

**T.C**  
**ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**  
**VFT-YL-2005-0002**

**KÖPEKLERDE İVERMEKTİN VE DORAMEKTİNİN**  
**AĞIZ VE DERİALTI YOL İLE UYGULANMALARINI**  
**TAKİBEN KARŞILAŞTIRMALI**  
**FARMAKOKİNETİKLERİ**

**HAZIRLAYAN: Araş. Gör. Ümit KARADEMİR**

**DANIŞMAN: Yrd. Doç. Dr. Cengiz GÖKBULUT**

**AYDIN - 2005**

## ÖZ

Bu çalışmada ivermektin ve doramektinin köpeklere ağız ve derialtı 200 µg/kg dozlarında uygulamasını takiben 40 gün boyunca plazma dağılımları değerlendirildi. Bu amaçla 20 köpek ağırlıklarına göre her grupta 5 hayvan olacak şekilde 4 gruba (Grup I, II, III ve IV) ayrıldı. İlk iki gruba ivermektin ve doramektin 200 µg/kg dozda ağız yolu ile, diğer iki gruba aynı solüsyonlar, aynı dozda derialtı yol ile uygulandı. Kan örnekleri 1. saat ile 40. günler arasında alındı ve plazma örnekleri yüksek basınçlı sıvı kromatografide (HPLC) analiz edildi. Sonuçta ivermektin ve doramektinin derialtı uygulamasını takiben farmakokinetik parametreleri arasında önemli bir fark görülmezken; ağız yolu ile uygulamalarını takiben ivermektinin absorpsiyonunun doramektine göre daha yavaş, maksimum plazma yoğunluğunun daha yüksek ve eğri altı alanının ise daha geniş olduğu saptandı. Sonuç olarak ivermektin ve doramektin köpeklerde paraziter enfeksiyonların kontrolünde ağız ve derialtı yol ile uygulanabilir.

**Anahtar Kelimeler :** Anthelmintik, doramektin, ivermektin, farmakokinetik, köpek.

## ABSTRACT

This study evaluates the comparative plasma dispositions of ivermectin and doramectin following oral and subcutaneous administration (200 µg/kg) over a 40-day period in dogs. Twenty dog were allocated by weight in to four groups (Group I, II, III and IV) of five animals each. Animals in the first 2 groups received orally ivermectin and doramectin, respectively, at the dose of 200 µg/kg body weight. The other 2 groups received subcutaneously at the same dose rate. Blood samples were collected between 1 hour and 40 days after treatment and the plasma samples were analysed by high performance liquid chromatography (HPLC) The results indicated that ivermectin produced a significantly higher maximum plasma concentration with slower absorption and larger area under the concentration vs. time curve as compared with doramectin following oral administration of both drugs; whereas no significant differences were observed on the pharmacokinetic parameters between ivermectin and doramectin after subcutaneous administrations. Therefore, ivermectin and

doramectin could be used by oral or subcutaneous route for the control of parasitic infection in dogs.

**Key words:** Anthelmintics, ivermectin, doramectin, pharmacokinetics, dogs.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZ. ABSTRACT .....	1
ÇİZELGELER LİSTESİ .....	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER .....	vi
1. GİRİŞ .....	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR .....	3
2.1. Tarihçe .....	3
2.2. Paraziter Hastalıkların Önemi .....	6
2.3. Etki Spektrumlarına Göre Anthelmintikler .....	7
2.3.1. Dar Spektrumlu Anthelmintikler .....	7
2.3.2. Geniş Spektrumlu Anthelmintikler .....	7
2.4. Avermektinler ve Milbemisiner .....	8
2.4.1. Kimya ve Metabolizmaları .....	8
2.4.2. Etki Spektrumları .....	10
2.4.3. Etki Şekilleri .....	14
2.4.4. Farmakokinetikleri .....	17
2.4.5. Güvenlik ve Toksisiteleri .....	23
2.4.6. Etkilerine karşı direnç gelişimi.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	28
3.1. Deneme Hayvanı .....	28
3.2. İlaç Uygulama ve Örnek Alma İşlemi .....	28
3.3. İlaç Analizleri .....	31
3.3.1. Standart Hazırlama .....	31
3.3.2. Plazma Ekstraksiyonu .....	31
3.3.3. HPLC Sistem .....	32
3.3.4. Geri Alım ve Metodun Değerlendirilmesi .....	32
3.4. Farmakokinetik ve İstatistiksel Analiz Bilgileri .....	33
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA .....	34
5. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	46

ÖZET .....	48
SUMMARY .....	50
TEŞEKKÜR .....	52
KAYNAKLAR .....	53
EKLER .....	v
ÖZGEÇMİŞ .....	66

## ÇİZELGELER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Çizelge 1:</b> Antiparaziter tedavide kullanılan ilaçların kronolojik sıralamaları ve etkili dozları .....	4
<b>Çizelge 2:</b> İvermektinin farklı hayvan türlerinde etki spektrumu .....	11
<b>Çizelge 3:</b> İvermektin ve doramektinin farklı hayvan türlerinde bazı farmakokinetik parametreleri .....	20
<b>Çizelge 4:</b> Dünyanın çeşitli bölgelerinde ivermektine karşı gelişen direnç .....	26
<b>Çizelge 5:</b> İvermektin ve doramektinin köpeklere ağız ve deri altı yollarla 200 µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben ortalama (±SS) farmakokinetik parametreleri .....	37
<b>Çizelge 6:</b> İvermektin ve doramektinin köpeklere ağız ve deri altı yollarla 200µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben ortalama (±SS) plazma yoğunlukları .....	38

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Şekil 1:</b> Avermektin ve milbemisinin kimyasal yapısı .....	9
<b>Şekil 2:</b> Çalışmada kullanılan hayvanlar ve çalışmanın yapıldığı Aydın Belediyesi köpek barınağından bir görünüm .....	29
<b>Şekil 3:</b> İlaç uygulanan hayvanlardan kan örneklerinin alınması .....	30
<b>Şekil 4:</b> İvermektinin HPLC’de analizinden elde edilen kromatogramlar ...	35
<b>Şekil 5:</b> Doramektinin HPLC’de analizinden elde edilen kromatogramlar ...	36
<b>Şekil 6:</b> İvermektin ve doramektinin, köpeklere ağız ve deri altı yollarla 200 µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri .....	39
<b>Şekil 7:</b> İvermektin ve doramektinin, köpeklere ağız ve deri altı yollarla 200 µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri .....	39
<b>Şekil 8:</b> İvermektin ve doramektinin, köpeklere ağız yoluyla 200 µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri .....	40
<b>Şekil 9:</b> İvermektin ve doramektinin, köpeklere deri altı yolla 200 µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri .....	40
<b>Şekil 10:</b> İvermektinin, köpeklere ağız ve deri altı yollarla 200 µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri .....	41
<b>Şekil 11:</b> Doramektinin, köpeklere ağız ve deri altı yollarla 200 µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri .....	41

## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>DRM</b>	Doramektin
<b>DRM-OR</b>	Ağız yolu ile uygulanan doramektin
<b>DRM-SK</b>	Derialtı yol ile uygulanan doramektin
<b>EAA</b>	Eğri altı alanı
<b>EAMA</b>	İlk-moment eğrisi altında kalan alan
<b>HDL</b>	Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HPLC</b>	Yüksek basınçlı sıvı kromatografi
<b>İ.M.</b>	Kas içi
<b>İVM</b>	İvermektin
<b>İVM-OR</b>	Ağız yolu ile uygulanan ivermektin
<b>İVM-SK</b>	Derialtı yol ile uygulanan ivermektin
<b>LDL</b>	Düşük dansiteli lipoprotein
<b>n</b>	Hayvan sayısı
<b>OKS</b>	Ortalama kalış süresi
<b>P.O.</b>	Peroz
<b>S.K.</b>	Deri altı
<b>SS</b>	Standart sapma
<b><math>t_{1/2\lambda z}</math></b>	Terminal yarı ömür
<b><math>t_{doruk}</math></b>	İlacın plazma doruk seviyesine ulaşması için geçen süre
<b>VLDL</b>	Çok düşük dansiteli lipoprotein
<b>VK</b>	Varyasyon katsayısı
<b><math>Y_{doruk}</math></b>	İlacın plazmadaki doruk yoğunluğu



## 1. GİRİŞ

Avermektinler ve milbemisiner tüm dünyada insan ve hayvan parazitlerinin kontrolünde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Ayrıca bu grubun bir üyesi olan abamektin tarım ve bahçe bitkilerinin zararlılarına karşı pestisid olarak da yaygın kullanılmaktadır. Bu ilaçlar hem nematodlara hem de dış parazitlere karşı etkili olduğu için “endosid” ve “ektosid” kelimeleri birleştirilip “endektosid” olarak isimlendirilmişlerdir (McKellar ve Benchaoui, 1996).

Grubun ilk üyesi olan ivermektinin ilk olarak 1981 yılında Fransa’da piyasaya sürülmesini takiben hayvanların antiparazitik kemoterapisinde bir devrim yaratmış ve kısa süre içerisinde tüm dünyada bu alanda kullanılan en popüler ilaç olmuştur. Doramektin ise ilk olarak 1993 yılında Brezilya ve Güney Afrika’da lisanslı olarak kullanılmaya başlanmıştır (Vercruyse, 1993). İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda moksidektin, eprinomektin, selamektin gibi yeni ilaçlar gruba katılmış ve hayvan sağlığında kullanılmak üzere enjeksiyonluk solüsyon, oral süspansiyon, pasta, dökme (pour-on), tablet, yavaş salınan rumen bolu gibi farmasötik formlar geliştirilmiştir.

İvermektin ve doramektini de içeren avermektinler 16 üyeli makrolitik lakton türevidirler ve *Streptomyces spp.*’den üretilirler. Doramektin molekülünde ivermektinden farklı olarak C-25’ de sikloheksil halka bulunur (Şekil 1). Bu gruptaki ilaçlar, düşük dozlarda evcil hayvan türlerinin dış parazitleri ve nematodlarına karşı mükemmel etkinlik göstermektedirler. Fakat, bu ilaçların tremetod ve sestodlara karşı anthelmintik etkinlikleri mevcut değildir (Shoop ve ark., 1995a).

Avermektin ve milbemisinerin evcil hayvanlarda farmakokinetiği ve biyoyararlanımı son yıllarda detaylı olarak araştırılmıştır. İvermektin ticari olarak piyasaya sürülen ilk avermektin üyesi olması ve hayvan türleri arasında endektosid olarak daha yaygın şekilde kullanılmasından dolayı evcil hayvanlardaki farmakokinetiği hakkında diğer grup üyelerine oranla daha fazla araştırma yapılmıştır. Avermektinlerin farmakokinetiğini uygulama yolu, ilacın formülasyonu,

hayvanın cinsiyeti, tür içi ve türler arası varyasyonlar, gibi faktörler önemli ölçüde etkilemektedir (Mckellar ve Benchaoui, 1996). Yağda yüksek oranda çözünebilen bu ilaçlar geniş dağılım hacmine sahip olup, büyük miktarlarda biriktikleri karaciğer ile yağ dokudan yavaş bir şekilde elimine edilirler (Zulalian ve ark., 1994).

Sığır, koyun ve domuzlarda kullanılmak üzere lisanslı olan ivermektin ve doramektin son yıllarda köpeklerde etiket dışı yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan ivermektinin köpeklerde farmakokinetiği ile ilgili sadece ağız yolu ile uygulanmasını takiben kinetik profili rapor edilmiş buna karşın doramektin ile ilgili herhangi bir yayına literatürlerde rastlanmamıştır.

Bu çalışma, köpeklerde ivermektin ve doramektinin 200 µg/kg dozunda, ağız ve derialtı yollarla uygunlamalarını takiben 40 günlük süre boyunca farmakokinetik profillerini belirleyerek karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

## 2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

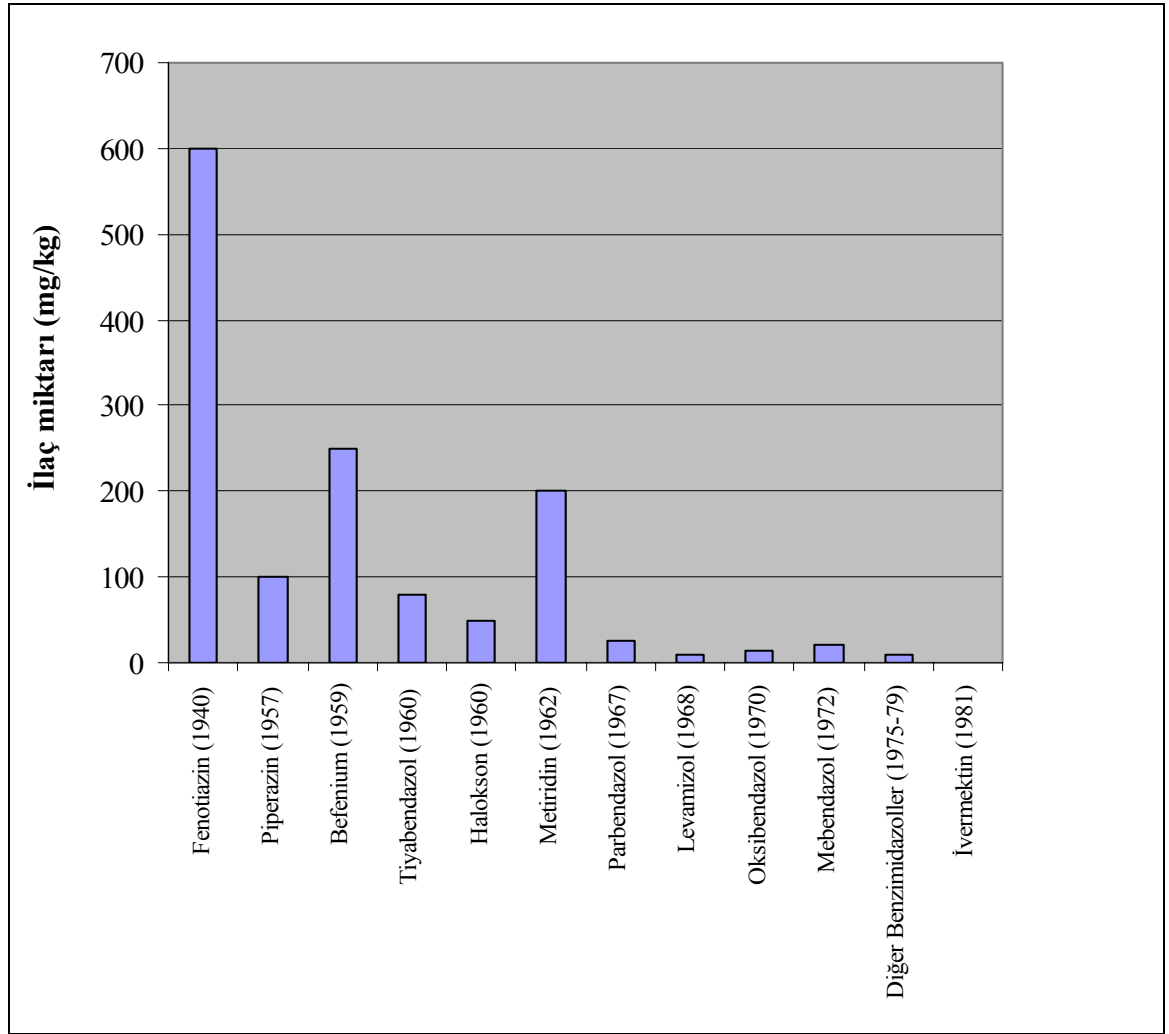
### 2. 1. Tarihçe

İki yüzyıl önce hayvanların iç parazitlerinin tedavisinde çeşitli metal ve bitki ekstraktları kullanılıyordu (McKellar ve Jackson, 2004). Bu metal ve bitki ekstraktları hayvanların bağırsaklarını mekanik olarak uyararak ishale neden oluyor sonuçta parazitler dışkı yolu ile atılıyordu. İlk zamanlarda kalay, kalay-kurşun karışımı ve demir, daha sonra arsenik, nikotin sülfat, bakır sülfat ve karbon tetra klorür gibi bileşikler anthelmintik olarak kullanılmıştır (McKellar ve Jackson, 2004). Modern anlamda anthelmintiklerin gelişimi 1940 yılında fenotiyazin'in keşfedilmesiyle başlamış ve bunu 1954 yılında piperazinlerin bulunması takip etmiştir. Ama en büyük gelişme 1960 ve 1980 yılları arasında olmuştur. Keşfedilen her ilaçla birlikte etki gücü yaklaşık %50 artmış ve böylece optimal etki için gerekli olan doz azaltılmıştır (Çizelge 1). 1940 yılında keşfedilen fenotiyazin 600 mg/kg dozda etkinlik gösterirken, 1961 yılında geniş spektrumlu olan benzimidazollerin (tiyabendazol) keşfi ile 10 mg/kg sağaltım dozunda anthelmintik etki sağlanmıştır. Avermektinlerin bulunması ve 1981 yılında ivermektinin hayvan sağlığında kullanılmak üzere ilk defa Fransa'da piyasaya sürülmesiyle antiparaziter tedavide adeta bir devrim yaratılmıştır. İvermektin diğer antiparaziter ilaçlar ile karşılaştırıldığında en az 25 kez daha güçlü olduğu ve anthelmintik etki için gerekli olan dozun mg/kg'dan µg/kg'a düştüğü kaydedilmektedir (McKellar ve Benchaoui, 1996).

Bir avermektin üyesi olan abamektin (avermektin-B<sub>1</sub>) bitki insekt ve akarlarına karşı da etkilidir ve tarımda bitki parazitlerine karşı kullanılmaktadır (Lasato ve Dybas, 1990). Pamuk, turunçgiller ve meyvelere 5–24 g dozunda sprey tarzında uygulanan abamektin ilk defa 1985 yılında Avustralya'da hayvan endektosidi olarak da tanımlanmıştır (Tahir ve ark., 1986). Piyasaya sığırlarda kullanılan ivermektin gibi enjeksiyonluk solüsyon şeklinde sunulmuş ve ivermektinle aynı dozda (200 µg/kg) uygulanmıştır.

İvermektinin köpeklerde *Drofilaria immitis* ve atlarda *Onchocerca cervicalis* mikrofillerine karşı mükemmel bir mikrofilorosidal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Blair ve Campell, 1979, Herd ve Donham, 1983a). İnsanlarda ivermektin *Onchocerca volvulus*'a karşı ilk olarak 1982'de kullanılmaya başlanmıştır (Aziz ve ark., 1982).

**Çizelge 1:** Antiparaziter tedavide kullanılan ilaçların kronolojik sıralamaları ve etkili dozları .



Avermektin ve milbemis grubunun altında yer alan yeni geniş spektrumlu üyelerin farmakokinetik özellikleri farklı olsa da, etki spektrumları, etki şekilleri, parazitlerdeki direnç mekanizmaları benzerlik gösterir. Bu bileşiklerin hepsi geniş spektrumlu olmasına rağmen bazıları spesifik parazit türlerine karşı özellikle yüksek etki göstermektedir (Shoop ve ark., 1995a).

Milbemisiner 1973 yılında keşfedilmiştir ve ilk olarak tarımda pestisid olarak kullanılmıştır (Takiguchi ve ark., 1980). Milbemis-D genellikle köpeklerde *Drofilaria immitis* enfeksiyonlarına karşı kullanılmaktadır ve iyi bir anthelmintik aktivitesinin olduğu rapor edilmiştir (Tagawa ve ark., 1985). Moksidektin ilk defa 1990 yılında Arjantin'de piyasaya sürülen milbemis grubu bir bileşiktir. Sığır ve koyunlarda 200 µg/kg terapötik dozda, oral süspansiyon ve enjeksiyon formülasyonu şeklinde kullanılmaktadır. Milbemis oksim 1990'dan itibaren *Ancylostoma caninum*'un olgun formlarına karşı ve *Drofilaria immitis* enfeksiyonlarından korunmak amacıyla kullanılmaktadır. Optimal etki için gerekli olan doz 500 µg/kg'dır ve *Drofilaria immitis*'in profilaksisi amacıyla ayda bir uygulanır (Stansfield ve Hepler, 1991). İlacın oldukça yüksek dozlarda koli ırkı köpeklerde güvenli olduğu gösterilmiştir (Tranquilli ve ark., 1991). Bu durum bileşiğin merkezi sinir sistemine dağılmasını azaltan ve muhtemelen kimyasal yapısındaki ketoksimin molekülünün 5. karbon atomuna bağlanması ile ilişkilidir (Shoop ve ark., 1995a).

Dutton ve arkadaşları (1991) *Streptomyces avermetilis*'den mutasyonel biyosentez yolu ile 25. karbon atomunda pozisyon değişikliği yaparak yeni bir avermektin üyesi olan doramektini üretmişlerdir. Bunu takiben doramektinin (avermektin B<sub>1a</sub>) hem laboratuvar şartlarında hem de hedef hayvanlarda mükemmel bir endektosid aktivite gösterdiği saptanmış olup (Goudie ve ark., 1993), ilk defa 1993 yılında Brezilya ve Güney Afrika'da ticari olarak kullanılmaya başlanmıştır (Vercruyssen, 1993).

Bir avermektin üyesi olan selamektin, 1996 yılında köpek ve kedilere damlatma şeklinde uygulanmak üzere geliştirilmiş ve 1999 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaya başlanmıştır. Grubun bir diğer üyesi olan eprinomektin 1997 yılında geliştirilmiş ve sığırlara dökme (pour-on) formülasyonu şeklinde kullanıma sokulmuştur.

## 2.2. Paraziter Hastalıkların Önemi

Helminthlerden ileri gelen hastalıkların gerek hayvancılık ve gerekse de ülke ekonomisi açısından önemi çok büyüktür. Bu parazitlerin sebep olduğu olumsuzlukların bazıları şunlardır (Kaya, 2000):

1. Hayvanlardaki parazitler konakçının besinine ortak olabilirler; bu yönden özellikle şeritler önem taşır.
2. Hayvanlarda bulunan parazitlerin bazıları (*Haemonchus* türleri, kancalı kurtlar gibi) kanla beslenirler; böylece, sürekli şekilde kan emerek, hayvanlarda kansızlığa yol açabilirler.
3. Bazıları (*Strongylus* larvaları) şiddetli mukoza hasarı yapabilirler; böylece, bir yandan besin maddelerinin emilmesinde bozulmaya ve diğer yandan da sindirim kanalındaki bakterilerin kan dolaşımına geçmesine sebep olabilirler.
4. Kelebek hastalığında olduğu gibi, karaciğer hasarına yol açılması yanında, bakterilerin parankim kısımlara taşınmasına ve böylece bazı hastalıkların (Salmonelloz, *Clostridium novyi*'nin sebep olduğu kara hastalık gibi) ortaya çıkmasına sebep olurlar.
5. Atların kırmızı mide kurtlarında (*Strongiller*) olduğu gibi, konakçı hayvanın mide mukoza hücreleriyle beslenirler.
6. Parazitlerin bazıları vücudun bazı sistem veya organlarında tıkanmaya sebep olabilirler; bunun en tipik örnekleri safra kanallarında kelebekler, kalpte *Drofloria immitis*, kan damarlarında mikrofiller, midede askaridler ve bağırsaklarda şeritlerin yol açtıkları tıkanmalardır.
7. Bazı parazitler doku tepkimelerine yol açarlar; akciğerlerde kıl kurtları ve sindirim kanalında bazı yuvarlak kurtların (*Oesophagostomum* gibi) oluşturdukları düğümcükler ile *Toxocara canis*'in insan (ikinci ara konakçı) gözünde sebep olduğu bozukluklar bunun tipik örnekleridir.
8. Bazı parazitlerin larvaları çeşitli hastalıklara (*Taenia multiceps*'in larvaları olan *Coenurus cerebralis* koyunlarda delibaş; *Echinococcus granulosus* larvaları kist hidatit; askarid larvalarının karaciğer hasarı vb. hastalıklar) sebep olurlar.

