

Sağlıklı ve Koksidiyozlu Etlik Piliçlerde Sülfakinoksalin'in Farmakokinetiği*

Fatma ŞAHİNDOKUYUCU KOCASARI¹

Ali BİLGİLİ²

Geliş Tarihi: 27.08.2014

Kabul Tarihi: 16.09.2014

Özet: Bu çalışmada, sağlıklı ve deneysel olarak *Eimeria tenella* (*E. tenella*) ile koksidiyoz oluşturulan etlik piliçlere 100 mg/kg c.a. dozunda verilen sülfakinoksalin'in farmakokinetik parametrelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada günlük, 35 adet, erkek, Avian ırkı etçi civciv kullanıldı. Hayvanlar her bir grupta 7 hayvan olacak şekilde 5 eşit gruba (Grup I, II, III, IV ve V) ayrıldı. Grup IV ve V'te bulunan hayvanlara 24. günde 10 000 *E. tenella* oosisti içeren inokulum verildi. İlaç bütün gruplara 30. günde uygulandı. İlaç Grup I'de bulunan hayvanlara damar içi, Grup II ve Grup IV'te bulunan hayvanlara kursak içi, Grup III ve Grup V'te bulunan hayvanlara ise içme suyuna katılarak verildi. Hayvanlara ilaç verilmesini takiben 0.08., 0,25., 0,50., 1., 1.5., 2., 4., 6., 8., 12., 18., 24., 30., 36. saatlerde, heparinli tüplere kan alındı. Plazma örneklerindeki ilaç yoğunlukları spektrofotometrik olarak belirlendi. Sülfakinoksalinin damar içi verilmesini takiben belirlenen plazma yoğunluk-zaman eğrisinden ilacın iki bölmeli dışarıya açık modele göre dağıldığı anlaşıldı. İlacın koksidiyozlu hayvanlara kursak içi verilmesi durumunda, sağlıklı hayvanlara göre emilme hız sabitesi (k_a) ve dağılma dönemi hız sabitesinde (α) önemli ($p<0,05$) bir artış; atılma dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$), dağılım dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$), emilme yarı ömrü ($t_{1/2a}$), ilacın ortalama kalış süresi (MRT), atılma hız sabitesi (k_{10}) ve doruk yoğunluğa ulaşma süresinde (t_{doruk}) önemli ($p<0,05$) düşüş tespit edildi. İlacın içme suyuyla verilmesinde ise, koksidiyozlu hayvanlarda sağlıklı hayvanlara göre k_a ve α önemli ($p<0,05$) bir artış; $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2a}$, $t_{1/2\alpha}$, merkezi bölme hacmi (V_1) ve ilacın ortalama kalış süresinde (MRT) önemli ($p<0,05$) bir düşüş tespit edildi. Sonuç olarak gerek sağlıklı, gerekse koksidiyozlu hayvanlarda, içme suyu ile ilacın 100 mg/kg c.a. dozunda uygulanması durumunda etkili olabilmesi için 18 saat arayla kullanılması gerektiği tespit edilmiştir. Sağlıklı ve koksidiyozlu hayvanlarda uygulama sıklığı yönünden önemli bir farkın bulunmaması, koksidiyoz olgularında, farklı bir yolun izlenme zorunluluğunu da ortadan kaldırmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Etlik Piliç, farmakokinetik, koksidiyoz, sülfakinoksalin.

The Pharmacokinetics of Sulphaquinoxaline in Healthy and Coccidiosis Broiler Chickens

Abstract: The aim of this study is to investigate the pharmacokinetics parameters of sulphaquinoxaline after single administration of 100 mg/kg b.w. to healthy and *Eimeria tenella* (*E. tenella*) infected chickens. In this study, 35 one-day-old, male Avian race, broiler chicks were used. The animals were divided into 5 equal groups (Group I, II, III, IV and V) and consisting of 7 chicks in each. The animals in Group IV and V were infected on 24th days with *E. tenella* inoculum that contains 10 000 *E. tenella* oocysts. The medicine was applied to all chickens on 30th days. The drug was given intravenously to Group I, intracrop to Group II and Group IV, in drinking water to Group III and Group V. After the drug administration; 0,08., 0,25., 0,50., 1., 1.5., 2., 4., 6., 8., 12., 18., 24., 30, and 36th hours, blood were taken from animals to heparinised tubes. The drug concentration levels in plasma samples were determined by spectrophotometry. The plasma concentration-time curve, determined after the administration of sulphaquinoxaline intravenous, showed that the drug distributed according to two-compartment open model. When the drug given to coccidiosis animals intracrop, compared to healthy ani-

* Bu çalışma doktora tezinden özetlenmiştir.

¹ Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Burdur Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Burdur, 15030 fatmasa@mehmetakif.edu.tr

² Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, 06110

mals, there were significant increases ($p<0.05$) in absorption rate constant (k_a) and hybrid rate constants representing the slopes of distribution phase (α); and there were significant decreases ($p<0.05$) in hybrid rate constants representing terminal phase half life ($t_{1/2\alpha}$), hybrid rate constants representing terminal phase half life ($t_{1/2\beta}$), absorption half-life ($t_{1/2a}$), average retention time of drug (MRT), drug elimination rate constant (k_{10}) and plasma to maximum level (t_{max}). When given via drinking water to coccidiosis animals compared to healthy animals, there were statistically significant increases ($p<0.05$) in k_a and α ; and significant ($p<0.05$) decrease in $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2a}$, distribution volume of central compartment (V_1) and MRT. Finally, according to data came from healthy and coccidiosis chicken, if the medicine would be used at the dose of 100 mg /kg c.a. via drinking water, it should be repeated 18 hour intervals for the benefit of highest efficacy of medicine. In coccidiosis cases, there is no need for the different administration route, because of insignificance regarding administration intervals.

Key Words: Broiler, coccidiosis, pharmacokinetic, sulphaquinoxaline.

