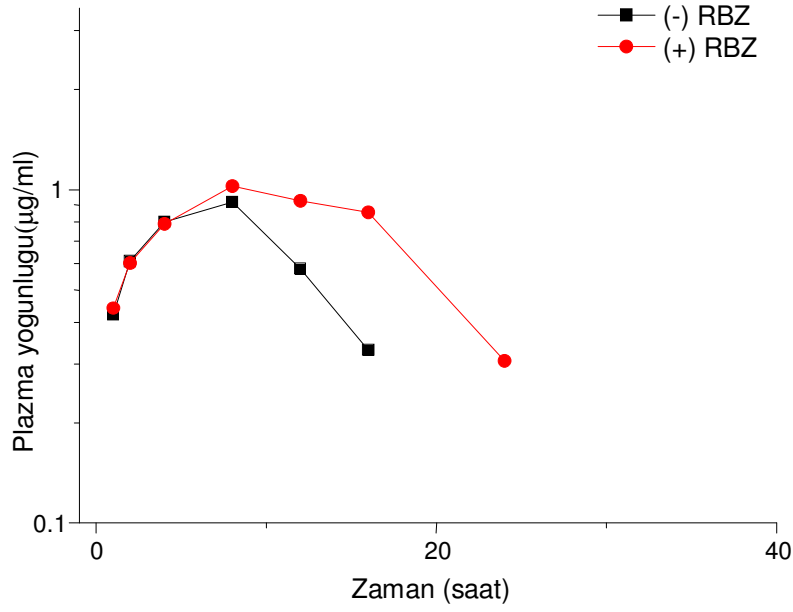
Zaman (saat)	Keçi		Koyun	
	(-) RBZ	(+) RBZ	(-) RBZ	(+) RBZ
0	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000
1	0.421 $\pm$ 0.167	0.441 $\pm$ 0.155	0.467 $\pm$ 0.120	0.398 $\pm$ 0.098
2	0.610 $\pm$ 0.159	0.603 $\pm$ 0.146	0.709 $\pm$ 0.184	0.608 $\pm$ 0.169
4	0.802 $\pm$ 0.197	0.792 $\pm$ 0.153	0.890 $\pm$ 0.199	0.812 $\pm$ 0.206
8	0.919 $\pm$ 0.235	1.027 $\pm$ 0.204	0.952 $\pm$ 0.222	1.057 $\pm$ 0.253
12	0.579 $\pm$ 0.183	0.927 $\pm$ 0.187	0.682 $\pm$ 0.164	1.047 $\pm$ 0.242
16	0.330 $\pm$ 0.127	0.857 $\pm$ 0.168	0.446 $\pm$ 0.100	0.939 $\pm$ 0.274
24	0.003 $\pm$ 0.006	0.307 $\pm$ 0.217	0.124 $\pm$ 0.125	0.630 $\pm$ 0.254
32	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.009 $\pm$ 0.024	0.243 $\pm$ 0.200
48	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000
72	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000
96	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000

Çizelge 3. 7. RBZ'ün keçi ve koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) enantiomerlerin kinetik parametrelerinin karşılaştırılması

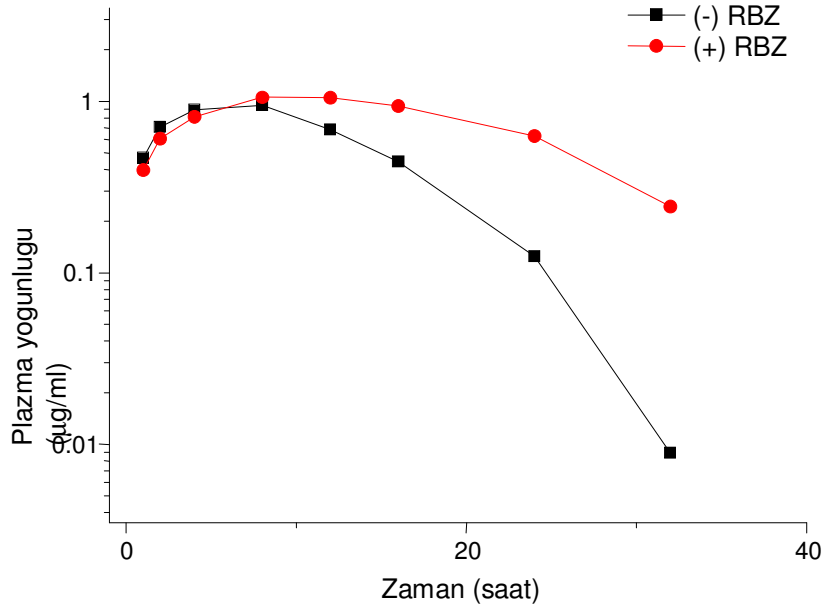
Kinetik parametreler	Keçi		Koyun	
	(-) RBZ	(+) RBZ	(-) RBZ	(+) RBZ
$T_{1/2\lambda z}$ (s)	4.56 $\pm$ 1.55	7.95 $\pm$ 4.59	6.23 $\pm$ 1.71	9.74 $\pm$ 6.40
$T_{\text{dönük}}$ (s)	8.00 $\pm$ 0.00	8.80 $\pm$ 1.79	7.43 $\pm$ 1.51	9.14 $\pm$ 1.95
$Y_{\text{dönük}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.92 $\pm$ 0.24	1.03 $\pm$ 0.20	0.95 $\pm$ 0.22	1.12 $\pm$ 0.21
$T_{\text{son}}$ (s)	17.60 $\pm$ 3.58*	24.00 $\pm$ 0.00	22.86 $\pm$ 5.52	32.00 $\pm$ 0.00
EAA ( $\mu\text{g}\cdot\text{s/ml}$ )	12.48 $\pm$ 4.14*	21.99 $\pm$ 6.96	15.27 $\pm$ 2.67 <sup>&amp;&amp;</sup>	28.22 $\pm$ 10.36
EMAA ( $\mu\text{g}\cdot\text{s}^2/\text{ml}$ )	131.86 $\pm$ 61.27	385.78 $\pm$ 253.74	183.88 $\pm$ 32.53	603.15 $\pm$ 422.89
OKS (s)	10.20 $\pm$ 1.60	16.15 $\pm$ 6.43	12.20 $\pm$ 1.94 <sup>&amp;</sup>	19.45 $\pm$ 7.91

\* Keçilerde (-) RBZ'ün değeri (+) RBZ'dan istatistiksel olarak farklı (\*P<0.05, \*\*P<0.01)

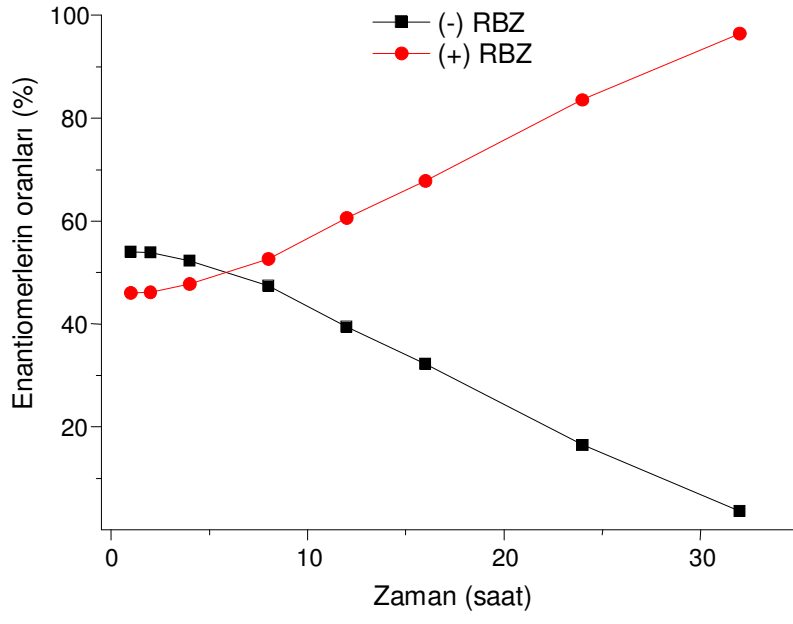
<sup>&</sup>Koyunlarda (-) RBZ'ün değeri (+) RBZ'dan istatistiksel olarak farklı (<sup>&</sup>P<0.05, <sup>&&</sup>P<0.01)



Şekil 3. 21. RBZ'ün keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri



Şekil 3. 22. RBZ'ün koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri



Şekil 3. 23. RBZ'ün koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin % ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri.

Çizelge 3. 8. RBZ'ün keçilere deri altı yolla 10 ve 15 mg/kg dozlarında uygulanmasını takiben (-) ve (+) enantiomerlerin ortalama ( $\pm$  SS) plazma yoğunlukları ( $\mu\text{g/ml}$ ) (n=8).

Zaman (saat)	10 mg/kg		15 mg/kg	
	(-) RBZ	(+) RBZ	(-) RBZ	(+) RBZ
0	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
1	1.35 $\pm$ 0.27	1.27 $\pm$ 0.32	1.35 $\pm$ 0.27	1.27 $\pm$ 0.32
2	2.04 $\pm$ 0.36	1.89 $\pm$ 0.40	2.04 $\pm$ 0.36	1.89 $\pm$ 0.40
4	2.51 $\pm$ 0.50	2.77 $\pm$ 0.97	2.51 $\pm$ 0.50	2.77 $\pm$ 0.97
8	3.05 $\pm$ 0.33	3.17 $\pm$ 0.59	3.05 $\pm$ 0.33	3.17 $\pm$ 0.59
12	2.32 $\pm$ 0.32	2.97 $\pm$ 0.48	2.32 $\pm$ 0.32	2.97 $\pm$ 0.48
16	1.53 $\pm$ 0.31	2.62 $\pm$ 0.46	1.53 $\pm$ 0.31	2.62 $\pm$ 0.46
24	0.38 $\pm$ 0.27	1.70 $\pm$ 0.50	0.38 $\pm$ 0.27	1.70 $\pm$ 0.50
32	0.02 $\pm$ 0.02	0.60 $\pm$ 0.48	0.02 $\pm$ 0.02	0.60 $\pm$ 0.48
48	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
72	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
96	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00

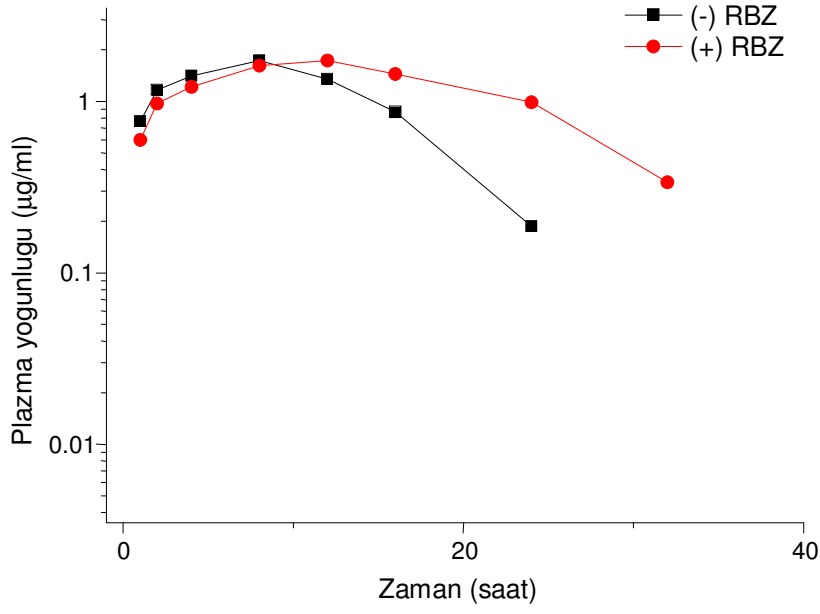
Çizelge 3. 9. RBZ'ün keçilere deri altı yolla 10 ve 15 mg/kg dozlarda uygulanmasını takiben (-) ve (+) enantiomerlerin kinetik parametrelerinin karşılaştırılması

Kinetik parametreler	10 mg/kg		15 mg/kg	
	(-) RBZ	(+) RBZ	(-) RBZ	(+) RBZ
$T_{1/2\lambda z}$ (s)	4.79 $\pm$ 1.57	7.36 $\pm$ 3.51	4.85 $\pm$ 1.93 <sup>&amp;</sup>	7.57 $\pm$ 3.29
$T_{\text{donuk}}$ (s)	7.43 $\pm$ 1.51	10.29 $\pm$ 3.15	8.00 $\pm$ 0.00	8.00 $\pm$ 2.14
$Y_{\text{donuk}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	1.74 $\pm$ 0.45	1.75 $\pm$ 0.46	3.05 $\pm$ 0.33	3.38 $\pm$ 0.84
$T_{\text{son}}$ (s)	25.14 $\pm$ 3.02 <sup>*</sup>	32.00 $\pm$ 0.00	28.00 $\pm$ 4.28 <sup>&amp;</sup>	35.00 $\pm$ 8.49
EAA ( $\mu\text{g.s/ml}$ )	25.41 $\pm$ 4.93 <sup>**</sup>	40.00 $\pm$ 9.03	44.12 $\pm$ 6.84 <sup>&amp;&amp;</sup>	74.73 $\pm$ 16.43
EMAA ( $\mu\text{g.s}^2/\text{ml}$ )	275.45 $\pm$ 66.67	678.00 $\pm$ 230.63	461.04 $\pm$ 110.23	1262.21 $\pm$ 515.71
OKS (s)	10.82 $\pm$ 1.26 <sup>**</sup>	16.74 $\pm$ 3.27	10.34 $\pm$ 1.14 <sup>&amp;&amp;</sup>	16.49 $\pm$ 3.32

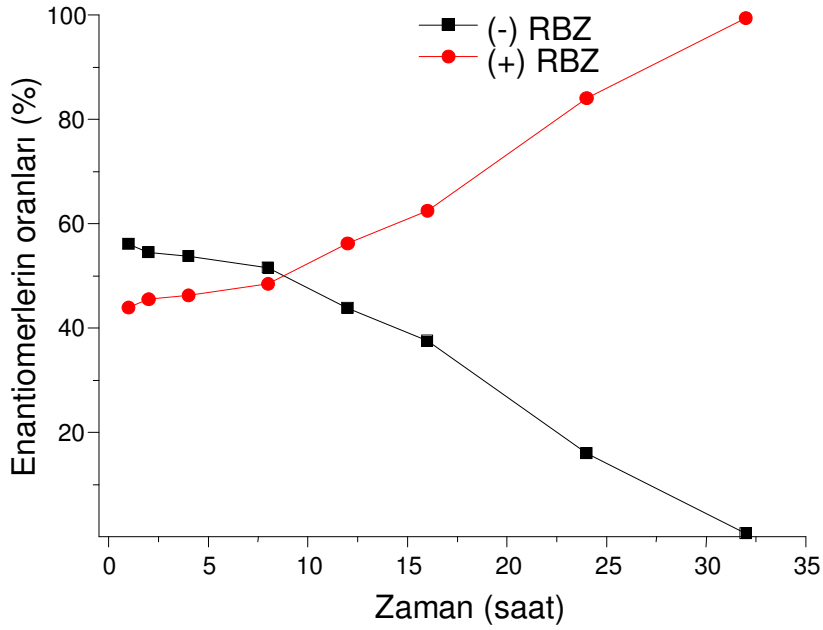
\* Keçilere 10 mg/kg dozda uygulama sonrası (-) RBZ'ün değeri (+) RBZ'dan istatistiksel olarak farklı (\*P<0.05, \*\*P<0.01)

& Keçilere 15 mg/kg dozda uygulama sonrası (-) RBZ'ün değeri (+) RBZ'dan istatistiksel olarak farklı (&P<0.05, &&P<0.01)

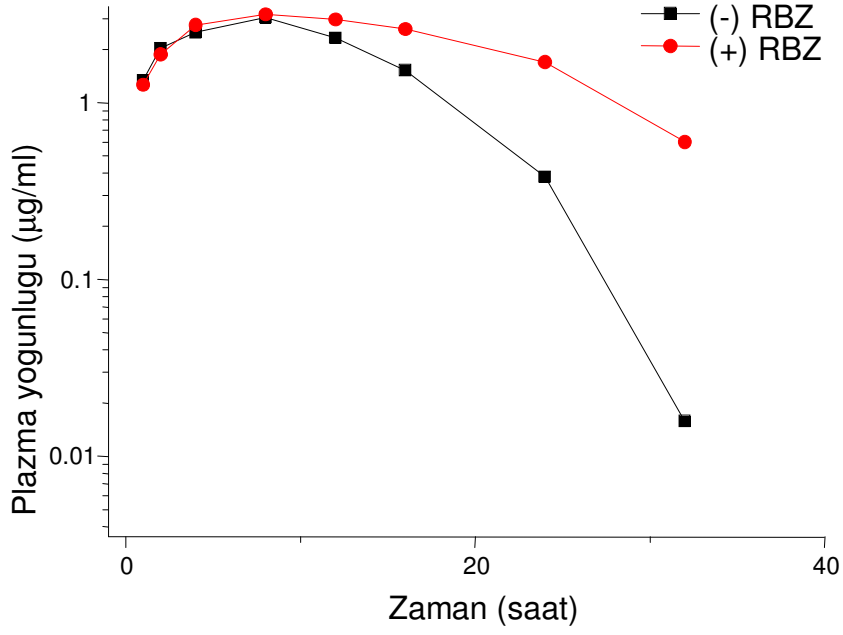




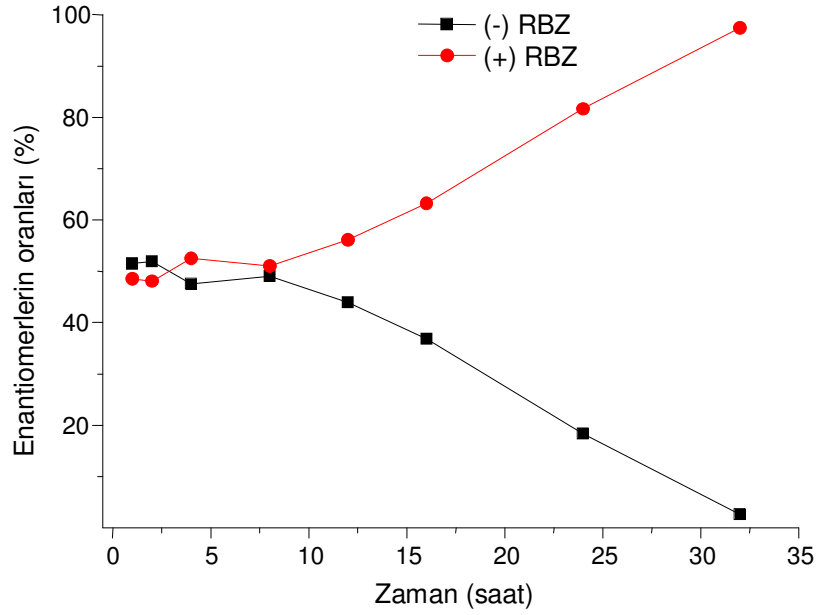
Şekil 3. 24. RBZ'ün keçilere deri altı yolla 10 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri.



Şekil 3. 25. RBZ'ün keçilere deri altı yolla 10 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin % ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri



Şekil 3. 26. RBZ'ün keçilere deri altı yolla 15 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri



Şekil 3. 27. RBZ'ün keçilere deri altı yolla 15 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin % ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri

Çizelge 3. 10. RBZ'ün keçi ve koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) enantiomerlerin ortalama ( $\pm$  SS) plazma yoğunlukları (n=8).