9. Bazı parazitler diğer bazı hastalıkların taşınmasına aracılık ederler; örneğin tavuklardaki *Heterakis gallinea* hindilere *Histomonas meleagridis*'in taşınmasına aracılık eder.
10. Akciğerlere yerleşen parazitler, doku hasarı yanında, nefes alıp-vermeyi zorlaştırırlar.

### **2.3. Etki Spektrumlarına Göre Anthelmintikler**

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. Buna göre;

#### **2.3.1. Dar spektrumlu anthelmintikler:**

- **Salisilanidler** (Oksiklozanid, Rafoksanid)
- **İki fenollü bileşikler** (Hekzaklorofen, Diamfenetid, Bitiyonol)
- **Basit heterosiklik bileşikler** (Piperazin, Fenotiyazinler)
- **Organik fosforlu bileşikler** (Diklorvos, Triklorfon, Halokson)
- **Pirazikuantel**
- **Bunamidin tuzları**
- **Niklozamid**

#### **2.3.2. Geniş spektrumlu anthelmintikler:**

- **Benzimidazoller** (Oksfendazol, Fenbendazol, Albendazol, Oksibendazol, Mebendazol, Kambendazol, vs.)
- **Ön-benzimidazoller** (Febantel, Netobimin, Tiyofanat)
- **İmidazotiyazoller** (Levamisol, Butamizol)
- **Tetrahidroprimidinler** (Morantel, Pirantel)

- **Makrolit grubu endektosidler:**

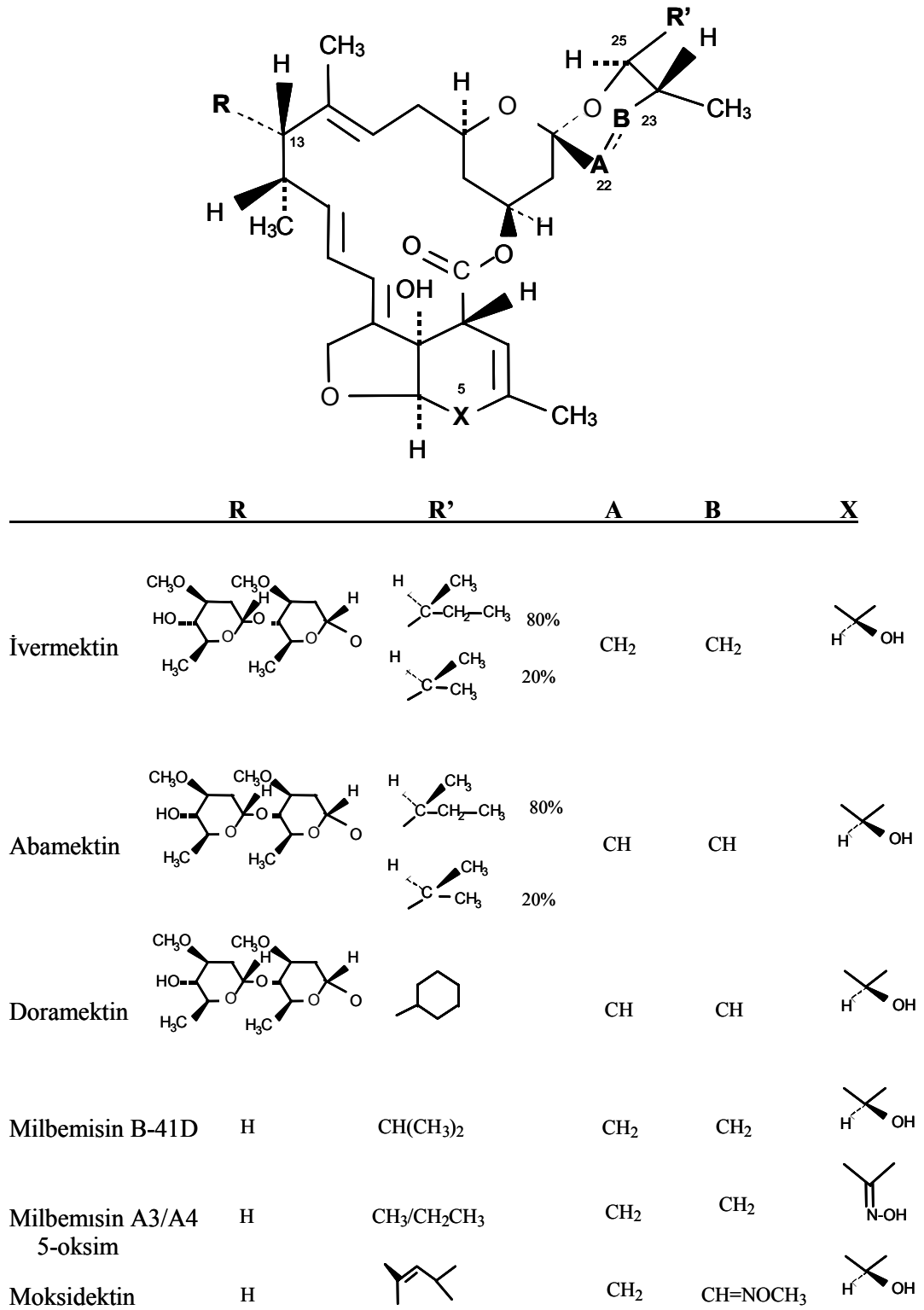
- **Avermektinler** (İvermektin, Doramektin, Abamektin, Eprinomektin, Emamektin, Selamektin),
- **Milbemisiner** (Moksidektin, Milbemis-D, Milbemis oksim,).

## 2.4. Avermektinler ve Milbemisiner

### 2.4.1. Kimya ve metabolizmaları

Avermektinler yapısal olarak antibakteriyel ve antifungal makrolidlere benzer, ancak antifungal ve antibakteriyel etkileri bulunmamaktadır. Avermektinlerin ana yapısını *Streptomyces avermitilis*'in fermantasyon ürünü olan 16 üyeli lakton halkası oluşturur (Şekil 1) (Burg ve Stapley, 1989). Bu halkada, bir heksahidrobenzofuran, C-13'de bir disakkarit grubu ve C-17 ile C-28'de bir spiroketal halka bulunmaktadır (Şekil 1) (Fisher ve Mrozik, 1984). *Streptomyces avermitilis*'in doğal bileşiklerinin A ve B olarak sınıflandırılması C-5'de hidroksi (avermektin-B) ya da metoksi (avermektin-A) grubunun olup olmaması ile ilişkilidir. A ve B bileşiklerinden avermektin A<sub>1</sub> ve B<sub>1</sub>, C-22 ve C-23 arasında çift ya da tek bağ, avermektin A<sub>2</sub> ve B<sub>2</sub> ise C-23 de hidroksil grubu içerir. Doğal olarak oluşan avermektin B<sub>1</sub>'in hidrojenizasyonu abamektin, C-22 ve C-23 arasındaki çift bağın dihidro türevi ivermektin olarak bilinir. 1 ve 2. bileşiklerin C-25'ine bütül yan zinciri bağlanarak avermektin A<sub>1a</sub>, A<sub>2a</sub>, B<sub>1a</sub> ve B<sub>2a</sub> ya da C-25'e isopropil bağlanarak avermektin A<sub>1b</sub>, A<sub>2b</sub>, B<sub>1b</sub> ve B<sub>2b</sub> olarak da sınıflandırılabilir. B komponentleri küçük serilerdir ve toplam karışımın %20'sinden fazlasını temsil edemezler. Ama a ve b bileşikleri benzer biyolojik aktiviteye sahiptir ve pratikte bu bileşikler birbirinden ayrılmadığı için ivermektin piyasada 22–23 dihidro- B<sub>1a</sub> (>%80) ve 22–23 dihidro- B<sub>1b</sub> (< %20) karışımı şeklinde bulunur (Fisher ve Mrozik, 1989). Doramektin C-25'de sikloheksil halka ile karakterizedir ve mutasyonel biyosentez ile üretilir (Goudie ve ark., 1993). Selamektin, doramektinin semi-sentetik türevidir (Novothny ve ark., 2000). Avermektinlerin diğer bir analogu olan eprinomektin 4''-epiastilamin-4''-deoksiavermektin' den (B<sub>1a</sub>> %90 ve B<sub>1b</sub>< %10) oluşur (Pollmeier ve ark., 2002).





**Şekil 1:** Avermektin ve milbemisınlerin kimyasal yapısı (Conder ve Campbell'den (1995) uyarlanmıştır).

Avermektinler organik çözücülerde iyi çözünen lipofilik bileşiklerdir ve pratik olarak suda çözünmezler (0,006-0,009 mg/L) (Fisher ve Mrozik, 1989). Avermektinler asitlere ve ışığa karşı duyarlı olup UV ışığa maruz kaldıklarında 8–9 ve 10–11. karbon atomlarındaki çift bağlar izomerizasyona uğrarlar (Mrozik ve ark., 1988).

Radyoaktif işaretli ivermektin kullanılarak laboratuvar hayvanları ve hedef türlerde metabolizma ve kalıntı çalışmaları yapılmıştır (Chiu ve ark., 1987). İvermektinin biyotransformasyonunda karaciğer ve yağ doku önemli rol oynamaktadır. Karaciğerde metabolizma ürünleri ana ilaçtan biraz daha polardır. Sığır, koyun ve rat karaciğerinde ana metabolitler 24 hidroksimetil-H<sub>2</sub>B<sub>1a</sub> ve H<sub>2</sub>B<sub>1b</sub>'dir ve bu metabolitlerin monosakkarit ve aglikon formları rapor edilmiştir (McKellar ve Benchaoui, 1996). Domuzlarda ana metabolitlerin 2''-O-desmetil-H<sub>2</sub>B<sub>1a</sub> ve H<sub>2</sub>B<sub>1b</sub> (Chiu ve ark., 1987), keçilerde ise 3''-O-desmetil (Alvinerie ve arkadaşları 1994) olduğu gösterilmiştir. Karaciğerden farklı olarak yağ dokuda metabolizma ürünleri ana ilaçtan daha az polardır. Rat, sığır ve koyunların yağ dokusunda bulunan metabolitler karaciğerde enzimatik (kolesterol esteraz) ya da kimyasal reaksiyonlarla polar metabolitlere dönüştürülebilirler (Chiu ve ark., 1988). Karaciğerde şekillenen polar metabolitler esterlenir ve non-polar bileşikler gibi yağ dokuda depolanır. İvermektin uygulama yolu ve türe bakmaksızın büyük oranlarda safra ve dışkıyla, %2'den daha az kısmı ise idrar ile atılır (Chiu ve Lu, 1989, Halley ve ark., 1989). Avermektin ve milbemisiner süt ile de atılmaktadır. Süt ineklerine uygulanan ivermektinin %5.46'sının 18 gün boyunca meme dokusu ile atıldığı rapor edilmiştir (Toutain ve arkadaşları 1988). Koyunlara, derialtı yolla 200 µg/kg dozda ivermektin ve moksidektin uygulamasını takiben ilaçlar sırasıyla 30. ve 35. güne kadar sütte tespit edilmiş ve uygulanan toplam dozun sırasıyla % 0.81 ve % 8.17'si de süt ile atılmıştır (Imperiale ve ark., 2004). Doramektinin keçilere 200 µg/kg dozda derialtı uygulamasını takiben 21 gün süt ile atıldığı rapor edilmiştir (Carceles ve ark., 2001).

#### **2.4.2. Etki spektrumları**

Endektosidler evcil hayvanlarda iç ve dış parazitlere karşı oldukça geniş bir etki spektrumuna sahiptirler (Çizelge 2). Bu ilaçlar nematod ve dış parazit türlerine

nöoçç Çizelge 2: İvermektinin farklı hayvan türlerinde etki spektrumu.

<b>Koyun</b>	<b>Keçi</b>	<b>Domuz</b>	<b>At</b>	<b>Köpek</b>
200 µg/kg p.o., s.k.	200 µg/kg p.o.	300 µg/kg p.o. 100 µg/kg p.o. x 7 gün	200 µg/kg p.o.	6, 10, 50, 100, 200 µg/kg s.k., p.o
<u>Gastrointest. Nematodlar</u> <i>Haemonchus contortus</i> <i>Ostertagia spp.</i> <i>Trichostrongylus spp.</i> <i>Cooperia</i> <i>Nematodirus spp.</i> <i>Strongyloides papillosus</i> <i>Oesophagostomum spp.</i> <i>Chabertia ovina</i> <u>Solunum sis. nematodları</u> <i>Dictyocaulus filaria</i> <i>Protostrongylus rufescens</i> <i>Oestrus ovis</i> <u>Keneler</u> <i>Psoroptes ovis</i>	<u>Gastrointest. nematodlar</u> <i>Haemonchus contortus</i> <i>Ostertagia circumcinata</i> <i>Trich. colubriformis</i> <i>Nematodirus spathiger.</i> <i>Strongyloides papillosus</i> <i>Oesoph. columbianum.</i> <i>Chabertia ovina</i> <u>Sol. sis. nematodları</u> <i>Dictyocaulus filaria</i>	<u>Gastrointest. Nematodlar</u> <i>Ascaris suum</i> <i>Hyostrogylus rubidus</i> <i>Oesophagostomum spp.</i> <i>Strongyloides ransomi</i> <u>Sol. sis. nematodları</u> <i>Metastrongylus spp.</i> <u>Bit</u> <i>Haematopinus suis</i> <u>Keneler</u> <i>S. scabiei var suis</i>	<u>Gastrointest. nematodlar</u> <i>Trichostrongylus axe</i> <i>Habronema muscae</i> <i>Strongyloides westeri</i> <i>Strongylus vulgaris</i> <i>Strongylus edentatus</i> <i>Strongylus equinus</i> <i>Cyathostome spp.</i> <i>Oxyuris equi</i> <i>Parascaris equorum</i> <u>Solunum sis. nematodları</u> <i>Dictyocaulus arnfieldi</i> <u>Gastrik nematodlar</u> <i>Gasterophilus spp.</i> <u>Mikrofilaria</u> <i>Onchocerca spp.</i>	<u>Gastrointest. nematodlar</u> <i>Capillaria putori</i> <i>Ancylostoma spp.</i> <i>Toxocara canis</i> <u>Sol. sis. nematodları</u> <i>Aelurostrongylus spp.</i> <i>Capillaria aerophila</i> <i>Filaroides osleri</i> <i>D. reconditum</i> <i>Drofilaria immitis</i> <u>Böbrek ve Üriner sistem nematodları</u> <i>Capillaria plica</i> <u>Dış Parazitler</u> <i>Sarcoptes scabiei</i> <i>Demodex canis</i> <i>Otodectes cynotis</i>

karşı oldukça güçlü etkili fakat GABA'ya bağlı sinirsel iletim bulunmayan trematod ve sestodlara karşı ise etkisizdir (Campell ve Benz, 1984). Glutamata bağlı klor kanalından yoksun parazit türlerinde bu moleküllerin önemli nematosidal ve insektisidal aktivitesinin olduğu gösteren bilgiler vardır (Shoop ve ark., 1995b). Endektosidler olgun filarial parazitlerine karşı çok az etkilidir fakat mikrofiller formlarına karşı mükemmel etkinlik göstermektedir. Olgun formlara karşı ilacın başarısızlığının nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Ama ivermektinin olgun *Onchocerca volvulus*'un üreme sistemini bozduğu ve mikrofil üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (Adwazi ve ark., 1999; Schulz-Key ve ark., 1986). İvermektin muhtemelen konakçı immun sistemine katkıda bulunarak mikrofillere karşı etkinlik göstermektedir. Çünkü *in vitro* şartlarda *O. volvulus* mikrofillerini öldürmek için hastaya verilen dozun 1000 katı yüksek dozda ilaç uygulanması gerekmektedir (Chavasse ve Davies, 1990).

İvermektinin *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Oesophagostomum*, ve *Dictyocaulus* ile deneysel olarak infekte edilmiş sığır ve koyunlarda yüksek anthelmintik etkisinin olduğu gösterilmiştir (Ikeda, 2003). Koyun ve keçilerde ivermektinin bütün önemli patojenik gastrointestinal nematodlara karşı etkili olduğu rapor edilmiştir (Armour ve ark., 1982). *Trichostrongylus colubriformis* ile deneysel olarak infekte edilmiş keçilere ağız ve derialtı yolla ivermektin uygulandığında sırasıyla % 99.9 ve % 98.7 etkinlik sağlanmıştır (Lespine ve ark., 2005). Yine keçilerde doramektinin *Haemonchus contortus*'a karşı yüksek oranda etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Molina ve ark., 2005).

Anthelmintik uygulamalarının stratejik zamanı her tedaviden sonra tedavi edilen konakçının vücudunda terapötik anthelmintik yoğunluğunun kalıcılığı ile ilgilidir. Endektosidlerin farmakokinetik karakterleri sebebiyle otlayan sürülerde kontrol programlarının planlanmasında akciğer enfestasyonları ve gastrointestinal nematodların önlenmesi amaçlanmaktadır. Otlama sezonu boyunca dışkı ile yumurta atılımını baskılamak amacıyla sığırlara 5 hafta ara ile ivermektin uygulanır (Armour ve ark., 1987). Doramektinin *Ostertagia ostertagi*, *C. curticei* ve *Dictyocaulus viviparus* parazitleri ile yapay olarak infekte edilmiş sığırlarda 21-28 gün kalıcı aktivitesinin olduğu gösterilmiştir (Weatherley ve ark., 1993). Otlayan sığırlar

doramektin ile tek doz tedavi edildiğinde *Ostertagia ostertagi* ve *Cooperia spp.* yumurtalarının dışkı ile atılımı 9 hafta boyunca % 71-87 azalmıştır (Vercruyse, 1993). Doramektin için uygulanan stratejik programın 0 ve 8. haftada iki doz olduğu ve bunun ilk otlama sezonunda buzağuların parazitik gastroenteritisinin önlenmesinde etkili olduğu bulunmuştur (Vercruyse ve ark., 1995).

İvermektin domuzlarda birçok önemli ektoparazit, mide-bağırsak ve akciğer nematodlarına karşı etkilidir. İlacın domuzların *Metastrongylus spp.*, *Ascaris suum*, *Ascarops strongylina*, *Physocephalus sexalatus* ve *Simonsia paradoxa*'nın olgun formlarına karşı % 100, *Oesophagostomum dentatum*'a karşı % 85.1 etkili olduğu ama *Globocephalus urosubulatus*, *Trichuris suis* ve *Capillaria garfiai* parazitlerine önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Fernandez-de-Mera ve ark., 2004). Doramektin domuzlara 300 µg/kg dozda kas içi uygulandığında *Metastrongylus spp.* ve *A. suum*' a karşı % 100, *O. dentatum*' a karşı % 96,3 etkili olduğu tesbit edilmiştir (Reina ve ark, 2000).

İvermektin atlara ağız yoluyla 200 µg/kg pasta formunda uygulandığında olgun küçük (*Coronocyclus spp.*, *Cylicocyclus spp.*, *Cylicostephanus spp.*, *Parapoteriostomum spp.*, *Poteriostomum spp.*) ve büyük strongylusları (*Strongylus edentatus*, *S. vulgaris*, *Triodontophorus spp*) % 99 azalttığı, ayrıca *Gasterophilus intestinalis* larvaları, *Habronema spp.*, *Oxyuris equi* ve *Parascaris equorum*'a karşı % 94 etkili olduğu gösterilmiştir (Klei ve ark., 2001).

Köpeklerde avermektinler birçok nematod ve ektoparazite karşı son derece etkilidir. İvermektin (6 µg/kg) ve pirantel pomad (5 µg/kg) çiğnenebilir tablet kombinasyonu *Drofilaria immitis*, *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*, *Toxocara canis*, ve *Toxascaris leonina*'ya karşı etkilidir. Bu kombinasyon *Drofilaria immitis* larvalarının gelişmesini % 100 önler. Ayrıca ivermektinin, *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma caninum* ve *Uncinaria stenocephala* parazitlerine sırasıyla % 90,1, % 99,2, % 98,5 ve % 98,7 etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir (Clark ve ark., 1992). Doramektinin köpeklerde spiroserkiosis enfeksiyonlarını tam olarak önleyemediği ama enfeksiyon ile ilişkili klinik belirtileri ve dışkı ile yumurta atılımını azalttığı gösterilmiştir (Lavy ve ark., 2003). İvermektin 6 µg/kg dozda uygulandığında *Drofilaria immitis*'e karşı bir aylık koruma sağlar. İlaç mikrofillere

ve 4. dönem larvalara karşı hemen tümüyle etkilidir fakat *D. immitis*'in olgun formlarına karşı etkisizdir (Campbell, 1989). Köpeklerde *D. immitis*'e karşı avermektinlerin koruyucu etkisi parazitin yaşam siklusunu etkilemesi ile ilgilidir. Kedilerde avermektin analoglarının *Ctenocephalis felis*'e karşı etkili olduğu gösterilmiştir (Aiken ve ark., 2001). İvermektinin *Sarcoptes scabiei*, *Demodex canis*, *Otodectes cynotis*, *Ctenocephalides cati* gibi dış parazit enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabileceği belirtilmektedir (Campbell, 1989)

İvermektinin insanlarda onchocerciasis'in tedavisinde bütün dünyada yaygın olarak kullanıldığı rapor edilmiştir (Burnham ve Mebrahtu, 2004).

Avermektin-B<sub>1</sub>'in Ehrlich karsinomu olan farelerde vinkristin ile kombine kullanıldığında sadece vinkristin kullanılandan daha etkili antitümör etkisinin olduğu gösterilmiştir (Drinyaev ve ark., 2004).

### 2.4.3. Etki şekilleri

Endektosidlerin nematodlara olan etki şekli tam olarak açıklanamamıştır. *In vitro* çalışmaların çoğunda avermektinlerin duyarlı nematodlarda üremeyi, hareketi ve farengial pompayı inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu ilaçların parazitler tarafından ağız ve transkütiküler yol ile alındığı ve transkütiküler yolun daha etkili olduğu düşünülmektedir. Molekül ağırlığı 350 (5 Å, 0.5 nm)'den küçük ve n-oktanol/su bölünme katsayısı 1.5-3 arasında olan anthelmintik molekülleri parazit tarafından en iyi absorbe edilir (Ho ve ark., 1992). İvermektinin molekül ağırlığı 874 (0.6 nm) ve n-oktanol/su bölünme katsayısı 3.5'dir. Buna ilaveten ivermektin düzensiz bir şekle sahip olduğu için molekül yarıçapı tam olarak tahmin edilememektedir (Ho ve ark., 1990). İvermektin yağda iyi çözünür ve nematod tarafından transkütiküler yol ile alınabilir. Ama nematod (*Ascaris suum*) kütikülasının lipid biofazı büyük molekülleri eleyen kollagen matriks içerir. İvermektin yağda çözünen bir bileşik olmasına rağmen transkütiküler yol ile yağda çözünen diğer moleküllerden daha yavaş geçer (Ho ve ark., 1990). İvermektin molekülünde polaritenin artması, yağda çözünürlüğün azalması, hidroksi grup ile C-13'deki şekerin yer değiştirmesi gibi yapısal değişiklikler anthelmintik aktiviteyi azaltır, hidroksi grubunun uzaklaştırılması yada lipofilik grup ile yer değiştirmesi ise aktiviteyi artırır (Mrozik ve ark., 1989).