Giriş

Modern kanatlı hayvan yetiştiriciliğindeki başarısızlığın temel sebepleri arasında; paraziter, bakteriyel ve viral etkenlerden ileri gelen hastalıklar yer alır. Paraziter hastalıklar, parazitlerin yaşam döngüsünün karmaşıklığı, bulaşma yollarının farklılığı ve tanı için serolojik metotların bulunmaması gibi sebeplerle, bakteriyel ve viral hastalıklardan farklılık gösterir²⁵. Kanatlılarda görülen en önemli paraziter hastalıklardan biri de hiç şüphesiz dağılımı, sıklığı ve sebep olduğu ekonomik kayıpları bakımından koksidiyozdur. Koksidiyoz, kanatlı yetiştiriciliğinde tüm dünyada oldukça önemli bir hastalıktır^{21,31}. Koksidiyoza sebep olan *Eimeria* türlerinin kısa yaşam döngüleri, ara konakçıya gereksinim duymamaları ve yüksek üreme kapasitesine sahip olmaları hastalığı daha da önemli hale getirmektedir^{24,26}.

Koksidiyoz, *Eimeria* cinsinde bulunan türlerin, kanatlılar başta olmak üzere, hemen hemen tüm hayvanların sindirim kanalında gelişerek oluşturduğu protozoer bir hastalıktır. Tavuklarda koksidiyoza sebep olan dokuz *Eimeria* türü (*E. tenella*, *E. necatrix*, *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. mitis*, *E. mivati*, *E. praecox* and *E. hagani*) tanımlanmıştır^{6,13}. *E. tenella*'nın sebep olduğu tavuk koksidiyozu çok yaygın olarak görülür ve "piliçlerin kanlı ishali" olarak da bilinir. Hastalık şiddetli kanlı ishal ile seyrederek ve hastalığın morbidite ve mortalitesi yüksektir^{16,23}.

Sülfonamidler, veteriner hekimliğinde sıklıkla kullanılan antibiyotikler arasında yer alırlar. Sentetik olarak hazırlanan sülfonamidlerin günümüze kadar binlerce türevi sentezlenmiş, fakat bunlardan sadece 20-30 kadarı uygulama alanı bulmuştur^{3,14}. Koksidiyozun sağaltımı ve önlenmesinde ilk kullanılan ilaçlardan birisi de sülfakinoksalindir¹¹. Sülfakinoksalin, hızlı emilen ve yavaş atılan sülfonamid grubu

içinde yer alır¹⁸. Yapılan farmakokinetik çalışmalar sülfakinoksalinin ağızdan verildikten sonra hızla emildiğini, dağılım hacminin geniş olduğunu, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığını, diğer sülfonamid türevlerine göre daha yüksek kan ve doku yoğunluğu sağladığını göstermiştir^{7,9,19,34}. Sayılan bu avantajlarından dolayı, sülfakinoksalinin koksidiyoz sağaltımında ilk tercih edilecek ilaçlardan birisidir. Bu çalışmada, sülfakinoksalinin sağlıklı ve *E. tenella* ile deneysel olarak kör bağırsak koksidiyozu oluşturulmuş etlik piliçlerdeki plazma düzeyleri esas alınarak ilacın sağlıklı ve hasta hayvanlardaki farmakokinetik profilinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmada, 35 adet Avian ırkı günlük etçi erkek civciv kullanıldı. Hayvanlara deneme süresi boyunca antikoksidyal ilaç içermeyen yem verildi. Yirmi üçüncü günün sonunda hayvanlar dışkı muayenesi yapıldıktan sonra, her bir grupta 7 hayvan olacak şekilde 5 grup oluşturuldu. Çalışmanın 24. gününde Grup IV ve Grup V'te bulunan hayvanlara kursak içi yolla 10 000 *E. tenella* oosisti içeren 1 ml inokulum verildi ve hayvanların dışkı muayeneleri günlük olarak yapıldı. *E. tenella* (H suşu)'nın sporlu oosistlerini içeren inokulum kaynağı İngiltere (Institute for Animal Health Compton Laboratory)'den temin edildi.

Bütün gruplara 100 mg/kg c.a. dozunda sülfakinoksalin verildi. Grup I'de bulunan hayvanlara damar içi; Grup II ve Grup IV'te bulunan hayvanlara kursak içi; Grup III ve Grup V'te bulunan hayvanlara içme suyuna katılarak ilaç verildi. Hayvanlardan ilaç verilmesini takiben 0,08., 0,25., 0,50., 1., 1,5., 2., 4., 6., 8., 12., 18., 24., 30. ve 36. saatlerde heparinli (1 ml kan için 100 ünite heparin) tüplere 1'er ml kan alındı. Plazma örnekleri analiz edilinceye kadar

derin dondurucuda $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi. Plazma örneklerinin ekstraksiyon ve renk geliştirme aşaması Bratton ve Marshall'ın⁴ yöntemini esas alan Hammond'un¹⁰ bildirdiği yöntemle göre yapıldı. Yöntemin geriye kazanım oranı % 94 olduğu tespit edildi.

Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinden vücutta ilaç dağılımının iki-bölmeli dışarıya açık modele uyduğu belirlenmiş ve hesaplamalar buna göre yapılmıştır. Merkezi bölmedeki ilaç miktarı (A_1), çevresel bölmedeki ilaç miktarı (A_2), plazma ilaç yoğunluğu dağılım dönemi hız sabitesi (α), plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi (β), emilme hız sabitesi (k_a), α dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$), β dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$), ağızdan verilme durumunda sindirim kanalından emilme yarı ömrü ($t_{1/2a}$), plazma ilaç yoğunluk-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA), ilacın vücuttan % 63,2'nin atılması için geçen süre (MRT), plazma ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi (t_{dorum}), plazma doruk ilaç yoğunluğu (Y_{dorum}), toplam plazma klirensi (Cl), kararlı durumda görünür dağılım hacmi ($V_{d,ss}$), ilacın merkezi bölmeden çevresel bölmeğe geçiş hız sabitesi (k_{12}), ilacın çevresel bölmeden merkezi bölmeğe geçiş hız sabitesi (k_{21}), ilacın merkezi bölmeden geri dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi (k_{10}), merkezi bölmenin dağılım hacmi (V_1), t_0 anında plazma ilaç yoğunluğu (Y_p^0)'nun¹⁵ hesabı Shumaker²⁹ ve Wagner³³ tarafından bildirilen eşitlikleri esas alan PKCALC ve GW-BASIC programlarda gerçekleştirildi.