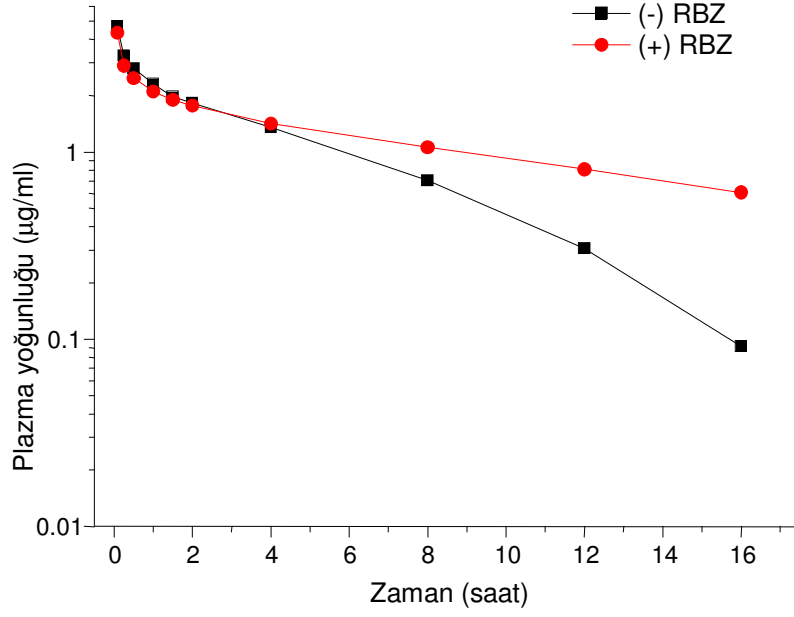
Zaman (saat)	Keçi		Koyun	
	(-) RBZ	(+) RBZ	(-) RBZ	(+) RBZ
0.08	4.710 $\pm$ 0.666	4.329 $\pm$ 0.665	4.902 $\pm$ 0.576	4.134 $\pm$ 0.639
0.25	3.274 $\pm$ 0.527	2.894 $\pm$ 0.468	3.438 $\pm$ 0.294	2.842 $\pm$ 0.309
0.5	2.786 $\pm$ 0.423	2.484 $\pm$ 0.344	2.845 $\pm$ 0.218	2.313 $\pm$ 0.167
1	2.313 $\pm$ 0.416	2.110 $\pm$ 0.334	2.327 $\pm$ 0.267	1.943 $\pm$ 0.289
1.5	1.973 $\pm$ 0.317	1.903 $\pm$ 0.348	2.015 $\pm$ 0.234	1.765 $\pm$ 0.190
2	1.830 $\pm$ 0.269	1.775 $\pm$ 0.357	1.850 $\pm$ 0.197	1.668 $\pm$ 0.237
4	1.356 $\pm$ 0.247	1.421 $\pm$ 0.288	1.290 $\pm$ 0.157	1.415 $\pm$ 0.324
8	0.707 $\pm$ 0.183	1.060 $\pm$ 0.207	0.698 $\pm$ 0.111	1.041 $\pm$ 0.167
12	0.306 $\pm$ 0.133	0.807 $\pm$ 0.221	0.337 $\pm$ 0.099	0.809 $\pm$ 0.171
16	0.092 $\pm$ 0.076	0.608 $\pm$ 0.248	0.147 $\pm$ 0.063	0.604 $\pm$ 0.227
24	0.000 $\pm$ 0.000	0.126 $\pm$ 0.164	0.003 $\pm$ 0.010	0.288 $\pm$ 0.111
32	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.047 $\pm$ 0.050

Çizelge 3. 11. RBZ'ün keçi ve koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) enantiomerlerin kinetik parametrelerinin karşılaştırılması.

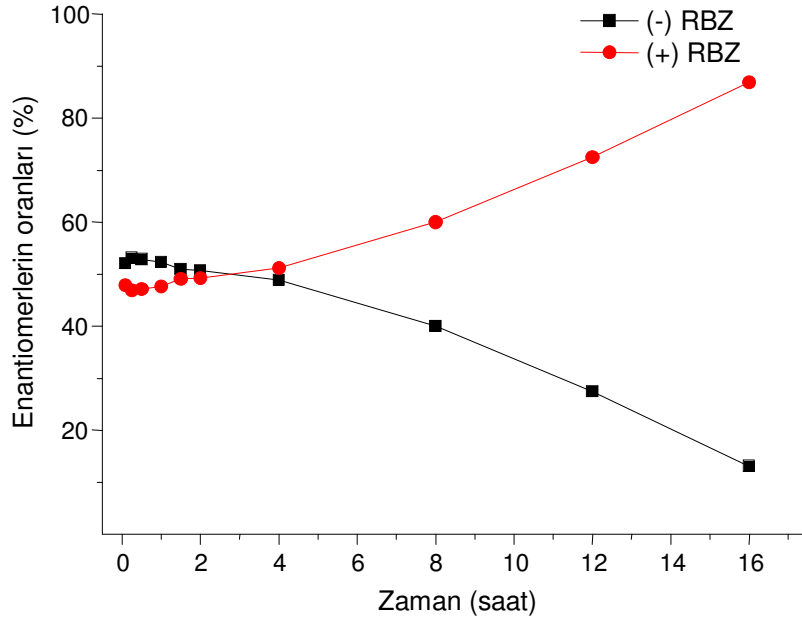
Kinetik parametreler	Keçi		Koyun	
	(-) RBZ	(+) RBZ	(-) RBZ	(+) RBZ
T <sub>1/2λz</sub> (s)	3.66 $\pm$ 0.66**	8.03 $\pm$ 1.67	3.98 $\pm$ 0.64 <sup>&amp;&amp;</sup>	9.36 $\pm$ 2.23
Y <sub>duruk</sub> (μg/ml)	2.32 $\pm$ 0.40	2.11 $\pm$ 0.33	2.33 $\pm$ 0.27	1.95 $\pm$ 0.29
T <sub>son</sub> (s)	15.43 $\pm$ 1.51*	20.57 $\pm$ 4.28	17.00 $\pm$ 2.83 <sup>&amp;&amp;</sup>	30.00 $\pm$ 3.70
EAA (μg.s/ml)	11.73 $\pm$ 2.43*	18.45 $\pm$ 5.62	11.96 $\pm$ 1.50 <sup>&amp;&amp;</sup>	20.53 $\pm$ 3.90
Cl (L/s/kg)	0.42 $\pm$ 0.10**	0.24 $\pm$ 0.06	0.40 $\pm$ 0.06 <sup>&amp;&amp;</sup>	0.24 $\pm$ 0.06
EMAA (μg.s <sup>2</sup> /ml)	51.33 $\pm$ 16.00	135.35 $\pm$ 62.98	55.53 $\pm$ 9.48 <sup>&amp;&amp;</sup>	186.82 $\pm$ 49.46
OKS (s)	4.29 $\pm$ 0.57**	7.07 $\pm$ 1.20	4.63 $\pm$ 0.38 <sup>&amp;&amp;</sup>	8.98 $\pm$ 1.44
Dh <sub>ss</sub> (L/kg)	2.05 $\pm$ 0.24	2.53 $\pm$ 0.41	2.23 $\pm$ 0.27	2.47 $\pm$ 0.30

\* Keçilerde (-) RBZ'ün değeri (+) RBZ'dan istatistiksel olarak farklı (\*P<0.05, \*\*P<0.01)

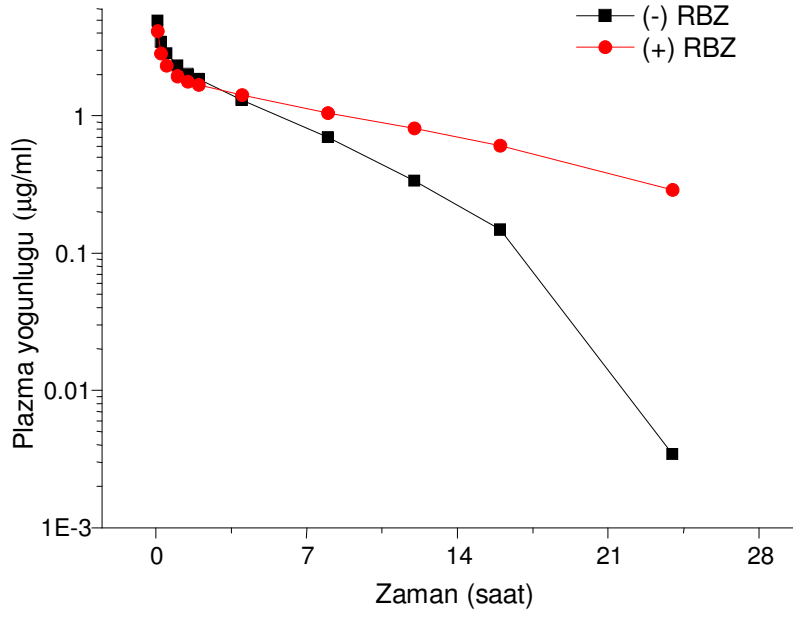
& Koyunlarda (-) RBZ'ün değeri (+) RBZ'dan istatistiksel olarak farklı (<sup>&</sup>P<0.05, <sup>&&</sup>P<0.01)



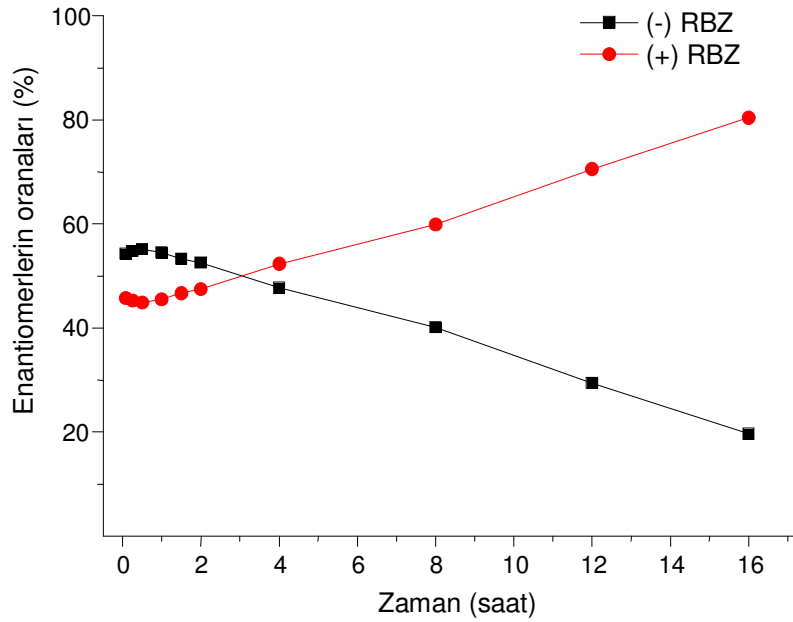
Şekil 3. 28. RBZ'ün keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri



Şekil 3. 29. RBZ'ün keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin % ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri



Şekil 3. 30. RBZ'ün koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri



Şekil 3. 31. RBZ'ün koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinin % ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri

## 4. TARTIŞMA

Antelmintik olarak aktif fonksiyonel grupların plazma konsantrasyon profilleri diğer dokularda olduğu gibi gastrointestinal bölgedeki (mukoza ya da lumende) parazitlerin maruz kaldığı şekilleri de yansıtmaktadır (Prichard ve ark 1978). Farklı antelmintik ilaçlar için klinik etkinlik ve farmakokinetik davranışlar arasındaki yakın ilişki günümüzde daha iyi kanıtlanmaktadır (Lanusse ve Prichard 1993b, Baggot ve McKellar 1994). Bu nedenle kinetik yapının karakterizasyonu ve antelmintik olarak aktif moleküllerin plazmada bulunma durumları ile antelmintik etkinlik tahmin edilebilmektedir. BZD halka sisteminin 2. ve 5. pozisyonları farklı yapıda olup özellikle FBZ, ABZ ve sırasıyla sülfoksit türevleri OFZ ve RBZ gibi sülfür içeren türevleri antelmintik ilaç olarak geliştirilerek ticari olarak kullanıma sokulmuştur. Bu sülfoksit türevler aynı zamanda ana sülfitlerin (FBZ, ABZ) sığır ve koyunlarda bulunan en önemli metabolitleridir (Lanusse ve Prichard 1993b).

Parazit kontrolü için aşılama, doğal dirençli hayvanların seçimi ve biyolojik kontrolü içeren farklı alternatifler test edilmiştir. Halbuki parazitlerin kimyasal tedavisi halen en etkili tedbirlerden birisidir. Parazitler tarafından kazanılan antelmintik direncin mekanizması farmakokinetik ve farmakodinamik aracılı mekanizmalar içinde gruplandırılabilir. Farmakokinetik bağlantılı mekanizmalar içinde geliştirilmiş ilaç aktivasyonu, hızlandırılmış ilaç taşınması ve/veya azaltılmış ilaç geri alımını içermektedir. Sonuçta parazit hücreleri içindeki ilaç birikimi hızlandırılmaktadır. Farmakodinamik bağlantılı mekanizmalar arasında hedef moleküldeki en uygun değişiklikleri içermektedir (örneğin yapısal değişiklikler, sentez seviyesi ve veya fonksiyonel cevaptan sorumlu yolda element akışının aktivasyonu) (Alvarez ve ark 2005).

Koyun ve keçilerde RBZ'ün deri altı yolla uygulanmasıyla elde edilen veriler aynı yol ile ilaç uygulanan sığırlardan farklılık göstermektedir. Formentini ve ark (2001) RBZ'ü herhangi bir parazit içermeyen Holstein ırkı sığırlarda %10'luk dimetilsülfoksit çözeltisi halinde 7.5 mg/kg dozda damar içi, deri altı ve rumen içi yolla uygulamışlar ve doz ayarlaması yapıldığında (5 mg/kg) deri altı yolla uygulama sonrası hesaplanan EAA

20.2±5.78 µg.s/ml olarak belirlenirken bu çalışmada keçilere deri altı yolla 5 mg/kg RBZ uygulama sonrası elde edilen EAA 29.76±6.52 µg.s/ml ve koyunlardan elde edilen değer 38.35±9.81 µg.s/ml'dir (Çizelge 3. 1). Bu yapıların muhtemel iki sebebi olduğunu, ilkinin doku reaksiyonu yüzünden emilimin yavaş olmasını takiben ilk hızlı emilim, diğerinin ise ilacın çökmesi ve enjeksiyon yerindeki şişkinliğe bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. RBZ'ün plazma pik yoğunluğunun sığırlarda ( $Y_{\text{doruk}} 1.26 \pm 0.27 \mu\text{g/ml}$ ), keçi ( $Y_{\text{doruk}} 1.98 \pm 0.37 \mu\text{g/ml}$ ) ve koyunlardan ( $Y_{\text{doruk}} 2.05 \pm 0.37 \mu\text{g/ml}$ ) daha az olması (Çizelge 3. 1), biyoyararlanımın benzer şekilde sığırlarda (F %26.6), keçi (F %82.0) ve koyunlardan (F %97.9) (Çizelge 3. 5) daha az olması emilimin dolayısı ile enjeksiyon yerinde meydana gelen reaksiyonların veya bu reaksiyonların şiddetindeki farklılıktan kaynaklanmış olabilir. Ortalama kalış süresi (OKS) verilerinin sığırlardaki damar içi yolla uygulama sonrası değeri (6.6±2.58 saat), keçi (5.99±0.94 saat) ve koyunlardaki (7.44±1.03) değerler ile karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar bu durumu destekler niteliktedir (Çizelge 3. 5).

Ruminantlardaki benzimidazollerin biyoyararlanımı bu türlerin sindirim fizyolojileri ile yakından ilişkilidir. Rumen hareketleri fizyolojik bir rezervuar olarak arka sindirim sistemi için yavaş ilaç salınımı sağlayarak dolayısıyla ilaç emilimini yavaşlatarak konakta ilacın bulunma süresini uzatmaktadır (Marriner ve Bogan 1980). Rumen içi uygulamadaki biyoyararlanımın diğer uygulama yollarına göre az olması ilacın bir kısmının sindirim sisteminde değişikliğe uğrayarak sistemik dolaşıma daha az oranda geçmesiyle açıklanabilir.

Ağız yolundan verilen anthelmintik bir ilacın karaciğer, akciğer gibi değişik iç organlara yerleşen veya buralarda değişik gelişme safhalarını tamamlayan parazitlere karşı etkili olabilmesi için, verilmesini takiben sindirim kanalından emilerek kendisinin ve/veya etkili metabolitlerinin kandaki düzeylerinin parazitlerin duyarlı oldukları yoğunluğa ulaşmaları ve bu yoğunluğu mümkün olduğunca uzun süre muhafaza etmeleri gerekmektedir.

Formentini ve ark (2005) koyunlara damar içi, deri altı ve rumen içi yollarla RBZ'ü dimetilsülfoksit içinde %10'luk solüsyon halinde 5 mg/kg dozunda uygulamışlar, damar içi, rumen içi ve deri altı yolla yapılan RBZ uygulaması sonrasında elde edilen EAA'ları sırasıyla 29.6±0.64 µg.s/ml, 7.9±1.74 µg.s/ml, 28.4±3.16 µg.s/ml olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada koyunlardan damar içi ve deri altı yolla aynı dozlarda uygulama sonrası elde edilen EAA değerleri sırasıyla 40.48±4.47 µg.s/ml, 38.35±9.81 µg.s/ml'dir (Çizelge 3. 5 ve

3.1). Bunun dışında RBZ'ün sistemik biyoyararlanımını rumen içi uygulamayı kıyasla (%27) deri altı yolla uygulama sonrasında (%96) daha yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada RBZ'ün koyun ve keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben biyoyararlanımı sırasıyla %97.9 ve %82 olarak bulundu (Çizelge 3. 5). Her iki çalışmada ortaya çıkan bu farklılıklara rağmen deri altı uygulama sonrası doruk plazma yoğunluğunu ( $Y_{\text{dorum}}$ ) Formentini ve ark (2005)  $2.09 \pm 0.24$   $\mu\text{g/ml}$  olarak tespit ederken bu çalışmada elde edilen veriler ( $Y_{\text{dorum}} 2.05 \pm 0.37$   $\mu\text{g/ml}$ ) de bu sonuçları destekler nitelikte bulunmuştur (Çizelge 3. 1).

RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin kinetik parametreleri karşılaştırıldığında koyun ve keçilerde istatistiksel olarak önemli farklılıklar gözlemlendi. RBZ için yarılanma ömrü koyunlarda ( $T_{1/2}$ :  $4.99 \pm 1.12$  saat) keçilere göre ( $T_{1/2}$ :  $2.44 \pm 0.37$  saat) istatistiksel olarak daha uzun ( $P < 0.01$ ) olup ABZSO<sub>2</sub> metaboliti için de aynı durum (koyun  $T_{1/2}$ :  $4.57 \pm 2.36$ , keçi  $T_{1/2}$ :  $1.92 \pm 0.37$ ) söz konusudur. Her iki hayvan türünün doruk plazma yoğunluklarında önemli bir fark olmamasına rağmen, ilacın plazmada en son tespit edildiği zaman ( $T_{\text{son}}$ ) da istatistiksel olarak (RBZ koyun  $38.00 \pm 8.28$  saat, keçi  $28.57 \pm 4.28$  saat, ABZSO<sub>2</sub> koyun  $42.00 \pm 8.28$  saat, keçi  $30.86 \pm 3.02$  saat) önemli farklılık gözlemlendi. RBZ'ün eğri altı alanındaki (EAA koyun  $38.35 \pm 9.81$   $\mu\text{g.s/ml}$ , keçi  $29.76 \pm 6.52$   $\mu\text{g.s/ml}$ ) ve ortalama kalış sürelerindeki (OKS koyun  $13.00 \pm 1.54$  saat, keçi  $10.34 \pm 1.85$  saat) istatistiksel anlamlılıklar koyun ve keçilerde ilacın benzer doruk yoğunluğuna ulaştığını fakat keçilerde ilacın vücuttan daha hızlı atılmasından kaynaklandığını göstermektedir (Çizelge 3. 1). İlacın keçilerde daha hızlı vücuttan atılmasının muhtemel sebebi keçilerdeki metabolizma hızının ve eliminasyonunun koyunlara göre daha hızlı olmasına bağlı olabilir. Bu durum, keçilerde RBZ uygulamasının koyunlar ile karşılaştırıldığında daha sık aralıklarla tekrarlanması gerektiğini göstermektedir.

Artırılmış dozlarda RBZ'ün keçilere deri altı yolla uygulaması sonrasında plazma yoğunluklarının ve farmakokinetik parametrelerin istatistiksel olarak birbirlerinden farklı ve doza bağlı olarak artış gösterdiği belirlendi. 5, 10 ve 15 mg/kg dozlarda uygulama sonrasında  $Y_{\text{dorum}}$  değerleri sırasıyla  $1.98 \pm 0.37$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $3.40 \pm 0.84$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $6.30 \pm 0.81$   $\mu\text{g/ml}$ ;  $T_{1/2}$  değerleri sırasıyla  $2.44 \pm 0.37$  saat,  $4.62 \pm 1.51$  saat,  $5.79 \pm 1.57$  saat, EAA değerleri sırasıyla  $29.76 \pm 6.52$   $\mu\text{g.s/ml}$ ,  $62.19 \pm 13.61$   $\mu\text{g.s/ml}$  ve  $112.66 \pm 17.16$   $\mu\text{g.s/ml}$  ve OKS değerlerinin de sırasıyla  $10.34 \pm 1.85$  saat,  $12.88 \pm 1.19$  saat,  $12.50 \pm 1.70$  saat olduğu tespit edildi (Çizelge 3. 2). Benzer farklılıklar ve doz bağımlılığı RBZ'ün birincil metaboliti olan



ABZSO<sub>2</sub> içinde belirlendi. Elde edilen veriler ışığında keçilere artırılmış 5, 10 ve 15 mg/kg dozlarda RBZ uygulanması sonucunda plazma yoğunluklarının doza bağlı olarak artış gösterdiği belirlenmiş olup, özellikle daha yüksek dozlarda uygulanmasının tavsiye edildiği paraziter enfeksiyonlarda daha yüksek plazma yoğunluğu ve kalış süresi, dolayısı ile daha yüksek etkinlik sağlayabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu dozlarda uygulama yapılırken dozun ikiye bölünerek deri altı farklı iki bölgeye tatbik edilmesi uygulama yerinde oluşabilecek istenmeyen reaksiyonların azaltılabilmesi bakımından faydalı olacaktır.