Avermektin ve milbemislerin bazı gastrointestinal ve filarial nematodlarda transkütiküler geçiş oral absorpsiyon kadar önemlidir (Court ve ark., 1988). *H. contortus* ve ektoparazitler gibi kan emici parazitlerde oral yol bu ilaçların alınmasında büyük önem taşır. İlacın kan emen bitlere (*Haematopinus eurysternus*, *Linognathus vituli*), kemirici bit (*Damalina bovis*) ve kan emen kenelerden (*Sarcoptes scabiei var bovis*) daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir (Benz ve ark., 1989).

Değişik nematod türlerinde avermektinler etkilerini farklı şekillerde göstermektedir; bağımsız yaşayan *Caenorhabditis elegans* nematodunda sert bir paraliz, *A. suum*'da ise yumuşak paraliz görülmektedir (Turner ve Schaeffer, 1989). İvermektinin *Onchocerca gutturosa* mikrofillerinin motilitesini azalttığı (Townson ve ark., 1987) ve *Onchocerca volvulus*'un uterusundan mikrofillerin serbest bırakılmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (Schulz-Key ve ark., 1986). Ayrıca *Cooperia curticei*'nin uterusundaki yumurtaların sayısını % 99 (McKellar ve ark., 1988a) ve *Dermacentor albipictus* ile *Amblyomma americanum* kenelerinin üremesini % 96 azalttığı gösterilmiştir (Wilkins ve ark., 1981).

Endektosidlerin parazitin hareketliliğini inhibe etmek için gerekli olan konsantrasyonun 10-100 katı düşük konsantrasyonlarda nematodların farengial pompasını inhibe ettiği tespit edilmiştir. Olgun *H. contortus*'larda ivermektin  $\geq 10$  nM konsantrasyonda paraliz yaparak motiliteyi azaltırken,  $\geq 0.1$  nM konsantrasyonlarda farengsde paralize neden olmaktadır. Paraliz vücudun orta bölgeleriyle sınırlıdır ve baş ile kuyruk bölgesi normaldir (Geary ve ark., 1993).

Endektosidlerin nematod ve arthropotlarda elektrofizyolojik ve biyokimyasal yanıt oluşturduğu gösterilmiştir. *Ascaris lumbricoides*'de avermektinler inhibitorik nöromuskuler iletimi azaltır ve  $5 \times 10^{-6}$  M konsantrasyonlarda nöronlar arası iletim GABA tarafından engellenir (Kass ve ark., 1984). Bu konsantrasyonlarda avermektinlerin GABA agonisti gibi davrandığı yada presnaptik uçtan GABA salınımına neden olduğu düşünülmektedir. Çok düşük ( $2 \times 10^{-12}$  M) konsantrasyonlarda avermektinlerin *A. suum*'un kas membranlarında GABA'dan bağımsız Cl kanallarını açtığı,  $10^{-8}$  M'dan yüksek konsantrasyonlarda

GABA'ya bağlı Cl kanallarında antagonistik etki oluşturduğu gösterilmiştir (Martin ve Pennington, 1988).

Endektosidlerin zel bağlanma yerleri *C. elegans*'ın hücre membranı örneklerinde tesbit edilmiş ve ilaçların bu reseptörlere bağlanması ile anthelmintik gücü arasında bir paralellik olduğu ortaya konulmuştur (Schaffer ve Haines, 1989). GluCl- $\alpha_1$  ve GluCl- $\beta$  iyon kanalları avermektinlere duyarlıdır (Cully ve ark., 1994). Moleküler alışmalarda *C. elegans*'ın farenksindeki pM<sub>4</sub> kasında GluCl- $\beta$  tesbit edilmiştir (Laughton ve ark., 1995), GluCl- $\alpha_1$ 'in ise lokalizasyon yeri bilinmemektedir. Avermektinler *C. elegans*'daki GABA'nın bağlanma yerlerine yüksek affinite göstermezler (Schaeffer ve Bergstrom, 1988). Farengial kas parazitin besin alımı için gereklidir ve M<sub>3</sub>'de GABAerjik olmayan (Laughton ve ark., 1995) ama glutamaterjik (Avery, 1993) inhibitorik bir motor nöron olduğu bilinmektedir. İvermektine duyarlı Cl kanallarının lokalizasyonu elektriksel akım kısıkaçı tekniği ile *Ascaris suum*'da tesbit edilmiştir (Martin, 1996). *Haemonchus contortus*'da glutamata bağlı klor kanallarının çeşitli alt tiplerinin bulunduğu ve makrolitik laktonların buralara bağlanarak etkisini gösterdiği bildirilmiştir (Forrester ve ark., 2004). Avermektin analoglarının nematodlara karşı aktivitesi bu modelde glutamata bağlı kanallarda g ve aktivite yeteneği ile ilişkilidir (Arena ve ark., 1995).

Glutamata bağlı Cl kanalları arthropodlarda da bulunmaktadır ama bunların avermektinler tarafından aktive edilen GABA'ya duyarsız olduğu tesbit edilmiştir (Lingle ve Marder, 1981).

Avermektin ve milbemisiner nematodlarda Cl iyonları için membran permeabilitesini artırarak da etkinlik gösterirler. Avermektinlerin parazitleri öldürücü etkisi glutamata bağlı Cl kanalları ile etkileşmesiyle ilgilidir. Parazitler için avermektinlerin seçiciliği ilacın farmakokinetiği ve farmakodinamiği ile ilişkilidir. İvermektin memeli türlerinin beynine çok az dağılır (Chiu ve Lu, 1989) ve ivermektinin rat beynindeki özel bağlanma yerlerine olan affinitesi *C. elegans*'dan 100 kat daha azdır (Turner ve Schaeffer, 1989).



#### 2.4.4. Farmakokinetikleri

Avermektinler ve milbemisiner evcil hayvanlarda endektosid olarak çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Avermektinlerin dağılım hacmi geniştir ve plazmada etkili yoğunluklarda uzun süre kalırlar. Bu gruptaki ilaçların farmakokinetiklerini uygulama yolu, formülasyon, yemleme, hayvanın türü, ırkı, yaşı, cinsiyeti ve fizyolojik durumu etkilemektedir (McKellar ve Benchaoui, 1996).

İvermektin yağda yüksek oranda çözündüğü için geniş dağılım hacmine sahiptir ve özellikle karaciğer ve yağ dokuda birikerek bu dokulardan oldukça yavaş bir şekilde elimine edilir. İvermektinin dağılım hacmi köpeklerde 2.4 L/kg, sığırlarda 1.9 L/kg ve koyunlarda 4.6 L/kg'dır (Lo ve ark., 1985).

İvermektin (Lo ve ark., 1985) ve doramektinin (Wick ve ark., 1993) değişik formülasyonlarının, farmakokinetikleri üzerine etkili olduğu rapor edilmiştir. Avermektinler suda çok az çözünürler. Sudan yoksun formülasyonların absorpsiyonu su miselli formülasyonlardan daha yavaştır ve biyolojik yarı ömürleri daha uzundur. Sudan yoksun enjeksiyon formülasyonların etkili plazma yoğunluklarını daha uzun süre koruduğu için klinik etkilerinin de daha uzun olduğu tesbit edilmiştir. İvermektinin sudan yoksun enjeksiyon formülasyonunun derialtı uygulamasını takiben yarı ömrü damar içi uygulanmasından sonra gözlenenenden çok daha uzundur. İlaç formülasyonunun farmakokinetik profili absorpsiyona bağlı olarak değiştirdiği belirtilmektedir (Campbell ve Benz, 1984). Sudan yoksun ve su miselli iki formülasyon koyunlara oral uygulandığında ivermektinin biyoyararlanımında önemli bir fark gözlemlenmemiştir; her iki formülasyon plazma doruk yoğunluğuna 1 gün içinde ulaşmış ve her ikisinin yarılanma ömrü 3-5 gün arasında tesbit edilmiştir. Sudan yoksun formülasyonun ağız yolu ile uygulamasını takiben yarılanma ömrü derialtı uygulama ile karşılaştırıldığında mide-bağırsak kanalından emilimin yetersiz olduğu gözlemlenmiştir. Atlara misel solüsyon burun-meri sondası ile uygulandığında pasta formundan %20 daha yüksek biyoyararlanım sağlandığı gözlemlenmiş, ama her iki formülasyonun dışkıdaki parazit yumurtalarını azaltıcı etkilerinin aynı olduğu tesbit edilmiştir (Asquith ve ark., 1987). Köpeklerde sığır eti bazlı çiğnenebilir formülasyonun, tablet formülasyondan daha iyi absorbe edildiği gösterilmiştir (Daurio ve ark., 1992). İnsanlarda %40 etanol solüsyonunda eritilen

ivermektinin, tablet ya da kapsül formülasyondan %50 daha fazla biyoyararlanım sağladığı rapor edilmiştir (Fink ve Porras, 1989).

Organik solventlerden ziyade doramektin için yağ bazlı taşıyıcılar geliştirilmiştir (Wick ve ark., 1993). Yağlı formülasyonlar misel solüsyonlar ile karşılaştırıldığında, daha fazla sabit plazma seviyeleri ile daha düşük ve geç pik konsantrasyonlara ulaştığı saptanmıştır (Nowakowski ve ark., 1995). Suda çözünen misel solüsyonu ile yağın taşıyıcı olduğu düşük plazma doruk yoğunlukları karşılaştırıldığında *Cooperia oncophora*'ya karşı doramektinin etkisinde bir değişiklik görülmemiştir. Yağ bazlı doramektin solüsyonu 200 µg/kg (Wicks ve ark., 1993), sulu misel solüsyon 400 µg/kg (Goudie ve ark., 1993) dozlarında uygulanır.

Endektosidlerin farmakokinetiğini uygulama yolları da önemli ölçülerde etkiler. Sığır (Chiu ve ark., 1990), at (Perez ve ark., 2003) ve koyunlarda (Marriner ve ark., 1987) ivermektinin ağız, kas içi ve derialtı yol ile uygulanmasını takiben yarı ömür ve biyoyararlanımındaki farklılıklar gösterilmiştir. Koyunlara ivermektinin derialtı uygulamasını takiben ilacın etkili plazma yoğunluğunun, ağız yolu ile uygulanandan daha uzun süreli olduğu tesbit edilmiştir (McKellar ve ark., 1988b). Koyunlarda enjeksiyon formülasyonun *C. curticei* ve *H. contortus* ile yeniden enfeksiyonu en az 10 gün %100 önlediği gösterilmiştir (Borgsteede, 1993). Derialtı yol ile uygulanan ivermektinin etkinliğinin ağız yolu ile uygulanandan daha fazla olduğu ve bu yüzden ilaç ağız yolu ile kullanılacak ise daha sık aralıklarla uygulanması gerektiği öne sürülmektedir (Zajac ve ark., 1992). İvermektinin ruminal mikroflora tarafından parçalandığı yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile gösterilmiştir. Koyunlarda ivermektinin rumen içi uygulamasını takiben biyoyararlanımı abomasum içi uygulamadan %75 daha düşüktür ve ruminal sıvı içinde ivermektinin *in vitro* inkübasyonunda da ortamdan ilacın kademeli olarak kaybolduğu belirlenmiştir (Prichard ve ark., 1985). Benzer durum muhtemelen sığırlarda da oluşmaktadır ve ivermektinin derialtı uygulamasını takiben biyoyararlanımının intraruminal uygulamadan daha yüksek olması kısmen bununla açıklanabilmektedir (Chiu ve ark., 1990). Bununla birlikte oral ve deri altı yollar arasındaki farmakokinetik farklılıklar sadece ruminant türleri ile sınırlı değildir. Kedi ve köpeklerde selamektinin ağız ve topikal uygulamasını takiben plazma doruk

yoğunluğuna ulaşma zamanı (sırasıyla  $8\pm 5$  saat,  $72\pm 48$  saat) ve biyoyararlanımının (sırasıyla % 62, % 4.4) farklı olduğu gösterilmiştir (Sarasola ve ark., 2002). Domuzlarda emilimin, derialtı uygulamada ( $t_{\text{doruk}}$ : 2 gün) ağız yolu ile uygulanandan ( $t_{\text{doruk}}$ : 0.5 gün) daha yavaş olduğu tesbit edilmiştir (Fink ve Porras, 1989). Bu durum ilacın uygulama yerinde çökmesi ile açıklanmış (Lo ve ark., 1985) ve derialtı uygulamayı takiben injeksiyon yerinde 24 saat süresince ivermektin tesbit edilmiştir (Scott ve McKellar, 1992). İvermektinin plazma doruk seviyelerine ulaşması oral uygulamada derialtı uygulamadan daha hızlıdır (Prichard ve ark., 1985, Marriner ve ark., 1987, McKellar ve ark., 1991). Biyoyararlanım ise oral uygulamada derialtı uygulamaya göre % 59 daha düşüktür. İvermektinin biyoyararlanımı deri altı, ağız ve dökme (pour-on) uygulamalarında sırasıyla azalarak devam eder (Fink ve Porras, 1989). En küçük ilaç miktarını tesbit etme süresi dökme (pour-on) uygulamada oral uygulamadan daha uzundur (Scott ve ark., 1990). İvermektinin 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  derialtı uygulamasını takiben plazma yoğunluk-zaman eğri altı alanı, 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dökme (pour-on) uygulanandan üç kat daha büyüktür (Gayrard ve ark., 1999). İvermektinin sığırlar için lisanslı olan dökme (pour-on) formülasyonları keçilere 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozda uygulandığında çok düşük plazma yoğunluklarına ulaştığı, fakat 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozda ağız yolu ile uygulamalarını takiben etkili plazma yoğunluğunun daha uzun süre devam ettiği gösterilmiştir (Scott ve ark. 1990).

Atlarda yemlemenin ağız yolu ile uygulanan ivermektinin farmakokinetiğini etkilediği gözlemlenmiştir. İvermektinin ağız yolu ile uygulanmasından hemen sonra yem alınması ilacın gıdalar tarafından tutulması ile sonuçlanır (Marriner ve ark., 1987). Bu yüzden ilacın aç karnına kullanılması tavsiye edilmektedir (Van Laethem ve ark., 1996).

Hayvan türleri arasında ivermektinin farmakokinetiğinin farklı olduğu rapor edilmiştir (Çizelge 3). İvermektinin atlara 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozda ağız yolu ile uygulanmasını takiben maksimum konsantrasyonlara ulaşma zamanının koyunlardan daha kısa, eğri altı alanının ise daha büyük olduğu tesbit edilmiş, bu durum ilacın rumende parçalanması ve emiliminin daha yavaş olması ile açıklanmıştır (Prichard ve ark., 1985, Marriner ve ark., 1987). Ağız yolu ile uygulamadan sonra

**Çizelge 3:** İvermektin ve doramektinin farklı hayvan türlerinde bazı farmakokinetik parametreleri

Türler	İlaç	Doz (mg/kg)	n	Y <sub>doruk</sub> (ng/ml)	t <sub>doruk</sub> (gün)	EAA (ng.g/ml)	Kaynaklar
Sığır	İVM	0.2-s.k	5	46.3	0.9	185.2	Ndong ve ark., (2005)
		0.2-s.k	4	42.8	4.0	459.0	Lanusse ve ark. (1997)
		0.2-s.k	20	31.7	4.0	361.0	Toutain ve ark. (1997)
		0.2-s.k	5	54.6	1.5	449.6	Toutain ve ark. (1988)
		0.5-pour-on	12	12.2	3.4	115.5	Gayrard ve ark. (1999)
		0.5-pour-on	4	28.3	2.0		Herd ve ark. (1996)
		0.3-i.r.		29.0	1.0	165.0	Chiu ve ark. (1990)
	DRM	0.2-s.k	4	37.5	6.0	627.0	Lanusse ve ark. (1997)
		0.2-s.k	20	32.6	5.3	511.0	Toutain ve ark. (1997)
		0.2-s.k	20	27.8	6.0	475.0	Nowakowski ve ark. (1995)
0.5-pour-on		12	12.2	4.3	168.0	Gayrard ve ark. (1999)	
Koyun	İVM	0.2-s.k	6	25.8	1.3	82.0	Barber ve ark. (2003)
		0.2-s.k	5	16.3	2.6	162.8	Atta ve Abo-Shihada (2000)
		0.2-s.k	5	30.8	2.5	238.3	Marriner ve ark. (1987)
		0.2-p.o.	5	22.0	0.7	85	Marriner ve ark. (1987)
	DRM	0.2-s.k	6	34.9	1.8	198.0	Barber ve ark. (2003)
		0.2-s.k	5	22.7	5.4	404.0	Atta ve Abo-Shihada (2000)
Keçi	İVM	0.2-p.o.	6	16.0	<1	21.5	Scott ve ark. (1990)
		0.2-i.r.	5	10.54	1.2	34.6	Escudero ve ark. (1997)
		0.2-s.k	5	6.12	2.9	60.0	Alniverie ve ark., (1993)
		0.5-topikal	6	4.0	2.0	13.2	Scott ve ark. (1990)
At	İVM	0.2-p.o.	5	51.3	0.2	137.1	Perez ve ark., (2003)
		0.2-p.o.	8	21.4	0.3	46.1	Gokbulut ve ark., (2001)
		0.2-p.o.	5	43.99	0.4	132.7	Perez ve ark. (1999)
		0.2-p.o.	3	46.28	0.3	110.3	Scott (1997)
		0.2-p.o.	3	82.3	0.1	201	Marriner ve ark. (1987)
		0.2-p.o.	6	16.4	0.6		Asquith ve ark. (1987)
		0.2-s.k	3	60.7	3.3	550.4	Marriner ve ark. (1987)
		0.2 i.m.	5	31.4	3.5	302	Perez ve ark., (2003)
	DRM	0.2-p.o.	8	21.3	0.3	53.3	Gokbulut ve ark., (2001)
Eşek	İVM	0.2-p.o.	3	23.6	1.0	119	Gokbulut ve ark., (2005)
		0.3-p.o.	3	43.20	0.3	75.5	Scott (1997)
	DRM	0.2-p.o.	3	33.9	1.0	229	Gokbulut ve ark., (2005)
Domuz	İVM	0.3-s.k	5	28.4	1.1	71.4	Scott ve McKellar (1992)
Deve	İVM	0.2-s.k	3	1.79	17.8	30.1	Oukessou ve ark., (1999)
		0.2-s.k		2.68		66.3	Alvinerie ve Galtier, (1997)
Köpek	İVM	0.1-p.o.	16	44.3	0.2	43.1	Daurio ve ark. (1992)
Geyik	İVM	0.2-s.k.	10	15.3	1.2		Andrews ve ark. (1993)
		0.4-s.k.	10	28.3	1.2		Andrews ve ark. (1993)
Tavşan	İVM	0.4-s.k.	6	42.0	1.5	147.6	McKellar ve ark. (1992)

biyoyararlanımın koyunlarda keçilerden dört kat daha büyük olduğu ve plazmada etkili ilaç yoğunluğunun daha uzun süre kaldığı tesbit edilmiştir (Marriner ve ark., 1987, Scott ve ark., 1990). Diğer ruminantlar ile karşılaştırıldığında ivermektinin farmakokinetiği develerde çok farklıdır (Oukessou ve ark., 1996), eğri altı alan develerde, ineklerden (Toutain ve ark., 1988) 7 koyunlardan (Marriner ve ark., 1987) 3.6 kat daha düşüktür ama keçilerle (Alvinerie ve ark., 1993) benzerdir. Doramektin sığırlarda ivermektinden daha uzun süre etkilidir (Toutain ve ark., 1997). Buzağılara 200 µg/kg dozda derialtı doramektin, ivermektin ve abamektin uygulanmasını takiben doramektinin eğri altı alanının daha büyük ve ortalama kalış süresinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Lifschitz ve ark., 2004). İvermektinin intravenöz uygulamasını takiben eliminasyon yarı ömrü koyun (2.7 gün) ve sığırlarda (2.8) benzerdir ama monogastrik türlerden daha uzundur (Lo ve ark., 1985). Atlarda ve eşeklerde ivermektin ve doramektinin oral uygulamasını takiben farmakokinetik parametrelerinin farklı olduğu ve doramektinin etkili plazma yoğunluğunu daha uzun süre koruduğu tesbit edilmiştir (Gokbulut ve ark., 2001, 2005). İvermektinin eliminasyon yarı ömrünün domuz (0.5 gün), köpek (1.8 gün), koyun (2.7 gün) ve sığırlarda (2.8 gün) farklı olduğu rapor edilmiştir (Lo ve ark., 1985). Alageyiklerde ivermektinin derialtı uygulanmasını takiben biyoyararlanımı diğer ruminantlardan daha düşüktür. Tavşanlara 400 µg/kg derialtı ivermektin uygulamasını takiben oluşan eğri altındaki alan (3543±580 ng/ml) diğer türlere 200 µg/kg uygulanmasını takiben oluşan eğri altı alandan daha düşük olduğu gösterilmiştir (McKellar ve ark., 1992). Kobaylara derialtı, ağız ve topikal yollarla 500 µg/kg dozlarda ivermektin uygulandığında ilaç sadece derialtı yolla ilaç uygulanan hayvanların plazmasında saptanmış ve 72 saatteki ortalama ilaç yoğunluğu 0.7 ng/ml olarak tesbit edilmiştir (McKellar ve ark., 1992). İvermektinlerin hayvanlara paranteral uygulamalarını takiben plazma konsantrasyonlarında meydana gelen bireysel varyasyonlar sıklıkla rapor edilmiş (Mackintosh ve ark., 1985, Marriner ve ark., 1987, Scott ve McKellar, 1992, Andrews ve ark., 1993, Nowakowski ve ark., 1995) ama bu farkın nedeni hala anlaşılammıştır.