Total protein ve albumin düzeyleri (Olympus AU 640) ile alyuvar (RBC), hematokrit (PCV) ve hemoglobin (HGB) düzeyleri otoanalizörde ölçüldü (Haemocounter Sysmex SE-9000).

İstatistik hesaplamalar "SPSS 11.0 for Windows" istatistik paket programında yapıldı. Veriler, aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi. Plazma örnekleri Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) uygulanarak gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirildi. Farklı olan gruplar, Duncan testi ile tespit edildi. Biyokimyasal ve hematolojik parametreler için ise Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

Çalışmanın tüm deneysel prosedürleri Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurul Komitesi Hayvan Deneyleri Etik için Komitesi tarafından kabul edildi (2001/14, 26.04.2001).

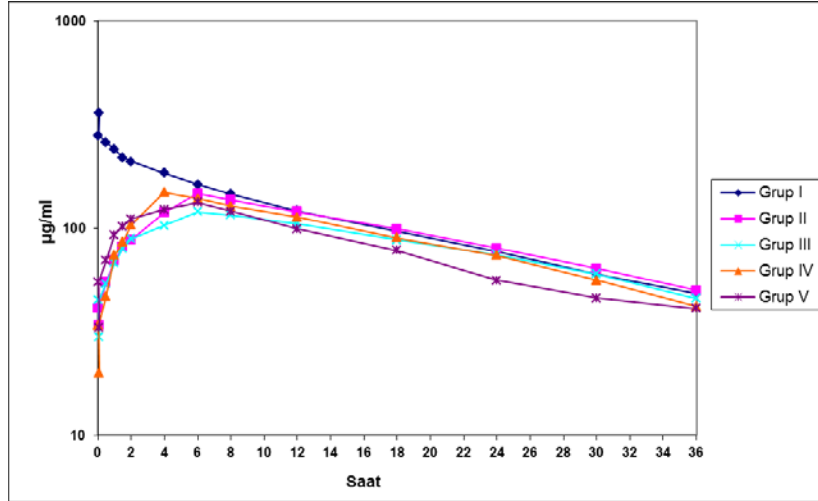
Bulgular

E. tenella sporlanmış oosistlerini içeren inokulumun etlik piliçlere verilmesini takiben 4. günden itibaren belirtiler kendini göstermeye başladı. Dışkının kıvamında ve kokusunda sağlıklı hayvanlara göre önemli değişimler görüldü. Enfeksiyonun 4. gününe kadar normal kokuda ve kıvamda olan dışkı bu günden itibaren gittikçe yumuşamaya ve sulu bir hal almaya başladı ve dışkının çizgi şeklinde kan içerdiği dikkati çekti. Hayvanların genel durumunda da 4. günden başlayarak belirgin bir bozulma gözlemlendi. Enfeksiyonun 5. ve 6. günlerinde ise dışkıdaki kanın daha da arttığı görüldü. *E. tenella* sporlanmış oosistlerini içeren inokulum, hayvanlara ağızdan verildikten sonra dışkı muayenelerine günlük olarak bakıldı. Dışkıda, oosistler enfeksiyonun 6. gününde görüldü ve enfeksiyonun prepatent süresi 6 gün olarak tespit edildi. Enfeksiyonun altıncı gününde gram dışkıda ortalama 650 oosist sayıldı.

Sağlıklı ve *E. tenella* ile enfekte edilen hayvanların bazı biyokimyasal ve hematolojik değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Koksidiyozlu hayvanlarda sağlıklı hayvanlara göre total protein, albumin, alyuvar, hematokrit ve hemoglobin düzeyinde önemli ($p<0,001$) bir düşüş tespit edildi.

Sülfakinoksalinin verilmesini takiben belli zaman aralıklarında plazmada ölçülen ilaç yoğunluklarına göre çizilen plazma yoğunluğu zaman eğrisi Şekil 1'de, ilacın verilmesinden sonra hesaplanan farmakokinetik değişkenler Tablo 2'de verilmiştir.

Sülfakinoksalinin damar içi verilmesini takiben belirlenen plazma yoğunluk-zaman eğrisinden ilacın iki bölmeli dışarıya açık modele göre dağıldığı anlaşıldı. Grup II'de, Grup I'e göre, A_1 , α , β ve k_{10} değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir düşüş, $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, V_1 ve MRT değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir artış; Grup III'te, Grup I'e göre α , β , A_1 , A_2 , ve k_{10} değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir düşüş, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2\alpha}$, MRT, V_1 ve $V_{d,ss}$ değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir artış; Grup IV'te Grup II'ye göre, k_a ve α değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir artış, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2a}$, MRT ve t_{dorum} değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir düşüş; Grup V'te, Grup III'e göre k_a ve α 'da değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir artış, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2a}$, $t_{1/2\alpha}$, V_1 ve MRT değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir düşüş tespit edildi (Tablo 2). İlacın biyoyararlanımı da Grup IV'te Grup II'ye göre, Grup V'te Grup III'e göre düşüş tespit edildi (Tablo 2).



Şekil 1. Damar içi, kursak içi ve içme suyu ile verilme durumunda sülfakinoksalinin yarı-logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrisi (n:7).

Figure 1. Semilogarithmic plasma concentration-time curve of sulphaquinoxaline given by intravenous route, intra crop route and drinking water (n:7).

Tablo 1. Sağlıklı ve *E. tenella* ile enfekte etlik piliçlerde 28. günde (enfeksiyonun 5. günü) biyokimyasal ve hematolojik parametreler (aritmetik ortalama±standart sapma) (n:10).