Formentini (2005) yapmış olduğu bir çalışmada sığırlara 7.5 mg/kg, koyunlara ise 5 mg/kg dozunda RBZ'ü damar içi yolla uygulamışlar ve elde ettikleri farmakokinetik parametreleri karşılaştırmışlardır. Buna göre sığırlarda ayarlanmış dozlarda (5 mg/kg) elde edilen EAA sığır ve koyunlarda sırasıyla 41.26±8.8 µg.s/ml, 29.6±0.64 µg.s/ml iken bu çalışmada koyun ve keçilerde sırasıyla 40.48±4.47 µg.s/ml, 34.10±5.31 µg.s/ml olarak tespit edildi (Çizelge 3. 5). Yine Formentini ve ark (2005) yaptığı farklı bir çalışmada sığırlara damar içi yolla 7.5 mg/kg dozda RBZ uygulamış ve EAA'nı ayarlanmış dozda (5 mg/kg) 45.4±13.63 µg.s/ml bularak bu çalışmaları desteklemiştir. Klirens değerleri dikkate alındığında Formentini (2005) sığır ve koyunlarda sırasıyla 0.83±0.16 L/s/kg, 0.16±0.04 L/s/kg olarak tespit ederken, bu çalışmada keçi ve koyunlarda sırasıyla 0.15±0.03L/s/kg, 0.11±0.02 L/s/kg değerleri elde edilmiştir (Çizelge 3. 5). Bu çalışmada koyunlardaki birim zamanda ilaçtan temizlenen plazma hacmi değeri Formentini (2005)'in elde ettiği verileri destekler niteliktedir. Ancak her iki çalışmada koyunlara ait EAA'daki farklılıkların sebebi ise ilacın uygulama yerinden emilim oranının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada RBZ'ün enjeksiyonluk formu kullanılırken diğer iki çalışmada %10'luk dimetilsülfoksit çözeltisi halinde kullanılmıştır. Ayrıca Formentini (2005) türler arasındaki EAA'ların farklı olmasını klirenslerdeki farklılıktan kaynaklandığını belirtmektedir.

Damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin keçi ve koyunlardaki kinetik parametreleri arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi. Her iki hayvan türünde RBZ'ün dağılım hacminde (Dh<sub>ss</sub>) önemli bir farklılık bulunmamasına karşın; keçilerde T<sub>1/2λz</sub> (5.56±0.90 saat), OKS (5.99±0.94 saat), klirens (Cl 0.15±0.03) ve EAA (34.10±5.31 µg.s/ml) değerlerinin koyunlarınkinden istatistiksel olarak sırasıyla daha kısa, daha küçük ve daha hızlı bulunmuştur. Ayrıca aynı dozda deri altı

uygulanan RBZ'ün keçilerdeki biyoyararlanımı (%82.0) da koyunlardaki değerden (%97.9) daha küçük tespit edilirken artırılmış 10 ve 15 mg/kg dozlarında uygulanan RBZ'ün biyoyararlanımları ise sırasıyla %91.18 ve %110.01 olarak hesaplandı (Çizelge 3. 5). Formentini (2005) RBZ'ün total plazma konsantrasyonunu (serbest ve plazma proteinlerine bağlı olmayan) ölçmüşlerdir. BZD yapıların büyük çoğunluğu plazma proteinlerine %50'den daha az oranda bağlandığını belirtmişlerdir (Lanusse ve Prichard 1993a). Hennessy ve ark (1989) yaptıkları çalışmada koyunlarda ABZ'ün intraruminal uygulanmasını takiben, uygulama sonrası 12. saatte ABZ metabolitlerinin plazma proteinlerine bağlanma derecesinin ABZSO (RBZ)'ün maksimum plazma konsantrasyonu zamanında %40-50'den daha yüksek bulunmuşlardır. Bununla birlikte plazma proteinlerindeki ABZ metabolitlerinin bağlanması zayıftır ve organik solvent olmaksızın plazmadan tamamıyla elde edilebilmektedir (Hennessy ve ark 1989).

BZD antelmintikler yaygın olarak konakta metabolize edilirler. Metabolik yol ve son farmakokinetik davranışlar hedef parazitteki farmakolojik olarak aktif ilaç/metabolitlerin yüksek ve taşınmış konsantrasyonlarının elde edilmesiyle ilgilidir (Lanusse ve Prichard 1993b). RBZ (ABZSO) ve sülfon metabolitleri geri alınan ana metabolitlerken sığırlara ABZ'ün oral/intraruminal uygulamasından sonra ana moleküller plazmada bulunamamıştır (Prichard ve ark 1985, Sanchez ve ark 1996). Ana molekül ABZ'ün plazmadaki yokluğu karaciğerdeki ilk geçiş etkisi ile nitelendirilmiştir. ABZ sülfoksidasyonunun ilk basamağı olan sitokrom p450 ve FMO sisteminin göreceli yardımı koyunlarda (Galtier ve ark 1986), domuzlarda (Souhaili-El-Amri ve ark 1987), sığırlarda (Lanusse ve ark 1993b) ve ratlarda (Moroni ve ark 1995) gösterilmiştir. Bu çalışmada RBZ'ün damar içi ve deri altı yolla uygulamasından sonra ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin ortalama kinetik parametreleri belirlenerek koyun ve keçilerde ana ilaç RBZ ile benzer oranlarda plazmada ilaç metabolitinin de var olduğu ve plazmada benzer oranlarda artış ve azalmalar gösterdiği tespit edildi.

ABZSO, ABZ'ün sülfoksit türevi olup koyunlara ve sığırlara ABZ uygulanmasından sonra kanda belirlenen en önemli aktif metabolittir. ABZ'ün oral ya da rumen içi uygulanmasından sonra ABZ plazmada tespit edilemeyerek ABZSO ve ABZSO<sub>2</sub> türevlerine dönüştürülür. Suda çözünürlüğünün düşük olması BZD metilkarbamat antelmintiklerin formülasyonlarında önemli bir sınırlama getirerek ruminantlarda sadece oral tablet ve rumen içi uygulamalarda süspansiyon olarak

kullanılmasına olanak sağlar (McKellar ve Scott 1990). Gastrointestinal bölgeden zayıf ve düzensiz emilim, BZD yapıların etkinliğini ve sistemik biyoyararlanımını azaltmaktadır. Bu problemi gidermek için ABZSO'in enjeksiyonluk formu geliştirilerek diğer BZD metilkarbamatlara göre suda daha iyi çözünmesi sağlanmıştır (Lanusse ve ark 1993b).

RBZ ya da ABZSO sığır ve koyunlarda ABZ ya da ön ilacı olan netobiminin uygulanmasından sonra doku/sıvı (Lanusse ve ark 1993, Alvarez ve ark 1999) ve kan dolaşımında (Prichard ve ark 1985) nicel olarak geri kazanılan en önemli aktif metabolittir. ABZ'ün sülfoksit türevi olan RBZ, koyunlar (Campbell 1990) ve sığırlarda (Sanchez ve ark 1997) ABZ tedavisinden sonra kanda elde edilen en önemli antelmintik aktif metabolittir.

Farklı hayvan türlerindeki farklı antelmintik ilaçlar için klinik etkinlik ve farmakokinetik davranışlar arasındaki yakın ilişki günümüzde iyi belgelenmektedir (Lanusse ve Prichard 1993b, Baggot ve McKellar 1994). Antelmintik yapıların plazma konsantrasyon profilleri diğer dokularda olduğu gibi sindirim sistemindeki kurtların ilaca maruz kalma şeklini göstermektedir (Lanusse ve ark 1993a, Alvarez ve ark 1999). BZD antelmintikler plazma ve gastrointestinal bölge arasındaki pH değişim aracılı dağılım şekli dönüşümlü olarak takas edilmektedir (Lanusse ve ark 1993a). RBZ zayıf bazdır ( $pK_a 7.8$ ). Plazma pH'sında sindirim sistemini içeren farklı dokulara plazmadan pasif difüzyonu kolaylaştırılan lipofilik noniyonik formdaki molekülün oranı daha yüksektir. Abomasumdaki iyonik tuzakla geniş kapsamlı plazma abomasum (mide) değiş tokuş işlemi RBZ'ün sığırlara uygulanmasından sonra görülmüştür (Lanusse ve ark 1998). Daha önceki buluşların temelinde kabul edilen RBZ enantiomerlerinin rasemik yapılardan sonra plazmadan farklı dokulara hızlıca yayılabildiği yönündedir. Damar içi tedaviden sonra elde edilen kinetik parametreler (+) RBZ ile birlikte iki RBZ enantiomerinin eliminasyonunda önemli farklılıklar olduğunu, hayvan vücudunda daha uzun zaman enantiomer kaldığını göstermiştir. Eğriler her iki RBZ enantiomeri için ilk hızlı dağılım fazı daha hızlı eliminasyon fazını takip ettiğini göstermektedir. Benzer sonuçlar Galtier ve ark (1991)'nin ABZ'ü koyunlara damar içi yolla vermesiyle de görülmüştür. Dağılım miktarı incelendiğinde (0.6 L/kg her iki enantiomer için) her iki RBZ enantiomerinin dokulara iyi bir şekilde dağıldığını göstermektedir. (-) RBZ'ün daha hızlı oluşması (+) RBZ antipodu ile karşılaştırıldığında (-) RBZ'ün daha hızlı plazma klirensinin (metabolizma ve atılım) olmasıyla alakalı olduğu belirtilmektedir. Elde edilen eliminasyon parametreleri daha hızlı

eliminasyon yarı ömrü, daha kısa OKS ve daha yüksek vücut klirensi (+) RBZ enantiomerik formlarıyla karşılaştırıldığında (-) RBZ enantiomerlerinde elde edilmiştir. Bu çalışmada keçi ve koyunlara damar içi ve deri altı yollarla 5 mg/kg dozda RBZ uygulanmış, ayrıca keçilere arttırılmış dozlarda (10 ve 15 mg/kg) RBZ uygulamasının ardından (-) ve (+) enantiomerlerin kinetik parametreleri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler ışığı altında (-) ve (+) enantiomerler açısından türler arasında önemli bir fark olmadığı ve doz arttırımının(-) ve (+) enantiomerlerin EAA'da doza bağlı artış şekillendirdiği gözlenmiştir (Çizelge 3. 7 ve 3. 9).

Birkaç araştırma ABZSO ve OFZ enantiomerlerinin farmakokinetik davranışlarında tür farklılıklarını göstermiştir. Koyunlara FBZ ya da ABZ uygulanmasından sonra (+) antipodlar OFZ ve ABZSO'nun toplam plazma EAA anılan sıraya göre %74 ve %86 bulunmuştur (Delatour ve ark 1990b, Sanchez Bruni ve ark 2005b). Delatour ve ark (1991a)'nın belirttiğine göre köpeklerdeki (+) ABZSO EAA değerlendirmesi toplam ABZSO'nun %70'i kadardır. Benzer şekilde (+) OFZ, FBZ'le tedavi edilen köpeklerde ve koyunların plazmasında predominant enantiomer olarak bulunmuştur (Delatour ve ark 1990b, Sanchez Bruni ve ark 2005b, Gokbulut ve ark 2007c). (+) ABZSO'in üstünlüğü rasemik ABZSO'in sığır ve koyunlara intravenöz (Cristofol ve ark 2000, Goudah 2003) ve oral (Capece ve ark 2000) uygulamasını takiben görülmektedir. FBZ ile tedavi edilen atların plazmalarındaki OFZ enantiomerik oranlarının uzun süreli yayılmaları tedavi sonrası 12. saate kadar (-) OFZ'nin üstün olduğunu göstermektedir. Sonra (+) OFZ bu türün kanında ana enantiomerik form olarak geri alınmaktadır (Sanchez Bruni ve ark 2005a).

Bu çalışmaların ışığında ABZSO'in plazma enantiomerik davranışları erkekleri de içeren çalışmalarda pek çok türün plazmasında (+) ABZSO'in üstün olduğunu göstermiş (Delatour ve ark 1991a, Marques ve ark 1999, Capece ve ark 2000, Cristofol ve ark 2000, Goudah 2003), (-) antipodunun fare (Garcia ve ark 1999, Garcia ve ark 2003) ve ratların (Delatour ve ark 1990a, 1991a, Capece ve ark 2003) plazmasında daha yüksek oranlarda geri alınmıştır.

BZD antelmintikler tubulin mikrotübül dinamik dengesinin bozulmasını sağlayan parazit tubulinlerine seçici bağlanarak antiparazit etkisini göstermektedir (Lacey 1990). Her iki RBZ antipodun farmakodinamik aktivitesi hakkındaki, bilgiler günümüzde çok açık değildir. Alvarez ve ark (1999b) yaptıkları bir çalışmada (+) RBZ enantiyomerinin

enfekte koyunlara ABZ uygulamasından sonra *Fasciolahepatica*'da dönüştürülen en aktif metabolit olduğunu belirtmişlerdir. (-) RBZ, inaktif sülfon metabolitlerine hızlı bir şekilde dönüştürüldüğü ve/veya ortadan kaldırıldığı için (+) RBZ enantiomerinin antiparaziter etkiye büyük katkısı beklenen bir durumdur. Bu da antelmintik aktivitenin parazit tarafından (+) antipodun alınmasına yüksek oranda bağlı olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada elde edilen veriler önceki çalışmalarını destekler niteliktedir.

Benzimidazoller ile yapılan farmakokinetik araştırmalarda geniş bireysel varyasyonlar gözlemlenmiştir. Bu farklılıkların sebebi tam olarak belirlenememekle birlikte; karaciğerdeki patolojik değişiklikler, hayvanın boyutu, cinsi, beslenmesi ve parazit yükü gibi çeşitli faktörler ilaç emilimi ve metabolizmasını etkilemektedir. Antelmintiklerin farmakokinetiklerinde parazitizmin etkileri bazı ruminant türlerinde araştırılmıştır. *O. circumcinctave*, *Trichostrongylus colubriformis* ile enfekte edilmiş ruminantlarda benzimidazollerin biyoyararlanımında önemli derecede azalma olduğu tespit edilmiştir (Marriner ve Bogan 1985, Debackere ve ark 1993). *Ascaris lumbricoides* ve *Moniezia expansa* gibi helmint parazitler detoksifikasyon yolunda sitokrom p450 eksikliği görülmektedir. Bu parazit türlerinde oksidasyonlar sadece FMO yoluyla tamamlanmaktadır (Precious ve Barret 1989). *A. suum* ve *M. expansa*'da oksitadif metabolizma kofaktör olarak NADH ya da NADPH'a ihtiyaç gösterir (Douch ve Buchanan 1979). *F. hepatica*'nın ABZ içindeki ABZSO ve ABZSO<sub>2</sub>'i diğer nematod ve sestod parazitlerinden önemli derecede daha yüksek okside etme kabiliyetine sahip olduğu belirtilmiştir (Solana ve ark 2001). Bu çalışmada kullanılan koyun ve keçilerde herhangi bir parazit yükü olmadığı için elde edilen veriler (-) ve (+) enantiomerlerin kandaki miktarların daha net ortaya koymaktadır.

FBZ, ABZ ve bunların sülfoksit metabolitleri sülfür atomlarında kiral merkez içerirler ve ruminant türlerindeki biyotransformasyonu enantiyoselektiflik içermektedir (Delatour ve ark 1990a, 1990b, 1991a, 1991b). Akraba sülfid ABZ'ün uygulanmasını takiben üretilen enantiomerlerin plazma konsantrasyonları hiçbir zaman rasemik değildir; sıfırıncı zamanda +/- oranı 75/25 dir ve 36. saatte (+) enantiomer miktarı 96/4 değerine ulaşmaktadır (Delatour ve ark 1990a). Delatour ve ark (1990b) yaptıkları bir çalışmada koyunlara önkiral FBZ ve ABZ'ü oral olarak uygulamışlar FBZSO-1 ve FBZSO-2 enantiomerlerinin FBZ tedavisinden sonraki oranını %26 ve %74, ABZ tedavisinden sonra (-) ve (+) ABZSO enantiomerleri anılan sıraya göre %14 ve %74 olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozda RBZ'ün uygulanmasını takiben (-)

RBZ'ün yarılanma ömrünün, plazmada belirlenebilen en son zamanın ve ortalama kalış süresinin ( $T_{1/2\lambda z}$ :  $3.98 \pm 0.64$  saat,  $T_{son}$ :  $17.00 \pm 2.83$  saat, OKS:  $4.63 \pm 0.38$  saat) (+) RBZ'e ( $T_{1/2\lambda z}$ :  $9.36 \pm 2.23$  saat,  $T_{son}$ :  $30.00 \pm 3.70$  saat, OKS:  $8.98 \pm 1.44$  saat) göre daha kısa olması, eğri altı alanın daha küçük [(-) RBZ EAA  $11.96 \pm 1.50$   $\mu\text{g.s/ml}$ , (+) RBZ EAA  $20.53 \pm 3.90$   $\mu\text{g.s/ml}$ ] ve klirensin daha hızlı olması [(-) RBZ  $Cl$   $0.40 \pm 0.06$  L.s/kg, (+) RBZ  $Cl$   $0.24 \pm 0.06$  L.s/kg] (-) RBZ'ün daha hızlı sülfon metabolitine dönüştürüldüğünü ya da elemine edildiğini göstermektedir (Çizelge 3. 11). Benzer sonuçlar keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozda RBZ uygulanmasını takiben de gözlenmiştir.

ABZ ile oral olarak tedavi edilen düvelerin plazmalarındaki (+) RBZ/(-) RBZ eğri altı alanlarının oranı 80/20'dir (Delatour ve ark 1991b). Bu farklılıklar ABZ enantioselektif sülfoksidasyonuna, FMO ve sitokrom p450'nin göreceli yardımına bağlanmaktadır (Light ve ark 1982). Çünkü FMO sistemi ağırlıklı olarak (+) RBZ üretirken sitokrom P450 izoenzimi esas olarak (-) RBZ üretimini sağlamaktadır. ABZ sülfoksidasyonu hızlı ve dönüşümlü bir süreç olarak görülmektedir (Gyurik ve ark 1981). Antelmintik olarak aktif sülfoksit türevlerinin bir kısmı inaktif sülfon metabolit formları olan ikinci, daha yavaş ve dönüşümsüz oksidatif basamaklara uğramaktadır. RBZ sülfonasyonunun ratlarda sitokrom P450'ye bağlı bir reaksiyon olduğu belirtilmiştir (Souhaili-El-Amri ve ark 1988). Ayrıca (-) RBZ inaktif sülfon metabolitlerinin sitokrom P450 bağımlı üretimi için bir substrat olduğu düşünülmektedir (Benoit ve ark 1992). (-) RBZ'ün daha hızlı atılımı rasemik RBZ'ün damar içi uygulanmasından sonra gözlemlenmiş ve takip eden her iki damar içi ve deri altı uygulamada (+) RBZ'ün (-) RBZ'e oranını zamanla arttırmıştır. (+) antipotla karşılaştırıldığında plazmadan daha hızlı tükenen (-) RBZ sülfon metabolitlerinin üretiminde substrat enantioselektiflik tespit edilebilmektedir. Bu çalışmada RBZ'ün koyun ve keçilerde deri altı yolla uygulanması, keçilerde deri altı yolla artırılmış dozlarda uygulanması ve her iki hayvan türünde de damar içi yolla uygulamayı takiben (-) ve (+) enantiomerler hayvan türü ve uygulama yolundan bağımsız olarak benzer plazma dağılımları sergiledi. Plazmada her iki enantiomerde hiç bir zaman rasemik olarak belirlenmezken rasemik RBZ uygulama sonrası ilk 2-10 saat aralığında plazmada (-) enantiomer oranı daha yüksek iken (% 55:45) bu saatlerden sonra giderek (+) enantiomerin oranı artmakta ve son belirlenen yoğunluklarda neredeyse (+) enantiomer tamamen baskın (% 5:95) duruma gelmektedir (Çizelge 3. 6 ve 3. 8). Dolayısıyla elde edilen veriler önceki çalışmaları destekler niteliktedir.

Sülfoksit benzimidazollerin kiral davranışlarının karakterizasyonu farmakolojik ve klinik kullanımlarında önemli etkilere sahip olabilmektedir. Etki oranı ya da sülfoksit benzimidazollerin her bir enantiomeri için memeli ve parazit tubulinlerine bağlanma ilgisi arasındaki farklılık henüz anlaşılammıştır.