İvermektinin farmakokinetiğini hayvanların cinsiyet, yaş ve fizyolojik durumları da önemli düzeyde etkilemektedir. Kısır boğa ve düve ile süt ineğinde

(Toutain ve ark., 1988, McKellar ve Benchaoui, 1996), laktasyonda olan ve olmayan develerde (Oukessou ve ark., 1996), süt ve besi koyunlarında (McKellar ve Marriner, 1987), domuz yavrusu ve erişkin domuzlar (Scott ve McKellar, 1992) arasında ilacın farmakokinetik profilinin farklı olduğu rapor edilmiştir. Selamektinin maksimum plazma konsantrasyonu ve eğri altı alanının dişilerde erkeklerden daha büyük olduğu tesbit edilmiştir (Dupuy ve ark., 2004). İki ayrı sezonda develerde yapılan çalışmalarda çevresel faktörlerin farmakokinetik sonuçları etkilediği bulunmuştur. Hayvanların fizyolojik durumu ivermektinin kinetiğini etkileyebilir, çünkü plazma pik konsantrasyonu, eğri altında kalan alan ve yarılanma ömrü süt veren ineklerde (Toutain ve ark., 1988), düvelerde ve öküzlerde farklıdır. Beslenme tipinin oral uygulanan ivermektinin biyoyararlanımını etkilediği gösterilmiştir; otlayan kuzularda ivermektinin oluşturduğu eğri altı alanın, besidekilerden daha düşük olduğu gözlemlenmiş ve bu durum otlayan hayvanlarda gastrointestinal geçiş zamanının kısa olmasına bağlanmıştır (Taylor ve ark., 1992). İlaç kuzularda paranteral ya da ağız yolu ile kullanıldığında, intestinal parazitlerin ivermektinin biyoyararlanımını etkilemediği rapor edilmiştir (McKellar ve ark., 1991). Sağlıklı ve *Psoroptes ovis* ile infekte koyunlara 200 µg/kg dozda derialtı ivermektin uygulandığında; ilaç infekte koyunlarda maksimum konsantrasyona daha kısa sürede ve daha büyük konsantrasyonlarda ulaşmasına rağmen eğri altı alanlarında önemli farklılıkların olmadığı tesbit edilmiştir (Echeverria ve ark., 2002)

Klotz ve ark. (1990) hayvanlarda yapmış olduğu çalışmalarda ivermektinin proteinlere bağlanmadığı ama insanlarda ivermektinin plazma proteinlerine güçlü bir şekilde bağlandığı (% 93.2) göstermişlerdir. Bu durum plazma protein konsantrasyonlarının azaldığı beslenme bozuklukları ya da hastalıklarda önemlidir. Ama Rohrer ve Evans (1990) ivermektinin serum albümin ve lipoproteinlere bağlandığını göstermişlerdir. *In vitro* olarak yapılan çalışmalarda ivermektinin HDL, LDL, VLDL ve LPDF'ye bağlandığı tesbit edilmiştir (Bassissi ve ark., 2004).

#### 2.4.5. Güvenlik ve toksisiteleeri

Avermektinler ve milbemisilerin sağaltım indeksleri diğer anthelmintiklerle göre oldukça geniş ve son derece güvenilir ilaçlardır.

Avermektinlerin ratlarda beyin kabuğundan GABA'nın salınımına neden olduğu gösterilmiş (Pong ve ark., 1980) ve GABA ile GABA agonistleri tarafından bloke edilen avermektinin özel bağlanma yerleri rat beyin hücresi membranlarında tesbit edilmiştir (Drexler ve Sieghart, 1984a-b). GABA memelilerde merkezi sinir sisteminde baskılayıcı bir noromediyatordur ve muhtemelen avermektinler toksik dozlarda uygulandığında memelilerde nerotoksisiteden sorumludur (Lankas ve Gordon, 1989). Bu bileşiklerin parazitlere seçici olmasının nedeni parazite özel glutamata bağlı klor kanallarını uyarmak için gerekli olan konsantrasyonların duşuk ve omurgalıların beyinde GABA salınımını stimüle etmek için gerekli olan konsantrasyonların yüksek olması ile ilişkilidir (Pong ve ark., 1980). Antiparazitik makrolitik laktonların, GABA'nın noromediyator olduğu merkezi sinir sistemine girişi kan-beyin bariyeri tarafından sınırlandırılmaktadır. Sadece duşuk konsantrasyonlarda (<4 ng/g) kalıntı çalışmaları süresince sığırlarda rastlanmıştır (Chiu ve Lu, 1989). Ayrıca gelişmemiş kan-beyin bariyeri ile neonatal ratların, erişkinlerden daha duyarlı olduğu saptanmıştır (Lankas ve Gordon, 1989).

Akut toksisite belirtileri birçok memeli türünde benzerdir ve genellikle nerotoksikasyon ile ilişkilidir. Ataksi, tremor ve depresyonu, yatma ve olum izler (Lankas ve Gordon, 1989). Doramektin toksikasyonu olan koli ırkı köpeklerde solunum sayısında artış, ateş, hafif dehidratasyon, mukoz membranlarda hiperemi, ataksi, denge kaybı, tükrük salgısında artış ve geçici görme bozukluğu gorulur (Yas-Natan ve ark., 2003). Ratlarda ptosis, atlarda midriyasis ve geçici görme bozukluğu rapor edilmiştir. Tür ve ırklarda ağız yolu ile ilgili oldurucu dozlar arasında önemli farklılıklar vardır; ÖD<sub>50</sub>'nin fare, rat ve köpeklerde sırasıyla 25, 50 ve 80 mg/kg olduğu tesbit edilmiştir (Fisher ve Mrozik, 1992). Beagle ve bazı koli ırkı köpekler arasında duyarlılık farkı oldukça geniştir. Koli ırklarının bu ilaçlara duyarlılığı 10 µg/kg-2500 µg/kg arasındadır ve bu durum duyarlı olan kolilerde ivermektinin MSS'ne buyuk oranda dağılması ile ilişkilidir (Pulliam ve Preston, 1989).

İvermektine duyarlı kolilerin tolere edebileceği doz 50 µg/kg, ticari ürünler için tavsiye edilen terapötik dozu 6 µg/kg'dır (Paul ve ark., 1987). Abamektin için ırk duyarlılığı Avusturalya'da gri Murray sığırlarında saptanmıştır ve bu durum MSS'ine avermektinlerin büyük oranda dağılmasına bağlanmaktadır (Seaman ve ark., 1987).

Kronik doz çalışmaları birçok türde gerçekleştirilmiştir ve ilaç neonatal Rhesus maymunlarına (>0.1 mg/kg/gün), Rhesus maymunlarına (1.2 mg/kg/gün), köpeklere (0.5 mg/kg/gün) ve ratlara (0.4 mg/kg/gün) uzun süre ağız yolu ile uygulandığında herhangi bir etki görülmemiştir (Lankas ve Gordon, 1989).

İvermektin çok yüksek dozlarda uygulandığında fare ve ratlarda yarık damak gibi embriyotoksik etkilere neden olduğu ortaya konmuştur. İvermektin gebelik boyunca domuz, at, koyun ve sığırlara genellikle terapötik dozun iki katından daha fazla dozlarda uygulandığında embriyotoksik etkisinin olmadığı ve hedef hayvanlarda yan etkilere neden olmadığı gösterilmiştir (Brokken ve ark., 1983, Egerton ve ark., 1983, Hotson, 1983, Leaning ve ark., 1983, Campbell ve Benz, 1984, Schroder ve ark., 1986). Ames Testi, DNA Sentez Testleri ve Memeli Hücre Mutogenesis Denemeleri'ni de içeren in vitro genotoksik çalışmalarda ivermektinin genotoksik etkisi saptanmamıştır (Lankas ve Gordon, 1989). Abamektin ile rat ve farelerde iki yıl yapılan karsinogenetik çalışmalarda bu grup ilaçların karsinogenetik gücünün olmadığı tesbit edilmiştir (Lankas ve Gordon, 1989).

Atlara ivermektinin intramuskular enjeksiyonları ile ilişkili olarak *Clostridial spp.* enfeksiyonlar ya da dikkatsiz intravenöz uygulamalar sonucu anafilaktik reaksiyonlar gelişebilir (Campbell ve ark., 1989).

İvermektin ile oluşan istenmeyen etkiler, patojenik ve küçük parazit türlerinin ölümü ile ilişkili olarak hedef hayvanlarda rapor edilmiştir. Sığırlarda *Hypoderma bovis* ve *Hypoderma lineatum* ilk gelişme evresinde sırasıyla spinal kanal ve ösefagusa göç eder ve orada kalırlar. Bu yerlerde parazitlerin ölümü spinal kanalda hemoraji ve paresise, özefagusta ödem ve şişkinliklere öncülük eder. Bu reaksiyonların insidensi son derece düşüktür (% 0.0001). Diğer konakçı türlerinde istenmeyen etkiler filarial parazitlerin ölümü ile ilişkilidir. Atlarda ventral bölgede derialtı oluşan ödem tedavi zamanında *O. cervicalis* mikrofillerinin fazla olması ile



oluşabilir (Herd ve Donham, 1983a, b) ve köpeklerde yaygın *D. immitis* ile kusma, salivasyon, diare, melena ve hatta ölüm gözlemlenebilir (Jackson ve ark., 1986, Schlotthauer ve ark., 1986).

İnsanlarda *O. volvulus*'un tedavisinde meydana gelen kaşıntı, ödem, ataksi, ateş, baş ağrısı, lenfadenopati, lenf nodüllerinde hassasiyet, arthralji ve miyalji mikrofillerin ölümü sonucu oluşan hipersensitiv reaksiyonları ile ilişkilidir. İnsidens ilk uygulamayı takiben % 15-35 arasında değişmektedir (Greene ve ark., 1985, Lariviere ve ark., 1985, Pacque ve ark., 1990).

#### **2.4.6. Etkilerine karşı direnç gelişimi**

Direnç ilaçtan kolay etkilenen parazit popülasyonuna karşı anthelmintiklerin etkisinin azalması olarak tanımlanabilir. Parazitlerin ilaca duyarlılığını etkileyen çeşitli faktörler vardır (Sangster ve Gill, 1999). Bunlar;

- Parazitin yaşam siklusundaki farklı dönemler
- Cinsiyet farkı
- Parazit türlerinin coğrafik varyasyonları
- Aynı parazit türünün farklı konakçıları kullanması
- Parazit türlerinin farklı olması

Direnç yan direnç ve çapraz direnç olmak üzere ikiye ayrılır. Bir kimyasal grubun bir üyesine karşı direnç gösteren bir parazitin aynı grubun diğer üyelerine karşı direnç göstermesine yan direnç, birden fazla farklı kimyasal grublara karşı gösterilen dirence çapraz direnç denir (Sangster, N.C., 1999).

Makrolitik laktonlara karşı nematod türlerinde direncin ortaya çıkması dünyada bir çok bölgede rapor edilmiştir (Sangster ve Gill, 1999, Dent ve ark., 2000) (Çizelge 4). Bu hayvan türleri başlıca koyun ve keçilerdir ama ivermektin için direnç sığırlarda *Cooperia spp.* için de rapor edilmiştir (Conder ve Campbell, 1995). Atlarda avermektinlere direnç ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır,

domuzlarda ise ivermektin direnci sadece laboratuvar şartlarında gösterilmiştir. (Varady ve ark., 1997). Yapılan çalışmalarda makrolitik laktonlara karşı oluşan direncin mekanizması aydınlatılamamıştır. Direnç düşük dozda ilaç alımı, yüksek metabolizma, klor kanalı reseptörlerinde ki değişiklik ile olabilir. *C. elegans*'da yapılan çalışmalarda düşük dozda ilaç alımının ivermektine karşı dirençte rol oynayabileceği gösterilmiştir. Makrolitik laktonlara karşı direnç gelişimi in vitro ve in vivo uygulamalar ile saptanabilir. İn vitro çalışmalarda avermektinlere karşı gelişen direncin ilacın etki şekline bağlı olarak geliştiği gösterilmiştir (Paiement ve ark., 1999, Sangster ve Gill, 1999). Ama yapılan diğer çalışmalardan elde edilen bilgiler tartışmalıdır ve makrolitik laktonların etkisi ve direncin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (Martin ve ark., 1996, Sangster ve Gill, 1999, Dent ve ark., 2000, Le jambre ve ark., 2000). Makrolitik laktonların duyarlı ve dirençli *H. contortus* ile *T. circumcinata*'ya etkileri gösterilmiş ve ilacın duyarlı *H. contortus*'a etkisi % 98, dirençliye % 73, duyarlı *T. circumcinata*'ya etkisi % 98.56 dirençliye % 52.43 olduğu saptanmıştır (Sanchez ve ark., 2005).

**Çizelge 4:** Dünyanın çeşitli bölgelerinden rapor edilmiş ivermektin dirençliliği

Nematod Türü	Hayvan Türü	Ülke	Kaynak
<i>Haemonchus contortus</i>	Koyun	Avustralya	Le Jambre (1993)
		Brezilya	Farias ve ark. (1997)
		Güney Afrika	Van Wyk ve ark. (1989)
		Amerika	Craig ve Miller (1990)
	Keçi	Switzerland	Schnyder ve ark. (2005)
	Sığır	Arjantin	Anziani ve ark. (2004)
<i>Ostertagia spp.</i>	Koyun	Brezilya	Farias ve ark. (1997)
		Avustralya	Swan ve ark. (1994)
	Keçi	İngiltere	Jackson ve ark. (1992)
<i>Trichostrongylus spp.</i>	Koyun	Brezilya	Farias ve ark. (1997)
	Keçi	Yeni Zellenda	Pomroy ve ark. (1992)

Bazı parazit türlerinde direncin kalıtsal olduğu ve bir sonraki jenerasyona aktarıldığı düşünülmektedir. İvermektin için direncin genetik görünümü bağımsız olarak yaşayan *C. elegans* nematodunda araştırılmıştır. Moleküler çalışmalarda bu parazitte ivermektin direnci oluşmadan önce, GluCl kanallarının alfa alt tipinde en az üç gende mutasyon oluşması gerektiği gösterilmiştir (Dent ve ark., 2000).

Parazitlerin makrolitik laktonlara karşı direnç göstermesinde P-Glikoproteinlerinde etkisinin olduğu düşünölmektedir (Molento ve Prichard, 1999).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Deneme Hayvanı

Çalışmada kullanılan hayvanlar yaklaşık 100 adet köpeğin bulunduğu Aydın Belediyesi köpek barınağından temin edildi (Şekil 2). Araştırmada deneme hayvanı olarak canlı ağırlıkları 15-30 kg arasında değişen, 2-5 yaşlı, karışık ırk toplam 20 sağlıklı köpek kullanıldı. Cinsiyetin bu ilaçların farmakokinetiği üzerine etkisi göz önüne alınarak çalışmada kullanmak için sadece dişi hayvanlar seçildi. Hayvanların günlük su ihtiyaçları devamlı önlerinde, yem ihtiyaçları ise günde bir defa verilmek üzere karşılandı. Hayvanlar ortalama ağırlıkları birbirine yakın ve her grupta 5 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrılarak ayrı bölmelere konuldu (Şekil 2). Hayvanları birbirinden ayırmak için kuyruk dibine tıbbi flaster yapıştırılarak numaralandırıldı ayrıca her hayvanın doğal vücut işaretleri de tanımda yardımcı oldu.

#### 3.2. İlaç Uygulama ve Örnek Alma İşlemi

Gruplara ayrılan hayvanlardan grup I (İVM-OR) ve grup II (DRM-OR)'ye sırasıyla ivermektin (Ivomec<sup>®</sup>, 1%) ve doramektin (Dectomax<sup>®</sup>, 1% ) 200 µg/kg dozda ağız yolu ile, grup III (İVM-SK) ve grup IV (DRM-SK)'e aynı dozda ilaç sırtın orta çizgisinin lateralinden deri altı yol ile uygulandı. İlaç uygulamasından sonra hayvanlar herhangi bir yan etkiye karşı bir gün boyunca izlendi.

İlaç uygulamadan bir gün önce ve ilaç uygulamasını takiben 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 72, 96 saatlerde ve 6, 9, 12, 15, 20, 25, 30, 35 ve 40. günlerde *vena cephalica antebrachii* (sephalik ven)'den kan örnekleri (5ml) heparinli tüplere alındı (Şekil 3). Ayrıca çalışmaya başlamadan önce heparinli tüplere analiz aşamasında geri alımı tesbit etmek için tüm hayvanlardan toplam 500 ml boş plazma örneği alındı. Alınan kan örnekleri 2000 devirde 20 dakika santrifüj (Nüve, NF 800 R, Ankara-Türkiye) edildi ve plazmaları otomatik pipet (Katalog no: 4363413,



**Şekil 2:** Çalışmada kullanılan hayvanlar (A) ve çalışmanın yapıldığı Aydın Belediyesi köpek barınağından bir görünüm (B).



**Şekil 3:** İlaç uygulanan hayvanlardan kan örneklerinin alınması (A, B)

Hamburg-Almanya) aracılığı ile üzerleri etiketli plastik tüplere aktarıldı. Bütün plazma örnekleri analiz yapılincaya kadar -20 °C'ye ayarlanmış soğutucuda (Philco, Merloni Elettrodomestici, Manisa) saklandı.

### **3.3. İlaç Analizleri**

Plazmadaki ivermektin ve doramektin ana bileşikleri daha önce Gökbulut ve arkadaşları (2001) tarafından tarif edilen yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde sıvı-sıvı faz ekstraksiyon ön kolon türevlendirme (HPLC) yöntemi göre analiz edildi.

#### **3.3.1. Standart hazırlama**

Stok ivermektin (Merck, Rahway, NJ, ABD) ve doramektin (Pfizer Inc., Groton, ABD) standart solüsyonları (100 µg/ml) saf analitik standartlardan (sırasıyla % 99,6 ve %99,5), solvent olarak HPLC saflığında asetonitril (Katalog no: 34888, Riedel-de Haën, Almanya) kullanılarak hazırlandı. Bu stok solüsyonlar 5, 10, 100, 250, 500, 1000 ng/ml olacak şekilde 100 ml lik balon şişelerde seyreltildi.

#### **3.3.2. Plazma ekstraksiyonu**

10 ml'lik kalın cidarlı santrifüj tüpelerinin altı tanesine 1 ml boş plazma (geri alım için) ve diğerlerine analiz edilecek plazmalardan 1'er ml konuldu. Geri alım tüplerinin üzerlerine (1. tüp kontrol olarak boş bırakılarak) yoğunlukları 0.5, 1, 10, 25, 50 ve 100 ng/ml olacak şekilde ivermektin ya da doramektin eklenerek örnekler hazırlandı. Doramektin için ivermektin (50 ng), ivermektin için doramektin (50 ng) internal standart olarak kullanıldı. Üzerlerine 1 ml asetonitril ilave edildi ve 15 saniye vorteksde (Yellow Line TTS 2, İka, ABD) karıştırıldı. Daha sonra üzerlerine 5 ml kloroform (Katalog no: 24216, Riedel-de Haën, Almanya) eklendi ve çalkalayıcıda (J.P. Selecta, 300045, İspanya) 15 dakika alt-üst edilerek karıştırıldılar. Bu sürenin sonunda 2000 devirde 15 dakika santrifüj edildiler ve tüpün üst kısmında toplanan plazma pıhtısı pastör pipeti ile uzaklaştırıldı. Tüplerdeki organik fazdan 3 ml alındı ve 10 ml' lik ince cidarlı konik cam tüplere aktarıldı. Bu tüplerdeki solvent, örnek yoğunlaştırıcıda (Maxi-dry plus, Heto Laboratuar Ekipmanları, Danimarka), 45 °C' de uçuruldu. Tüplerin dibindeki kalıntı 100 µl N-metilimidazol (Katalog no:

67560, Fluka, İsviçre)-asetonitril karışımı (1:1) ile 10 saniye vortekste karıştırılarak çözüldü. Daha sonra türevlendirme için tüplere 150 µl trifluoroasetik anhidrid (Katalog no: 8.08261.0100, Merck, Almanya)-asetonitril (1:2) ilave edildi. Bu karışımın 35 µl'si kromatografik sisteme enjekte edildi.

### **3.3.3. HPLC sistem**

İvermektin ve doramektin için hareketli faz olarak asetonitril:metanol (66:34) karışımı sabit oranda, 4 girişli pompa (Agilent 1100 Seri QuatPump, Waldron, Almanya) aracılığı ile akış hızı dakikada 1.5 ml olmak üzere sisteme pompalandı ve piklerin çıkış sürelerine göre her bir analiz 9 dakikada tamamlandı. Her iki molekülün analizi için kolon olarak analitik nükleosil C<sub>18</sub> kolon (4 µm, 250mm x 4.6mm Macherey-Nagel, ABD.) ve kolon koruyucu olarak nükleosil C<sub>18</sub> (Phenomenex, Cheshire, İngiltere) kartuş kullanıldı. Analizler eksitasyon ve emülsiyon dalga boyları sırasıyla 365-475 nm'lere ayarlanan florösan dedektörde (Agilent 1100 Seri, FLD Waldron, Almanya) yapıldı.

### **3.3.4 Geri alım ve metodun değerlendirilmesi**

İvermektin ve doramektin için standart kalibrasyon eğrileri 0.5-100 ng/ml aralığında doğrusal olarak belirlendi. İlaç konsantrasyonları ve pik alanları arasındaki korelasyon tam olarak tespit edildi ve korelasyon katsayısının 0.996-0.999 arasında olduğu gözlemlendi. Köpek plazmasında ivermektin ve doramektin için kullanılan metodun uygunluğu ve doğruluğu örnek analizlerine başlamadan önce kontrol edildi. Üzerine bilinen miktarlarda ivermektin ve doramektinin ilave edilmiş boş plazmalardan geri alımlar, direkt standart solüsyonlarının injeksiyonlarını takiben oluşan piklerin alanları ile karşılaştırılarak hesaplandı. Kromatografik prosedür ve ekstraksiyonun doğruluğu bilinen miktarlarda ilaç içeren boş plazmaların varyasyon katsayısı ile değerlendirildi. İlaç yoğunluğu bilinmeyen örnekler, analiz boyunca bilinen miktarda ilaç ilave edilmiş plazma örnekleri referans alınarak hesaplandı.

İvermektin ve doramektin belirleme limiti pikin alikonulma zamanında ana çizgi gürültüsü ölçülüp standart ilave edilmiş boş plazmanın yüksek basınçlı sıvı kromatografide analizi ile tesbit edildi. Pikin çıkış zamanındaki ortalama ana çizgi



gürültüsünün üç katı en küçük belirleme limiti olarak tanımlandı. Analizde en küçük miktar tayin limiti olarak belirleme limitinin 5 katı alındı ve bu değer 0.25 ng/ml olarak hesaplandı.

### 3.4. Farmakokinetik ve İstatiksel Analiz Bilgileri

Her bir hayvan için ilaç uygulamasını takiben elde edilen plazma yoğunluk-zaman değerleri WinNonlin yazılımına (Scientific Consulting Inc.) aktarıldı. Her hayvan için farmakokinetik parametreler “damar dışı uygulama” ve “bölmesiz model” kullanılarak analiz edildi. 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 kalış süresi (OKS):

OKS= EAA / EMAA formülüne göre

Terminal 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.