Table 1. Biochemical and hematological parameters in healthy and *E. tenella* infected broiler chickens at 28 days (5th day after infection) (arithmetic means±standart deviation) (n:10).

Gruplar	T-Protein (g/dl)	Albumin (U/L)	Alyuvar ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hematokrit (%)	Hemoglobin (g/100 ml)
Sağlıklı	3,89±0,52	1,31±0,14	262,86±17,71	31,40±18,21	8,14±5,73
Enfekte	2,60±0,26*	0,93±0,08*	165,29±13,87*	20,60±11,14*	5,71±4,58*

* Aynı sütundaki gruplar arasındaki fark önemlidir (* p<0,001).

Tablo 2. Sağlıklı ve *E. tenella* ile enfekte etlik piliçlerde sülfakinoksalinin farmakokinetik değişkenleri (aritmetik ortalama ±standart sapma) (n:7).

Table 2. Pharmacokinetic parameters of sulphaquinoxaline in healthy and *E. tenella* infected chickens (arithmetic means± standart deviation) (n:7).

Değişkenler	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
A ₁ (µg/ml)	151,37±10,49 ^a	-149,78±15,39 ^c	-115,25±25,80 ^b	-134,7±34,7 ^{bc}	-107,4±29,83 ^b
A ₂ (µg/ml)	225,26±14,18 ^a	202,74±22,81 ^{ab}	169,83±39,56 ^b	190,1±49,38 ^{ab}	161,93±44,87 ^b
α (saat ⁻¹)	2,78±0,041 ^a	0,30±0,019 ^d	0,25±0,019 ^d	0,42±0,026 ^c	0,48±0,041 ^b
β (saat ⁻¹)	0,05±0,005 ^a	0,04±0,004 ^b	0,04±0,003 ^b	0,041±0,005 ^{ab}	0,04±0,004 ^{ab}
k _a (saat ⁻¹)	-	0,51±0,099 ^a	1,81±0,114 ^c	0,69±0,043 ^b	4,99±0,284 ^d
t _{1/2a} (saat)	0,25±0,005 ^e	2,33±0,037 ^b	2,73±0,075 ^a	1,64±0,046 ^c	1,46±0,027 ^d
t _{1/2β} (saat)	15,52±0,575 ^d	18,15±0,625 ^b	19,05±0,644 ^a	16,90±0,674 ^c	16,68±0,617 ^c
t _{1/2α} (saat)	-	1,41±0,216 ^a	0,38±0,041 ^c	1,01±0,111 ^b	0,14±0,024 ^d
MRT (saat)	22,44±2,95 ^c	28,86±2,64 ^a	30,14±1,89 ^a	26,40±1,10 ^b	25,32±1,49 ^b
V ₁ (L/kg)	0,27±0,011 ^a	0,38±0,023 ^b	0,38±0,093 ^b	0,33±0,067 ^{ab}	0,30±0,076 ^a
k ₁₂ (saat ⁻¹)	1,08±0,048	-	-	-	-
k ₂₁ (saat ⁻¹)	1,68±0,059	-	-	-	-
k ₁₀ (saat ⁻¹)	0,07±0,0062 ^a	0,03±0,0070 ^b	0,02±0,0057 ^c	0,03±0,0056 ^b	0,02±0,0043 ^c
Vd _{ss} (L/kg)	0,44±0,019 ^b	0,57±0,075 ^{ab}	0,70±0,152 ^a	0,61±0,148 ^a	0,70±0,174 ^a
Cl (L/saat.kg)	0,02±0,007 ^c	0,02±0,003 ^{bc}	0,02±0,005 ^{abc}	0,03±0,005 ^{ab}	0,03±0,006 ^a
t _{doruk} (saat)	-	6,00±0,00 ^b	6,00±0,00 ^b	4,28±0,75 ^c	6,00±0,00 ^b
Y _{doruk} (µg/ml)	-	149,06±17,45 ^a	118,23±26,86 ^b	151,64±48,16 ^a	132,76±35,59 ^c
Y _{p0} (µg/ml)	376,60±14,56	-	-	-	-
EAA _{t0→∞} (mg.saat/L)	5090±194,4 ^a	4763±561,01 ^a	4193±956,5 ^{ab}	4260±115,5 ^{ab}	3666±1022,1 ^b
F (%)	-	93,57	82,37	83,69	72,04

^{a, b, c, d.} Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir (p<0,05).

Tartışma ve Sonuç

E. tenella ile enfekte olmuş hayvanlarda kanamalara bağlı olarak bazı biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde sağlıklı hayvanlara göre önemli değişiklikler olabileceği bildirilmiştir.^{8,12} Deneysel olarak *E. tenella* ile enfekte edilen tavuklarda total protein ile alyuvar düzeylerinde⁸, hematokrit^{5,8,35} ve hemoglobin düzeyinde²⁰ önemli bir azalma olduğu ve bunun nedeninin de *lana propria*'da gelişen ikinci nesil merontların damar duvarlarına yaptıkları mekanik hasar ve bağırsak epitel hücrelerinin yıkımına bağlı olarak oluşabileceği belirtilmiştir. Benzer şekilde bu çalışmada da total protein, albumin, alyuvar, hematokrit ve hemoglobin değerlerinde şiddetli kanamalara bağlı olarak önemli düşüşler tespit edilmiştir.