ABZ'ün ağız yolu ile uygulanmasını takiben plazmada ABZSO'in iki enantiomeri tespit edilmiştir (Delatour ve ark 1991a). Bazı türlerde ABZSO enantiomerlerinin plazma konsantrasyon profilleri tanımlanmasına rağmen parazitlerin lokalize olduğu farklı dokularda bu moleküllerin nisbi dağılımlarıyla ilgili çok az bilgi vardır (Cristofol ve ark 2001). Cristofol ve ark (2001) yaptıkları çalışmada ABZSO enantiomerlerinin en büyük miktarlarını ilaç uygulamasından sonraki 4. saatte tüm doku ve sıvılarda tespit etmişlerdir. Kanda gözleendiği kadarıyla (+) ABZSO tüm tedavi sonrası örnekleme zamanlarında abomazum mukozası, sıvı yapılar ve safrada en yüksek konsantrasyonların enantiomerik formlarını belirlemişlerdir. (+) antipot sığırlarda RBZ'ün uygulanmasından 12 saat sonra akciğer dokusu, üst intestinal mukoza ve sıvılarda aynı zamanda predominant analit olarak yeniden elde edilmiştir (Cristofol ve ark 2001). Her iki enantiomerin konsantrasyon profilleri arasında göze çarpan hiçbir farklılık olmadan karaciğer dokusunda gözlemlenmiş aynı zamanda ince bağırsakların üst mukozası ile birlikte (-) enantiomer en son örnekleme noktasında üstünlük göstermiştir. (+) ABZSO enantiomerinin artan kullanımı kanda açık olarak gözlemlenmiş ve parazit lokasyonunun pek çoğunda dokular değerlendirilmiştir. ABZ'ün yüksek miktarları damar içi RBZ uygulamasından sonraki 4. saatte en yüksek miktarlarda hedef dokularda Cristofol ve ark (2001) tarafından ölçülmüştür. Bu çalışmada RBZ'ün deri altı yolla keçi ve koyunlara 5 mg/kg ve keçilere arttırılmış dozlarda (10 ve 15 mg/kg) uygulamasını takiben (+) ve (-) enantiomer miktarı en fazla 8. saatte tespit edildi. Uygulama sonrası 48. saatten itibaren enantiomer kalıntısına rastlanamadı. Damar içi uygulama gruplarında ise (koyun ve keçi 5 mg/kg) 32. saatten itibaren hiçbir enantiomere rastlanmadı. Keçi ve koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg RBZ uygulamasını takiben keçilerde (-) ve (+) enantiomerlerin sadece EAA ((-) RBZ 12.48±4.14, (+) RBZ 21.99±6.96 µg.s/ml) ve T<sub>son</sub>((-) RBZ 17.60±3.58, (+) RBZ 24.00±0.00 saat) değerleri istatistiksel olarak (p<0.05) anlamlı bulunurken, koyunlarda EAA ((-) RBZ 15.27±2.67, (+) RBZ 28.22±10.36 µg.s/ml) (p<0.01) ve OKS ((-) RBZ 12.20±1.94, (+) RBZ 19.45±7.91 saat) değerleri istatistiksel olarak (p<0.05) anlamlı bulundu (Çizelge 3. 7). Bu çalışmada tür farklılığı olmaksızın (-) enantiomerin (+) enantiomere göre plazmada daha hızlı elimine edildiği sonucu çıkartılabilir.

Ayrıntılı kinetik davranışlar Lanusse ve ark (1998) tarafından sığırlara RBZ'ün deri altı uygulanmasıyla da elde edilmiştir. Deri altı uygulamadan sonra (-) RBZ %31.4, (+) RBZ %48.8 arasında tespit edilmiştir. Damar içi doz bilgilerinde olduğu gibi deri altı tedaviden sonraki her iki enantiomerin plazma profilleri farklıdır. Buna rağmen her iki enantiomer için eliminasyon yarı ömrü deri altı tedavinin ardından önemli derecede farklılıklar içermemektedir. Bu eliminasyon parametrelerindeki farklılıkların muhtemel sebebi enantiomerler arasında eliminasyonu maskeleyebilen yavaş absorpsiyonla alakalı olabilir. Diğer yandan  $Y_{\text{doruk}}$ ,  $T_{\text{doruk}}$ , EAA ve OKS değerleri enantiomerler arasındaki farklılıkları göstermektedir. (-) RBZ antipodu ile karşılaştırıldığında (+) RBZ için değerler daha yüksektir. Bu çalışmada (-) ve (+) enantiomerlerin kinetik parametreleri incelendiğinde koyun ve keçi türleri arasında önemli bir fark olmadığı, dolayısıyla enantiomerlerin kandaki dağılımlarında tür farklılığının önemli bir etkisinin olmadığı söylenebilir.

Cristofol ve ark (2000) yaptıkları bir çalışmada (+) ve (-) RBZ enantiomerleri ve sülfon metabolitlerini RBZ'ün rasemik solüsyonunun damar içi ve deri altı uygulanmasından sonra plazmada tanımlanmışlardır. Total RBZ için ortalama plazma konsantrasyon profilleri sığırlara RBZ'ün damar içi yolla 7.5 mg/kg dozda uygulamasından sonra (-) RBZ ve (+) RBZ'ün kinetik parametreleri değerlendirildiğinde (-) RBZ için EAA ( $\mu\text{g.s/ml}$ )  $25.60 \pm 4.73$  iken (+) RBZ için EAA ( $\mu\text{g.s/ml}$ )  $49.98 \pm 11.45$  olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada koyun ve keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozda RBZ uygulanmasından sonra koyunlarda (-) RBZ için EAA ( $\mu\text{g.s/ml}$ )  $11.96 \pm 1.50$ , (+) RBZ için EAA ( $\mu\text{g.s/ml}$ )  $20.53 \pm 3.90$  iken, keçilerde (-) RBZ için EAA ( $\mu\text{g.s/ml}$ )  $11.73 \pm 2.43$ , (+) RBZ için EAA ( $\mu\text{g.s/ml}$ ) ise  $18.45 \pm 5.62$  olarak belirlenmiştir (Çizelge 3. 11). (-) ve (+) RBZ enantiomerlerinde koyun ve keçi türleri arasında EAA'lar bakımından önemli bir fark olmamasına rağmen sığırlardan elde edilen EAA'nın fazla olması, enantiomerlerin kandaki miktarları açısından tür farklılığının önemli olmadığı, fakat doz miktarının oldukça etkili olduğunu göstermektedir.

Cristofol ve ark (2000) RBZ'ün rasemik formülasyonunu deri altı yolla sığırlara 7.5 mg/kg dozda uygulamışlar ve (-) RBZ ve (+) RBZ için EAA'larını sırasıyla  $7.87 \pm 1.94 \mu\text{g.s/ml}$  ve  $20.00 \pm 2.39 \mu\text{g.s/ml}$  olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada keçilere deri altı yolla 3 farklı dozlarda (5 mg/kg, 10 mg/kg ve 15 mg/kg) uygulanmış, (-) RBZ için EAA ( $\mu\text{g.s/ml}$ ) sırasıyla ( $12.48 \pm 4.14$ ,  $25.41 \pm 4.93$ ,  $44.12 \pm 6.84$ ) (+) RBZ için EAA



( $\mu\text{g.s/ml}$ ) sırasıyla ( $21.99\pm 6.96$ ,  $40.00\pm 9.03$ ,  $74.73\pm 16.43$ ) olarak belirlenmiştir (Çizelge 3. 7 ve 3. 9). Kanda daha hızlı tükenmesi rasemik RBZ'ün damar içi ve deri altı uygulamasından sonra (+) RBZ ile karşılaştırıldığında (-) antipotta sağlandığı gözlemlenmiştir. Ayrıca doza bağımlı olarak (-) ve (+) enantiomer miktarlarındaki artış da net olarak görülmektedir.

Uygulama yolu ne olursa olsun, (-) ABZSO ve (-) OFZ evcil hayvanlardaki anılan sıraya göre (+) antipotlardan kanda daha hızlı tüketilmektedir. Rasemik ABZSO'in koyun ve sığırlara intravenöz uygulamasından sonra (-) ABZSO (+) ABZSO'e göre kanda daha hızlı tüketilmektedir (Cristofol ve ark 2000, 2001, Goudah 2003). Daha hızlı (-) ABZSO tükenmesi koyun, sığır, köpek ve keçide netobimin, ABZ ve ABZSO'in oral uygulanmasından sonra gözlemlenmiştir (Delatour ve ark 1990b, Benoit ve ark 1992, Capece ve ark 2000, Gokbulut ve ark 2006b, 2007c). Benzer şekilde (+) OFZ ile karşılaştırıldığında (-) OFZ'ün daha hızlı eliminasyonu, ya FBZ ya da rasemik OFZ'ün koyun, köpek ve atlara oral yolla uygulanmasıyla görülmektedir (Delatour ve ark 1990b, McKellar ve ark 2002, Sanchez Bruni ve ark 2005b, Gokbulut ve ark 2007c). Sonuç olarak (+) enantiomerlerin antiparaziter etkilerine büyük katkısının olması beklenebilir. Çünkü bunların (-) antipotları vücutta hızlı bir şekilde elimine edilmektedir. Bunun tersine fare ve ratlarda (-) ABZSO sistemik sirkülasyonda keşfedilen ana enantiomerik formdur (Delatour ve ark 1991a, Capece ve ark 2003, Garcia ve ark 2003). ABZSO enantiomerlerinin düzenlerindeki tür farklılıkları, ABZ ve ABZSO'in biyotransformasyonu gerektiren hepatik enzimatik sisteminin bağlı olduğu yapıları gerektirmektedir.

Delatour ve ark (1991b) yaptıkları bir çalışmada sığır plazmalarındaki ABZSO'in toplam eğri altı alanının %91'ini (+) ABZSO enantiomerinin oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Bu enantiyoselektif kinetik profil ABZ'ün sülfoksidasyon ve sülfonasyonu ile bağlantılı FMO ve sitokrom p450 bağlantılı oksijenazların katkılarıyla nitelendirilmiştir. Goudah (2003) ABZSO'in her iki enantiomerinin plazma dağılım kinetikleri gözlemlenmiş, geçerli denemelerde koyunlara ABZSO'in rasemik formülasyonunun damar içi enjeksiyonundan sonra büyük ölçüde fark gözlemlenmiş ve (-) ABZSO enantiomerinin (+) antipota göre kanda daha hızlı tükendiğini belirtmiştir. (+) ABZSO enantiomeri ile karşılaştırıldığında (-) ABZSO'in daha hızlı eliminasyonu (-) ABZSO'in daha hızlı plazma klirensi (metabolizma ve atılım) ile alakalıdır. (-) sülfoksit antipodunun sitokrom p450'nin

aracılık ettiği inaktif sülfon metabolitinin üretimi için bir substrat olduğu düşünölmektedir (Delatour ve ark 1990b).

(+) ABZSO enantiomerin antiparaziter etkiye daha büyük katkısının olması beklenen bir durumdur. Çünkü (-) ABZSO hızlı elimine edilmekte yada çabucak inaktif sülfon metabolitine çevrilmektedir. (+) ABZSO enantiomeri enfekte koyunlara ABZ'ün uygulanmasından sonra *Fasciola hepatica* trematodunda dönüştürölen ana aktif moleküldür (Alvarez ve ark 1999b, 2000). Böylece antelmintik aktivite parazit tarafından (+) enantiomerin alımına yüksek derecede bağlı olabilir.

Keçiler özellikle benzimidazol grubu ilaçları koyunlar ile karşılaştırıldıklarında çok çabuk metabolize ederek etkisiz metabolitlere dönüştürmektedirler (Gokbulut ve ark 2007a). Bunun sonucunda plazmada etkili ilaç yoğunlukları sağlanamamakta ya da bu süre daha kısa sürmektedir. Ayrıca ivermektinin biyoyararlanımı da koyunlara oranla çok daha düşük tespit edilmiştir (Gokbulut ve ark 2007b, 2008). Bu nedenle keçilerde antiparaziter ilaçların koyunlar için tavsiye edilen dozlarda kullanılması o ilaçtan beklenen antiparaziter etkinin yeterli seviyelere ulaşamamasına ya da bu sürenin çok kısa sürmesine, sonuçta da hayvanların tedavi edilememesi ve daha da önemlisi bu ilaçlara karşı dirençli suşların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır.

## 5. SONUÇ

Çalışmada Rikobendazol (RBZ)'ün deri altı yolla 5 mg/kg dozda uygulanmasını takiben keçi ve koyunlarda karşılaştırmalı farmakokinetiği, keçilerde arttırılmış dozlarda (10 ve 15 mg/kg) uygulanmasının plazma kinetiğine olan etkisi ve RBZ'ün (-) ve (+) enantiomerlerinin plazma dağılımları araştırılmıştır.

Keçi ve koyunlarda RBZ'ün emilimi ve doruk plazma yoğunluğu benzerlik göstermiş olup bu sonuçlar RBZ'ün koyun ve keçilerde aynı dozlarda kullanılabileceğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Ancak, keçilerde RBZ ve metabolitinin plazma yarılanma ömrünün ve buna bağlı olarak ortalama plazma kalış süresinin (OKS) koyunlardan daha kısa olması, keçilerde eliminasyonun koyunlardan daha hızlı olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca her iki türde RBZ'ün damar içi uygulanması sonrası elde edilen veriler de bu sonucu desteklemiştir.

Keçilere arttırılmış 10 ve 15 mg/kg dozlarda RBZ uygulanması sonucunda plazma yoğunluklarının doza bağlı olarak artış gösterdiği belirlenmiş olup, özellikle daha yüksek dozlarda uygulanmasının tavsiye edildiği paraziter enfeksiyonlarda daha yüksek plazma yoğunluğu ve kalış süresi, dolayısı ile daha yüksek etkinlik sağlayabilecektir. Bununla birlikte, bu dozlarda uygulama yapılırken dozun ikiye bölünerek deri altı farklı iki bölgeye tatbik edilmesi uygulama yerinde oluşabilecek istenmeyen reaksiyonları azaltabilecektir.

Aynı dozda (5 mg/kg) deri altı uygulanan RBZ'ün keçilerdeki biyoyararlanımı (%82.0) da koyunlardaki değerden (%97.9) daha küçük tespit edilirken arttırılmış 10 ve 15 mg/kg dozlarında uygulanan RBZ'ün biyoyararlanımları ise sırasıyla %91.2 ve %110.0 olarak bulunmuştur. Ayrıca RBZ'ün (-) ve (+) enantiomerleri değerlendirildiğinde, hayvan türü ve uygulama yolundan bağımsız olarak benzer plazma dağılımı sergilediği gözlenmiştir. Rasemik RBZ'ün uygulama sonrası ilk 2-10 saat aralığında plazmada (-) enantiomer oranının daha yüksek olduğu bu saatlerden sonra giderek (+) enantiomerin oranının artış göstererek son belirlenen yoğunluklarda tamamen baskın duruma geldiği belirlenmiş olup, bu sonuçlar RBZ'ün antelmintik etkinliğinin büyük oranlarda (+) enantiomerden kaynaklanabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, koyunlarda yapılan farmakokinetik çalışmalardan elde edilen sonuçlarının keçilere uyarlanmaması gerekmektedir. Bu çalışma BZD grubu ilaçlar içerisinde yer alan RBZ'ün farmakokinetiğinin keçi ve koyun türleri arasında farklılık gösterdiğini ortaya koymuş olup, diğer ilaç gruplarında da benzer çalışmaların yapılması yönünde kaynak niteliği taşıması yönünden ileriki çalışmalara zemin hazırlamaktadır. Bu sayede keçilerde kullanılan ilaçların dozu optimize edilerek en yüksek etkinlik sağlanabilecektir.

## ÖZET

**Akşit D. Rikobendazolün keçi ve koyunlarda karşılaştırmalı farmakokinetiği ile keçilerde arttırılmış dozlarda uygulanmasının plazma kinetiğine olan etkisinin araştırılması.**

Bu çalışmanın amacı Rikobendazol (RBZ)'ün deri altı yolla 5 mg/kg dozda uygulanmasını takiben keçi ve koyunlarda karşılaştırmalı farmakokinetiği, keçilerde arttırılmış dozlarda (10 ve 15 mg/kg) uygulanmasının plazma kinetiğine olan etkisi ve RBZ'ün (-) ve (+) enantiomerlerinin her iki hayvan türünde plazma dağılımlarının araştırılmasıdır.

Araştırmada deney hayvanı olarak 12-16 aylık, toplam 8 koyun ve 16 keçi kullanıldı. Çalışma iki fazlı yönteme göre tasarlandı. Faz-1'de I. gruptaki koyunlara (8 adet) ve II. gruptaki keçilere (8 adet) deri altı yolla ve III. gruptaki keçilere (8 adet) ise damar içi yolla 5 mg/kg dozunda RBZ uygulandı. I. ve II. gruptan, ilaç uygulamadan önce ve ilaç uygulamasını takiben 1. ve 192. saatler arasındaki farklı zamanlarda vena jugularis'den kan örnekleri heparinli tüplere alındı. Faz-2'de ilaçların kandan tamamen arınması için 1 ay beklendikten sonra RBZ'ün koyunlarda damar içi farmakokinetiğini ve keçilerde arttırılmış doz uygulamasının etkisini araştırmak için I. gruptaki koyunlara 5 mg/kg dozunda RBZ damar içi yolla uygulanırken, II. gruptaki keçilere ise arttırılmış dozlarda 10 mg/kg, III. gruptaki keçilere 15 mg/kg dozunda RBZ deri altı yolla uygulanarak Faz 1'de belirtilen aynı zaman aralıklarında kan örnekleri alındı. Plazma örneklerinde RBZ ve metabolitleri katı faz (SPE) yöntemi ile özütlemeyi takiben yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile analiz edilerek yoğunlukları belirlendi. Ayrıca, stereospesifik bir molekül olan RBZ'ün plazma enantiomer yoğunlukları ve oranları da özütlemesi ve analizi yapılan plazma örneklerinde kiral bir HPLC yöntemi ile tespit edildi.

RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin kinetik parametreleri karşılaştırıldığında koyun ve keçilerde istatistiksel olarak önemli farklılıklar görüldü. RBZ için yarılanma ömrü koyunlarda ( $T_{1/2}$ ) keçilere göre istatistiksel olarak daha uzun olup, ABZSO<sub>2</sub> metabolitleri için de aynı durum söz konusudur. Her iki hayvan türünde RBZ'ün doruk plazma yoğunluklarında ( $T_{\text{doruk}}$ ) önemli bir fark olmamasına rağmen, ilacın plazmada en son belirlenebildiği zaman ( $T_{\text{son}}$ ) koyunlarda keçilerden istatistiksel olarak daha geç gözlemlendi. Ayrıca RBZ'ün koyunlardaki eğri altı alan (EAA) ve ortalama kalış süresi (OKS) de

keçilerdeki değerler ile mukayese edildiklerinde istatistiksel olarak sırasıyla daha büyük ve daha uzun oldukları belirlendi.

Artırılmış dozlarda (10 ve 15 mg/kg) RBZ'ün deri altı yolla uygulaması sonrasında plazma yoğunluklarının ve farmakokinetik parametrelerin ( $Y_{\text{doruk}}$ ,  $T_{1/2}$  ve EAA) istatistiksel olarak birbirlerinden farklı ve doza bağlı olarak artış gösterdikleri belirlendi. Benzer farklılıklar ve doz bağımlılığı RBZ'ün birincil metaboliti olan ABZSO<sub>2</sub> içinde tespit edildi.

RBZ'ün koyun ve keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin her iki hayvan türünde kinetik parametreleri arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi. Keçilerde klirens (Cl),  $T_{1/2\lambda z}$ , OKS ve EAA değerlerinin koyunlarınkinden istatistiksel olarak sırasıyla daha hızlı, kısa, az ve daha küçük bulunmuştur. Ayrıca aynı dozda deri altı uygulanan RBZ'ün keçilerdeki biyoyararlanımı (%82.0) da koyunlardaki değerden (%97.9) daha küçük tespit edilirken artırılmış 10 ve 15 mg/kg dozlarında uygulanan RBZ'ün biyoyararlanımları ise sırasıyla %91.18 ve %110.01 olarak bulunmuştur.

RBZ'ün (-) ve (+) enantiomerleri değerlendirildiğinde, hayvan türü ve uygulama yolundan bağımsız olarak benzer plazma dağılımı sergilediği gözlemlendi. Rasemik RBZ'ün uygulama sonrası ilk 2-10 saat aralığında plazmada (-) enantiomer oranı daha yüksek iken (% 55:45) bu saatlerden sonra giderek (+) enantiomerin oranı artmakta ve son belirlenen yoğunluklarda neredeyse (+) enantiomerin tamamen baskın (% 5:95) duruma gelmektedir.

Deri altı uygulama sonrası keçi ve koyunlarda RBZ'ün emilimi ve doruk plazma yoğunluğu benzerlik gösterdi. Bu sonuçlar RBZ'ün koyun ve keçilerde aynı dozda kullanılabilmesinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Ancak, keçilerde RBZ ve metabolitinin plazma yarılanma ömrünün ve buna bağlı olarak ortalama plazma kalış süresinin (OKS) koyunlardan daha kısa olması, keçilerde eliminasyonun koyunlardan daha hızlı olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca her iki türde RBZ'ün damar içi uygulanması sonrası elde edilen veriler de bu sonucu destekler niteliktedir.

Keçilere artırılmış 10 ve 15 mg/kg dozlarda RBZ uygulanması sonucunda plazma yoğunluklarının doza bağlı olarak artış gösterdiği belirlenerek özellikle daha yüksek dozlarda uygulanmasının tavsiye edildiği paraziter enfeksiyonlarda daha yüksek plazma yoğunluğu ve kalış süresi dolayısı ile daha yüksek etkinlik sağlayabilecektir. Bununla birlikte, bu dozlarda uygulama yapılırken dozun ikiye bölünerek deri altı farklı iki bölgeye tatbik edilmesi uygulama yerinde oluşabilecek istenmeyen reaksiyonları azaltabilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Rikobendazol, Albendazol sülfon, Farmakokinetik, Enantiomer, Keçi, Koyun.

