

ÖZET

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

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

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

RBZ'ün koyun ve keçilere deri altı yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO₂ metabolitinin kinetik parametreleri karşılaştırıldığında koyun ve keçilerde istatistiksel olarak önemli farklılıklar görüldü. RBZ için yarılanma ömrü koyunlarda (T_{1/2}) keçilere göre istatistiksel olarak daha uzun olup, ABZSO₂ metabolitleri için de aynı durum söz konusudur. Her iki hayvan türünde RBZ'ün doruk plazma yoğunluklarında (T_{doruk}) önemli bir fark olmamasına rağmen, ilacın plazmada en son belirlenebildiği zaman (T_{son}) koyunlarda keçilerden istatistiksel olarak daha geç gözlemlendi. Ayrıca RBZ'ün koyunlardaki eğri altı alan (EAA) ve ortalama kalış süresi (OKS) de

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

Artırılmış dozlarda (10 ve 15 mg/kg) RBZ'ün deri altı yolla uygulaması sonrasında plazma yoğunluklarının ve farmakokinetik parametrelerin (Y_{doruk} , $T_{1/2}$ ve EAA) istatistiksel olarak birbirlerinden farklı ve doza bağlı olarak artış gösterdikleri belirlendi. Benzer farklılıklar ve doz bağımlılığı RBZ'ün birincil metaboliti olan ABZSO₂ içinde tespit edildi.

RBZ'ün koyun ve keçilere damar içi yolla 5 mg/kg dozunda uygulanmasını takiben RBZ ve ABZSO₂ metabolitinin her iki hayvan türünde kinetik parametreleri arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi. Keçilerde klirens (Cl), $T_{1/2\lambda z}$, OKS ve EAA değerlerinin koyunlarınkinden istatistiksel olarak sırasıyla daha hızlı, kısa, az ve daha küçük bulunmuştur. Ayrıca aynı dozda deri altı uygulanan RBZ'ün keçilerdeki biyoyararlanımı (%82.0) da koyunlardaki değerden (%97.9) daha küçük tespit edilirken artırılmış 10 ve 15 mg/kg dozlarında uygulanan RBZ'ün biyoyararlanımları ise sırasıyla %91.18 ve %110.01 olarak bulunmuştur.

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

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

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

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