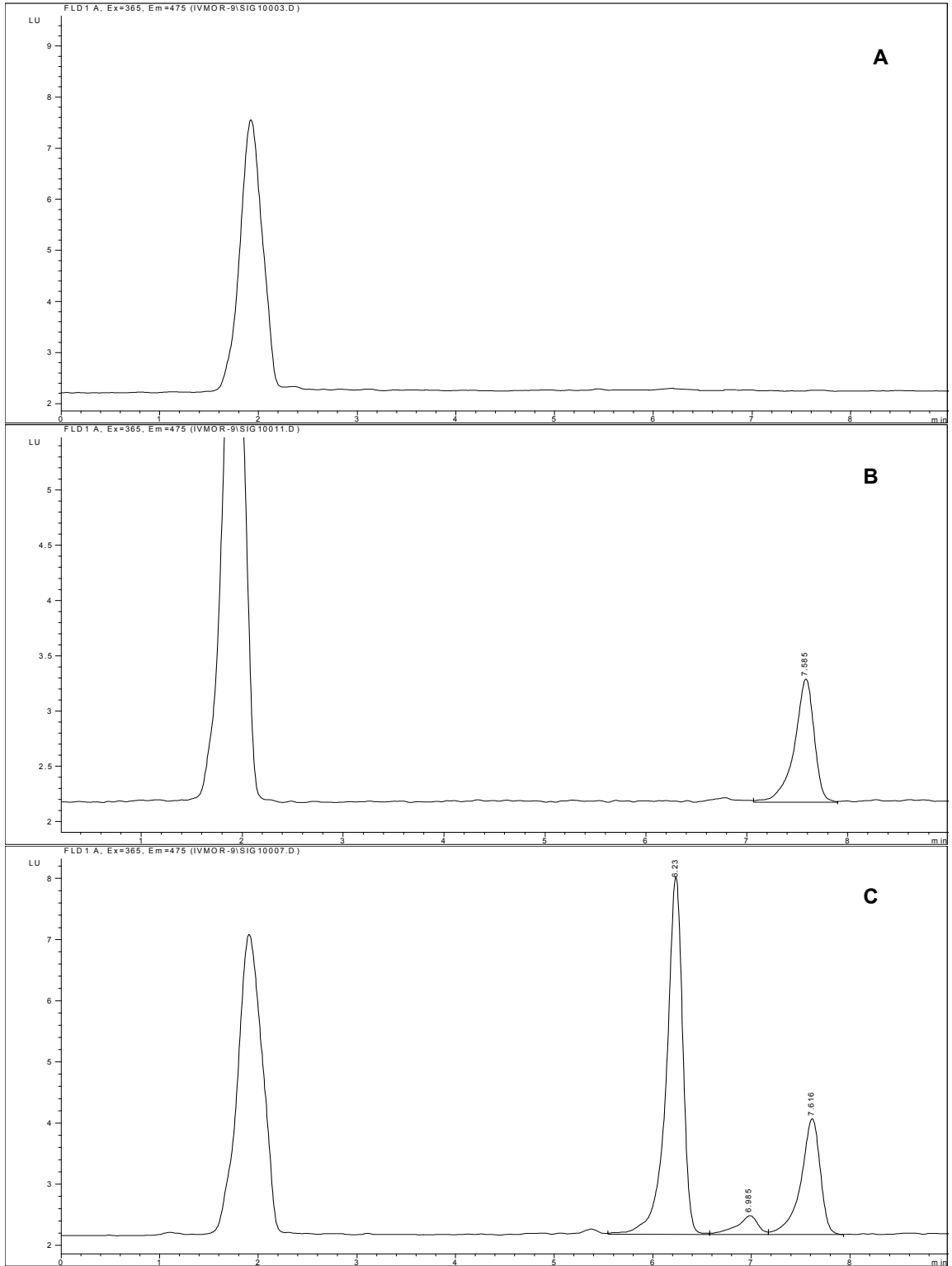
Farmakokinetik parametreler ortalama ( $\pm$  SS) olarak rapor edildiler. Ortalama farmakokinetik parametreler istatistiksel olarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı (Minitab 1.2, Minitab Inc., ABD) ve  $P < 0.05$  olduğu ortalama değerler istatistiksel olarak farklı kabul edildi.

#### 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

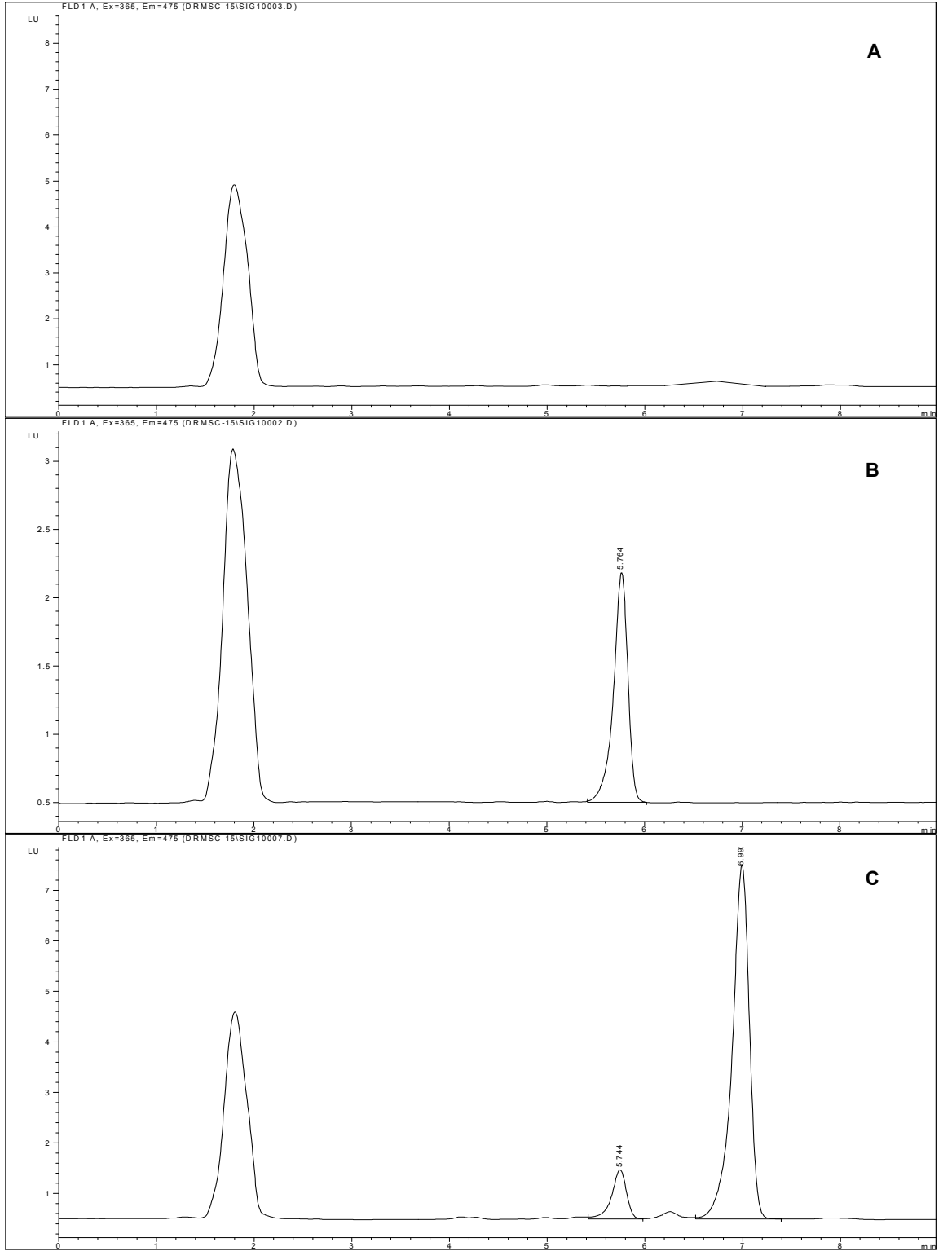
Çalışma süresince ilaç uygulanan hayvanlarda herhangi bir yan etki gözlenmedi. İvermektinin derialtı uygulamasını takiben ilaç molekülü, 1. saat ile 30. günler arasında tesbit edilebiliyorken, doramektinin derialtı uygulaması ve her iki ilacın ağız yoluyla uygulamasını takiben 1. saat ile 25. günler arasında tespit edilebildi.

Analizler sonucunda ivermektin ve doramektin için elde edilen ortalama geri alım oranları ve analizler arasındaki varyasyon katsayıları ek-1'de, ivermektin ve doramektinin boş ve internal standart içeren 8. saat plazma örnekleri ile standartların kromatogramları şekil 4 ve şekil 5 de gösterilmiştir. İvermektin ve doramektinin pik çıkış süreleri sırasıyla 7.61 ve 5.74 dakikalarda tespit edildi. Ortalama ekstraksiyon geri alımı ivermektin için % 96.04 (VK = % 6.51) doramektin için % 94.29 (VK = % 6.39) olarak hesaplandı.

Her iki ilacın 200 µg/kg dozlarda oral ve derialtı uygulamasını takiben ortalama farmakokinetik parametreleri çizelge 5'de, ortalama plazma yoğunlukları çizelge 6'da, ortalama plazma yoğunluğu-zaman eğrisi ise şekil 6 ve şekil 7'de gösterilmiştir. İvermektin ve doramektinin ağız ve derialtı yolla uygulanmasından sonra ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri sırasıyla şekil 8 ve şekil 9'da karşılaştırmalı olarak görülmektedir. Buna ilaveten ivermektin ve doramektinin ağız ve derialtı yol ile uygulamasını takiben karşılaştırmalı plazma profili şekil 10 ve şekil 11'de gösterilmiştir. Ağız yoluyla uygulamayı takiben ivermektinin hem plazma doruk yoğunluğu (116.80±10.79 ng/ml) hemde eğri altı alanı (236.79±41.45 ng.g/ml) aynı yol ile uygulanan doramektinden istatistiksel olarak daha yüksek (86.47±19.80 ng/ml) ve geniş (183.48±13.17 ng.g/ml) tespit edildi (P<0.05).



**Şekil 4** İvermektinin HPLC’de analizinden elde edilen kromatogramlar (A: boş plazma, B: ivermektin standardı, C: 8. saat örnekten elde edilen ve doramektin internal standart pikleri).



**Şekil 5:** Doramektinin HPLC’de analizinden elde edilen kromatogramlar (A: Boş plazma, B: Doramektin standardı, C: 8. saat örnekten elde edilen pik ve ivermektin internal standardı).

**Çizelge 5.** İvermektin ve doramektinin köpeklere ağız ve deri altı yollarla 200 µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben ortalama (±SS) farmakokinetik parametreleri.

Kinetik parametreler	İVM-OR	DRM-OR	İVM-SK	DRM-SK
<b>t<sub>doruk</sub> (gün)</b>	0.23±0.09*	0.12±0.05 <sup>#</sup>	1.40±1.00	1.70±0.76
<b>Y<sub>doruk</sub> (ng/ml)</b>	116.80±10.79* <sup>+</sup>	86.47±19.80 <sup>#</sup>	66.80±9.67	54.78±11.99
<b>EAA (ng.g/ml)</b>	236.79±41.45* <sup>+</sup>	183.48±13.17 <sup>#</sup>	349.18±47.79	292.10±78.76
<b>t<sub>1/2λz</sub> (gün)</b>	3.32±1.56	3.75±0.89	3.19±0.95	3.09±0.99
<b>EMAA(ng.g<sup>2</sup>/ml)</b>	1074.16±569.94	864.10±256.95	1904.22±695.50	1548.68±688.07
<b>OKS (gün)</b>	4.35±1.78	4.66±1.11	5.32±1.26	5.07±1.18

\* İVM-OR istatistiksel olarak İVM-SK'dan farklı (P < 0.05).

<sup>#</sup>DRM-OR istatistiksel olarak DRM-SK'dan farklı (P < 0.05).

<sup>+</sup> İVM-OR istatistiksel olarak DRM-OR'dan farklı (P < 0.05).

Y<sub>doruk</sub>: doruk plazma yoğunluğu; t<sub>doruk</sub>: doruk plazma yoğunluğuna ulaştığı zaman;

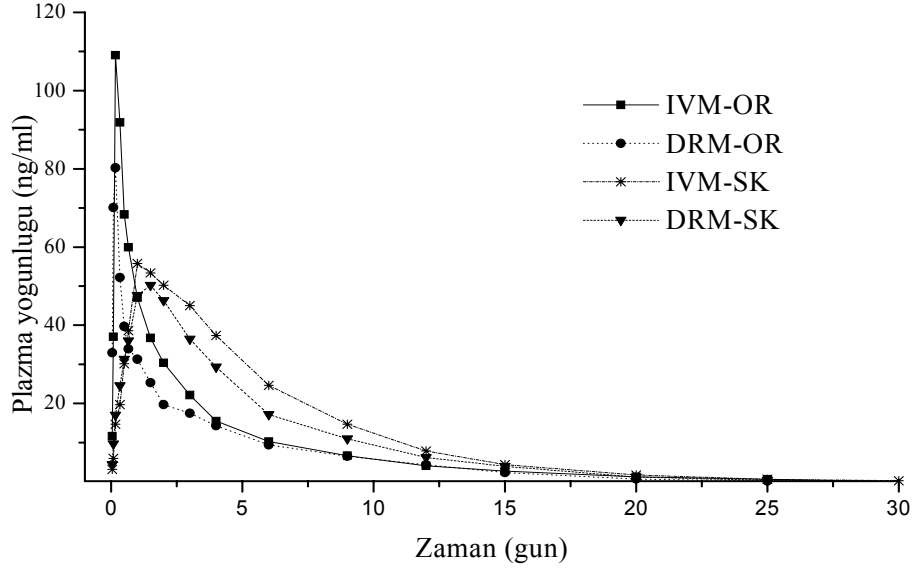
EAA: 0. zaman ile en son ölçülebilir plazma yoğunluk-zaman eğri altı alanı;

t<sub>1/2λz</sub>: terminal yarı ömür;

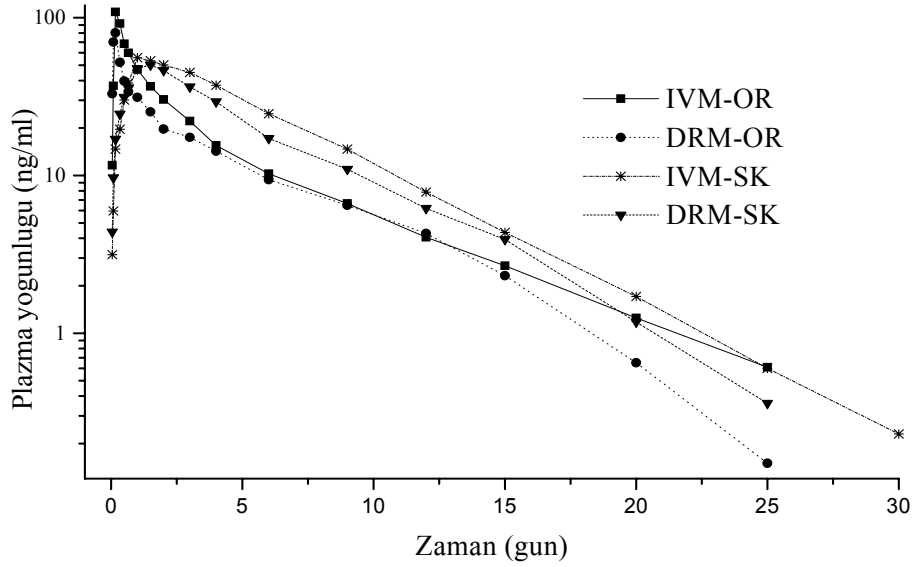
EMAA: İlk-moment eğrisi altında kalan alan; OKS: ortalama kalış süresi.

**Çizelge 6:** İvermektin ve doramektinin köpeklere ağız ve deri altı yollarla 200µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben ortalama (±SS) plazma yoğunlukları.

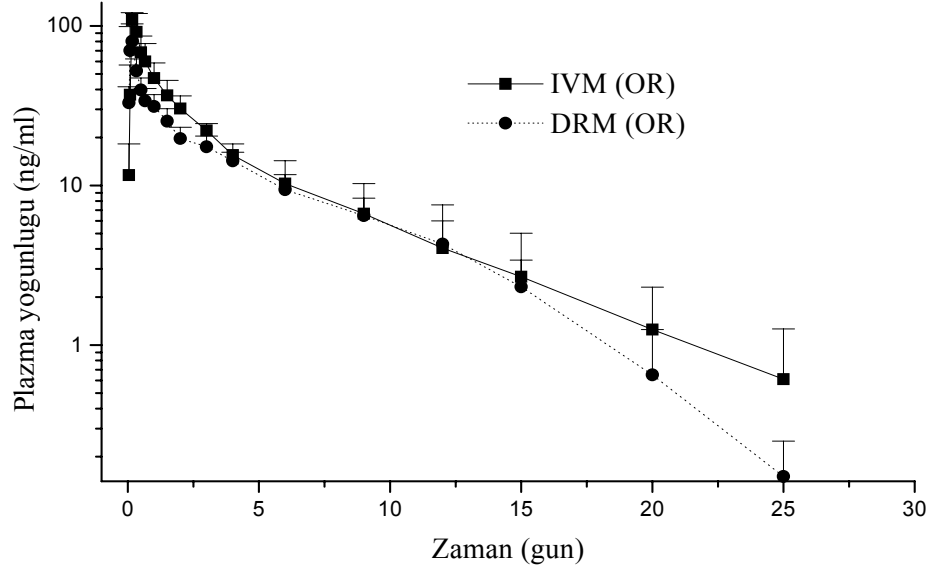
<b>Zaman (Gün)</b>	<b>Ortalama (±SS)</b>			
	<b>İVM-OR</b>	<b>DRM-OR</b>	<b>İVM-SK</b>	<b>DRM-SK</b>
<b>0</b>	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
<b>0.0416</b>	11.63±6.60	32.99±8.59	3.15±2.14	4.39±1.37
<b>0.0833</b>	37.06±19.88	70.10±29.01	5.96±2.88	9.67±2.61
<b>0.166</b>	109.04±12.13	80.26±22.76	14.69±8.24	17.02±3.93
<b>0.333</b>	91.89±27.72	52.23±9.85	19.68±6.52	24.54±3.51
<b>0.5</b>	68.35±18.11	39.72±7.40	30.14±9.25	31.30±3.71
<b>0.66</b>	59.96±17.63	33.96±6.58	38.60±12.49	36.01±5.99
<b>1</b>	47.03±11.62	31.32±5.80	55.78±19.98	47.62±12.54
<b>1.5</b>	36.75±8.83	25.34±4.94	53.39±14.53	50.24±9.37
<b>2</b>	30.38±6.07	19.70±3.49	50.25±2.40	46.35±7.35
<b>3</b>	22.16±2.25	17.48±2.92	45.03±5.64	36.48±8.21
<b>4</b>	15.50±2.70	14.28±1.89	37.39±8.14	29.34±9.62
<b>6</b>	10.27±4.03	9.42±2.28	24.63±4.06	17.19±7.68
<b>9</b>	6.65±3.62	6.48±1.85	14.70±2.85	10.96±6.08
<b>12</b>	4.06±3.50	4.30±1.70	7.86±3.15	6.19±3.83
<b>15</b>	2.68±2.35	2.32±1.09	4.36±2.81	3.93±3.16
<b>20</b>	1.25±1.06	0.65±0.60	1.71±1.09	1.18±0.83
<b>25</b>	0.61±0.65	0.15±0.33	0.60±0.52	0.36±0.45
<b>30</b>	0.00±0.00	0.00±0.00	0.23±0.46	0.00±0.00
<b>35</b>	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
<b>40</b>	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00



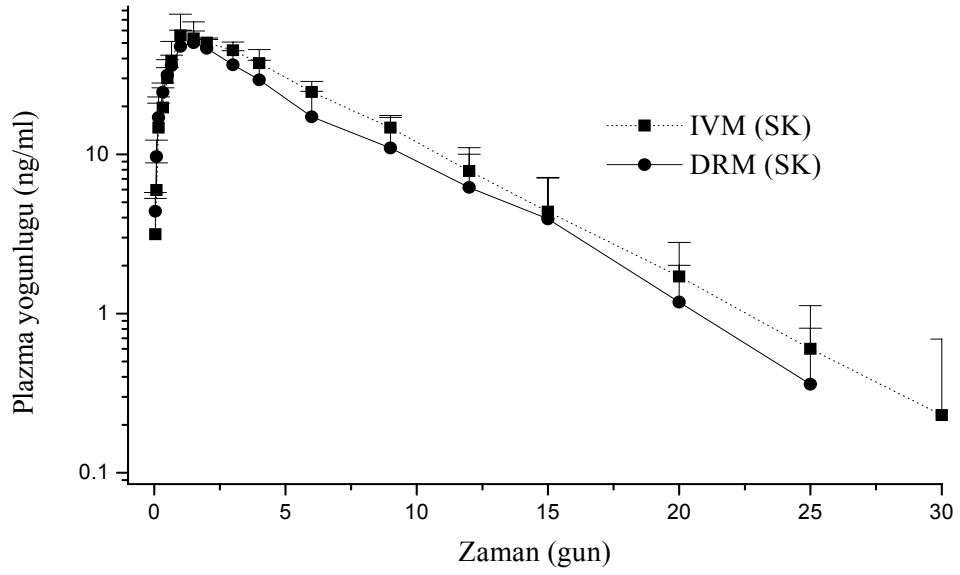
**Şekil 6:** İvermektin ve doramektinin, köpeklere ağız ve deri altı yollarla 200 µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri.



**Şekil 7:** İvermektin ve doramektinin, köpeklere ağız ve deri altı yollarla 200 µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrileri.

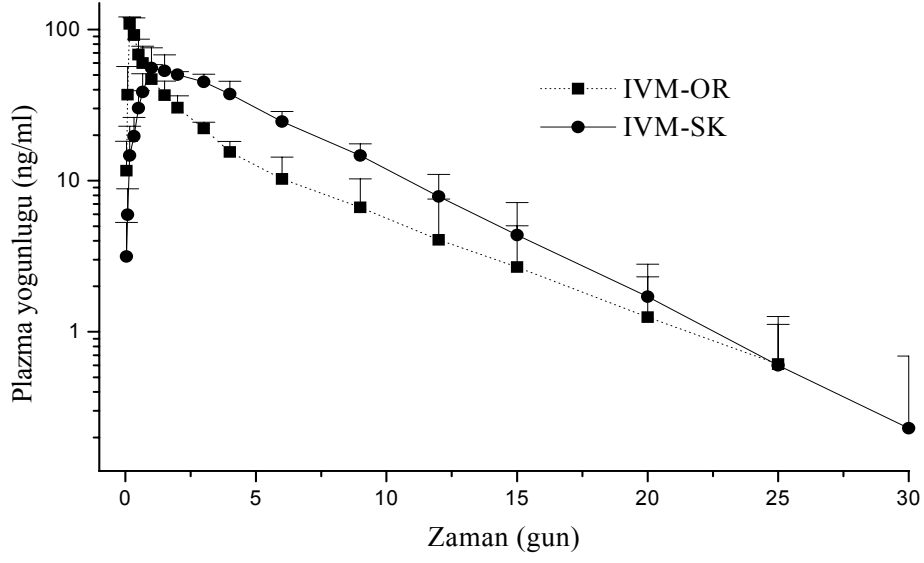


**Şekil 8:** İvermektin ve doramektinin, köpeklere ağız yoluyla 200 µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri.