## SUMMARY

### **Aksit D. Comparative pharmacokinetics of ricobendazole in goat and sheep, and the effect of increased doses on the plasma disposition of ricobendazole in goats.**

The aims of this study were to determine and compare the pharmacokinetics and bioavailability of ricobendazole (RBZ) in goats and sheep at dose rate of 5 mg/kg bodyweight and to investigate the effects of increased doses (10 and 15 mg/kg) of RBZ on the plasma disposition of RBZ in goats following subcutaneous administrations. Moreover, the plasma distribution of (-) and (+) enantiomers of RBZ in both animal species was also investigated in the present study.

For these purpose, 12-16-month-old, sixteen (16) goats and eight (8) sheep were used. The study was designed according to two-phase study protocol. In Phase-1, eight sheep were assigned as Group I and 16 goats were allocated into to 2 groups such that the mean gender and weight of animals in each group were similar [Goat Group II: Subcutaneous recommended dose (5 mg/kg), Goat Group III: Intravenous group (5 mg/kg)]. The animals in Group I and II received RBZ subcutaneously and the animals in Group III received intravenously at dose of 5 mg/kg bodyweight. Heparinised blood samples were collected by jugular vein at different times between 1 and 192 hours after drug administrations. A four-week washout period was allowed between the phases of the study.

In Phase-2, the sheep in the group I received RBZ intravenously at dose of 5 mg/kg bodyweight; the goats in Group II and Group III received RBZ subcutaneously at dose of 10 mg/kg and 15 mg/kg bodyweight, respectively. The blood samples were collected in similar fashion of the first phase of the study. The plasma concentrations of RBZ and its sulphone metabolite in plasma were analysed by high performance liquid chromatography (HPLC) following liquid-solid phase (SPE) extraction procedures. The enantiomers of RBZ in extracted samples were re-analysed using chiral chromatography.

It was indicated that the kinetic parameters of RBZ and its main metabolite, ABZSO<sub>2</sub> in goats were statistically different compared to those observed in sheep following subcutaneous administration at dose rate of 5 mg/kg. The plasma half-lives ( $T_{1/2}$ ) of RBZ and ABZSO<sub>2</sub> in sheep were statistically longer than the values in goats. Although there is no significant difference was observed for peak plasma concentrations ( $T_{max}$ ) of RBZ in both animal species, the values of area under curve (AUC), mean residence time

(MRT) and time to the last quantifiable plasma concentration ( $T_{last}$ ) was significantly larger and longer in sheep compared with those in goats, respectively.

Dose-dependent plasma dispositions of RBZ were observed following subcutaneous administration at increased doses (10 and 15 mg/kg) in goats. The parameters of  $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$  and AUC of RBZ and its sulphide metabolite were increased almost double and triple in parallel with the increased doses of 10 and 15 mg/kg, respectively.

The plasma disposition of RBZ in goats was also statistically different from sheep after intravenous administration. The plasma clearance (Cl),  $T_{1/2}$ , MRT and AUC values were significantly faster, shorter and higher in goats compared to those in sheep, respectively. In addition, the bioavailability of RBZ following subcutaneous administration was smaller in goats (82.0%) than in sheep (97.9%), and at increased 10 and 15 mg/kg doses administered in goats the bioavailabilities were 91.18% and 110.01%, respectively.

(-) and (+) enantiomers of RBZ exhibit similar plasma dispositions regardless of the administration routes and animal species. After rasemic RBZ administration (-) enantiomer was higher (55:45%) at the first 2-10 hours and then (+) enantiomer increased and the ratio (-)/(+) changed to almost completely dominant (% 5:95).

RBZ could be used subcutaneously at similar doses in goats compared with sheep, since absorption and peak plasma concentration of RBZ displayed similar disposition in both species. However, the plasma half-life ( $T_{1/2}$ ) and mean residence time (MRT) of RBZ in goats were shorter than sheep and this is probably associated with faster elimination in goats. Moreover, the findings observed after intravenous administration of RBZ in both animal species supports this assumption.

Because of the dose-dependent plasma elevations of RBZ observed after subcutaneous administration at increased doses (10 and 15 mg/kg), RBZ could be used at higher doses to provide higher plasma concentration and longer persistence recommended for some nematodes, thus may provide greater efficiency. However, the dose should be divided into two parts and administered to different regions of animals for subcutaneous application to prevent the adverse reactions that may occur following subcutaneous injection of RCB in goats.

**Key words:** Ricobendazole, Albendazole sulphone, Pharmacokinetics, Enantiomer, Goat, Sheep.



## KAYNAKLAR

Acosta de Perez O, Bernacchi AS, Diaz de Toranzo EG, Castro JA. Reductive biotransformation of xenobiotics by the sheep ruminal content. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part C* 1992;101:625–626.

Alabay M. Veteriner Antelmentikler. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 1996;2(2):237-245.

Altaş M, Sevgili M, Gökçen A, Bayburs HC. Şanlıurfa yöresindeki koyunlarda sindirim sistemi nematodlarının yaygınlığı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2006;30:317-321.

Alvarez LI, Saumell CA, Sanchez SF, Lanusse CE. Plasma disposition kinetics of albendazole metabolites in pigs fed different diets. *Research in Veterinary Science* 1996;60:151–156.

Alvarez LI, Sanchez SF, Lanusse CE. In vivo and ex vivo uptake of albendazole and its sulfoxide metabolite by cestode parasites: relationship with their kinetic behaviour in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1999a;22:77–86.

Alvarez L, Solana H, Imperiale F, Sa'nchez S, Sallovitz J, Lanusse C. Uptake and metabolism of albendazole and albendazole sulphoxide enantiomers by *Fasciola hepatica*. In *Proceedings of the 17th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, 1999b, sec. D.1.03, (Danish Centre for Experimental Parasitology, Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen, Denmark)*.

Alvarez LI, Imperiale FA, Sanchez SF, Murno GA, Lanusse CE. Uptake of albendazole and albendazole sulfoxide by *Haemonchus contortus* and *Fasciola hepatica* in sheep. *Veterinary Parasitology* 2000;94:75–89.

Alvarez LI, Solana HD, Mottier ML, Virkel GL, Fairweather I, Lanusse CE. Altered drug influx/efflux and enhanced metabolic activity in triclabendazole-resistant liver flukes. *Parasitology* 2005;131:1-10.

Alvarez LI, Sanchez MA, Mainar-Jaime RC, Pérez-García J and Rojo-Vázquez FA. Resistance of *Fasciola hepatica* to triclabendazole and albendazole in sheep in Spain. *Veterinary Record* 2006;159:424–425.

Ambrosini F. A survey of anthelmintic resistance in Trichostrongylid parasites of sheep in Italy. *Journal of Agriculture and Environment for International Development* 2000;94:175-195.

Anonim Erişim: [http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ity\\_offpub/ks-sf-08-067/en/ks-sf-08-067-en.pdf](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ity_offpub/ks-sf-08-067/en/ks-sf-08-067-en.pdf), Erişim tarihi 20. 01. 2009. 2008.

Anonim. Erişim: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id =6250>. Erişim tarihi 30. 11. 2010. 2010.

Arteinza J, Camacho-Carranza R, Reyes-Reyes RE, Dorado-Gonzalez V, Espinosa-Aguirre JJ. Induction of cytochrome P450 enzymes by albendazole treatment in the rat. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2000;9:31–37.

Aydın A. Hakkari Belediye mezbahasında kesilen hayvanlarda paraziter fauna tespit çalışmaları. Doktora Tezi. Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van, Türkiye. 2003.

Baggot JD. Mechanism of drug elimination. An introduction to principles of Veterinary Clinical Pharmacology. The elimination of drugs. *New Zealand Veterinary Journal* 1974;22,63-71.

Baggot J. Principles of drugs disposition in domestic animals. *Veterinary Science and Hygiene* 1977;238.

Baggot J, McKellar Q. The absorption, distribution and elimination of anthelmintic drugs: the role of pharmacokinetics. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1994;17:409-419.

Bakunzi FR. Anthelmintic resistance of nematodes in communally grazed goats in a semi-arid area of South Africa. *Journal of the South African Veterinary Association* 2003;74:82-83.

Balic A, Vernon M, Bowles J, Meeusen ENT. The immunobiology of gastrointestinal nematode infections in ruminants. *Advances in Parasitology* 2000;45:181-241.

Barre N, Amouroux I, Aprelon R, Samut T. Resistance des strongyles gastro intestinaux aux anthelminthiques dans elevages caprins en Guadeloupe (Antilles Francaises). *Revue D'elevage et de Medicine Veterinaire des Pays Tropicaux* 1997;50:105-110.

Barrowman MM, Marriner SE, Bogan JA. The binding and subsequent inhibition of tubulin polymerisation in *Ascaris suum* (invitro) by benzimidazole anthelmintics. *Biochemical Pharmacology* 1984;33:3037-3040.

Bauer C, Ullrich O, Fiege N, König D, Luft W, Burger HJ. Benzimidazolresistenz bei *Haemonchus contortus* in einer süddeutschen Schafherde. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 1987;94:205-206.

Bauer C. Multispecific resistance of trichostrongyles to benzimidazoles in a goat herd in Gernay, *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 2001;108:49-50.

Beames CG, Merz JM, Donahue MJ. Effect of anthelmintics on the short circuit current of the intestine of *Ascaris suum*. (In *Biochemistry of Parasites and Host Parasitic Relationship*. Ed. Van den Bossche, H.). North-Holland Publishing Co, Amsterdam. 1976;581-587.

Behm CA, Bryant C. Anthelmintic action-a metabolic approach. *Veterinary Parasitology* 1979;5:39-49.

Behm CA, Cornish RA, Bryant C. Mebendazole concentrations in sheep plasma, *Research in Veterinary Science* 1983;34: 37-41.

Behm CA, Bryant C. The modes of action of some modern anthelmintics. (In *Resistance in Nematodes to Anthelmintic Drugs*. Eds. Anderson N, Waller PJ CSIRO Division of Animal health). Glebe, NSW 1985.

Benoit E, Besse S, Delatour P. Effect of repeated doses of albendazole on enantiomerism of its sulfoxide metabolite in goats. *American Journal of Veterinary Research* 1992;53:1663–1665.

Bıçek K, Değer S. Tatvan belediye mezbahasında kesilen koyun ve keçilerde karaciğer trematodlarının yaygınlığı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2005;16 (1):41-43.

Bjorn H, Sommer C, Schougard H, Henriksen SA, Nansen P. Resistance to benzimidazole anthelmintics in small strongyles (*Cyathostominae*) of horses in Denmark. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1991;32:253-260.

Boczon K. Bioenergetics of *Trichinella spiralis* mitochondria. (In *Biochemistry of Parasites and Host Parasite Relationships*. Ed. Van den Bossche, H.). North-Holland Publishing Co., Amsterdam 1976;589-597.

Boersema JH, Pandey VS. Anthelmintic resistance of trichostrongylids in sheep in the highveld of Zimbabwe. *Veterinary Parasitology* 1997;68:383-388.

Bolas-Fernandez F, Rama-Iniguez S, Torrado JJ. Ex vivo anthelmintic activity of albendazole sulfoxide enantiomers. *Journal of Parasitology* 2004;90:407–409.

Boray JC, Crowfoot PD, Strong MB, Allison JR, Schellenbaum M.VON, Orelli M, Sarasin G. Treatment of immature and mature *Fasciola hepatica* infections in sheep with triclabendazole. *Veterinary Record* 1983;112:315-217.

Borgsteede FHM, Roos MH, Smith G, Prichard RK. Workshop summary: Anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology* 1996;64:129-132.

Britt DP. Benzimidazole resistant nematodes in Britain. *Veterinary Record* 1982;110:343-344.

Cabaret J. Anthelmintic resistance in goats: from fiction to facts. *Proceedings of the 7 th IGA conference* 2000;793-794.

Campbell W. Benzimidazole: Veterinary uses. *Parasitology Today* 1990;6:130-133.

Capece BPS, Castells G, Perez F, Arboix M, Cristofol C. Pharmacokinetics behaviour of albendazole sulfoxide enantiomers in male and female sheep. *Veterinary Research Communications* 2000;24:339–348.

Capece BPS, Calsamiglia S, Castells G, Arboix M, Cristofol C. Effect of ruminal microflora on the biotransformation of netobimin, albendazole, albendazole sulfoxide and albendazole sulfoxide enantiomers in an artificial rumen. *Journal of Animal Science* 2001;79(5):1288-94.

Capece BPS, Perez R, Andaluz A, Perez F, Garcia F, Castells G, Arboix M, Cristofol C. Placental transfer of Albendazole sulfoxide enantiomers in sheep. *The Veterinary Journal* 2002;163:155–160.

Capece BPS, Navarro M, Arcalis T, Castells G, Toribio L, Perez F, Carretero A, Ruberte J, Arboix M, Cristofol C. Albendazole sulfoxide enantiomers in pregnant rats. Embryo concentrations and developmental toxicity. *The Veterinary Journal* 2003;165:266–275.

Capece BPS, Afonso SMS, Lazaro R, Harun M, Godoy C, Castells G, Cristofol C. Effect of age and gender in the pharmacokinetics of albendazole and albendazole sulfoxide enantio-mers in goats. *Research in Veterinary Science* 2008a; 86(3):498-502.

Capece BPS, Castells G, Godoy C, Arboix M, Cristofol C. Pharmacokinetics of albendazole sulfoxide enantiomers administered in racemic form and separately in rats. *The Veterinary Journal* 2008b;177:297–299.

Capece BPS, Virkel GL, Lanusse CE. Enantiomeric behaviour of albendazole and fenbendazole sulfoxides in domestic animals: Pharmacological implications. *The Veterinary Journal* 2009;181:241–250.

Carmichael I, Visser R, Schneider D, Soll M. *Haemonchus contortus* resistance to ivermectin. *Journal of the South African Veterinary Association* 1987;58:93.

Cashman JR. Stereoselectivity in S- and N-oxygenation by the mammalian flavin-containing and cytochrome P-450 monooxygenases. *Drug Metabolism Reviews* 1998;30:675–707.

Chartier C, Pors I, Sutra JF, Alvinerie M. Efficacy and pharmacokinetics of levamisole hydrochloride in goats with nematode infections. *Veterinary Record* 2000;146:350-1.

Cirak VY, Güleğen E, Bauer C. Benzimidazole resistance in cyathostomin populations on horse farms in western Anatolia, Turkey. *Parasitology Research* 2004;93:392-395.

Coles GC, Eysker M, Hodgkinson J, Matthews JB, Kaplan RM, Klei TR, Sangster NC. Anthelmintic resistance and use of anthelmintics in horses. *Veterinary Record* 2003;153:636.

Coles GC, Jackson F, Pomroy WE, Prichard RK, von Samson- Himmelstjerna G, Silvestre A, Taylor MA, Vercruyssen J. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology* 2006;136:167-185.

Colglazier ML, Enzie FD, Lehmann RP. Strain variation in the response of *Haemonchus contortus* in sheep and goats given phenothiazine: efficacy of N. F. And purified products on pure parasitic infections. *American Journal of Veterinary Research* 1967;28:1711-1722.

Cooper J, Gordon IJ, Pike AW. Strategies for the avoidance of faeces by grazing sheep. *Journal of Applied Behavioral Animal Science* 2000;69:15-33.

Corba J, Spaldonova R, Hovorka J, Andrasko H. Efficacy of luxabendazole (Hoe 216v) against the most important helminthoses of sheep. *VTH International Helminthological Symposium* 1986.

Corba J, Varady M, Konigova A. The anthelmintic resistance: the actual situation in Slovakia. *Slovensky Veterinarsky Casopis* 2001;26:145-150.

Cristofol C, Virkel G, Alvarez L, Arboix M, Lanusse C. Comparative disposition of ricobendazole enantiomers after intravenous and subcutaneous administration of a racemic formulation to calves, *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 2000;21:303-311.

Cristofol C, Virkel G, Alvarez L, Sanchez S, Arboix M, Lanusse C. Albendazole sulphoxide enantiomeric ratios in plasma and target tissues after intravenous administration

of ricobendazole to cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2001;24:117-124.

Çırak VY, Kar S, Girişgin O. İvermektin ve Pirantele karşı at *Strongylidae*'lerinde antelmantik direnç araştırılması ve *Parascaris equorum*'da makrosiklik lakton direnci. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2010;34(1):35-39.

Davidse LC, Flach W. Interaction of thiabendazole with fungal tubulin. *Biochimica et Biophysica Acta* 1978;543: 82-40.

Davis C, Gull K. Protofilament number in microtubules in cells of two parasitic nematodes. *Journal of Parasitology* 1983;69:1094-1099.

Dawson PJ, Gutteridge WE, Gull K. A comparison of the interaction of anthelmintic benzimidazole with tubulin isolated from mammalian tissue and the parasitic nematode *Ascaridia galli*. *Biochemical Pharmacology* 1984;33:1069-1074

Debackere M, Landuty J, Vecrussse J, McKellar QA. The influence of *Ostertagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis* infection on the pharmacokinetics of febantel in lambs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1993;16:261-274.

Delatour P, Parish RC, Gyurik RK. Albendazole: a comparison of relay embryotoxicity with embryotoxicity of individual metabolites. *Annales Recherche Veterinaire* 1981;12:159–167.

Delatour P, Caudon M, Garnier F, Benoit E. Relationship of metabolism and embryotoxicity of febantel in the rat and sheep. *Annales Recherche Veterinaire* 1983; 13:163-170.

Delatour P, Benoit E, Caude M, Tambute A. Species differences in the generation of the chiral sulfoxide metabolite of albendazole in sheep and rats. *Chirality* 2 1990a;156–160.

Delatour P, Benoit E, Garnier F, Besse S. Chirality of the sulfoxide metabolites of fenbendazole and albendazole in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1990b;13:361–366.

Delatour P, Benoit E, Besse S, Boukraa A. Comparative enantioselectivity in the sulfoxidation of albendazole in man, dogs and rats. *Xenobiotica* 1991a;21:217–221.

Delatour P, Garnier F, Benoit E, Caude I. Chiral behaviour of the metabolite albendazole sulfoxide in sheep, goats and cattle. *Research in Veterinary Science* 1991b;50:134–138.

Delatour P, Benoit E, Soraci A. Reckebusch Memorial Lecture: Drug chirality: its significance in veterinary pharmacology and therapeutics. Proceedings of the 6th International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. Blackwell Scientific Press, Edinburgh 1994;6-9.

Dominguez L, Fagiolino P, Gordon S, Manta E. Bioavailability comparison between albendazole and albendazole sulphoxide in rats and man. *II Farmaco* 1995;50(10):697-702.

Dorchies P, Duranton C, Jacquet P. Pathophysiology of *Oestrus ovis* infection in sheep and goats: a review. *Veterinary Record* 1998;142:487-489.

Dorny P, Vercruyse J, Claerebout E, Sani R, Jalila A. Anthelmintic drug resistance in goats in Peninsular Malaysia. 14th WAAVP, Abstr. No. 183, Cambridge, UK, 1993.

Douch P, Buchanan L. Some properties of the sulphoxide reductates of the cestode *Moniezia expansa*, the nematode *Ascaris suum* and *Mouse liver*. *Xenobiotica* 1979;911:675-679.

Drudge JH, Leland SE, Wyant ZN. Strain variation in the response of sheep nematodes to the action of phenothiazine. I. Studies of mixed infections in experimental animals. *American Journal of Research* 1957;18:133-141.

Drudge JH, Szanto J, Wyant ZN, Elam G. Field studies on parasite control in sheep; comparison of thiabendazole, ruelene and phenothiazine. *American Journal of Veterinary Research* 1964;25:1512-1518.

Dumont B, Meuret M, Boissy A, Petit M. Le pâturage vu par l'animal : mécanismes comportementaux et applications en élevage. *Fourrages* 2001;166:213-238.



Dupuy J, Chartier C, Sutra JF, Alvinerie M. Eprinomectin in dairy goats: dose influence on plasma levels and excretion in milk. *Parasitology in Research* 2001;87:294-8.

Düwel D, Schmid K, Bechmann G. Benzimidazol-resistente *Haemonchus contortus* beim Schaf in der BR Deutschland. *Berl Münch Tierarztl Wochenschr* 1987;99:120-123.

Eddi C, Caracostantogolo J, Pena M, Schapiro J, Marangunich L, Waller PJ, Hansen JW. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in southern Latin America; Argentina. *Veterinary Parasitology* 1996;62:189-197.

El-Makawy A, Radwan HA, Ghaly IS, El-Raouf AA. Genotoxic, teratological and biochemical effects of anthelmintic drug oxfendazole maximum residue limit (MRL) in male and female mice. *Reproduction, Nutrition and Development* 2006;46:139–156.

Fabre JM, Berthelot X, Ferney J. Embryotoxicité des antiparasitaires chez les ovins: observation clinique. *Revue Medecine Veterinaire* 1989;140:1089–1095.

Fakae BB, Chiejina SN. The prevalence of concurrent Trypanosome and gastrointestinal nematode infection in West African Dwarf Sheep and Goats in Nsukka Area of Eastern Nigeria. *Veterinary Parasitology* 1993;49:313-318.

Fargetton X, Galtier P, Delatour P. Sulfoxidation of albendazole by a cytochrome P450-independent monooxygenase from rat liver microsomes. *Veterinary Research Communications* 1986;10:317–324.

Formentini EA, Mestorino ON, Marino EL, Errecalde JO. Pharmacokinetics of ricobendazole in calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2001;24:199-202.