Sülfakinoksalinin antiprotozoal ve antibakteriyel etki gösterdiği plazma yoğunluğu 80-100 µg/ml'dir.^{2,30} İlacın Dİ verilmesi durumunda, 24. saate kadar *E. tenella* üzerinde sağaltıcı etki sağladığı anlaşılmıştır. İlacın bu yoğunluklarda kalış süresi El-Sayed ve ark.⁷ tarafından da 24 saat olarak tespit edilmiştir. İlacın $t_{1/2\alpha}$ 'sı $0,25 \pm 0,005$ saat olarak bulunmuştur. Dağılım yarı ömrünün kısa olması, ilacın vücutta hızla dağıldığını gösterir. Bulunan $t_{1/2\alpha}$ değeri El-Sayed ve ark.⁷'nin⁷ çalışmasından yüksek ($0,16 \pm 0,008$ saat) bulunmuştur. İlacın $t_{1/2\beta}$ değeri $15,52 \pm 0,575$ saat bulunmuştur. Bu değer (8-24 saat arasında olduğu için) ilacın atılımının Dİ verilme durumunda bile yavaş olduğunu göstermektedir. MRT'nin uzun ($22,44 \pm 2,95$ saat), Cl'nin ($0,02 \pm 0,007$ L/saat.kg) ve k_{10} 'ın ($0,07 \pm 0,006$ saat⁻¹) düşük olması da bunu ortaya koymaktadır. İlacın atılma yarı ömrü de El-Sayed ve ark.⁷'nin⁷ çalışmasından yüksek ($12,6 \pm 0,32$ saat) bulunmuştur. V_{dss} değeri $0,44 \pm 0,01$ L/kg bulunmuş olup, bu değer, El-Sayed ve ark.⁷'nin⁷ bulduğu değerle ($0,44$ L/kg) aynıdır. Bu değer, ilacın dağılım hacminin geniş ve dokulara geçiş oranının yüksek olduğunu gösterir. k_{12} ($1,08 \pm 0,04$ saat⁻¹)'in k_{21} ($1,68 \pm 0,05$ saat⁻¹)'den küçük olması da ilacın çevresel bölme yavaş geçtiği, fakat kana dönüşünün ise hızlı olduğu anlamına gelir.

İlacın sağlıklı hayvanlara kursak içi verilmesini takiben, etkili kan yoğunluğuna (80-100 µg/ml) 90. dakikada ($81,89 \pm 11,70$ µg/ml) ulaştığı tespit edilmiş olup, bu durum ilacın etkili kan yoğunluğuna ulaşma süresinin kısa olduğunu gösterir. İlacın etkili kan yoğunluğunu 24. saate ($82,21 \pm 11,75$ µg/ml) kadar sürdürdüğü

tespit edilmiştir. Schlenker ve Simmons²⁸, Banerjee ve ark.² ile El-Sayed ve ark.⁷ da ilacın kursak içi verilmesini takiben etkili kan yoğunluğunu 24 saat sürdürdüğünü tespit etmişlerdir. İlacın koksidiyozlu hayvanlara kursak içi verilmesi durumunda ise, etkili kan yoğunluğuna sağlıklı hayvanlarda olduğu gibi 90. dakikada ($87,64 \pm 27,83$ µg/ml) ulaşmakla birlikte bu yoğunluğu, ancak 18. saate ($91,34 \pm 29,01$ µg/ml) kadar sürdürdüğü tespit edilmiştir. Elde edilen veriler, ilacın koksidiyozlu hayvanlarda atılımının hızlandığı ve vücutta kalış süresinin kısaldığını göstermektedir. İlacın Y_{doruk} ve t_{doruk} değerleri sırasıyla Grup II'de $149,06 \pm 17,45$ µg/ml ve $6,00 \pm 0,00$ saat olarak bulunmuştur. Y_{doruk} ve t_{doruk} değerleri, El-Sayed ve ark.⁷ tarafından yapılan çalışmada $107,80 \pm 1,49$ µg/ml ve $5,56 \pm 0,100$ saat; Li ve ark.¹⁷ tarafından yapılan çalışmada da $126,5$ µg/ml ve $3,75$ saat bulunmuştur. Grup IV'te bu değerler $151,64 \pm 48,16$ µg/ml ve $4,28 \pm 0,75$ saat tespit edilmiştir. t_{doruk} değerindeki kısalmanın ilacın koksidiyozlu hayvanlarda emilimindeki artış ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Grup II'de $t_{1/2\alpha}$ değeri $2,33 \pm 0,037$ saat olarak bulunmuştur. Bu değer, damar içi verilme durumunda bulunan değerden oldukça yüksek ($0,25 \pm 0,005$ saat) çıkmıştır. Bu da ilacın ağızdan verilme durumunda dağılımının daha yavaş olduğunu gösterir. Grup IV'te $t_{1/2\alpha}$ değeri ise Grup II'den düşük ($1,64 \pm 0,04$ saat) çıkmıştır. Fakat bu değer, damar içi verilme durumuna göre yüksek kalmıştır. Koksidiyozlu hayvanlarda $t_{1/2\alpha}$ değerindeki düşüş, ilacın dağılımının sağlıklı hayvanlara göre hızlı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu değişimler koksidiyozlu hayvanlarda total protein düzeyindeki düşüşe bağlı serbest ilaç yoğunluğundaki artışın bir sonucu olabilir. Grup II'de $t_{1/2\beta}$ değeri $18,15 \pm 0,625$ saat olarak tespit edilmiştir. Bu değer El-Sayed ve ark.⁷ ile Li ve ark.¹⁷'nin buldukları değerlerden ($16,50 \pm 0,19$ saat, $11,71$ saat) yüksektir. Grup IV'te ise $t_{1/2\beta}$ değerinde önemli bir düşüş ($16,90 \pm 0,67$ saat) tespit edilmiştir. Fakat bu düşüş damar içi verilme durumundaki $t_{1/2\beta}$ değerine ulaşamamış olup, ilacın atılımının hızlandığı anlamına gelir. Atılımdaki hızlanma, ilacın bağırsaklardan emildikten sonra dağılım aşamasında önemli rolü olan plazma proteinlerine bağlanma düzeyleriyle ilişkili olabilir. Zira ilaç, sağlıklı hayvanlarda plazma proteinlerine %90'ın üzerinde bağlanmaktadır. Dolayısıyla da, kan plazma proteinlerindeki doğrudan ya da dolaylı değişimler ilacın dağılım ve atılımını direkt olarak etkileyebilir³². Koksidiyozlu hayvanların plazma protein düzeyleri