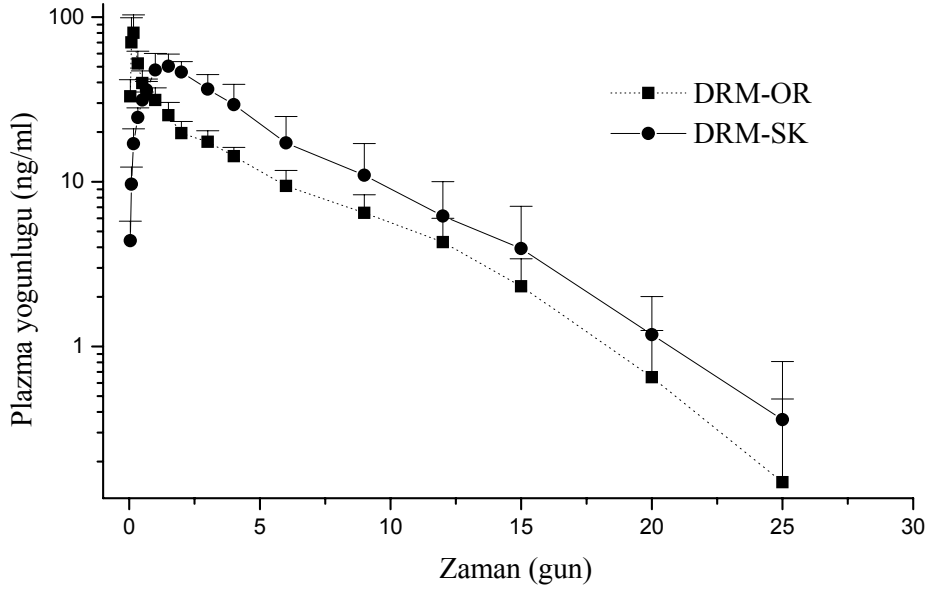


**Şekil 9:** İvermektin ve doramektinin, köpeklere deri altı yolla 200 µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri.





**Şekil 10:** İvermektinin, köpeklere ağız ve deri altı yollarla 200 µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri.



**Şekil 11:** Doramektinin, köpeklere ağız ve deri altı yollarla 200 µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben ortalama plazma yoğunluk-zaman eğrileri.

İvermektinin derialtı yol ile uygulamasını takiben oluşan plazma doruk yoğunluğu (ivermektin için  $Y_{\text{doruk}}$ : 66.80±9.67 ng/ml, doramektin için  $Y_{\text{doruk}}$ : 54.78±11.99 ng/ml) ve eğri altı alanı (ivermektin için EAA: 349.18±47.79 ng/ml, doramektin için EAA: 292.10±78.76 ng/ml) aynı yol ile uygulanan doramektinden daha büyüktür ( $P<0.05$ ). Yine iki ilacın ağız yolu ile uygulanmasını takiben doramektinin (ivermektin için  $t_{\text{doruk}}$ : 0.23±0.09 gün, doramektin için  $t_{\text{doruk}}$ : 0.12±0.05 gün) derialtı yol ile uygulamasını takiben de ivermektinin (ivermektin için  $t_{\text{doruk}}$ : 1.50±1.00 gün, doramektin için  $t_{\text{doruk}}$ : 1.70±0.76 gün) daha kısa sürede doruk plazma yoğunluğuna ulaştığı gözlemlenmiştir ( $P<0.05$ ). İvermektin ve doramektinin ağız ve derialtı yol ile uygulamalarını takiben yarılanma ömürleri ve ortalama kalış süreleri arasında ise istatikselsel olarak önemli bir fark tespit edilmemiştir.

Köpeklerde ivermektin ve doramektinin ağız ve derialtı yol ile uygulamasını takiben elde edilen plazma farmakokinetik profilleri diğer hayvanlardan farklılık göstermektedir. Her iki yolla aynı dozda uygulanan ilaçların plazma doruk değerleri diğer hayvan türlerinden (Çizelge 3) önemli miktarlarda yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni köpeklerde emilimin daha hızlı olması ya da çalışmada sadece dişi hayvanların kullanılması olabilir.

İvermektin ve doramektinin uygulama yolunun farmakokinetiğe etkisi ruminant ve tek tırnaklılarda karşılaştırılmış ve doramektinin biyoyararlanımının daha büyük, etki süresinin ise daha uzun olduğu gösterilmiştir (Toutain, ve ark., 1997, Atta ve Abo-Shihada, 2000, Barber ve ark., 2003, Lanusse ve ark., 1997; Gayrard ve ark., 1999, Gokbulut ve ark., 2001, 2005, Perez ve ark., 2003). Ama bu çalışmada ruminant ve tek tırnaklıların aksine köpeklere ağız ve derialtı yol ile ivermektin ve doramektin uygulamasını takiben plazma konsantrasyonu ve biyoyararlanımının ivermektin için daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. İvermektin ve doramektinin ağız yolu ile uygulamaları karşılaştırıldığında, ivermektinin biyoyararlanımının, eğri altı alanının ve maksimum plazma yoğunluğunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum köpekler ve diğer hayvanlar arasındaki fizyolojik farklılıklardan kaynaklanabilir.

Bu çalışmada, aynı dozlarda köpeklere ivermektin ve doramektinin ağız yolu ile uygulanmasını takiben doruk plazma yoğunluğuna ulaşma süresi derialtı uygulamadan daha kısa olarak tespit edilmiştir. Bunun sebebi her iki ilacın ağız yolu ile uygulamasını takiben sindirim sisteminde emilim yüzeyinin derialtı uygulama bölgesindeki emilim yüzeyinden çok daha geniş olması olabilir.

İvermektinin ağız yolu ile uygulamasını takiben absorpsiyonu yavaş, doruk plazma yoğunluğu yüksektir ve eğri altı alanı aynı yol ile uygulanan doramektinden daha büyüktür. Bu durum ilaçların formülasyon ve fizikokimyasal özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Doramektin kimyasal olarak 25. karbon atomunda sikloheksil halka taşınması ile ivermektinden ayrılır ve ivermektin doramektine göre nonpolardır. Ayrıca doramektinin formülasyonunda susam yağı ve etil oleat kullanılırken, ivermektinin formülasyonunda gliserol formol ve formaldehit kullanılmaktadır (McKellar ve Benchaoui, 1996).

Yapılan çalışmalarda ivermektinlerin uygulama yolunun plazma dağılımlarına etkisi gösterilmiştir. İvermektinin derialtı, ağız ve kas içi yollarla sığır (Chiu ve ark., 1990), koyun (Marriner ve ark., 1987) ve atlara, (Perez ve ark., 2003) uygulanmasını takiben elde edilen eliminasyon yarı ömürleri ve biyoyararlanımlarının farklı olduğu tesbit edilmiştir. Benzer şekilde domuzlarda biyoyararlanımının derialtı uygulamada ağız yolu ile uygulandan daha büyük, absorpsiyonun ise daha yavaş olduğu gösterilmiştir (Fink ve Porras, 1989). Bu çalışmada köpeklere ivermektin ve doramektinin hem ağız hem de deri altı yol ile uygulamalarını takiben absorpsiyonları yavaş olmuş, bu durumda eğri altı alanın büyük olması ile sonuçlanmıştır. Yavaş absorpsiyon daha önce Scott ve McKellar (1992)'in yapmış olduğu çalışmada olduğu gibi ilacın injeksiyon yerinde çökmesi ile ilgili olabilir.

Doruk plazma yoğunluğunun uygulanan doz ile direk ilişkili olduğu ve doz artırıldıkça absorbe edilen ilaç miktarının arttığı gösterilmiştir (Fink ve Porras, 1989). Köpeklere 6, 27 ve 100 µg/kg gibi üç farklı dozda ağız yolu ile uygulanan ivermektinin doruk plazma yoğunlukları sırası ile 2.97, 19.1 ve 44.3 ng/ml bulunmuştur (Daurio ve ark, 1992). Dozun doruk plazma yoğunluğuna oranı 2.0, 1.4 ve 2.2'dir. Bu durum bu çalışmanın bulgularını desteklemektedir. Çünkü

ivermektinin 200 µg/kg dozda ağız yolu ile uygulanmasını takiben doruk plazma yoğunluğu 116.8 ng/ml, dozun doruk plazma yoğunluğuna oranı ise 1.7 olarak tesbit edilmiştir.

İvermektin ve doramektin iki farklı endektosid molekülü olmasına rağmen etkisi ve etki spektrumu birbirine benzerdir. Ama bu iki molekülün fizikokimyasal özelliklerinin farklı olması etki gücünü, etki süresini ve farmakokinetik yararlanımını etkilemektedir. Sığırlarda ivermektin ve doramektinin formülasyonunda kullanılan solventin plazma biyoyararlanımı etkilediği gösterilmiştir (Lo ve ark., 1985, Wicks ve ark., 1993). Bu çalışmada ivermektin ve doramektinin ağız yolu ile uygulanması derialtı yol ile karşılaştırıldığında; ilk uygulamada ilaçların plazma doruk seviyesine ulaşma süresi daha kısa ve eğri altı alanı ise daha geniş olduğu belirlenmiştir. Bu farklılık enjeksiyonluk formülasyonların ağız yolu ile uygulanmasından kaynaklanmış olabilir.

Her iki ilacın ağız ve derialtı uygulamalarını takiben bireysel olarak aynı gruptaki hayvanların farmakokinetik parametreleri arasında da farklılıklar mevcuttur. Bu farklılık diğer hayvan türlerinde de belirlenmiştir (Gokbulut ve ark., 2001, Shoop ve ark., 1997). Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte vücut ağırlığı, hayvanların parazit yükü, beslenme, ırk, karaciğer hastalıkları gibi ilacın farmakokinetiğini etkileyen faktörler olabilir. Bu çalışmaya başlanmadan önce hayvanlar paraziter enfeksiyonlar yönünden incelenmemiştir. Köpeklerde parazit yükünün anthelmintik ilaçların farmakokinetiği üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir literatüre rastlanmamıştır. Anthelmintiklerin farmakokinetiklerine parazit yükünün etkisi ruminant türlerinde araştırılmış; *Nematodirus battus* ile enfekte koyunlarda yapılan çalışmada ağız ve deri altı yollarla uygulanan ivermektinin biyoyararlanımının enfekte hayvanlarda değişmediği (McKellar ve ark., 1991), buna karşın *O. circumcinata* ve *Trichostrongylus colubriformis* enfeksiyonlarında benzimidazollerin biyoyararlanımlarının önemli oranda azaldığı gösterilmiştir (Marriner ve ark., 1984, Debackere ve ark., 1993). Özellikle gastro-intestinal parazitler sindirim kanalında hiperplazik (Anderson ve ark., 1988) ve pH değişikliklerine (Mostofa ve McKellar, 1989) neden olduğu için ivermektin ve doramektinin emilimini ve dolayısı ile farmakokinetiğini etkileyebilir.

İvermektinin rumen mikroflorası tarafından parçalandığı yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile gösterilmiştir. Koyunlarda ivermektinin rumen içi uygulamasını takiben biyoyararlanımı abomasum içi uygulamadan %75 daha düşüktür ve ruminal sıvı içinde ivermektinin *in vitro* inkübasyonunda da ortamdan ilacın kademeli olarak kaybolduğu belirlenmiştir (Prichard ve ark., 1985). Bu durum muhtemelen sığırlarda da oluşmaktadır ve ivermektinin derialtı uygulamasını takiben biyoyararlanımının intraruminal uygulamadan daha yüksek olması kısmen bununla açıklanabilmektedir (Chiu ve ark., 1990). Benzer biyo-parçalanma köpeklerde mevcut olmayabilir çünkü ağız yolu ile uygulamayı takiben elde edilen biyoyararlanım derialtı yol ile elde edilenden daha büyüktür.

## 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada ivermectin ve doramectinin köpeklere ağız ve derialtı 200 µg/kg dozlarda uygulanmasını takiben 40 gün boyunca plazma dağılımları değerlendirildi. Bu amaçla 20 sokak köpeği ağırlıklarına göre her grupta 5 hayvan olacak şekilde 4 gruba (Grup I, II, III ve IV) ayrıldı. İlk iki gruba (Grup I, II) ivermectin ve doramectinin enjeksiyonluk formülasyonları 200 µg/kg dozda ağız yolu ile, diğer iki gruba (Grup III ve IV) aynı solüsyonlar, aynı dozda derialtı yol ile uygulandı. Kan örnekleri ilaç uygulamasından önce ve ilaç uygulamasını takiben 1. saat ile 40. günler arasında alındı ve plazma örnekleri fleurosan dedektör kullanılarak yüksek basınçlı sıvı kromatografide (HPLC) analiz edildi.

Elde edilen sonuçlara göre ivermectin ve doramectinin derialtı uygulamasını takiben farmakokinetik parametreleri arasında önemli bir fark görülmezken; ağız yolu ile uygulamalarını takiben ivermectinin absorpsiyonunun doramectine göre daha yavaş (ivermectin için  $t_{\text{doruk}}$ : 0.23±0.09 gün, doramectin için  $t_{\text{doruk}}$ : 0.12±0.05 gün), maksimum plazma yoğunluğunun daha yüksek (ivermectin için  $Y_{\text{doruk}}$ : 116,80±10.79 ng/ml, doramectin için  $Y_{\text{doruk}}$ : 86.47±19.80 ng/ml) ve eğri altı alanının ise daha geniş (ivermectin için EAA: 236,79±41.45 ng.d/ml, doramectin için EAA: 183,48±13.17 ng.d/ml) olduğu saptandı. Buna ilaveten ivermectin ve doramectinin derialtı ve ağız yolu ile uygulamaları karşılaştırıldığında maksimum plazma yoğunluğunun önemli oranda düşük (ivermectin ve doramectin SK  $Y_{\text{doruk}}$  sırasıyla 66.80±9.67 ng/ml ve 54.78±11.99 ng/ml, ivermectin ve doramectin OR  $Y_{\text{doruk}}$  sırasıyla 116.80±10.79 ng/ml ve 86.47±19.80 ng/ml), emiliminin yavaş (ivermectin ve doramectin SK  $t_{\text{doruk}}$  sırasıyla 1.50±1.00 gün ve 1.70±0.76 gün, ivermectin ve doramectin OR  $t_{\text{doruk}}$  sırasıyla 0.23±0.09 ve 0.12±0.05), eğri altı alanının ise daha büyük (ivermectin ve doramectin SK EAA sırasıyla 349.18±47.79 ng.g/ml ve 292.10±78.76 ng.g/ml, ivermectin ve doramectin OR EAA sırasıyla 236.79±41.45 ng.g/ml ve 183.48±13.17 ng.g/ml) olduğu tespit edilmiştir. Her iki molekülün ortalama kalış süresi (OKS) ve yarılanma ömründe ( $t_{1/2\lambda z}$ ) istatistiksel bir fark gözlemlenmemiştir. Farmakokinetik parametreler göz önüne alındığında doramectinin ağız ve derialtı yol ile uygulamalarını takiben biyoyararlanımının ve

plazma yoğunluklarının diğer hayvanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Bu değerlendirmeler ışığında ivermektin köpeklere diğer hayvan türleri ile aynı dozda (200 µg/kg) uygulandığında plazma yoğunlukları daha yüksek bulunmuştur. Bu yüzden köpeklerde parazitlerin tedavi ve kontrolünde ivermektinin daha düşük dozlarda da yüksek etkinlik gösterebileceği dşnlmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada ivermektin ve doramektinin 200 µg/kg dozda ağız ve deri altı yolla uygulanmasını takiben klinik olarak herhangi bir yan etki görülmemiştir. İvermektin ve doramektinin antiparazitik etkisi ve farmakokinetik karakteri göz önüne alındığında köpeklerde parazitler hastalıklarının tedavisinde ve kontrolünde ağız ve derialtı yol ile kullanılabilir.

## ÖZET

### **Köpeklerde İvermektin ve Doramektinin Ağız ve Derialtı Yol ile Uygulanmalarını Takiben Karşılaştırmalı Farmakokinetikleri**

Bu çalışmada köpeklerde ivermektin ve doramektinin 200 µg/kg dozunda, ağız ve derialtı uygulamalarını takiben 40 günlük süre boyunca farmakokinetik profillerini belirleyerek karşılaştırmak amaçlandı.

Çalışmada deney hayvanı olarak canlı ağırlıkları 15-30 kg arasında değişen, 2-5 yaşlı, karışık ırk toplam 20 sağlıklı dişi köpek kullanıldı. Hayvanlar ortalama ağırlıkları birbirine yakın ve her grupta 5 hayvan olacak şekilde 4 gruba (Grup I, II, III, IV) ayrıldı. Gruplara ayrılan hayvanlardan grup I (İVM-OR) ve grup II (DRM-OR)'ye sırasıyla ivermektin (Ivomec<sup>®</sup>, 1%) ve doramektin (Dectomax<sup>®</sup>, 1%) 200 µg/kg dozda ağız yolu ile, grup III (İVM-SK) ve grup IV (DRM-SK)'e aynı dozda ilaç deri altı yol ile uygulandı. İlaç uygulamadan bir gün önce ve ilaç uygulamasını takiben 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 72, 96 saatlerde ve 6, 9, 12, 15, 20, 25, 30, 35 ve 40. günlerde *vena cephalica antebraçhii* (sephalik ven)'den kan örnekleri (5ml) heparinli tüplere alındı.

Çalışma süresince ilaç uygulanan hayvanlarda herhangi bir yan etki gözlenmedi. İvermektinin derialtı uygulamasını takiben ilaç molekülü, ilk örnek olan 1. saat ile 30. günler arasında tesbit edilebiliyorken, doramektinin derialtı uygulaması ve her iki ilacın ağız yoluyla uygulamasını takiben 1. saat ile 25. günler arasında tespit edilebildi.

Sonuç olarak, ivermektin ve doramektinin derialtı uygulamasını takiben farmakokinetik parametreleri arasında önemli bir fark görülmezken; her iki ilacın ağız yolu ile uygulamalarını takiben ivermektinin absorpsiyonunun doramektine göre daha yavaş (ivermektin için  $t_{\text{doruk}}$ : 0.23±0.09 gün, doramektin için  $t_{\text{doruk}}$ : 0.12±0.05 gün), maksimum plazma yoğunluğunun daha yüksek (ivermektin için  $Y_{\text{doruk}}$ : 116,80±10.79 ng/ml, doramektin için  $Y_{\text{doruk}}$ : 86.47±19.80 ng/ml) ve eğri altı alanının (ivermektin için EAA: 236,79±41.45 ng.g/ml, doramektin için EAA: 183,48±13.17



ng.g/ml) ise daha geniş olduğu saptandı. Buna ilaveten ivermektin ve doramektinin derialtı ve ağız yolu ile uygulamaları karşılaştırıldığında maksimum plazma yoğunluğunun önemli oranda düşük (ivermektin ve doramektin SK  $Y_{\text{doruk}}$  sırasıyla  $66.80 \pm 9.67$  ng/ml ve  $54.78 \pm 11.99$  ng/ml, ivermektin ve doramektin OR  $Y_{\text{doruk}}$  sırasıyla  $116.80 \pm 10.79$  ng/ml ve  $86.47 \pm 19.80$  ng/ml), emiliminin yavaş (ivermektin ve doramektin SK  $t_{\text{doruk}}$  sırasıyla  $1.50 \pm 1.00$  gün ve  $1.70 \pm 0.76$  gün, ivermektin ve doramektin OR  $t_{\text{doruk}}$  sırasıyla  $0.23 \pm 0.09$  ve  $0.12 \pm 0.05$  gün), eğri altı alanının ise daha büyük (ivermektin ve doramektin SK EAA sırasıyla  $349.18 \pm 47.79$  ng.g/ml ve  $292.10 \pm 78.76$  ng.g/ml, ivermektin ve doramektin OR EAA sırasıyla  $236.79 \pm 41.45$  ng.g/ml ve  $183.48 \pm 13.17$  ng.g/ml) olduğu tespit edilmiştir. Her iki molekülün ortalama kalış süresi (OKS) ve yarılanma ömründe ( $t_{1/2\lambda z}$ ) istatistiksel bir fark gözlemlenmemiştir.

Bu çalışmada ivermektin ve doramektinin köpeklerde paraziter enfeksiyonların kontrolünde ve tedavisinde oral ve derialtı yolla ile uygulanabileceği sonucuna varıldı.

## SUMMARY

### **Comparative Plasma Dispositions of Ivermectin and Doramectin Following Subcutaneous and Oral Administration in Dogs**

This study evaluates the comparative plasma dispositions of ivermectin (IVM) and doramectin (DRM) following oral and subcutaneous administration (200 µg/kg) over a 40-day period in dogs.

A total of 20 cross-breed bitches, 2-5 years old and weighing 15-30 kg was used in the study. Twenty bitches were allocated by weight in to four groups (Group I, II, III and IV) of five animals each. Animals in the first 2 groups (Group I and II) received orally injectable solutions of IVM (Ivomec<sup>®</sup>, 1%) and DRM (Dectomax<sup>®</sup>, 1%), respectively. The other 2 groups (Group III and IV) received the same solutions subcutaneously at the same dose rate. Heparinized blood samples (5 ml) were collected by cephalic venepuncture 1 day prior to drug administration and 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 72, 96 hours and 6, 9, 12, 15, 20, 25, 30, 35 and 40 days post-treatment.

No adverse response was observed for any of the treatments during the study. The parent molecule were detected in plasma between 1 h and either 25 days after oral administration of both molecules and subcutaneous administration of DRM, whereas the last detectable plasma concentration extended to 30 days following subcutaneous administration of IVM.

The results indicated that IVM produced a significantly higher maximum plasma concentration ( $C_{max}$ : 116.80±10.79 ng/ml) with slower absorption ( $t_{max}$ : 0.23±0.09 day) and larger area under the concentration vs. time curve (AUC: 236.79±41.45 ng.d/ml) as compared with DRM ( $C_{max}$ : 86.47±19.80 ng/ml,  $t_{max}$ : 0.12±0.05 day, AUC: 183.48±13.17 ng.d/ml) following oral administration of both drugs; whereas no significant differences were observed on the pharmacokinetic parameters between IVM and DRM after subcutaneous administrations. In addition, subcutaneously given IVM and DRM presented a significantly lower maximum

plasma concentration (IVM and DRM SC  $C_{\max}$ : 66.80±9.67 ng/ml and 54.78±11.99 ng/ml, respectively, IVM and DRM OR  $C_{\max}$ : 116.80±10.79 ng/ml and 86.47±19.80 ng/ml) with slower absorption (IVM and DRM SC  $t_{\max}$ : 1.50±1.00 day and 1.70±0.76 day, respectively, IVM and DRM OR  $t_{\max}$ : 0.23±0.09 day and 0.12±0.05 day) and larger area under the concentration vs. time curve (IVM and DRM SC AUC: 349.18±47.79 ng.d/ml and 292.10±78.76 ng.d/ml, respectively, IVM and DRM OR AUC: 236.79±41.45 ng.d/ml and 183.48±13.17 ng.d/ml, respectively) as compared with the oral administration of IVM and DRM, respectively. No difference was observed for the terminal half-lives ( $t_{1/2\lambda_z}$ ) and mean residence times (MRT) of both molecules.

This study ivermectin and doramectin could be used by oral or subcutaneous route for the control and treatment of parasitic infection in dogs.

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamda ilgi, yardım ve hoşgörüsünü eksik etmeyen danışmanım Yrd. Doç. Dr. Cengiz GÖKBULUT'a ADÜ Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ferda AKAR ve diğer öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Selim SEKKİN ve Yrd. Doç. Dr. Cavit KUM'a, çalışmanın özellikle deneysel aşamasında yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen Araş. Gör. Murat BOYACIOĞLU ve Veteriner Hekim Zehra KÖK'e, analiz aşamasında bize kapılarını açan ADÜ. Bilimsel Araştırma ve Uygulama Merkezi (ADÜ-BİLTEM) müdürü Doç. Dr. Serhan SAKARYA ve teknisyen Engin GÜLEN'e, sonsuz destek ve anlayışlarından dolayı teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren aileme ve nişanlım Dr. Şeniz AKGÖR'e sabır ve özverilerinden dolayı teşekkür ederim.