Formentini EA, Mestorino N, Errecalde JO. Pharmacokinetics of Ricobendazole after its intravenous, intraruminal, and suncutaneous administration in sheep. *Veterinary Research Communications* 2005;29:595-608.

Formentini EA. Pharmacokinetics behaviour of ricobendazole in calves and sheep after its intravenous administration. *Revue de Medecine Veterinaire* 2005;156(1):37-42.

Gaasenbeek CP, Moll L, Cornelissen JB, Vellema P and Borgsteede FH. An experimental study on triclabendazole resistance of *Fasciola hepatica* in sheep. *Veterinary Parasitology* 2001;95:37–43.

Gabriel S, Phiri IK, Dorny P, Vercruysee J. A survey on anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Lusaka, Zambia. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 2001;68:271-274.

Galtier P, Alvinerie M, Delatour P. In vitro sulfoxidation of albendazole by ovine liver microsomes; assay and frequency of various xenobiotics, *American Journal Veterinary Research* 1986;47:447–450.

Galtier P, Alvinerie M, Steimer J, Frencheteau P, Plusquellec Y, Houn G. Simultaneous pharmacokinetic modelling of two drug and two metabolites: application to albendazole in sheep. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1991;80:3-7.

García JJ, Bolas-Fernandez F, Torrado JJ. Quantitative determination of albendazole and its main metabolites in plasma. *Journal of Chromatography B* 1999;723:265–271.

García JJ, Bolas F, Torrado JJ. Bioavailability and efficacy characteristics of two different oral liquid formulations of albendazole. *International Journal of Pharmaceutics* 2003;250:351–358.

Gardiner JA, Kirkland JJ, Klopping HL, Sherman H. Fate of benomyl in animals. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 1974;22:419-427.

Gargılı A, Tüzer E, Gülanber A, Toparlak M, Efil I, Keleş V, Ulutaş M. Prevalence of liver fluke infections in slaughtered animals in Trakya (Thrace), Turkey. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* 1999;23:115-116.

Geary TG, Sangster NC, Thompson DP. *Frontiers in anthelmintic pharmacology*. *Veterinary Parasitology* 1999;84:275-295.

Genchi C, Traldi G, Disacco B, Tassi B. Anthelmintic resistant nematodes in farm animals in Italy. In 'Anthelmintic Resistance in Nematodes of Farm Animals'. GC Coles,

FHM Borgsteede and S Geerts (Eds), Europ Commun Directorate General For Agriculture, Brussels Belgium. 1993;107-114.

Gıcık Y, Arslan MÖ, Kara M. Akça Kars ilinde kesilen koyunlarda karaciğer Trematodlarının yaygınlığı. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2002;8(2): 101-102.

Gibson GG, Skett P. Enzymology and molecular aspects of drug metabolism reactions. Introduction and Drug Metabolism 1994; 35-76.

Gokbulut C, Akar F, McKellar QA. Plasma disposition and faecal excretion of oxfendazole, fenbendazole and albendazole following oral administration to donkeys. The Veterinary Journal 2006a;172:166–172.

Gokbulut C, Cirak VY, Senlik B. Plasma disposition and fecal excretion of netobimin metabolites and enantiospecific disposition of albendazole sulfoxide produced in ewes. Veterinary Research Communications 2006b;30:791–805.

Gokbulut C, Karademir Ü, Boyacıoğlu M. Comparison of plasma pharmacokinetic profile of ivermectin following administration of subcutaneous injection (Baymec®) and oral tablet (Efektin®) in goats. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 2007a;30: 489-491.

Gokbulut C, Karademir U, Boyacıoğlu M, Akar F. The effect of diet type on the plasma disposition of triclabendazole in goats. Research in Veterinary Science 2007b;82:388-391.

Gokbulut C, Bilgili A, Hanedan B, McKellar QA. Comparative plasma disposition of fenbendazole, oxfendazole and albendazole in dogs. Veterinary Parasitology 2007c;148:279–287.

Gokbulut C, Karademir U, Boyacıoğlu M, McKellar QA. The effect of sesame and sunflower oils on the plasma disposition of ivermectin in goats. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 2008;31:472-8.

Gottschall D, Theodorides V, Wang R. The metabolism of benzimidazole anthelmintics. Parasitology Today 1990;6:118–124.

Goudah A. Aspects of the pharmacokinetics of albendazole sulfoxide in sheep. *Veterinary Research Communications* 2003;27:555–566.

Greerts S, Bertels G, Balis B, Branot J, Kumar V. Benzimidazole resistance in nematodes on a dairy goat farm in Belgium. *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr* 1990;59:90-92.

Gruner L, Kerboeuf D, Beaumont C, Hubert J. Resistance to benzimidazole of *Haemonchus contortus utkalensis* in sheep on Martinique. *Veterinary Record* 1986;118:276.

Güçlü F, Dik B, Kamburgil K, Sevinç F, Aytekin H, Aydenizöz M. Konya yöresi koyunlarında mide-bağırsak nematodlarının yayılışı ve mevsimsel dağılımları. *Veterinarium* 1996;7:50-55.

Gyurik RJ, Chow AW, Zaber B, Bruner EL, Miller JA, Villani AJ, Petka LA, Parish RC. Metabolism of albendazole in cattle, sheep, rats and mice. *Drug Metabolism and Disposition* 1981;9:503-508.

Hall CA, Ritchie L, McDonell PA. Investigation for anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes from goats. *Research in Veterinary Science* 1981;31:116-119.

Hennessy D, Lacey E, Prichard R. Pharmacokinetic behaviour and anthelmintic efficacy of 1-n-butyl carbamoyl oxfendazole given by intramuscular injection. *Veterinary Research Communications* 1983;6:177-187.

Hennessy DR, Steel JW, Lacey E, Eagleson GK, Prichard RK. The disposition of albendazole in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1989;12:421-429.

Hennessy DR, Steel JW, Prichard RK. Biliary secretion and enterohepatic recycling of fenbendazole metabolites in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1993;16:132–140.

Hennessy DR. Physiology, pharmacology and parasitology. *International Journal of Parasitology* 1997;27:145-152.

Hertzberg H, Rossmann J, Kohler L, Willi U. Benzimidazole resistance in gastrointestinal nematodes in sheep and goats in Switzerland. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* 2000;87:3-9.

Himonas C, Papadopoulos E. Anthelmintic resistance in imported sheep. *Veterinary Record* 1994;134:456.

Hoebeke J, Van Nijen G, De Brabander M. Interaction of Oncondazole (R17934): a new antitumoral drug with rat tubulin. *Biochemistry and Biophysics Research Communications* 1976;69:319-324.

Hoste H, Jackson F, Athanasiadou S, Thamsborg S, Hoskin SO. The effects of tannin rich plants on parasitic nematodes in ruminants. *Trends Parasitology* 2006;22:253-261.

Hoste H, Torres Acosta JFJ, Aguilar Caballero AJ. Parasite interactions in goats: is immunoregulation involved in the control of gastrointestinal nematodes?. *Parasite Immunology* 2008;30:79-88.

Jackson F, Coop RL. The development of anthelmintic resistance in sheep nematodes. *Parasitology* 2000;120:95-107.

Jallow OA, McGregor BA, Anderson N, Holmes JHG. Intake of trichostrongylid larvae by goats and sheep grazing together. *Australian Veterinary Journal* 1994;71:361-364.

Kaya S. Anthelmintikler (Veteriner Uygulamalı Farmakoloji. Ed. Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A) Medisan Yayınevi, Dışkapı-ANKARA 2000;421-478.

Kaya S. Helminth hastalıklarında kullanılan ilaçlar ve farmakolojik özellikleri. In: *Parazit Hastalıklarında Tedavi*. (Eds: Burgu A., Karaer Z.) İzmir: Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri 2005;19:341-386.

Kerboeuf D, Hubert J. Benzimidazole resistance in field strains of nematodes from goats in France. *Veterinary Record* 1985;116:133.

Kerboeuf D, Beaumont-Schwartz C, Hubert J, Maillon M. Resistance des strongyles gastro-intestinaux aux anthelminthiques chez les petits ruminants. *Res Med Vet* 1988;164:1001-1006.

Kettle PR, Vlassof A, Reid TC, Horton CT. A survey of nematode control measures used by milking goat farmers and of anthelmintic resistance on their farms. *New Zealand Veterinary Journal* 1983;31:139-143.

Kitzman D, Cheng KJ, Fleckenstein L. HPLC assay for albendazole and metabolites in human plasma for clinical pharmacokinetic studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2002;30:801-813.

Knox MR, Steel JW. Effects of diet and species on the pharmacokinetics of fenbendazole in cattle. *Veterinary Research Communications* 1997;21:37-43.

Kochapakdee S, Pandey VS, Pralomkarn W, Choldumrongkul S, Ngampongsai W, Lawpetchara A. Anthelmintic resistance in goats in southern Thailand. *Veterinary Record* 1995;137:124-125.

Köhler P. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *International Journal of Parasitology* 2001;31:336-345.

Köroğlu E, Şimşek S, Dilgin N, Gültekin İ, Altaş M. Elazığ yöresi koyunlarında mide-bağırsak nematodlarının yaygınlığı. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2001; 15: 145-154.

Lacey E, Brady RL, Prichard RK, Watson TR. Comparison of inhibition of polymerisation of mammalian tubulin and helminth oocidal activity by benzimidazole carbonates. *Veterinary Parasitology* 1987;23:105-119.

Lacey E. Mode of action of benzimidazoles. *Parasitology Today* 1990; 6:112-115.

Lanchote VL, Marques MPC, Takayanagui OM, Carvalho R, Paias FO, Bonato PS. Simultaneous determination of albendazole sulfoxide enantiomers and albendazole sulfone in plasma. *Journal of Chromatography B* 1998;709:273-279.

Lanchote VL, Takayanagui OM, Mateus FH. Enantioselective renal excretion of albendazole metabolites in patients with neurocysticercosis. *Chirality* 2004;16:520-525.

Landoni MF, Soraci AL, Delatour P, Lees P. Enantioselective behaviour of drugs used in domestic animals: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic* 1997;201:1-16.

Lanusse C, Nare B, Gascon L, Prichard R. Metabolism of albendazole and albendazole sulfoxide by ruminal and ileal fluids of sheep and cattle, *Xenobiotica* 1992;22:419-426.

Lanusse C, Prichard R. Relationship between pharmacological properties and clinical efficacy of ruminant anthelmintics, *Veterinary Parasitology* 1993a;49:123-158.

Lanusse C, Prichard R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of benzimidazole anthelmintics in ruminants. *Drug Metabolism Reviews* 1993b;25:235-279.

Lanusse CE, Gascon LH, Prichard RK. Gastrointestinal distribution of albendazole metabolites following netobimin administration to cattle: relationship with plasma disposition kinetics. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1993a;16:38–47.

Lanusse C, Nare B, Prichard R. Comparative sulphoxidation of albendazole by sheep and cattle liver microsomes and the inhibitory effect of methimazole. *Xenobiotica* 1993b;23: 285–295.

Lanusse CE, Gascon LH, Prichard RK. Comparative plasma disposition kinetics of albendazole, fenbendazole, oxfendazole and their metabolites in adult sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1995;18:196–203.

Lanusse CE, Virkel GL, Sanchez SF, Alvarez LI, Lifschitz AI, Imperiale F, Monfrinotti A. Ricobendazole kinetics and availability following subcutaneous administration of a novel injectable formulation to calves. *Research in Veterinary Science* 1998;65:5–10.

Leathwick DM, Moen CM, Miller CM, Sutherland IA. Ivermectin resistant *Oestertagia circumcincta* from sheep in the lower North Island and their susceptibility to other macrocyclic lactone antelmintics. *New Zealand Veterinary Journal* 2001;49(3):123-124.

Le Jambre LF, Southcott WH, Dash KM. Resistance of selected lines of *Haemonchus contortus* to thiabendazole, morantel tartrate and levamisole. *International Journal of Parasitology* 1976;6:217-222.

Light D, Waxman D, Walsh C. Studies on the chirality of sulphoxidation catalyzed by bacterial flavoenzyme cyclohexanone monooxygenase and hog liver FAD containing monooxygenase. *Biochemistry* 1982;21:2490-2498.

Lubega G, Prichard RK. Interaction of benzimidazole anthelmintics with *H. contortus* tubulin: binding affinity and anthelmintic efficacy. *Experimental Parasitology* 1991;73:203-213.

Maciel S, Gimenez AM, Goana C, Waller PJ, Hansen JW. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in southern Latin America; Paraguay. *Veterinary Parasitology* 1996;62:207-212.

Maingi N. Resistance to thiabendazole, fenbendazole and levamisole in *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus* species in sheep on a Kenya Farm. *Veterinary Parasitology* 1991;39:285-291.

Maingi N, Bjorn H, Thamsborg SM, Bogh HO, Nansen P. Anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Denmark. *Small Ruminant Research* 1997;23:171-181.

Marques MPC, Takayanagui OM, Bonato PS, Santos SRCJ, Lanchote VL. Enantioselective kinetic disposition of albendazole sulfoxide in patients with neurocysticercosis. *Chirality* 1999;11:218-223.

Marriner SE, Bogan JA. Pharmacokinetics of albendazole in sheep. *American Journal of Veterinary Research* 1980;41:1126-1129.

Marriner S, Bogan J, Vandaele W. Comparison of the pharmacokinetics of albendazole and its major metabolites after oral administration of albendazole as a suspension and a paste formulation to sheep. *Zentralblatt für Veterinärmedizin, B* 1981;28:19-26.

Marriner SE, Bogan JA. Plasma concentration of fenbendazole and oxfendazole in the horse. *Equine Veterinary Journal* 1985;17:58-61.

McEwan A, Oakley G. Anthelmintics and closure of the oesophageal groove in cattle. *Veterinary Record* 1978;102:314-315.



McGregor BA, Adolph AJ, Campbell NJ. Occurrence of anthelmintic resistance in goats in Victoria. *Proceedings Australian Society of Animal Production*. 1980;13:159.

McKellar QA, Scott W. The benzimidazole anthelmintic agents a review, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1990;13:223–247.

McKellar QA, Coop R, Jackson F. The pharmacokinetics of albendazole metabolites following administration of albendazole, albendazole sulphoxide and netobimin to one month and eight month old sheep. *International Journal of Parasitology* 1995;25:1207-1212.

McKellar QA, Gokbulut C, Muzandu K, Benchaoui H. Fenbendazole pharmacokinetics, metabolism, and potentiation in horses. *Drug Metabolism and Disposition* 2002;30:1230–1239.

Mejia MF, Fernandez Igartua BM, Schmidt EE, Cabaret J. Multispecies and multiple anthelmintic resistance on cattle nematodes in a farm in Argentina: the beginning of high resistance?. *Veterinary Research* 2003;34:461–467.

Melo ACFL, Reis IF, Bevilaqua CML, Vieira L da S, Echevarria FAM, Melo LM, da Svieira L. Nematodes resistant to anthelmintics in sheep and goat flock in the State of Ceara, Brazil. *Ciencia Rural* 2003;33:339-344.

Merino G, Molina AJ, Garcia JL, Pulido MM, Prieto JG, Alvarez AI. Intestinal elimination of albendazole sulfoxide: pharmacokinetic effects of inhibitors. *International Journal of Pharmaceutics* 2003;263:123–132.

Meuldermans WEC, Hurkmans RMA, Lauwers WJF, Heykants JJP. The in vitro metabolism of mebendazole by pig, rat and dog liver fractions. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 1976;1:35-40.

Mitchell GB, Maris L and Bonniwell MA. Triclabendazole resistant liver fluke in Scottish sheep. *Veterinary Record* 1998;143-399.

Mohammed Ali NAK, Bogan JA, Marriner SE, Richards RJ. Pharmacokinetics of triclabendazole alone or in combination with fenbendazole in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1987;9:442-445.

Moll L, Gaasenbeek CP, Vellema P and Borgsteede FH. Resistance of *Fasciola hepatica* against triclabendazole in cattle and sheep in The Netherlands. *Veterinary Parasitology* 2000;91:153–158.

Montesissa C, Stracciari JM, Fadini L, Beretta C. Comparative microsomal oxidation of febantel and its metabolite fenbendazole in various animal species. *Xenobiotica* 1989;19: 97–100.

Moroni P, Buronfosse T, Longin-Sauvageon C, Delatour P, Benoit E. Chiral sulfoxidation of albendazole by the flavin adenine dinucleotide-containing and Cytochrome P450-dependene monooxygenases from rat liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition* 1995;23:160–165.

Mottier MD, Ceballos L, Alvarez LI, Lanusse C. Comparative efficacy of the (+) and (-) Albendazole sulfoxide enantiomers against *Haemonchus contortus*. In: 2004 Joint Meeting of the American Association of Veterinary Parasitologists (AAVP) and The American Society of Parasitology (ASP), Philadelphia.

Mottier L, Alvarez L, Ceballos L, Lanusse C. Drug transport mechanisms in helminth parasites: passive diffusion of benzimidazole anthelmintics. *Experimental Parasitology* 2006;113:49–57.

Mukaratirwa S, Charakupa R, Hove T. A survey of anthelmintic resistance on ten sheep farms in Mashonaland East Province, Zimbabwe. *Journal of the South African Veterinary Association* 1997;68:140-143.

Murray M, Hudson A, Yassa V. Hepatic microsomal metabolism of the anthelmintic benzimidazole fenbendazole: enhanced inhibition of cytochrome P 450 reactions by oxidized metabolites of the drug. *Chemical Research in Toxicology* 1992;5:60–66.

Mwamanchi DM, Audho JO, Thorpe W, Baker RL. Evidence for multiple anthelmintic resistance in sheep and goats reared under the same management in coastal Kenya. *Veterinary Parasitology*. 1995;60:303-313.

Navarro M, Cristofol C, Carretero A, Arboix M, Ruberte J. Anthelmintic induced congenital malformations in sheep embryos using netobimin. *Veterinary Record* 1998;142:86–90.

Navarro M, Canut L, Carretero A, Cristofol C, Perez-Aparicio FJ, Arboix M, Ruberte J. Developmental toxicity in rat exposed to benzimidazole netobimin. *Reproductive Toxicology* 1999;13:295–302.

Ngomuo AJ, Kassuku AA, Ruheta MR. Critical controlled test to evaluate resistance of field strains of *Haemonchus contortus* to thiophanate. *Veterinary Parasitology* 1990;36:21-26.

Ndamukong KJN, Sewell MMH. Resistance to benzimidazole anthelmintics by trichostrongyles in sheep and goats in North West Cameroon. *Veterinary Parasitology* 1992;41:335-339.

Nilsson O, Rudby-Martin L, Lindqvist A, Schwan O. Benzimidazole resistant *Haemonchus contortus* in sheep in Sweden. *Sveden Svensk Vet* 1993;45:303-307.

Oakley BR. Microtubule mutants. *Canadian Journal Biochemistry and Cell Biology* 1985;63:479-488.

O'Brien DJ, Strickland KL, Parr SL, Gray JS, O'Reilly PF, Clements L, Dwyer PJ, O'Reilly LM. Anthelmintic resistance in farm animals in Ireland. In 'Anthelmintic Resistance in Nematodes of Farm Animals'. GC Coles, FHM Borgsteede and S Geerts (Eds.). The European Commission's Directorate-General for Agriculture, Brussels Belgium 1993;101-106.

O'Brien DJ. Fasciolosis: a threat to livestock. *Irish Veterinary Journal* 1998;51,539–541.

Overend DJ, Bowen FL. Resistance of *Fasciola hepatica* to triclabendazole. *Australian Veterinary Journal* 1995;72:275–276.

Pandey VS, Sivaraj S. Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* from sheep in Malaysia. 14th WAAVP, Abstr. No. 337, Cambridge, UK 1993.

Papadopoulos E, Himonas C, Coles GC. Drought and flock isolation may enhance the development of anthelmintic resistance in nematodes. *Veterinary Parasitology* 2001;97:253-259.

Papadopoulos E, Prevot F, Diakou A, Dorchies Ph. Comparison of infection rates of *Oestrus ovis* between sheep and goats kept in mixed flocks, *Veterinary Parasitology* 2006; 138:382-385.

Perez J, Zafra R, Buffoni L, Hernandez Rodriguez S, Camara S, Martínez-Moreno A. Cellular phenotypes in the abomasal mucosa and abomasal lymph nodes of goats infected with *Haemonchus contortus*. *Journal of Comparative Pathology* 2008;138:102-107.

Petersen MB, Friis C. Pharmacokinetics of fenbendazole following intravenous and oral administration to pigs. *American Journal of Veterinary Research* 2000;61:573–576.

Praslicka J, Varady M, Corba J, Vesely L. A survey of anthelmintic resistance in Slovakia 1994;52:169-171.

Precious WY, Barret J. Xenobiotic metabolism in helminths. *Parasitology Today* 1989;55:156-160.

Prichard RK. The fumarate reductase reaction of *Haemonchus contortus* and the mode of action of some anthelmintics. *International Journal of Parasitology* 1973;3:409-417.

Prichard R, Hennessy D, Steel J. Prolonged administration: a new concept for increasing the spectrum and effectiveness of anthelmintics. *Veterinary Parasitology* 1978;44:309-315.

Prichard RK, Hall CA, Kelly JD, Martin ICA, Donald AD. The problem of anthelmintic resistance in nematodes. *Australian Veterinary Journal* 1980;56:239-250.