sağlıklı hayvanlarla karşılaştırılmış; total protein ve albumin düzeylerinde önemli düşüşlerin olduğu görülmüştür. Bu düşüşlerle ilişkili olarak ilacın plazma proteinlerine bağlanma oranı düşmüş ve böylece kanda bulunan serbest sülfakinoksalin yoğunluğunda artış şekillenmiştir. Koksidiyoz olgularında hayvanların böbrek fonksiyonlarının bozulabileceğine ilişkin veriler bulunmakla birlikte^{22,36}, bu durum ilacın atılımındaki artışı tam olarak engelleyememektedir. Bu olayda, böbrek hasarının çok ileri derecede olmamasının da etkisi söz konusudur. Atılımdaki hızlanmayı MRT değerindeki sağlıklı hayvanlara göre önemli düşüş ve EAA'da küçülmede yansıtmaktadır. Grup II'de $t_{1/2a}$ değeri $1,41 \pm 0,216$ saat olarak bulunmuştur. Bu değer Grup IV'te $1,01 \pm 0,111$ saat olarak tespit edilmiştir. Elde edilen veriler, ilacın koksidiyozlu hayvanlarda sindirim kanalından emiliminin hızlandığını açıkça ortaya koymaktadır. Bu hızlanma, k_a değerinin Grup IV'te ($0,69 \pm 0,043$ saat⁻¹) Grup II'ye ($0,51 \pm 0,099$ saat⁻¹) göre daha yüksek çıkmasıyla da anlaşılmaktadır. Bunun sebebi, *E. tenella* enfeksiyonlarında ince bağırsakların hareketinin azalmasına^{1,27} bağlı olarak ilacın bu bölgeden emiliminin artmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, yukarıda da bahsedildiği üzere Grup IV'te Grup II'ye göre $t_{1/2a}$ 'da görülen önemli kısalma, kesin olmamakla birlikte ilacın emilim yarı ömrü ile ilişkili olabilir. İlacın V_1 değeri Grup II'de $0,38 \pm 0,023$ L/kg, Grup IV'te ise $0,33 \pm 0,067$ L/kg olarak seyretmiştir. Grup IV'ün V_1 değerindeki önemli olmayan düşüş ise ilacın merkezi bölme hacminin daraldığını gösterir. İlacın MRT değeri Grup II'de $28,86 \pm 2,64$ saat, Grup IV'te $26,39 \pm 1,10$ saat olarak bulunmuştur. Koksidiyozlu hayvanlarda, MRT değerinde önemli bir kısalma olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, serbest ilaç yoğunluğundaki artışa bağlı olarak ilacın atılımının hızlandığının diğer bir göstergesidir. Grup II'de EAA $4793,42 \pm 561,01$ mg.saat/L iken, Grup IV'te $4260,03 \pm 115,50$ mg.saat/L'ye düşmüştür. Bu düşüş ilacın biyoyararlanımdaki önemli farktan da anlaşılmaktadır. İlacın biyoyararlanımı, Grup II'de % 92,57 olarak bulunmuştur. Bu değer El-Sayed ve ark.'nın⁷ buldukları değerden ($72,65 \pm 3,38$) yüksek çıkmıştır. Grup IV'te ise % 83,69 olarak bulunmuştur. Aslında bu düşüş, $t_{1/2a}$ 'daki kısalma ve k_a 'daki artışla tezat oluşturuyormuş gibi gözükse de, Grup IV'te ilacın vücutta kalış süresinin kısalması ve biyoyararlanımdaki düşüş EAA'nın küçülmesinin sebepleri arasında sayılabilir. İlacın emilimin artmasına rağmen vücutta kalış

süresinin kısalmasının, plazma protein miktarının azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

İlacın sağlıklı hayvanlara içme suyuyla verilmesini takiben etkili kan yoğunluğuna 2. saatte ($87,71 \pm 22,29$ µg/ml) ulaştığı tespit edilmiş olup, 18 saat ($86,63 \pm 22,01$ µg/ml) süreyle bu seviyesini koruduğu; ilacın koksidiyozlu hayvanlara içme suyuyla verilmesi durumunda ise etkili kan yoğunluğuna 1. saatte ($91,83 \pm 31,14$ µg/ml) ulaşmasına rağmen, etkili kan yoğunluğunu hemen hemen 18 saat ($76,75 \pm 26,03$ µg/ml) kadar sürdürdüğü tespit edilmiştir. Grup III'te Y_{doruk} $118,23 \pm 26,86$ µg/ml iken Grup V'te bu değer $132,76 \pm 35,59$ µg/ml olarak bulunmuştur ve her iki değer de kursak içi verilen gruplarda (Grup II ve Grup IV) tespit edilen değerlerden düşük kalmıştır. Diğer taraftan t_{doruk} hem koksidiyozlu hem de sağlıklı hayvanlarda ($6,00 \pm 0,00$ saat) aynı seyretmiştir. t_{doruk} için, kursak içi verilme durumunda Grup II'de tespit edilen değerle içme suyuyla verilme durumunda bulunan değerler aynı çıkarken, bu değerler Grup IV'tekinden yüksek kalmıştır. Elde edilen sonuçlardan, ilacın t_{doruk} değeri aynı olsa da, Y_{doruk} değerinin koksidiyozlu hayvanlarda yüksek çıkması ilacın emiliminin hızlandığını düşündürmektedir. Bu hızlanma, koksidiyoz olgularında sindirim kanalında gerçekleşen ve yukarıda ayrıntılarıyla bahsedilen faktörlerle ilişkili olabilir. Diğer taraftan, $t_{1/2a}$ değerinde Grup III'te ve Grup V'e göre, Grup II'de ve Grup IV'e göre görülen önemli kısalma ve k_a 'daki önemli artış da, bu görüşü destekler niteliktedir. İçme suyuyla verilme durumunda kursak içi verilme durumuna göre hem Grup V hem de Grup III'te $t_{1/2a}$ 'da önemli kısalma ve k_a önemli artmanın sebebi ilacın daha yüksek bir hacim içerisinde ve uzun süreli verilmesi ile ilişkili olabilir. $t_{1/2a}$ değeri Grup III ve Grup V'te sırasıyla $2,73 \pm 0,7537$ saat ve $1,46 \pm 0,027$ saat bulunmuştur. $t_{1/2a}$ değerinde Grup V'te, Grup III'ya göre önemli bir kısalma görülmüştür. α değerindeki önemli değişimler de bunu yansıtmaktadır. Bu değer, Grup III ve Grup V'te sırasıyla $0,25 \pm 0,01$ saat⁻¹, $0,47 \pm 0,04$ saat⁻¹'dir. $t_{1/2\beta}$ değeri, Grup III ve Grup V'te sırasıyla $19,05 \pm 0,644$ saat⁻¹, $16,68 \pm 0,617$ saat'dir. Grup V'te Grup III'e göre önemli bir düşüş tespit edilmiştir. Bu düşüş de, ilacın atılımının kursak içi verilme durumunda olduğu gibi içme suyuyla verilme durumunda da hızlandığını göstermektedir. Aslında MRT'deki kısalma ve EAA'da küçülme de bunu ortaya