Bu proje (VTF 05005) Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

ADWAZI, K., S.K. ATTAH, E.T. ADDY, N.O. OPOKU, B.T. QUARTEY. 1999. The effects of high-dose ivermectin regimens on **Onchocerca volvulus** in Onchocerciasis patients. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **93** : 189-94

AIKEN, Z.M., L.M. GREGORY, P.T. MEINKE, W.L. SHOOP. 2001. Systemic activity of the avermectins against the cat flea (Siphonaptera:Pulicidae). *J. Med. Entomology.* **38** : 576-580

ALVINERIE, M., J.F. SUTRA, P. GALTIER. 1993. İvermectin in goat plazma ve milk after subcutaneous injection. *Veterinary Research.* **24** : 417-421

ALVINERIE, M., D. TARDIEU, J.F. SUTRA, G. BOJENSEN, P.GALTIER. 1994. Metabolic profile of ivermectin in goats: an in vivo and in vitro evaluation. (In European Association for Veterinary Pharmacology ve Toxicology, Proceedings of the 6th International Congress. Ed. Lees, P.). 7-11 August, Blackwell Scientific Publications, Edinburgh. 262 pp.

ALVINERIE, M. 1997. Comparative pharmacokinetic properties of moxidectin and ivermectin in different animal species. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* **20** : 74

ANDERSON, N., G.W. RENOLDS, D.A. TITCHEN. 1998. Changes in gastrointestinal mucosal mass and serum gastrin in sheep experimentally infected with **Ostertagia circumcinata**. *International Journal of Pharmacology.* **18** : 325-331

ANDREWS, S.J., M.M. FERRARI, J.D.E. POW, M.B. LANCASTER. 1993. Nematode egg output ve plazma concentration of ivermectin after its administration to red deer. *Veterinary Record.* **132** : 161-163

ANZIANI, O.S., V. SUAREZ, A.A. GUGLIELMONE, O. WARNKE, H. GRANDE, G.C. COLES. 2004. Resistance to benzimidazole and macrocyclic lactone anthelmintics in cattle nematodes in Argentina. *Vet. Parasito.* **122** : 303-306

ARENA, J.P., K.K. LIU, P.S. PARESS, ET AL. 1995. The mechanism of action of avermectin in **Caenorhabditis elegans**: correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding, ve biological activity, *Journal of Parasitology.* **81** : 286-294

ARMOUR, J., K. BAIRDEN, J.M. PRESTON. 1982. Anthelmintic efficiency of ivermectin against naturally occurring gastrointestinal nematodes of sheep. *Veterinary Record.* **111** : 80-81

ARMOUR, J., K. BAIRDEN, H.M. PIRIE, W.C. RYAN. 1987. Control of parasitic bronchitis and gastroenteritis in grazing cattle by strategic prophylaxis with ivermectin. *Veterinary Record.* **121** : 5-8

- ASQUITH, R.L., T.J. LANE, R.E. PLUE, R.L. SEWARD, J. KIVIPELTO. 1987. The bioavailability of ivermectin in horses when administered ia a liquid formulation by nasogastric intubation versus in an oral paste. *Equine Vet. Science.* **7** : 28-30
- ATTA, A.H., M.N. ABO-SHIHADA. 2000. Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **23** : 49-52
- AVERY, L. 1993. Motor-neuron M3 controls pharyngeal muscle-relaxation timing in *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Experimental Biology.* **175** : 283-297
- AZIZ, M.A., S. DIALLO, I.M. DIOP, M. LARIVIERE, M. PORTA. 1982. Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis. *Lancet.* **2** : 171-173
- BARBER, S., V. BOWLES, A. LESPINE, M. ALVINERIE 2003. The comparative serum disposition kinetics of subcutaneous administration of doramectin, ivermectin ve moxidectin in the Australian Merino sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **26** : 343-8
- BASSISSI, M.F., M. ALVINERIE, A. LESPINE. 2004. Macrocyclic lactones: distribution in plazma lipoproteins of several animal species including humans. *Comparative Biochemistry and Physiology.* **138** : 437-444
- BENZ, G.W., R.A. RONCALLI, S.J. GROSS. 1989. Use of abamectin in cattle. (In ivermectin and abamectin. Ed. W. C. Campbell). Springer-Verlag, Newyork. 215-229 pp.
- BLAIR, L.S., W.C. CAMPBELL. 1979. Efficacy of avermectin B<sub>1a</sub> against microfilariae of *Drofilaria immitis*. *American Journal of Veterinary research.* **40** : 1031-1032
- BORGSTEEDE, F.H.M. 1993. The efficacy and persistent anthelmintic effect of ivermectin in sheep. *Veterinary Parasitology.* **50** : 117-124
- BROKKEN, E.S., D. BARTH, A.G. FOSTER, J.D. PULLIAM, D.H. WALLACE. 1983. Ivermectin: a new broad-spectrum antiparasitic agent for swine. (In Proceedings of the MSD AGVET Symposium on Recent Developments in the Control of Animal Parasites). XXII World Veterinary Congress, Perth, Australia. 239-258 pp.
- BURG, R.W., E.O. STAPLEY. 1989. Isolation ve characterisation of the producing organism. (In Ivermectin and Abamectin Ed. W. C. Campbell). Springer-Verlag, Newyork. 24-32 pp.
- BURNHAM, G., T. MEBRAHTU. 2004 The delivery of ivermectin (Mectizan). *Tropical Medicine ve International Health.* **9** : 26-44
- CAMPELL, W.C., G.W. BENZ. 1984. Ivermectin: a review of efficacy ve safety. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* **7** : 1-16
- CAMPELL, W.C. 1989. Use of ivermectin in dogs and cats. (In ivermectin and abamectin. Ed. W. C. Campbell). Springer-Verlag, Newyork. 245-259 pp.

CAMPELL, W.C., W.H.D. LEANING, R.L. SEWARD. 1989. Use of ivermectin in horses. (In Ivermectin and Abamectin. Ed. W. C. Campbell). Springer-Verlag, Newyork. 245-259 pp.

CARCELES, C. M., M. S. DIAZ, M. S. VICENTE, J. F. SUTRA, M. ALVINERIE, E. ESCUDERO. 2001 Milk kinetics of moxidectin and doramectin in goats. Research in Veterinary Science. **70** : 227-231

CHAVASSE, D.C., J.B. DAVIES. 1990. In vitro effects of ivermectin on *Onchocerca volvulus* microfilariae assessed by observation and by inoculation into *Simulium arnosumsensu lato*. Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. **84** :707-708

CHIU, S.H.L., R. TAUB, E. SESTOKAS, A.Y.H. LU, T.A. JACOB. 1987. Comparative in vivo and invitro metabolism of ivermectin in steers, sheep, swines and rat. Drug Metabolism Reviews. **18** : 289-302

CHIU, S.H.L., J.R. CARLIN, R. TAUB, ET. AL. 1988. Comparative metabolic disposition of ivermectin in fat tissues of cattle, sheep and rats. Drug Metabolism and Disposition. **16** : 728-736

CHIU, S.H.L., A.Y.H. LU. 1989. Metabolism and tissue residues. (In Ivermectin and Abamectin. Ed. W. C. Campbell) Springer-Verlag, Newyork. 131-143 pp.

CHIU, S., M. GREEN, F. BAYLIS, D. ELÏNE, A.ROSEGAY. 1990. Absorption, tissue distribution and excretion of tritium-labelled ivermectin in cattle, sheep and rat. Journal of Agriculture and Food Chemistry. **38** : 2072-2078

CLARK J.N., C.P. DAURIO, R.E. PLUE, D.H. WALLACE, S.L. LONGHOFER. 1992. Efficacy of ivermectin and pyrantel pamoate combined in a chewable formulation against heartworm, hookworm, and ascarid infections in dogs. Am J Vet Res. **53** :517-20

CONDER, G.A., W.C. CAMPBELL. 1995. Chemotherapy of nematode infections of veterinary importance, with special reference to drug resistance. Advances in Parasitology. **35** : 1-84

COURT, J.P., R.C. MURGATROYD, D. LIVINGSTONE, E. ROHR. 1988. Physicochemical characteristics of non-electrolytes and their uptake by **Brugia pahangi** and **Dipetalonema viteae**. Molecular ve Biochemical Parasitology. **38** : 183-227

CRAIG, T.M., D.K MILLER. 1990. Resistance by **Haemonchus contortus** to ivermectin in angora goats. Veterinary Record. **126** : 580

CULLY, D.F., D.K. VASSILATIS, K.K. LIU, P.S. PARESS, L.H.T. VANDERPLOEG, J.M. SCHAEFFER. 1994. Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from **Caenorhabditis elegans**. Nature. **371** : 707-711

- DAURIO, C.P., E.N. CHEUNG, A.R. JEFFCOAT, B.J. SKELLY. 1992. Bioavailability of ivermectin administered orally to dogs. *Veterinary Research Communications*. **16** : 125-130
- DEBACEKERE, M., J. LANDUYT, J. VECRUYSSE, Q.A. MCKELLAR. 1993. The influence of *Ostertagia circumcinata* and *Trichostrongylus colubriformis* infection on the pharmacokinetics of Febantel in lambs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **16** : 261-274
- DENT, J.A., M.M. SMITH, D.K. VASSILATIS, L. AVERY. 2000. The genetics of ivermectin resistance in *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97** : 2674-90
- DREXLER, G., W. SIEGHART. 1984A. Properties of high affinity binding sites for tritium-labelled avermectin B<sub>1a</sub>. *European Journal of Pharmacology*. **99** : 269-277
- DREXLER, G., W. SIEGHART. 1984B. Sulfur-35-labelled tert-butyl bicyclopophosphorothionate and avermectin bind to different sites associated with the gamma aminobutyric acid-benzodiazepine receptor complex. *Neuroscience Letters*. **50** : 273-277
- DRINYAEV, V.A., V.A. MOSIN, E.B. KRUGLYAK, T.S. NOVIK, T.S. STERLINA, N.V. ERMAKOVA, L.N. KUBLIK, K.M. LEVITMAN, V.V. SHAPOSHNIKOVA, Y.N. KORYSTOV. 2004. Antitumor effect of avermectins. *European Journal of Pharmacology*. **501** : 19-23
- DUPUY, J., A.L. DERLON, J.F. SUTRA, M.C. CADIERGUES, M. FRANC, M. ALVINERIE. 2004. Pharmacokinetic of selamectin in dogs after topical application. *Veterinary Research Communications*. **28** : 407-413
- DUTTON, C.J., S.P. GIBSON, A.C. GOUDIE, ET. AL. 1991. Novel avermectins produced by mutational biosynthesis. *Journal of Antibiotics*. **44** : 357-365
- ECHEVERRIA, J., N. MESTORINO, J.O. ERRECALDE. 2002. Comparative pharmacokinetics of ivermectin after its subcutaneous administration in healthy sheep and sheep infected with mange. *Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. **25** : 159-60
- EGERTON, J.R., R.L., SEWARD, B. ROBIN. 1983. Ivermectin as an antiparasitic agent for horses. (In Proceedings of the MSD AGVET Symposium on Recent Developments in the Control of Animal Parasites.) XXII World Veterinary Congress, Perth, Australia. 49-55 pp.
- ESCUDERO, E., C.M. CARCELES, P. GALTIER, M. ALVINERIE. 1997. Influence of fasting on the pharmacokinetics of ivermectin in goats. *J. Vet. Pharmacol. Therp.* **20** : 21-87
- FARIAS, M.T., E.L. BORDIN, A.B. FORBES, NEWCOMB, K. 1997. A survey on resistance to anthelmintics in sheep stud farms of southern Brazil. *Veterinary Parasitology*, **72** : 209-214



- FERNANDEZ-DE-MERA I.G., J. VICENTE, C. GORTAZAR, U. HOFLE, Y. FIERRO. 2004. Efficacy of an in-feed preparation of ivermectin against helminths in the European wild boar. *Parasitology Research*. **92** : 133-136
- FINK, D.W., A.G. PORRAS. 1989. Pharmacokinetics of ivermectin in animals and humans. (In ivermectin ve abamectin. Ed. W. C. Campbell). Springer-Verlag, Newyork. 113-130 pp.
- FISHER, M.H., H. MROZIK. 1984. The avermectin family of macrolide-like antibiotics. (In Macrolide Antibiotics. Ed. S. Omuro) Academic press, Newyork. 553-606 pp.
- FISHER, M.H., H. MROZIK. 1989. Chemistry. (In Ivermectin and Abamectin. Ed. W. C. Campbell) Springer-Verlag, Newyork. 1-23 pp.
- FISHER, M.H., H. MROZIK. 1992. The chemistry and pharmacology of avermectins. *Annual Reviews of Pharmacology ve Toxicology*. **32** : 537-553
- FORRESTER, S.G., R.N. BEECH, K.N. PRICHARD. 2004. Agonist enhancement of macrocyclic lactone activity at a glutamate-gated chloride channel subunit from **Haemonchus contortus**. *Biochemical Pharmacology*. **67** : 1019-1024
- GAYRARD, V., M. ALVINERIE, P.L. TOUTAIN. 1999. Comparasion of pharmacokinetics profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulation in cattle. *Veterinary Parasitology*. **81** : 47-55
- GEARY, T.G., S.M. SIMS, E.M. THOMOS, ET. AL. 1993. **Haemonchus contortus** ivermectin induced paralysis of the pharynx. *Experimental Parasitology*. **77** : 88-96
- GOKBULUT, C., A.M. NOLAN, Q.A. MCKELLAR. 2001. Plazma pharmacokinetics and faecal excretion of ivermectin, doramectin and moxidectin following oral administration in horses. *Equine Veterinary Journal*. **33** : 494-498
- GOKBULUT, C., M. BOYACIOGLU, U. KARADEMIR. 2005. Plazma pharmacokinetics and faecal excretion of ivermectin (Eqvalan paste) and doramectin (Dectomax, 1%) following oral administration in donkeys. *Research In veterinary Science*. **79** : 233-238
- GOUDIE, A.C., N.A. EVANS, K.A.F. GRATION, ET AL. 1993. Doramectin-a potent novel endectocide. *Veterinary Parasitology*. **49** : 5-15
- GREENE, B.M., H.R. TAYLOR, E.W. CUPP, ET AL. 1985. Comparasion of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciosis. *New Engle Journal of Medicine*. **313** : 133-138
- HALLEY, B.A., R.J. NESSEL, A.Y.H. LU. 1989. Environmental aspects of ivermectin usage in livestock: general considerations. (In Ivermectin ve Abamectin Ed. W. C. Campbell) Springer-Verlag, Newyork. 162-172 pp.

HERD, R.P., J.C. DONHAM. 1983A. Efficacy of ivermectin against **Onchocerca cervicalis** microfilarial dermatitis in horses. American Journal of Veterinary Research, **44** : 1102-1105

HERD, R.P., J.C. DONHAM. 1983B. Control of equine cutaneous nematodiasis by ivermectin. (In Proceedings of the MSD AGVET Symposium on Recent Developments in the Control of Animal Parasites) XXII World Veterinary Congress, Perth, Australia. 286-295 pp.

HERD, R.P., R.A. SAMS, S.M. ASHCRAFT. 1996. Persistence of ivermectin in plasma and faeces following treatment of cows with ivermectin sustained-release, pour-on or injectable formulations. Int. J. Parasit. **26** : 1087-1093

HO, N.F.H., T.G. GEARY, J.J. RAUB, C.L. BARSUHN, D.P. THOMPSON. 1990. Biophysical transport properties of the cuticle of **Ascaris suum**. Molecular and Biochemical Parasitology. **41** : 153-166

HO, N.F.H., T.G. GEARY, C.L. BARSUHN, S.M. SIMS, D.P. THOMPSON. 1992. Mechanistic studies in the transcuticular delivery of antiparasitic drugs II: ex vivo/in vitro correlation of solute transport by **Ascaris suum**. Molecular ve Biochemical Parasitology, **52** : 1-14

HOTSON, I.K. 1983. The development of ivermectin as an antiparasitic agent in sheep. In Proceedings of the MSD AGVET Symposium on Recent Developments in the Control of Animal Parasites. pp. 42-48. XXII World Veterinary Congress, Perth, Australia.

IKEDA, T. 2003. Pharmacological effects of ivermectin, an antiparasitic agent for intestinal strongyloidiasis: its mode of action ve clinical efficacy. **Nippon Yakurigaku Zasshi. Dec. 122** : 527-38

IMPERIALE F., A. LIFSCHITZ, J. SALLOVITZ, G. VIRKEL, C.LANUSSE. 2004. Comparative depletion of ivermectin ve moxidectin milk residues in dairy sheep after oral ve subcutaneous administration. J. Dairy Res. **71** : 427-33

JACKSON, R.F., W.G. SEYMOUR, R.S. BECKETT. 1986. Lower dose of ivermectin as a microfilaricide, 0.05 mg/kg (In Proceeding of the Heartworm Symposium. Ed. Oho, G.F.) American Heartworm Society, Washington, 15-18 pp.

JACKSON, F., E. JACKSON, R.L. COOP. 1992. Evidence of multiple anthelmintik resistance in a strain of **Teledorsagia circumcinata (Ostertagia circumcinata)** isolated from goats in Scotland. Research in Veterinary Science. **53** : 371-374

KASS, I.S., A.O. STRETTON, C.C. WANG. 1984. The effects of avermectin and drugs related to acetylcholine ve 4-aminobutyric acid on neurotransmission in **Ascaris suum**. Molecular&Biochemical Parasitology **13**, 213-225

KAYA, S. 2000. Anthelmintikler. (In Veteriner Uygulamalı Farmakoloji. Ed. S. KAYA, İ. Pirinççi, A. Bilgili) Medisan, Dışkapı-ANKARA, 422 s.

- KLEI, T.R., S. REHBEIN, M. VISSER, W.K. LANGHOLFF, M.R. CHAPMANA, D.D. FRENCH, HANSON, P. 2001. Re-evaluation of ivermectin efficacy against equine gastrointestinal parasites. *Veterinary Parasitology*. **98** : 315–320
- KLOTZ, U., J.E. OGBUOKIRI, P.O. OKONKWO. 1990. Ivermectin binds avidly to plazma proteins. *European Journal of Clinical Pharmacology*. **39** : 607-608
- LANKAS, G.R., L.R. GORDON. 1989. Toxicology. (In Ivermectin ve Abamectin. Ed. W.C. Campbell) Springer-Verlag, Newyork. 89-112 pp.
- LANUSSE, C., A. LIFSCHITZ, G. VIRKEL, L. ALVAREZ, S. SANCHEZ, J.F. SUTRA, P. GALTIER, M. ALVINERIE. 1997. Comparative plazma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **20** : 91–99.
- LARIVIERE, M., P. VINGTAIN, M.A. AZIZ, ET. AL. 1985. Double-blind study of ivermectin and diethylcarbazine in African onchocerciasis patients with ocular involment. *Lancet*. **2** : 174-177
- LASATO, J.A., R.A. DYBAS. 1990. Abamectin as a pesticide for agricultural use. *Acta Leidensia*. **59** : 217-225
- LAUGHTON, D.L., A.J. WOLSTENHOLME, G. LUNT. 1995. The beta subunit of the *C. elegans* inhibitory glutamate receptor is expressed in the pM4 pharyngeal muscle cells. *Worm Breeders Gazette*. **14** : 48
- LAVY, E., S. HARRUS, M. MAZAKI-TOVI, H. BARK, A. MARKOVICS, A. HAGAG, I. AIZENBERG, I. AROCH. 2003. **Spirocerca lupi** in dogs: prophylactic effect of doramectin. *Research in Veterinary Science*. **75** : 217-222
- LEANING, W.H.D., R.A. RONCALLI, E.S. BROKKEN. 1983. The efficacy abd safety evaluation of ivermectin: a new injectable antiparasitic agent for cattle. (In Proceedings of the MSD AGVET Symposium on Recent Developments in the Control of Animal Parasites). XXII World Veterinary Congress, Perth, Australia. 25-41 pp.
- LE JAMBRE, L. F. 1993. Ivermectin-resistance in **Haemonchus contortus** in Australia. *Australian Veterinary Journal*. **70** : 357
- LE JAMBRE, L. F., J.H. GILL, I.J. LENANE, P. BAKER. 2000. Inheritance of avermectin resistance in **Haemonchus contortus**. *Int. J. Parasitol.* **30** : 105-111
- LESPINE, A., M. ALVINERIE, J.F. SUTRA, I. PORS, C. CHARTIER. 2005. Influence of the route of administration on efficacy and tissue distribution of ivermectin in goat. *Veterinary Parasitology*. **128** : 251–260
- LIFSCHITZ, A., J. SALLOVITZ, F. IMPERIALE, A. PIS, J. JAUREGUI LORDA, C. LANUSSE. 2004. Pharmacokinetic evaluation of four ivermectin generic formulations in calves. *Veterinary Parasitology*. **119** : 247-257.