Prichard R, Hennessy D. Effect of oesophageal Groove closure on the pharmacokinetic behavior and efficacy of oxfendazole in sheep. *Research in Veterinary Science* 1981;30:22-27.

Prichard R, Hennessy D, Steel J, Lacey E. Metabolite concentrations in plasma following treatment of cattle with five anthelmintics. *Research in Veterinary Science* 1985;39:113-178.

Prichard R. Anthelmintic resistance in nematodes: extent, recent understanding and future directions for control and research. *International Journal of Parasitology* 1990;20:515-523.

Rawden HC, Kokwaro GO, Ward SA, Edwards G. Relative contribution of cytochromes P-450 and flavin-containing monooxygenases to the metabolism of albendazole by human liver microsomes. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000;49:313–322.

Redondo PA, Alvarez AI, Garcia JL, Larrode OM, Merino G, Prieto JG. Presystemic metabolism of albendazole: experimental evidence of an efflux process of albendazole sulfoxide to intestinal lumen. *Drug Metabolism and Disposition* 1999;27:736–740.

Requejo-Fernandez JA, Martinez A, Meana A, Rojo-Vasquez FA, Osoro K, Ortega-Mora LM. Anthelmintic resistance in nematode parasites from goats in Spain. *Veterinary Parasitology* 1997;73:83-88.

Rodrigues J, Bories C, Emery I, Fessi H, Devissaguet J, Laince M. Development of an injectable formulation of albendazole and in vivo evaluation of its efficacy against *Echinococcus multilocularis* metacestode. *International Journal of Parasitology* 1995;25:1437-1441.

Rowland IR. Reduction by the gut microflora of animals and man. *Biochemical Pharmacology* 1986;35:27–32.

Sahin A, Gul A, Karaca M, Akkan HA, Keles I. The efficacy of ricobendazole and ivermectin on naturally infected sheep with *Trichostrongylidae sp.* in the region of Van. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 2009;8(12):2756-2759.

Sanchez S, Alvarez LI, Lanusse CE. Nutritional condition affects the disposition kinetics of albendazole in cattle. *Xenobiotica* 1996;26:307-320.

Sanchez S, Alvarez LI, Lanusse CE. Fasting-induced changes to the pharmacokinetics behaviour of albendazole and its metabolites in calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1997;20:38–47.

Sanchez S, Sallovitz J, Savio E, McKellar Q, Lanusse C. Comparative availability of two oral dosage forms of albendazole in dogs. *The Veterinary Journal* 2000;160: 153–156.

Sanchez Bruni SF, Fuse LA, Moreno L, Saumell CA, Alvarez LI, Fiel C, McKellar, QA, Lanusse CE. Changes to oxfendazole chiral kinetics and anthelmintic efficacy induced by piperonyl butoxide in horses. *Equine Veterinary Journal* 2005a;37:257–262.

Sanchez Bruni SF, Jones DG, Small J, McKellar QA. Effects of formulation concentration on intravenous pharmacokinetics, chirality and in vitro solubility of oxfendazole and its metabolites in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2005b;28:467–473.

Sangster NC, Prichard RK, Lacey E. Tubulin and benzimidazole resistance in *Trichostrongylus colubriformis*. *Journal of Parasitology* 1985;71:645–651.

Sanyal PK. Pharmacokinetic behaviour of fenbendazole in buffalo and cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1994;17:1–4.

Sanyal PK. Disposition kinetics of albendazole in buffalo and cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1997;20, 240–242.

Sanyal PK. The pharmacokinetics and efficacy of long-term lowlevel and split-dose administration of albendazole through in-feed formulations against ovine and caprine parasitic gastroenteritis. *Veterinary Research Communications* 1998;22:467–477.

Scott EW, Bairden K, Holmes PH, McKellar QA. Benzimidazole resistance in nematodes of goats. *Veterinary Record* 1989;24:492.

Seiler JP. Toxicology and genetic effects of benzimidazoles compounds. *Mutation Research* 1975;32:151–168.

Shoop WL. Ivermectin resistance. *Parasitology Today* 1993;9:154–159.

Short C, Barker S, Hsieh L, Su-Pin O, McDowell T, Davis L, Neff-Davis C, Koritz G, Bevill R, Munsiff I. Disposition of fenbendazole in cattle. *American Journal of Veterinary Research* 1987a;48:958–961.

Short CR, Barker SA, Hsieh LC, Ou SP, Davis LE, Koritz G, Neff-Davis CA, Bevill RF, Munsiff IJ, Sharma GC. Disposition of fenbendazole in the goat. *American Journal of Veterinary Research* 1987b;48:811–815.

Short CR, Barker SA, Hsieh LC, Ou SP, McDowell T. Disposition of fenbendazole in rabbit. *Research in Veterinary Science* 1987c;44:215–219.

Short CR, Barker SA, Hsieh LC, Ou SP, Pedersoli WN, Krista LM, Spano JS. The elimination of fenbendazole and its metabolites in the chicken, turkey and duck. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1988a;11:204–209.

Short CR, Flory W, Hsieh LC, Barker SA. The oxidative metabolism of fenbendazole: a comparative study. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1988b; 11:50-55.

Silanikove N. The physiological basis of adaptation in goats to harsh environment. *Small Ruminant Research* 2000;35:181-193.

Sivaraj S, Dorny VJ, Pandey S. Multiple drug resistance of *Haemonchus contortus* of sheep in Malaysia and the efficacy of Moxidectin. 14th WAAVP, Abstract No. 64, Cambridge. 1993.

Solana HD, Rodriguez JA, Lanusse CE. Comparative metabolism of albendazole and albendazole sulphoxide by different helminth parasites. *Parasitology Research* 2001;87:275–280.

Solana HD, Sallovitz JM, Lanusse CE, Rodriguez JA. Enantioselective binding of albendazole sulfoxide to cytosolic proteins from helminth parasites. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 2002;24:1:7–13.

Sotiraki S. Study on the epidemiology of *Dicrocoelium dendriticum* in sheep and goats in certain regions of central Macedonia, Greece. PhD Thesis, Aristotle University, Greece, 1999.

Souhaili-El-Amri H, Fargetton X, Delatour P, Batt AM. Sulfoxidation of albendazole by FAD-containing and cytochrome P-450 dependent monooxygenases from pig liver microsomes. *Xenobiotica* 1987;17:1159–1168.

Steel JV, Duwel D. Pharmacokinetics and tissue residues of luxabendazole in sheep. 12th conference World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, Montreal 1987;37.

Swarnkar CP, Sanyal PK, Singh D, Khan FA. Bhagwan-PSK Anthelmintic resistance on an organized sheep farm in India. *Tropical Animal Health and Production* 2001;33:305-312.

Takayanagui OM, Bonato PS, Dreossi SAC, Lanchote VL. Enantioselective distribution of albendazole metabolites in cerebrospinal fluid of patients with neurocysticercosis. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2002;54:125–130.

Tarabi AO. Efficacies of albendazole, levamisole and ivermectin against gastrointestinal nematodes of sheep in Nigeria. *Bulletin of Animal Health and Production in Africa* 2002;50:53-55.

Teruel MT, Felipe AE, Solana HD, Sallovitz JM, Lanusse CE. Placental and fetal toxicity of albendazole sulfoxide in Wistar rats. *Veterinary and Human Toxicology* 2003;45:131–136.

Testa B, Mayer JM. Stereoselective drug metabolism and its significance in drug research. *Progress in Drug Research* 1988;32:249–303.

Tınar R, Akyol V, Çırak V, Şenlik B, Bauer C. Investigations on the seasonal patterns of strongyle infections in grazing lambs and the occurrence of anthelmintic resistance on sheep and goat farms in western Anatolia, Turkey. *Parasitology Research* 2005a;96:18-23.

Tınar R, Şenlik B, Çırak VY, Diker AI, Antiparaziter ilaçlara karşı direnç. In: *Parazit Hastalıklarında Tedavi*. (Eds: Burgu A., Karaer Z.) İzmir: Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri 2005b;19:433-453.



Torres Acosta JFC, Dzul Canche U, Aguilar Caballero AJ, Rodriguez Vivas RI. Prevalence of benzimidazole resistant nematodes in sheep flocks in Yucatan, Mexico. *Veterinary Parasitology* 2003;96:18-23.

Umur Ş. Kars yöresi koyunlarında mide-bağırsak nematodları ve mevsimsel dağılımları. *Turkish Journal of Veterinary Animal Science* 1997;21:57-65.

Van Aken D, Bont JDE, Vercryse J. Benzimidazole resistance in a field population of *Haemonchus contortus* of goats in Sri Lanka. *Small Ruminant Research* 1989;2:281-287.

Van Den Bossche H, De Nollin S. Effects of mebendazole on the absorption of low molecular weight nutrients by *Ascaris suum*. *International Journal for Parasitology* 1973;3:401-407.

Van Den Bossche H. The molecular basis of anthelmintic action. In *Comperative Biochemistry of Parasites* 1982;117-125. Academic Pres, Newyork.

Van Den Bossche H, Rochette F, Hörig C. Mebendazole and related anthelmintics. *Advances in Pharmacology and Chemotherapy* 1982;19:67-128.

Van Wyk JA, Gerber HM. A field strain of *Haemonchus contortus* showing slight resistance to rafoxanide. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 1980;47:137-142.

Van Wyk JA, Malan FS, Gerber HM, Alves RMR. Two field strains of *Haemonchus contortus* resistant to rafoxanide. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 1987;54:143-146.

Velik J, Baliharova V, Skalova L, Szotakova B, Wsol V, Lamka J. Stereospecific biotransformation of albendazole in mouflon and rat-isolated hepatocytes. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2003;26:297–302.

Velik J, Baliharova V, Skalova L, Szotakova B, Wsol V, Lamka J. Liver microsomal biotransformation of albendazole in deer, cattle, sheep and pig and some related wild breeds. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2005a;28:377–384.

Velik J, Szotakova B, Baliharova V, Lamka J, Savlik M, Wsol V, Snejdrova E, Skalova L. Albendazole repeated administration induces cytochromes P4501A and accelerates albendazole deactivation in mouflon (*Ovis musimon*). *Research in Veterinary Science* 2005b;78:255–263.

Vercruyse J, Dorny P, Meurrens K. Benzimidazole resistance of nematodes in sheep in Belgium. *Veterinary Record* 1989;125:602-603.

Verheyen A, Borgers M, Vanparijs O, Thienpont D. The effects of mebendazole on the ultrastructure of cestodes. (In *Biochemistry of Parasites and Host-Parasite Relationships*. Ed. Van den Bossche, H.) Elsevier/North- Holland Biomedical Press, Amsterdam 1976;605-618.

Vieria LS, Cavalcante ACR. Anthelmintic resistance in goat herds in the state of Ceara, Pesquisa. *Veterinarian Brasil* 1999;19:(3-4)99-103.

Villaverde C, Alvarez AI, Redondo P, Voces J, Del Estal JL, Prieto JG. Small intestinal sulfoxidation of albendazole. *Xenobiotica* 1995;25:433–441.

Virkel G, Lifschitz A, Pis A, Lanusse C. Influence of diet on the pattern of gastrointestinal biotransformation of netobimin and albendazole sulfoxide in sheep. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 1999;24:31–37.

Virkel G, Lifschitz A, Soraci A, Sansinanea A, Lanusse C. Enantioselective liver microsomal sulfoxidation of albendazole in cattle: effect of nutritional status. *Xenobiotica* 2000;30:381–393.

Virkel G, Lifschitz A, Pis A, Lanusse CE. In vitro ruminal biotransformation of benzimidazole sulfoxide anthelmintics: enantioselective sulforeduction in sheep and cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2002;25:15–23.

Virkel G, Lifschitz A, Sallovitz J, Pis A, Lanusse C. Comparative hepatic and extrahepatic enantioselective sulfoxidation of albendazole and fenbendazole in sheep and cattle. *Drug Metabolism and Disposition* 2004;32:536–544.

Virkel G, Lifschitz A, Sallovitz J, Pis A and Lanusse C. Assessment of the main metabolism pathways for the flukicidal compound triclabendazole in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2006;29(3):213–23.

Vuruşaner C, Çetin B, Akaya H, Gökçe R. İstanbul’ da kesilen koyunlardaki karaciğer kelekleri üzerine bir araştırma. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 1998;22(4): 432-434.

Watts SDM, Rapson EB, Atkins AM, Lee DL. Inhibition of acetylcholinesterase secretion from *Nippostrongylus brasiliensis* by benzimidazole anthelmintics. *Biochemical Pharmacology* 1982;31:3035-3040.

Weir AJ, Bogan JA. Thiabendazole and 5-hydroxythiabendazole in the plasma of seep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1985;8:413-414.

Whittaker SG, Faustman EM. Effects of albendazole and albendazole sulfoxide on cultures of differentiating rodent embryonic cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1991;109:73–84.

Williams JC, De Rosa A, Nakamura Y, Loyacano AF. Comparative efficacy of ivermectin pour-on, albendazole, oxfendazole and fenbendazole against *Ostertagia ostertagi* inhibited larvae, other gastrointestinal nematodes and lungworm of cattle. *Veterinary Parasitology* 1997;73:73–82.

Winterrowd CA, Pomroy WE, Sangster NC, Johnson SS, Geary TG. Benzimidazole-resistant b-tubulin alleles in a population of parasitic nematodes (*Cooperia oncophora*) of cattle, *Veterinary Parasitology* 2003;117:161–172.

Zimei W, Tucker IG, Razzak M, Yang L, McSporrán K, Medlicott NJ. Absorption and tissue tolerance of ricobendazole in the presence of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin following subcutaneous injection in sheep. *International Journal of Pharmaceutics* 2010;397:96–102.

Yadav CL, Uppal RP. Levamisole-resistant *Haemonchus contortus* in goats. *Veterinary Record* 1992;130:228.

Yıldırım A, Güneş V, İça A, Sariözkan S, Düzlü Ö, İnci A, Albasan H. Koyunlarda mide-bağırsak nematodlarına karşı Oxfendazole+Oxyclozanide'nin tablet ve pasta formülasyonlarının kısa süreli etkinliğinin araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2008;32 (2): 134 – 138.

Zajac AM, Gipson TA. Multiple anthelmintic resistance in a goat herd. Veterinary Parasitology 2000;87:163-172.

## ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Manisa ilinin Alaşehir ilçesinde doğdu. İlkokulu, Manisa Yeniköy’de ortaokul ve liseyi Aydın’a bağlı Çine ilçesinde tamamladı.

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nden 2004 yılında mezun oldu. Aynı yıl Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans eğitime başladı. 2005 yılında Araştırma Görevlisi olarak atandı. 2007 yılında Yüksek Lisans eğitimini başarıyla tamamladıktan sonra aynı yıl Doktora eğitime başladı. 2009 yılında Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, Aydın İl Tarım Müdürlüğü, Çine İlçe Tarım Müdürlüğüne Veteriner Hekim olarak atandı. Halen aynı görevi sürdürmektedir. Evli ve bir çocuk annesidir.

## TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmamda ilgi, yardım ve hoşgörüsünü eksik etmeyen danışmanım Prof. Dr. Cengiz GÖKBULUT'a, Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Ferda AKAR'a, Anabilim Dalı diğer öğretim üyeleri Doç. Dr. Cavit KUM, Yrd. Doç. Dr. Selim SEKKİN, Yrd. Doç. Dr. Murat BOYACIOĞLU ve Araş. Gör. Hande Sultan YALINKILIÇ'a, analiz aşamasında bize kapılarını açan ADÜ. Bilimsel Araştırma ve Uygulama Merkezi (ADÜ-BİLTEM) müdürü Prof. Dr. Serhan SAKARYA ve ekibine, sonsuz destek ve anlayışlarından dolayı teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren aileme, eşim Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Hasan AKŞİT ve biricik kızım Aleyna AKŞİT'e sabır ve özverilerinden dolayı teşekkür ederim.

## EKLER

Ek 1.

Albendazol ve metabolitlerinin plazmadan kat-sıvı faz yöntemi ile ekstraksiyonlarını takiben geri alım ve varyasyon katsayıları.

	İlave edilen yoğunluk (µg/ml)	Geri alım (%)	Varyasyon katsayısı (%)
<b>ABZSO (RBZ)</b>	0.01	97.15 (n=10)	6.36
	0.05	99.26 (n=10)	8.42
	0.1	95.91 (n=14)	9.00
	0.5	93.51 (n=14)	5.70
	1	93.55 (n=14)	7.59
	5	86.20 (n=14)	6.98
	10	84.46 (n=7)	7.44
<b>Ortalama</b>		<b>94.10</b>	<b>5.35</b>
<b>SS</b>		<b>6.39</b>	<b>3.06</b>
<b>ABZSO<sub>2</sub></b>	0.01	92.96 (n=10)	7.38
	0.05	94.52 (n=10)	7.71
	0.1	91.29 (n=14)	9.02
	0.5	92.09 (n=14)	6.02
	1	92.81 (n=14)	7.69
	5	86.52 (n=14)	2.74
	10	85.09 (n=7)	6.87
<b>Ortalama</b>		<b>91.90</b>	<b>6.33</b>
<b>SS</b>		<b>4.88</b>	<b>1.91</b>

Ek 2

Albendazol sülfoksit (ABZSO) ve albendazol sülfon (ABZSO<sub>2</sub>) metabolitlerinin plazmadan kat-sıvı faz yöntemi ile ekstraksiyonlarını takiben gün içi varyasyonları

	<b>İlave edilen yoğunluklar</b>	<b>ABZSO (RBZ)</b>	<b>ABZSO<sub>2</sub></b>
S1	0.00	0.000	0.000
S2	0.10	100.575	92.593
S3	0.10	86.207	92.593
S4	0.10	105.364	87.449
S5	0.10	100.575	92.593
S6	0.50	97.701	92.593
S7	0.50	104.406	103.909
S8	0.50	99.617	98.765
S9	0.50	94.828	86.420
S10	1.00	98.659	97.737
S11	1.00	102.490	101.852
S12	1.00	97.701	96.708
S13	1.00	91.954	88.477
S14	5.00	89.080	87.449
S15	5.00	81.130	77.984
S16	5.00	86.877	84.877
S17	5.00	92.912	92.181
<b>Ortalama</b>		<b>95.63</b>	<b>92.14</b>
<b>Standart Sapma</b>		<b>7.03</b>	<b>6.70</b>
<b>Varyasyon Katsayısı</b>		<b>7.35</b>	<b>7.27</b>



## Ek 3

Albendazol sülfoksit (ABZSO) ve albendazol sülfon (ABZSO<sub>2</sub>) metabolitlerinin plazmadan kat-sıvı faz yöntemi ile ekstraksiyonlarını takiben günler arası varyasyonları

<b>ABZSO (RBZ)</b>	<b>İlave edilen yoğunluklar</b>	<b>1. gün</b>	<b>2. gün</b>	<b>3. gün</b>	<b>4. gün</b>
<b>S1</b>	0.00	0.000	94.02	85.47	98.77
<b>S2</b>	0.05	108.286	85.47	85.47	105.82
<b>S3</b>	0.1	102.637	88.03	88.03	100.53
<b>S4</b>	0.5	81.450	89.74	89.74	99.65
<b>S5</b>	1	86.535	87.61	85.47	101.85
<b>S6</b>	5	84.463	94.02	85.47	98.77
	<b>Ortalama</b>	<b>92.67</b>	<b>88.97</b>	<b>86.84</b>	<b>101.32</b>
	<b>SS</b>	<b>11.98</b>	<b>3.20</b>	<b>1.97</b>	<b>2.76</b>
	<b>CV</b>	<b>12.93</b>	<b>3.60</b>	<b>2.27</b>	<b>2.72</b>
<b>ABZSO<sub>2</sub></b>	<b>İlave edilen yoğunluklar</b>	<b>1. gün</b>	<b>2. gün</b>	<b>3. gün</b>	<b>4. gün</b>
<b>S1</b>	0.00	0.000	97.47	77.97	85.32
<b>S2</b>	0.05	90.909	102.34	87.72	92.26
<b>S3</b>	0.1	82.828	83.82	89.67	93.25
<b>S4</b>	0.5	76.768	96.49	93.08	92.26
<b>S5</b>	1	85.859	97.47	86.50	94.25
<b>S6</b>	5	76.717	97.47	77.97	85.32
	<b>Ortalama</b>	<b>82.62</b>	<b>95.52</b>	<b>86.99</b>	<b>91.47</b>
	<b>SS</b>	<b>6.09</b>	<b>6.93</b>	<b>5.62</b>	<b>3.54</b>
	<b>CV</b>	<b>7.37</b>	<b>7.25</b>	<b>6.46</b>	<b>3.87</b>

Ek 4

Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları.