koymaktadır. Zira, MRT, Grup III'te $30,14 \pm 1,89$ saat, Grup V'te $25,39 \pm 1,49$ saat; EAA Grup III'te $4193,20 \pm 956,51$ mg.saat/L, Grup V'te $3666,1 \pm 1022,1$ mg.saat/L bulunmuştur. İlacın V_1 değeri Grup III'te $0,38 \pm 0,093$ L/kg, Grup V'te ise $0,30 \pm 0,076$ L/kg olarak seyretmiştir. V_1 değerindeki düşüş, ilacın merkezi bölmede dağılımının daraldığını gösterir. İlacın biyoyararlanımı Grup III'te % 83,69 iken, bu değer Grup V'te % 72,04'e düşmüştür. Buradan da, içme suyuyla verilme durumunda biyoyararlanımın kursak içi verilme durumuna göre düşük olduğu anlaşılmaktadır. Kursak içinde olduğu gibi içme suyunda da sağlıklı ve koksidiyozlu gruplar arasındaki düşüş sadece emilimle değil, aynı zamanda dağılım ve atılımı etkileyen faktörlerle de ilişkilidir.

Yapılan bu çalışmada, ilacın kursak içi verilme durumunda etkili kan yoğunluğunu sürdürme süresi sağlıklı hayvanlarda 24 saat iken, koksidiyozlu hayvanlarda bu süre 18 saate düşmüştür. Bu düşüş, ilacın kursak içi belirtilen dozlarda aynı sıklıkla kullanılmayacağını gösterse de koksidiyozun sağaltımında bu yöntemin pratikte kullanımı söz konusu değildir. Elde edilen verilerden, 100 mg/kg c.a. dozunda içme suyu ile verilen sülfakinoksalinin, gerek sağlıklı gerekse koksidiyozlu hayvanlarda 18 saat arayla verilmesi gerektiği anlaşılmıştır. Aslında koksidiyozlu hayvanlarda sağlıklı hayvanlara göre her iki yolla (kursak içi ve içme suyu) verilme durumunda; başta MRT, $t_{1/2\beta}$ ve biyoyararlanım olmak üzere pek çok parametrede, istatistiksel olarak önemli değişimler görülmüştür; fakat veriler, ilacın etkili olabileceği kan yoğunluğu (80-100 $\mu\text{g/ml}$) yönünden değerlendirildiğinde koksidiyozlu hayvanlarda bu hastalık nedeniyle uygulanacak doz ve verilme sıklığında herhangi bir değişiklik yapılmasına gerek olmadığını göstermiştir. Fakat ilacın daha önceleri pratikte bilindiği gibi koksidiyozda belirtilen dozda (100 mg/kg ca) 24 saat arayla değil; 18 saat arayla verilme zorunluluğu bu çalışmayla net olarak ortaya konulmuştur.

Kaynaklar

1. Aylott M.V., Vestal, O.H., Stephens, J.F., Turk, D.E., 1968. Effect of coccidial infection upon passage rates of digestive tract content of chicks. *Poult. Sci.*, 47, 900-904.
2. Banerjee N.C., Yadava, K.P., Jha, H.N., 1974. Distribution of sulphaquinoxaline in tissues of poultry. *Ind. J. Physiol. Pharmacol.*, 18, 361-363.
3. Bevil R.F., 1988. Sulfonamides. In: Booth, N.H., (Ed.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 6 th Edition. Iowa State University, Ames, USA, pp.785-795.
4. Bratton A.C., Marshall, E.K., 1939. A new coupling component for sulphanilamide determination. *J. Biol. Chem.*, 128, 537-550.
5. Chadwick A., Rapson, E.B., Carlos, G.M., Lee, D.L., 1985. Circulating prolactin on concentrations in chickens with *Eimeria tenella*. *Br. Poult. Sci.*, 26, 17-23.
6. De Gussem M., 2007. Coccidiosis in poultry: review on diagnosis, control, prevention and interaction with overall gut health. 16th European on Poultry Nutrition. Proceedings of the 16th European Symposium of World Poultry Science Association, August, 26-30, Strasbourg, France.
7. El-Sayed M.G.A., Abd El-Aziz, M.I., El-Kholy, H.M.H., 1995. Kinetic behaviour of sulphaquinoxaline and amprolium in chickens. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.*, 102, 481-485.
8. Fukata T., Komba, Y., Sasai, K., Baba, E., Arakawa, A., 1997. Evaluation of plasma chemistry and haematological studies on chickens infected with *Eimeria tenella* and *E.acervulina*. *Vet. Rec.*, 141, 44-46.
9. Furusawa N., Tsuzukida, Y., 1998. Tissue concentrations of sulphaquinoxaline administered in the food of laying hens. *Br. Poult. Sci.*, 39, 683-685.
10. Hammond K.B., 1977. Drugs and children: Methods for therapeutics monitoring. *Clin. Toxicol.*, 10, 159-183.
11. Hoff R.B., Meneghini, L., Pizzolato, T.M., Peralba, M.C.R., Diaz-Cruz, M.S., Barcelo, D., 2014. Structural elucidation of sulphaquinoxaline metabolism products and their occurrence in biologic samples using High Resolution Orbitrap Mass Spectrometry. *Anal. Chem.*, 86, 5579-5586.
12. Kalra C.S., Gill, B.S., Singh, H., 1996. Serum biochemical studies on interaction of aflatoxicosis and coccidiosis in poultry. *Indian Vet. J.*, 73, 504-508.
13. Kant V, Singh, P, Verma, P.K., Bais, I., Parmar, M.S., Gopal, A., Gupta, V., 2013. Anticoccidial drugs used in the poultry: An overview. *Science International.*, 1, 261-5.
14. Kaya S., 2000. Kemoterapötikler. İçinde: Kaya, S., Pirinçi, İ., Bilgili, A., (Eds), *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji*. 2. Cilt. Medisan Yayınevi, Ankara, s. 267-440.
15. Kaya S., Baydan, E., Bilgili, A., Yarsan, E., Şeker, Y., 1996. Etlik piliçlerde enrofloksasinin farmakokinetiği ve manganla enrofloksasin arasında emilme yönünden etkileşme. *Ankara Üniv. Fak. Derg.*, 43, 195-202.