- LINGLE, C., E. MARDER. 1981. A glutamate-activated chloride conductance on a crustacean muscle. *Brain Research*. **212** : 481-488
- LO, P.K.A., D.W. FINK, J.B. WILLIAM, J. BLODINGER. 1985. Pharmacokinetic studies of ivermectin: effect of formulation. *Veterinary Research Communications*. **9** : 251-268
- MACKINTOSH, C.G., P.C. MASON, T. MANLEY, K. BAKER, R. LITTLEJOHN. 1985. Efficacy ve pharmacokinetics of febantel and ivermectin in red deer (*Cervus elaphus*). *New Zealve Veterinary Journal*. **33** : 127-131
- MARRINER, S.E., E.S. EVANS, J.A. BOGAN. 1984. Effect of parasitism with **Ostertagia circumcinata** on pharmacokinetics of fenbendazole in sheep. *Veterinary Parasitology*. **17** : 239-249
- MARRINER, S.E., I. MCKINNON, J.A. BOGAN. 1987. The pharmacokinetics of ivermectin after oral and subcutaneous administration to sheep and horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. **10** : 175-179
- MARTIN, R.J., A.J. PENNINGTON. 1988. Effect of dihydroavermectin B<sub>1a</sub> on Cl single channel currents in **Ascaris** muscle. *British Journal of Pharmacology*. **98** : 747-746
- MARTIN, R.J. 1996. An electrophysiological preparation of **Ascaris suum** pharyngeal muscle reveals a glutamate-gated chloride channel sensitive to the avermectin analogue milbemycin D., *Parasitology*. **147**
- MARTIN, R.J., M.A. VALKANOV, V.M.E. DALE, A.P. ROBERTSON, L. MURRAY. 1996. Electrophysiology of **Ascaris** muscle and antinematodal drug action. *Parasitology*. **113** : 137-56
- MCKELLAR, Q.A., S.E. MARRINER. 1987. Comparasion of the anthelmintic efficacy of oxfendazole or ivermectin administered orally and ivermectin administered subcutaneously to sheep during the periparturient period. *Veterinary Record*. **120** : 383-386
- MCKELLAR, Q.A., J.A. BOGAN, L. HORSPOOL, K. REID. 1988A. Effect of ivermectin on the reproductive potential of **Cooperia curticei**. *Veterinary Record* **122** : 444
- MCKELLAR, Q.A., S. MARRINER, J.A. BOGAN. 1988B. Comparasion of ivermectin, oxfendazole, and levamisole for use as anthelmintics during the periparturient period in sheep. *Veterinary Record* **122** : 558-560
- MCKELLAR, Q.A., F. JACKSON, R.L. COOP, F. JACKSON, E. SCOTT. 1991. Effect of parasitism with *Nematodirus Battus* on the pharmacokinetics of levamisole, ivermectin and netobimin. *Veterinary Parasitology*, **39** : 123-136

- MCKELLAR, Q.A., D.M. MIDGLEY, E.A. GALBRAITH, E.W. SCOTT, A. BRADLEY. 1992. Clinical and pharmacological properties of ivermectin in rabbits and guinea pigs. *Veterinary Record*. **130** : 71-73
- MCKELLAR, Q.A., H.A. BENCHAOUI. 1996. Avermectins and milbemycins. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. **19** : 331-351
- MCKELLAR, Q.A., F. JACKSON. 2004. Veterinary anthelmintics: old and new. *Trends in Parasitology*. **20** : 456-461
- MOLENTO, M.B., R.K. PRICHARD. 1999. Effect of the multi-drug resistance reversing agents verapamil and CL 347,099 on the efficacy of ivermectin or moxidectin against unselected and drug-selected strains of **Haemonchus contortus** in jirds (*Meriones unguiculatus*). *Parasitol. Res.* **85** : 1007-1011
- MOLINA, J.M., A. RUIZ, P. FUENTES, J.F. GONZALES, S. MARTIN, Y.I. HERNANDEZ. 2005. Persistent efficacy of doramectin against **Haemonchus contortus** in goat. *Veterinary Record*. **156** : 448-450
- MOSTOFA, M., Q.A. MCKELLAR. 1989. Effect of an antimuscarinic drug on the plasma pepsinogen activity of sheep infected with **Ostertagia circumcincta**, *Research in Veterinary Science*. **47** : 208-211
- MROZIK, H., P. ESKOLA, G.F. REYNOLDS, B.H. ARISON, G.M. SMITH, M.H. FISHER. 1988. Photoisomers of avermectins. *Journal of Organic Chemistry*. **53** : 1820-1823
- MROZIK, H., B.O. LINN, P. ESKALA, ET. AL. 1989. Synthesis ve biological activities of 13-substituted avermectin aglycones. *Journal of Medicinal Chemistry*. **32** : 375-381
- NDONG TB, KANE Y, I. SANE, J.F. SUTRA, M. ALVINERIE 2005. Pharmacokinetics of ivermectin in zebu Gobra (*Bos indicus*). *Vet. Parasitol.* **128** : 169-73.
- NOWAKOWSKI, M.A., M.J. LYNCH, D.G. SMITH, ET. AL. 1995. Pharmacokinetics and bioequivalence of parenterally administered doramectin in cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. **18** : 290-298
- OUKESSOU, M., M. BADRI, J.F. SUTRA, P. GALTIER, M. ALVINERIE. 1999. Pharmacokinetics of ivermectin in the camel (*Camelus dromedarius*). *Veterinary Record*. **193** : 424-425
- PACQUE, M., B. MUNOZ, B.M. GREEN, A.T. WHITE, Z. DUKULY, H.R. TAYLOR. 1990. Safety and compliance with community-based ivermectin therapy. *Lancet*. **335** : 1377-1380
- PAIEMENT, J.P., C. LEGER, P. RIBEIRO, R.K. PRICHARD. 1999. **Haemonchus contortus**; effects of glutamate, ivermectin and moxidectin on inulin uptake activity in unselected and ivermectin selected adults. *Experimental Parasitology*. **92** : 193-8.

- PAUL, A.J., W.J. TRANQUILLI, R.L. SEWARD, K.S. TODD, J.A. DI PIETRO. 1987. Clinical observations in collies given ivermectin orally. *American Journal of Veterinary Research*. **48** : 684-685
- PEREZ, R., I. CABEZAS, M. GARCÍA, L. RUBILAR, J.F. SUTRA, P. GALTIER, M. ALVÍNERIE. 1999. Compared pharmacokinetic profiles of moxidectin and ivermectin after oral administration in horses. *J. Vet. Pharmac. Therp.* **22** : 174-180
- PEREZ, R., C. GODOY, C. PALMA, I. CABEZAS, L. MUNOZ, L. RUBILAR, M. ARBOIX, M. ALVINERIE. 2003. Plasma profiles of ivermectin in horses following oral or intramuscular administration. *J. Vet. Med. A.* **50** : 297-302.
- POMROY, W.E., N. WHELAN, A.M. ALEXANDER, ET. AL. 1992. Multiple resistance in goat-derived *Ostertagia* and the efficacy of moxidectin and combinations of other anthelmintics. *New Zealand Veterinary Journal*. **40** : 76-80
- PONG, S.S., C.C.WANG, L.C. FRITZ. 1980. Studies on the mechanism of action of avermectin B<sub>1a</sub>: Stimulation of release of gamma-aminobutyric acid from brain synaptosomes. *Journal of Neurochemistry*. **34** : 351-358
- POLLMEIER, M., S. MAIER, K. MORIARTY, P. DEMONTIGNY. 2002. High-performance liquid chromatographic assay for the determination of a semisynthetic avermectin analog (eprinomectin) in bovine milk at parts per billion levels-method development and validation *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. **772** : 99-105
- PRICHARD, R.K., J.W. STEEL, E. LACEY, D.R. HENNESY. 1985. Pharmacokinetic of ivermectin in sheep following intravenous, intra-abomasal or intraruminal administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. **8** : 88-91
- PULLIAM, J.D., J.M. PRESTON. 1989. Safety of ivermectin in target animals. (In *Ivermectin ve Abamectin* Ed. W. C. Campbell). Springer-Verlag, Newyork. 149-161 pp.
- REINA, D., L. ANDERSON, M. HABELA, A.J. WEATHERLEY, I. NAVARRETE. 2000. Efficacy of doramectin against naturally acquired nematode infection in Iberian swine. *Veterinary Parasitology*. **89** : 139-147
- ROHRER, S.P., D.V. EVANS. 1990. Binding characteristics of ivermectin in plazma from collie dogs. *Veterinary Research Commuation*. **14** : 157-165
- SANCHEZ, M.A., P.J. GARCIA, D. BARTLEY, F. JACKSON, F.A. ROJO-VAZQUEZ. 2005. The larval feeding inhibition assay for the diagnosis of nematode anthelmintic resistance. *Experimental Parasitology*. **110** : 56-61
- SANGSTER, N.C. 1999. Anthelmintic resistance: past, present, future. *International Journal of Parasitology*. **29** : 115-124

SANGSTER, N.C., J. GILL. 1999. Pharmacology of anthelmintic resistance. *Parasitology Today*. **15** : 141-146

SARASOLA, P., A.D. JERNIGAN, D.K. WALKER, J. CASTLEDINE, D.G. SMITH, T.G. ROWAN. 2002. Pharmacokinetics of selamectin following intravenous, oral and topical administration in cats and dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **25** : 265-272

SCHAFFER, J.M., M.W. HAINES. 1989. Avermectin binding in **Caenorhabditis elegans** a two-state model for the avermectin binding site. *Biochem. Pharmacol.* **38** : 2329-2338

SCHAEFFER, J.M., A.R. BERGSTROM. 1988. Identification of gamma-aminobutyric acid binding sites in **Caenorhabditis elegans**. *Life Sciences*. **43** : 1701-1706

SCHLOTTHAUER, J.C., B.E. STROMBERG, A.J. PAUL, ET. AL. 1986. Safety and acceptability of ivermectin in dogs with naturally acquired patent infections of **Drofilaria immitis**. *Proceedings of the 1986 Heartworm Symposium, New Orleans*, 29-32 pp.

SCHNYDER, M., P.R. TORGERSON, M. SCHONMANN, L. KOHLER, H. HERTZBERG. 2005. Multiple anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus* isolated from South African Boer goats in Switzerland. *Veterinary Parasitology*. **128** : 285-290.

SCHRODER, J., G.E. SWAN, R.A. BARRICK, J.D. PULLIAM. 1986 Effect of ivermectin on the reproductive potential of breeding rams. *Journal of South the African Veterinary Association*. **57** : 211-213

SCHULZ-KEY, H., B.M. GRENE, K. AWADZI, ET. AL. 1986. Efficacy of ivermectin on the reproductivity of female **Onchocerca volvulus**. *Tropical Medicine and Parasitology*. **37** : 89

SCOTT, E.W., L.D. KINABO, Q.A. MCKELLAR. 1990. Pharmacokinetics of ivermectin after oral or percutaneous administration to adult milking goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. **13** : 432-435

SCOTT, E.W., Q.A. MCKELLAR. 1992. The distribution and some pharmacokinetic parameters of ivermectin in pigs. *Veterinary Research Communications*. **16** : 139-146

SCOTT, E.W. 1997. Pharmacokinetics of ivermectin in donkeys and ponies. (In *Proceedings of the 15th Association for Veterinary Pharmacology and Therapeutics*) Blackwell Scientific Publications, Edinburgh. 20-21 pp.

SEAMAN, J.T., J.S. EAGLESON, M.J. CARRIGAN, R.F. WEBB. 1987. Avermectin B<sub>1</sub> toxicity in a herd of Murray Grey cattle. *Australian Veterinary Journal*. **64** : 284-285

SHOOP, W.L., H. MROZIK, M.H. FISHER. 1995A. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. *Veterinary Parasitology*. **59**:139-156

SHOOP, W.L., D.A. OSTLIND, S.P. ROHRER, ET. AL. 1995B. Avermectins and milbemycins against **Fasciola hepatica**: in vivo drug efficacy and in vitro receptor binding. *International Journal for Parasitology*. **25**, 923-927

SHOOP, W.L., B.F. MICHEAL, H.F. HAINES, T.P. MURPHY, T.P. FAIDLEY, R. HAJDU, D.R. THOMPSON. 1997. Moxidectin and ivermectin in lambs: plasma depletion and efficacy against helminths. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. **20** : 10-19

STANSFIELD, D.G., D.I. HEPLER. 1991. Safety ve efficacy of milbemycin oxime for parasite control. *Canine Practice*. **16** : 11-16

SWAN, N., J.J. GARDNER, R.B. BESIER, R. WROTH. 1994. A field case of ivermectin resistance in **Ostertagia** of sheep. *Aust. Veterinary Journal*. **71** : 302-303.

TAGAWA, M., A. TAKIYAMA, H. EJIMA, K. KUROKAWA. 1985. Prophylactic efficacy of milbemycin D against **Drofilaria immitis** infection in dogs. *Japanese Journal of Veterinary Science*. **47** : 787-790

TAHIR, M.S., G. HOLROYD, D.B. COPEMAN. 1986. Treatment of beef calves with ivermectin and avermectin B<sub>1</sub> in dry tropical Australia. (In *Parasitology Qua Vadit*, 6 th International Congress of Parasilogy. Ed. M.J. Howell) Australian Academy of Science, Canberra. 240 pp.

TAKIGUCHI, Y., H. MISHNA, M. OKUDA, M. TENAO. 1980. Milbemycins a new family of macrolide antibiotics: fermentation, isolation and physico-chemical properties. *Journal of Antibiotics*. **33** : 1120-1127

TAYLOR, S.M., T.R. MALLON, W.J. BLANCHFLOWER, D.G. KENNEDY, W.P. GREEN. 1992 Effect of diet on plazma concentrations of oral anthelmintics for cattle and sheep. *The Veterinary Record*. **130** : 264-268.

TOUTAIN, P.L., M. ALVINERIE, P. GALTIER. 1988. Plazma ve milk kinetics of therapeutic doses of ivermectin for dairy cows. (In *Veterinary Pharmacology, Toxicology, Therapy in Food-producing Animals*. Ed. F. Simon) 4th Congress, Budapest, Hungary, Budapest University Press. 334 pp.

TOUTAIN, P.L., D.W. UPSON, T.N. TERHUNE, M.E. MCKENZIE. 1997. Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in cattle. *Veterinary Parasitology*. **72** : 3-8

TOWNSON, S., C. CONNELLY, A. DOBINSON, R. MULLER. 1987. Drug activity against **Onchocerca gutturosa** males in vitro: a model for chemotherapeutic research on onchocerciasis. *Journal of Helminthology*. **61** : 271-281



TRANQUILLI, W., A.J. PAUL, K.S. TODD 1991. Assesment of toxicosis induced by high-dose administration of milbemycin oxime. American Journal of Veterinary Research. **52** : 1170-1172

TURNER, M.J., J.M. SCHAEFFER. 1989. Mode of action of ivermectin. (In Ivermectin ve Abamectin. Ed. W. C. Campbell) Springer-Verlag, Newyork. 73-88. pp.

VAN LAETHEM, Y., C. LOPES. 1996 Treatment of onchocerciasis. Drugs. **52** : 861-869

VAN WYK, J.A., F.S. MALAN, H.M. GERBER, R.M.R. ALVES. 1989. The problem of escalating resistance of **Haemonchus contortus** to be modern anthelmintics in South Africa. Onderstepoort Journal of Veterinary Research. **56** : 41-49

VARADY, M. ET AL. 1997. Invitro characterisation of lines **Oesophagostomum dendatum** selected or not selected for resistance to pyrantel, levamisole and ivermectin. Int. J. Parasitol. **27** : 77-81

VERCRUYSSSE, J. 1993. Synopsis. Veterinary Parasitology. **49** : 1-3

VERCRUYSSSE, J., H. HILDERSON, E. CLAEREBOU, B. ROELANTS 1995. Control of gastrointestinal nematodes in first season grazing calves by two strategic treatment with doramectin. Veterinary Parasitology. **58** : 27-34

WEATHERLEY, A.J., C. HONG, T.J. HARIS, D.G. SMITH, N.C. HAMMET. 1993. Persistent efficacy of doramectin against experimental nematode infections in calves. Veterinary Parasitology. **49** : 45-50

WICKS, S.R., B. KAYE, A.J. WEATHERLEY, ET. AL. 1993. Effects of formulation on the pharmacokinetics and efficacy of doramectin. Veterinary Parasitology. **49**, 17-26

WILKINS, C.A., J. CONROY, P. HO, W.J. SHANNY, T. CAPIZZI. 1981. The effect of ivermectin on the live mass period of attachment ve percent control of ticks. (In Tick Biology ve Control, Ed. G.B., Whitehead, J.D. Gibson) Grahamstown, South Africa: Rhode University. 137-141 pp.

YAS-NATAN, E., M. SHAMIR, S. KLEINBART, I. AROCH. 2003. Doramectin toxicity in a collie Vet Rec., **153** : 718-20

ZAJAC, A.M., C.D. THATCHER, R.A. BROCK, S.H.D.R. UMBERGER. 1992. Comparasion of ivermectin formulations in an ovine parasite control programme. The Veterinary Record, **130** : 353-354

ZULALIAN, J., S.J. STOUT, A.R. DACUNHA, S. RAJAN. 1994. Comparative in vitro metabolism of moxidectin in cattle and rats. (In European Association for Vet. Pharm. and Toxicology Proceedings of the 6 th International Congress. Ed. P. Lees). Edinburgh, 7-11 August. Blackwell Scientific Publications, Edinburgh. 285-286 pp.

## EKLER

### EK-1

İvermektin ve doramektinin plazmadan sıvı-sıvı faz yöntemi ile ekstraksiyonlarını takiben geri alım ve varyasyon katsayıları.

	İlave edilen yoğunluk (ng/ml)	Geri alım (%)	Varyasyon katsayısı (%)
IVM	0.5	94.34 (n=6)	9.33
	1	95.42 (n=7)	4.56
	10	98.81 (n=8)	6.34
	25	95.55 (n=8)	6.54
	50	97.80 (n=8)	7.78
	100	94.33 (n=6)	4.55
<b>Ortalama</b>		<b>96.04 (n=43)</b>	<b>6.51</b>
DRM	0.5	94.77 (n=6)	5.04
	1	95.44 (n=8)	8.77
	10	92.02 (n=8)	4.8
	25	93.23 (n=8)	6.54
	50	95.67 (n=6)	5.55
	100	94.66 (n=6)	7.65
<b>Ortalama</b>		<b>94.29 (n=42)</b>	<b>6.39</b>





**EK-4**

Doramektinin köpeklere ağız yoluyla 200µg/kg dozunda uygulanmasını takiben plazma yoğunlukları (n:5).

<b>Zaman (gün)</b>	<b>no-16</b>	<b>no-17</b>	<b>no-18</b>	<b>no-19</b>	<b>no-20</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>
<b>0</b>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>0.0416</b>	ÖA	30.20	34.85	23.22	43.70	32.99	8.59
<b>0.0833</b>	71.54	60.33	115.31	35.16	68.18	70.10	29.01
<b>0.166</b>	54.24	79.45	107.69	97.88	62.05	80.26	22.76
<b>0.333</b>	35.95	53.96	56.34	62.41	52.49	52.23	9.85
<b>0.5</b>	28.34	48.37	40.26	43.25	38.39	39.72	7.40
<b>0.66</b>	25.27	43.36	34.27	35.53	31.38	33.96	6.58
<b>1</b>	24.97	39.74	31.77	33.26	26.89	31.32	5.80
<b>1.5</b>	22.23	30.18	23.64	30.87	19.78	25.34	4.94
<b>2</b>	20.71	17.46	18.34	25.34	16.68	19.70	3.49
<b>3</b>	19.59	15.83	17.14	21.08	13.77	17.48	2.92
<b>4</b>	15.60	13.72	14.90	15.91	11.24	14.28	1.89
<b>6</b>	12.58	7.07	10.09	7.32	10.06	9.42	2.28
<b>9</b>	8.86	4.57	6.04	5.01	7.90	6.48	1.85
<b>12</b>	6.52	3.21	2.58	3.50	5.68	4.30	1.70
<b>15</b>	3.33	1.63	1.55	1.42	3.67	2.32	1.09
<b>20</b>	1.34	0.00	0.37	0.33	1.24	0.65	0.60
<b>25</b>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.75	0.15	0.33
<b>30</b>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>35</b>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>40</b>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

ÖA: Örnek alınamadı

**EK-5**

Doramektinin köpeklere deri altı yolla 200µg/kg dozunda uygulanmasını takiben plazma yoğunlukları (n:5).

<b>Zaman (gün)</b>	<b>No-11</b>	<b>no-12</b>	<b>No-13</b>	<b>no-14</b>	<b>no-15</b>	<b>Oratalama</b>	<b>SS</b>
<b>0</b>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>0.0416</b>	3.48	ÖA	5.41	5.70	2.96	4.39	1.37
<b>0.0833</b>	ÖA	ÖA	10.82	11.50	6.68	9.67	2.61
<b>0.166</b>	16.47	14.91	13.02	23.42	17.28	17.02	3.93
<b>0.333</b>	23.12	24.93	19.66	29.22	25.76	24.54	3.51
<b>0.5</b>	29.12	36.43	27.97	34.03	28.94	31.30	3.71
<b>0.66</b>	33.66	45.83	31.89	37.39	31.26	36.01	5.99
<b>1</b>	43.36	69.11	47.69	39.04	38.91	47.62	12.54
<b>1.5</b>	45.09	51.96	65.35	40.84	47.96	50.24	9.37
<b>2</b>	48.17	49.73	55.46	36.38	42.01	46.35	7.35
<b>3</b>	50.65	32.61	34.33	29.59	35.23	36.48	8.21
<b>4</b>	45.31	23.53	26.17	20.99	30.72	29.34	9.62
<b>6</b>	28.51	10.85	18.21	9.27	19.11	17.19	7.68
<b>9</b>	19.11	8.28	14.99	3.69	8.72	10.96	6.08
<b>12</b>	8.05	6.34	11.10	0.85	4.60	6.19	3.83
<b>15</b>	3.00	4.41	8.99	0.47	2.80	3.93	3.16
<b>20</b>	1.64	0.89	2.22	0.00	1.14	1.18	0.83
<b>25</b>	0.32	0.00	1.11	0.00	0.36	0.36	0.45
<b>30</b>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>35</b>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>40</b>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

ÖA: Örnek alınamadı

**EK-6**

İvermektinin köpeklere ağız ve deri altı yollarla 200 µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben bireysel farmakokinetik parametreleri.

Kinetik parametreler	IVM-OR				
	No-6	No-7	No-8	No-9	No-10
<b>t<sub>doruk</sub> (gün)</b>	0.17	0.17	0.33	0.33	0.17
<b>Y<sub>doruk</sub> (ng/ml)</b>	107.94	115.51	129.52	105.01	126.02
<b>EAA (ng.g/ml)</b>	252.06	212.23	230.41	298.80	190.42
<b>T<sub>1/2λz</sub> (g)</b>	4.66	4.32	3.38	5.85	1.69
<b>EMAA (ng.g<sup>2</sup>/ml)</b>	1323.06	1141.55	675.87	1846.88	383.42
<b>OKS (gün)</b>	5.25	5.38	2.93	6.18	2.01

Kinetik parametreler	IVM-SK				
	No-1	No-2	No-3	No-4	No-5
<b>t<sub>doruk</sub> (gün)</b>	1.00	1.00	1.00	1.00	3.00
<b>Y<sub>doruk</sub> (ng/ml)</b>	69.53	72.61	72.61	55.78	52.46
<b>EAA (ng.g/ml)</b>	362.92	332.15	294.41	370.78	398.09
<b>t<sub>1/2λz</sub> (g)</b>	3.98	3.38	2.11	3.32	3.16
<b>EMAA (ng.g<sup>2</sup>/ml)</b>	2122.40	1622.21	1123.11	2100.51	2554.35
<b>OKS (gün)</b>	5.85	4.88	3.81	6.41	5.68

**EK-7**

Doramektinin köpeklere ağız ve deri altı yollarla 200 µg/kg dozunda uygulanmalarını takiben bireysel farmakokinetik parametreleri.

Kinetik parametreler	DRM-OR				
	no-16	No-17	no-18	no-19	no-20
<b>t<sub>doruk</sub> (gün)</b>	0.08	0.17	0.08	0.17	0.08
<b>Y<sub>doruk</sub> (ng/ml)</b>	71.54	79.45	115.31	97.88	68.18
<b>EAA (ng.g/ml)</b>	201.89	165.45	180.13	182.30	187.60
<b>t<sub>1/2λz</sub> (g)</b>	4.53	3.88	3.03	3.06	5.04
<b>EMAA(ng.g<sup>2</sup>/ml)</b>	1150.17	596.19	728.53	716.40	1129.22
<b>OKS (gün)</b>	5.70	3.60	4.04	3.93	6.02

Kinetik parametreler	DRM-SC				
	no-11	No-12	no-13	no-14	no-15
<b>t<sub>doruk</sub> (gün)</b>	3.00	1.00	1.50	1.50	1.50
<b>Y<sub>doruk</sub> (ng/ml)</b>	50.65	69.11	65.35	40.84	47.96
<b>EAA (ng.g/ml)</b>	381.91	269.71	353.59	182.05	273.25
<b>t<sub>1/2λz</sub> (g)</b>	2.99	3.87	4.61	1.95	3.36
<b>EMAA(ng.g<sup>2</sup>/ml)</b>	2136.65	1300.73	2302.16	601.32	1402.54
<b>OKS (gün)</b>	5.59	4.82	6.51	3.30	5.13



## **ÖZGEÇMİŞ**

1981 yılında Aydın'da doğdu. İlkokulu Malatya'da, ortaokul ve liseyi İzmir'de tamamladı. 1998 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ni kazandı. 2003 yılında mezun olduktan sonra aynı yıl Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Programına başladı. 2004 yılında aynı Anabilim Dalında araştırma görevlisi kadrosuna atandı. Halen aynı görevi sürdürmektedir.