Zaman (saat)	Hayvan numaraları						
	1	2	3	4	6	7	8
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1	0.765	0.862	1.269	1.015	0.402	1.245	0.479
2	0.929	1.316	1.600	1.341	0.876	1.734	0.766
4	1.160	1.740	2.021	1.715	1.331	2.217	1.293
8	1.360	2.194	2.347	2.222	1.604	1.806	1.916
12	1.001	1.876	1.858	1.389	1.403	0.876	1.489
16	0.719	1.453	1.355	1.197	1.207	0.340	1.250
24	0.036	0.409	0.364	0.144	0.594	0.010	0.565
32			0.018		0.019		0.029
48							

Ek 5

Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik parametreler	Hayvan numaraları						
	1	2	3	4	5	6	7
$T_{1/2\lambda z}$ (s)	1.85	2.31	2.57	2.62	2.67	2.1	2.95
$T_{doruk}$ (s)	8	8	8	8	8	4	8
$Y_{doruk}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	1.36	2.19	2.35	2.22	1.6	2.22	1.92
$T_{son}$ (s)	24	32	32	24	32	24	32
EAA( $\mu\text{g}\cdot\text{s}/\text{ml}$ )	19.54	36.37	37.67	30.37	29.81	23.31	31.26
EMAA ( $\mu\text{g}\cdot\text{s}^2/\text{ml}$ )	181.52	405.5	396.88	292.13	370.03	166.49	383.27
OKS (s)	9.29	11.15	10.54	9.62	12.41	7.14	12.26

Ek 6

Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO<sub>2</sub>metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları.

Zaman (saat)	Hayvan numaraları						
	1	2	3	4	6	7	8
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1	0.023	0.026	0.040	0.063	0.023	0.060	0.025
2	0.057	0.051	0.080	0.117	0.043	0.125	0.050
4	0.104	0.128	0.170	0.198	0.100	0.261	0.130
8	0.250	0.286	0.351	0.513	0.235	0.451	0.356
12	0.334	0.450	0.501	0.739	0.346	0.441	0.451
16	0.490	0.603	0.656	1.199	0.456	0.431	0.566
24	0.019	0.767	0.636	0.335	0.616	0.306	0.556
32		0.018	0.030		0.040		0.060
48							

Ek 7

Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik parametreler	Hayvan numaraları						
	1	2	3	4	6	7	8
T <sub>1/2λz</sub> (s)	1.71	1.48	1.82	2.32	2.03	1.62	2.49
T <sub>doruk</sub> (s)	16	24	16	16	24	8	16
Y <sub>doruk</sub> (µg/ml)	0.49	0.77	0.66	1.2	0.62	0.45	0.57
T <sub>son</sub> (s)	24	32	32	32	32	32	32
EAA(µg.s/ml)	5.77	13.26	13.22	15.75	10.54	9.67	11.8
EMAA (µg.s <sup>2</sup> /ml)	74.34	239.92	226.53	235.38	192.65	140.58	203.54
OKS (s)	12.88	18.1	17.13	14.94	18.29	14.53	17.25

## Ek 8

Rikobendazolün (RBZ) koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları.

Zaman (saat)	Hayvan numaraları							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1	1.076	0.730	0.624	0.989	0.898	0.989	1.073	0.571
2	1.633	1.182	0.793	1.585	1.436	1.388	1.678	0.961
4	1.873	1.585	0.985	1.964	1.763	2.018	2.082	1.411
8	2.209	1.820	1.201	2.445	2.089	2.397	2.328	1.662
12	2.008	1.254	1.436	2.104	1.710	1.850	1.998	1.454
16	1.628	1.239	0.817	1.695	1.383	1.412	1.772	1.134
24	1.278	0.399	0.240	0.735	0.735	0.610	1.033	0.987
32	0.624	0.043	0.024	0.197	0.269	0.133	0.330	0.415
48	0.024				0.034		0.020	

## Ek 9

Rikobendazolün (RBZ) koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik parametreler	Hayvan numaraları							
	1	2	3	4	5	6	7	8
$T_{1/2\lambda z}$ (s)	5.08	3.30	3.44	5.15	5.86	5.84	4.80	6.40
$T_{donuk}$ (s)	8.00	8.00	12.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
$Y_{donuk}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	2.21	1.82	1.44	2.45	2.09	2.40	2.33	1.66
$T_{son}$ (s)	48.00	32.00	32.00	32.00	48.00	32.00	48.00	32.00
EAA( $\mu\text{g}\cdot\text{s}/\text{ml}$ )	51.05	29.17	21.35	43.26	39.98	39.00	48.31	34.69
EMAA ( $\mu\text{g}\cdot\text{s}^2/\text{ml}$ )	785.98	330.49	240.67	531.71	550.86	458.02	673.79	494.09
OKS (s)	15.40	11.33	11.27	12.29	13.78	11.74	13.95	14.24

Ek 10

Rikobendazolün (RBZ) koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları.

Zaman (saat)	Hayvan numaraları							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1	0.027	0.027	0.027	0.032	0.027	0.035	0.035	0.022
2	0.070	0.065	0.048	0.081	0.070	0.077	0.089	0.055
4	0.151	0.140	0.102	0.178	0.167	0.213	0.195	0.142
8	0.269	0.285	0.183	0.382	0.329	0.390	0.373	0.305
12	0.355	0.307	0.469	0.485	0.431	0.408	0.467	0.415
16	0.377	0.436	0.253	0.592	0.474	0.467	0.538	0.458
24	0.452	0.404	0.194	0.458	0.495	0.402	0.538	0.742
32	0.431	0.038	0.022	0.011	0.226	0.296	0.503	0.458
48	0.102				0.065		0.030	

Ek 11

Rikobendazolün (RBZ) koyunlara deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik parametreler	Hayvan numaraları							
	1	2	3	4	5	6	7	8
T <sub>1/2λz</sub> (s)	7.7	2.35	2.55	1.49	7.27	6.24	3.93	5.01
T <sub>donuk</sub> (s)	24	16	12	16	24	16	16	24
Y <sub>donuk</sub> (µg/ml)	0.45	0.44	0.47	0.59	0.5	0.47	0.54	0.74
T <sub>son</sub> (s)	48	32	32	32	48	48	48	48
EAA(µg.s/ml)	14.34	8.38	5.88	10.48	13.11	13.37	16.34	16.78
EMAA (µg.s <sup>2</sup> /ml)	345.37	139.6	89.9	164.57	272.97	279.42	355.06	386.94
OKS (s)	24.09	16.66	15.28	15.71	20.82	20.9	21.73	23.06

Ek 12

Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 10 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları.

Zaman (saat)	Hayvan numaraları						
	1	2	3	4	5	6	7
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1	0.880	2.056	1.296	1.806	1.542	0.888	1.107
2	1.898	2.991	1.898	2.574	2.243	1.542	1.814
4	2.657	2.500	2.444	3.093	3.150	2.150	2.449
8	3.556	4.806	2.352	3.315	3.822	2.383	3.220
12	3.157	4.398	2.074	3.593	3.505	2.187	2.685
16	2.574	3.111	0.963	2.954	2.327	1.916	2.386
24	1.083	1.352	1.130	1.648	0.832	1.215	0.989
32	0.685	0.000	0.352	0.519		0.364	0.018
48				0.046			

Ek 13

Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 10 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik parametreler	Hayvan numaraları						
	1	2	3	4	5	6	7
$T_{1/2\lambda_z}$ (s)	4.44	5.81	4.75	5.18	3.18	6.68	2.27
$T_{doruk}$ (s)	8	8	4	12	8	8	8
$Y_{doruk}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	3.56	4.81	2.44	3.59	3.82	2.38	3.22
$T_{son}$ (s)	48	32	32	48	32	32	32
EAA( $\mu\text{g}\cdot\text{s}/\text{ml}$ )	67.72	80.06	44.5	77.29	61.87	49.71	54.15
EMAA ( $\mu\text{g}\cdot\text{s}^2/\text{ml}$ )	970.16	1006.3 9	555.18	1100.6 5	692.23	671.11	642.51
OKS (s)	14.33	12.57	12.48	14.24	11.19	13.5	11.86

Ek 14

Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 10 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO<sub>2</sub>metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları.

Zaman (saat)	Hayvan numaraları						
	1	2	3	4	5	6	7
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1	0.033	0.055	0.033	0.055	0.044	0.022	0.044
2	0.109	0.131	0.098	0.131	0.122	0.089	0.122
4	0.273	0.218	0.240	0.273	0.310	0.244	0.277
8	0.655	0.764	0.458	0.524	0.686	0.487	0.576
12	0.938	1.145	0.611	0.873	1.063	0.731	0.864
16	1.189	1.331	0.829	1.135	1.229	0.997	1.152
24	1.495	1.658	1.025	1.407	1.484	1.406	1.340
32	1.560	0.185	0.949	1.396	0.022	1.384	0.166
48	0.120			0.022		0.033	

Ek 15

Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 10 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO<sub>2</sub>metabolitinin bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik parametreler	Hayvan numaraları						
	1	2	3	4	5	6	7
T <sub>1/2λz</sub> (s)	4.32	2.53	2.58	2.67	1.32	2.97	2.66
T <sub>doruk</sub> (s)	32	24	24	24	24	24	24
Y <sub>doruk</sub> (µg/ml)	1.56	1.66	1.03	1.41	1.48	1.41	1.34
T <sub>son</sub> (s)	48	32	48	48	32	48	32
EAA(µg.s/ml)	41.7	28.53	25.63	35.61	24.24	34.31	23.59
EMAA (µg.s <sup>2</sup> /ml)	1001.9 8	512.58	569.69	808.87	409.15	804.58	422.94
OKS (s)	24.03	17.96	22.23	22.72	16.88	23.45	17.93

## Ek 16

Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 15 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları.

Zaman (saat)	Hayvan numaraları							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1	2.182	1.956	2.268	2.067	2.703	3.001	3.527	3.219
2	3.437	2.857	3.679	3.239	4.342	4.223	5.117	4.491
4	4.822	3.774	5.004	4.382	6.111	5.743	6.578	5.773
8	5.904	4.839	6.198	5.813	7.551	6.786	5.962	6.707
12	5.064	4.320	5.584	5.505	6.419	5.475	4.590	5.395
16	3.870	3.662	4.458	4.710	5.256	3.865	3.209	4.183
24	1.628	1.991	2.753	2.842	3.021	1.590	0.944	1.888
32	0.087	0.788	1.013	1.272	1.153	0.278		0.358
48				0.020				

## Ek 17

Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 15 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik parametreler	Hayvan numaraları							
	1	2	3	4	5	6	7	8
$T_{1/2\lambda z}$ (s)	4.11	8.09	4.5	4.49	8.12	5.27	5.91	5.79
$T_{\text{doruk}}$ (s)	8	8	8	8	8	8	4	8
$Y_{\text{doruk}}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	5.9	4.84	6.2	5.81	7.55	6.79	6.58	6.71
$T_{\text{son}}$ (s)	32	32	48	48	32	32	24	32
EAA( $\mu\text{g}\cdot\text{s}/\text{ml}$ )	98.19	93.79	125.05	124.75	141.6	109.57	94.07	114.29
EMAA ( $\mu\text{g}\cdot\text{s}^2/\text{ml}$ )	1142.8	1252.0	1769.8	1850.3	1869.9	1252.2	901.4	1345.6
OKS (s)	11.64	13.35	14.15	14.83	13.21	11.43	9.58	11.77



## Ek 18

Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 15 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO<sub>2</sub>metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları.

Zaman (saat)	Hayvan numaraları							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1	0.095	0.053	0.064	0.055	0.055	0.066	0.098	0.087
2	0.201	0.138	0.170	0.131	0.142	0.153	0.240	0.240
4	0.509	0.318	0.414	0.295	0.360	0.371	0.546	0.579
8	1.145	0.742	1.050	0.764	0.819	0.797	0.961	1.147
12	1.569	1.028	1.272	1.147	1.048	1.070	1.278	1.398
16	1.930	1.378	1.516	1.376	1.278	1.278	1.594	1.583
24	2.110	1.654	2.057	1.660	1.594	1.387	1.660	1.507
32	0.795	1.718	2.163	1.616	1.704	1.103		1.136
48				0.022	0.022	0.011		0.011

## Ek 19

Rikobendazolün (RBZ) keçilere deri altı yolla 15 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO<sub>2</sub>metabolitinin bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik parametreler	Hayvan numaraları							
	1	2	3	4	5	6	7	8
T <sub>1/2λz</sub> (s)	3.01	2.74	2.37	2.58	2.55	2.41	1.38	2.39
T <sub>doruk</sub> (s)	24	32	32	24	32	24	24	16
Y <sub>doruk</sub> (µg/ml)	2.11	1.72	2.16	1.66	1.7	1.39	1.66	1.58
T <sub>son</sub> (s)	48	48	48	48	48	48	32	48
EAA(µg.s/ml)	46.45	43.34	52.37	42.72	42.24	35.8	30.51	42.27
EMAA (µg.s <sup>2</sup> /ml)	903.2	985.1	1175.7	952.3	947.7	747.7	495.8	838.0
OKS (s)	19.45	22.73	22.45	22.29	22.43	20.89	16.25	19.83

## Ek 20

Rikobendazolün (RBZ) keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları.

Zaman (saat)	Hayvan numaraları							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
0.08	9.340	11.019	8.010	8.987	10.198	7.072	8.440	8.649
0.25	6.967	6.349	6.271	5.998	7.580	4.533	6.271	5.475
0.5	5.657	5.783	5.607	4.689	6.310	4.239	4.962	4.600
1	4.822	4.181	4.747	4.083	5.705	3.751	4.357	3.669
1.5	3.721	3.712	4.122	3.595	5.236	3.517	3.790	3.232
2	3.512	3.517	3.888	3.243	4.747	3.380	3.575	2.946
4	2.487	2.540	3.009	2.442	3.732	2.989	2.774	2.243
8	1.443	1.641	2.130	1.641	2.286	1.993	1.719	1.236
12	0.759	0.996	1.465	0.977	1.543	1.328	0.996	0.722
16	0.418	0.606	0.957	0.567	1.192	0.821	0.645	0.152
24		0.098	0.215	0.117	0.449		0.137	

## Ek 21

Rikobendazolün (RBZ) keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri

Kinetik parametreler	Hayvan numaraları							
	1	2	3	4	5	6	7	8
$T_{1/2\lambda z}$ (s)	4.59	4.45	6.82	5.5	6.46	6.27	5.61	4.77
$T_{doruk}$ (s)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
$Y_{doruk}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	9.34	11.02	8.01	8.99	10.2	7.07	8.44	8.65
$C_0$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	10.81	14.52	9.05	11	11.83	8.83	9.79	10.87
$T_{son}$ (s)	16	24	24	24	24	16	24	16
EAA ( $\mu\text{g.s/ml}$ )	30.46	35	43.07	33.33	51.67	35.2	35.86	25.75
Cl (L/s/kg)	0.15	0.14	0.11	0.15	0.15	0.14	0.14	0.19
EMAA ( $\mu\text{g.s}^2/\text{ml}$ )	143.93	210.44	301.14	207	372.95	206.97	225.07	118.82
OKS (s)	4.72	6.01	6.99	6.21	7.22	5.88	6.28	4.61
$Dh_{ss}$ (L/kg)	0.94	0.9	0.91	1.01	0.82	1.13	0.95	0.99

## Ek 22

Rikobendazolün (RBZ) keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları.

Zaman (saat)	Hayvan numaraları							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
0.083	0.116	0.131	0.109	0.087	0.109	0.057	0.092	0.111
0.25	0.175	0.131	0.138	0.131	0.131	0.094	0.120	0.140
0.5	0.240	0.203	0.164	0.164	0.164	0.135	0.175	0.165
1	0.328	0.227	0.218	0.197	0.207	0.205	0.227	0.245
1.5	0.371	0.284	0.262	0.218	0.262	0.218	0.262	0.278
2	0.393	0.349	0.339	0.262	0.306	0.306	0.328	0.298
4	0.459	0.371	0.437	0.328	0.415	0.437	0.393	0.356
8	0.524	0.448	0.655	0.437	0.437	0.480	0.480	0.468
12	0.568	0.786	0.699	0.459	0.459	0.502	0.568	0.624
16	0.612	0.524	0.612	0.546	0.546	0.524	0.533	0.535
24	0.087	0.349		0.131	0.633	0.524	0.332	

## Ek 23

Rikobendazolün (RBZ) keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik parametreler	Hayvan numaraları							
	1	2	3	4	5	6	7	8
T <sub>1/2λz</sub> (s)	3	6.84		3.88	3.15	1.75	2.74	
T <sub>donuk</sub> (s)	16	12	12	16	24	16	12	12
Y <sub>donuk</sub> (µg/ml)	0.61	0.79	0.7	0.55	0.63	0.52	0.57	0.62
T <sub>son</sub> (s)	24	24	16	24	32	32	32	16
EAA(µg.s/ml)	10	11.32	8.71	8.62	13.74	12.42	11.73	7.24
EMAA (µg.s <sup>2</sup> /ml)	111	142.7	80.71	102.76	219.35	179.52	163	67.61
OKS (s)	11	12.61	9.26	11.92	15.96	14.46	13.9	9.34

## Ek 24

Rikobendazolün (RBZ) koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben bireysel plazma yoğunlukları.

Zaman (saat)	Hayvan numaraları							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
0.083	10.911	10.303	7.672	7.782	9.544	8.457	8.124	9.494
0.25	6.539	6.824	5.506	5.304	6.534	6.362	6.245	6.930
0.5	5.018	5.360	4.955	4.882	4.919	5.109	5.109	5.912
1	4.676	4.296	3.781	3.817	3.726	4.365	4.170	5.325
1.5	4.106	3.916	3.359	3.285	3.561	3.817	3.641	4.561
2	3.840	3.707	3.138	2.881	3.414	3.426	3.445	4.287
4	2.851	2.661	2.239	2.331	2.423	2.564	2.839	3.739
8	2.015	1.825	1.597	1.487	1.395	1.586	1.879	2.134
12	1.293	1.217	1.230	0.991	0.679	1.096	1.175	1.488
16	0.950	0.817	0.936	0.642	0.320	0.705	0.763	0.979
24	0.418	0.304	0.404	0.239	0.079	0.313	0.352	0.219
32	0.152	0.080	0.153	0.050		0.078	0.095	

## Ek 25

Rikobendazolün (RBZ) koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben hayvanların bireysel kinetik parametreleri

Kinetik parametreler	Hayvan numaraları							
	1	2	3	4	5	6	7	8
$T_{1/2\lambda z}$ (s)	6.63	6.2	8.26	6.18	5.81	6.46	6.6	6.44
$T_{doruk}$ (s)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
$Y_{doruk}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	10.91	10.3	7.67	7.78	9.54	8.46	8.12	9.49
$C_0$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	14.09	12.66	9.06	9.43	11.53	9.75	9.27	11.11
$T_{son}$ (s)	32	32	32	32	24	32	32	24
EAA ( $\mu\text{g.s/ml}$ )	45.02	40.93	38.65	33.58	29.83	37.78	40.56	46.85
Cl (L/s/kg)	0.11	0.12	0.12	0.11	0.11	0.13	0.12	0.1
EMAA ( $\mu\text{g.s}^2/\text{ml}$ )	369.48	310.82	338.48	248.52	159.41	286.67	318.51	315.8
OKS (s)	8.21	7.59	8.76	7.4	5.34	7.59	7.85	6.74
$Dh_{ss}$ (L/kg)	1	0.98	1.28	1.15	0.96	1.07	1.04	0.8

Ek 26

Rikobendazolün (RBZ) koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin bireysel plazma yoğunlukları.

Zaman (saat)	Hayvan numaraları							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
0.083	0.174	0.160	0.111	0.127	0.223	0.140	0.140	0.140
0.25	0.196	0.192	0.156	0.136	0.227	0.187	0.150	0.164
0.5	0.192	0.174	0.223	0.178	0.276	0.304	0.192	0.220
1	0.245	0.256	0.245	0.290	0.312	0.281	0.234	0.327
1.5	0.245	0.298	0.312	0.267	0.379	0.351	0.304	0.374
2	0.272	0.350	0.334	0.283	0.446	0.374	0.327	0.468
4	0.361	0.394	0.356	0.379	0.512	0.421	0.397	0.491
8	0.428	0.446	0.379	0.401	0.468	0.468	0.444	0.538
12	0.388	0.401	0.423	0.396	0.468	0.444	0.421	0.538
16	0.365	0.394	0.425	0.356	0.490	0.397	0.421	0.514
24	0.312	0.312	0.368	0.290	0.245	0.327	0.409	0.397
32	0.232	0.129	0.156	0.187		0.187	0.058	0.023

Ek 27

Rikobendazolün (RBZ) koyunlara damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben ABZSO<sub>2</sub> metabolitinin bireysel kinetik parametreleri.

Kinetik parametreler	Hayvan numaraları							
	1	2	3	4	5	6	7	8
T <sub>1/2λz</sub> (s)	28.31	6.28	6.46	18.9	8	18.71	2.84	1.95
T <sub>doruk</sub> (s)	8.0	8.0	16.0	8.0	4.0	8.0	8.0	8.0
Y <sub>doruk</sub> (µg/ml)	0.43	0.45	0.43	0.4	0.51	0.47	0.44	0.54
T <sub>son</sub> (s)	32	32	32	32	24	32	32	32
EAA(µg.s/ml)	10.66	10.66	11.09	10.23	10.17	11.55	11.05	12.55
EMAA (µg.s <sup>2</sup> /ml)	163.34	153.49	168.79	152.16	116.19	168.35	158.74	166.6
OKS (s)	15.33	14.39	15.21	14.87	11.43	14.58	14.37	13.28