16. Levine N.D., 1985. Apicomplexa: The Coccidia Proper. In: Levine, N.D. (Ed), *Veterinary Protozoology*. Iowa State University Press, Ames, USA, pp. 130-232.
17. Li T., Qiao, G.L., Hu, G.Z., Meng, F.D., Qiu, Y.S., Zhang, X.Y., Guo, W.X., Yie, H.L., Li, S.F., Li, S.Y., 1995. Comparative plasma and tissue pharmacokinetics drug residue profiles of different chemotherapeutics in flows and rabbits. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 18, 260-273.
18. Lindsay D.S., Blagburn, B.L., 1995. Antiprotozoan drugs. In: Adams, H.R. (Ed), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Iowa State University Press, Ames. pp. 950-968.
19. Luders H., Lai, K.W., Hinz, K.H., 1974. Blut-und Gewebespiegel von Sulfametazin und Sulphaquinoxalin bei Broilern nach Verabreichung der Medikamente über das Trinkwasser. *Zbl. Vet. Med. B.*, 21, 110-118.
20. Mathis G.F., McDougald, L.R. McMurray, B., 1984. Effectiveness of therapeutic anticoccidial drugs against recently isolated coccidia. *Poult. Sci.*, 63, 1149-1153.
21. McDougald L.R., Reid, W.M., 1991. Protozoa. In: Calnek, B.W., Barnes, H.J., Beard, C.W., Reid, H.W. (Eds.), *Diseases of Poultry*. Yoder. Iowa State Univ. Press. Ames, USA pp. 781-797.
22. Mimioğlu M., Göksu, K., Sayın, F., 1969. Veteriner ve Tıbbi Protozooloji II. Ankara Üniv. Vet. Fak. Yayın: 248.
23. Mouafo A.N., Richard, F., Entzeroth, R., 2000. Observation of sutures in the oocyst wall of *Eimeria tenella* (Apicomplexa). *Parasitol. Res.*, 86, 1015-1017.
24. Okursoy S., 2001. Tavuklarda coccidiosis. İçinde: Dinçer Ş. (Ed), *Coccidiosis*. Parazitoloji Derneği, Yayın No:17, İzmir, s. 163-176
25. Reid W.M., 1991. Protozoa. In: Calnek, B.W., John Barnes, H., Beard, C. W. , Reid, W.M., Yoder, H.W. (Eds), *Diseases of Poultry*. Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA, pp. 779.
26. Ruff M. D., 1999. Important parasites in poultry production systems. *Vet. Parasitol.*, 84, 337-347.
27. Schildt C.S., Herrick, C.A., 1955. The effect of cecal coccidiosis on the motility of the digestive tract of the domestic fowls. *J. Parasitol.*, 41, 18-19.
28. Schlenker F.S., Simmons, B.K., 1950. The absorption, distribution, and excretion of sulphaquinoxaline in poultry. *Am. J. Vet. Res.*, 11, 291-295.
29. Shumaker R.C., 1986. PKCALC. A basic interactive computer program for statistical and pharmacokinetic analysis of data. *Drug Metab. Rev.*, 17, 331-348.
30. Spoo J.W., Jim, J.E., 1995. Chemotherapy of microbial diseases. In: Adams, H.R. (Ed.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA pp. 753-773.
31. Stephan B., Rommel, M., Dauschies, A., Haberkorn, A., 1997. Studies of resistance to anticoccidials in *Eimeria* field isolates and pure *Eimeria* strains. *Vet. Parasitol.*, 69, 19-29.
32. Sumano H., Fuentes, V., Ocampo, L., 1990. Pharmacokinetic aspects of a sulphachloropyridazine trimethoprim preparation in normal and diseased fowl. *Br. Poult. Sci.*, 31, 627-634.
33. Wagner J.G., 1975. *Fundamentals of clinical pharmacokinetics*. Chicago: Drug Intelligence Pub Inc-USA.
34. White G., Willams, R.S., 1983. Evaluation of a mixture of trimethoprim and sulphaquinoxaline for the treatment of bacterial and coccidial diseases of poultry. *Vet. Rec.*, 113, 608-612.
35. Witlock D.R., 1983. Physiological basis of blood loss during *Eimeria tenella* infection. *Avian Dis.*, 27, 1043-1051.
36. Witlock D.R., Ruff, M.O., Chute, M.B., 1981. Physiological basis of *Eimeria tenella*-induced mortality individual chickens. *J. Parasitol.*, 67, 65-69.