

KEMOTERAPİ

Kemoterapi deyiminin anlamı, hastalık etkenlerinin, canlı organizmasında iken yok edilmesidir. Bu nedenle, **kemoterapide ana ilke**, konakçıda hiç yada çok az toksik etki yapan, diğer bir deyişle, konakçı için zararsız olan kimyasal madde ile hastalık etkeni organizma üzerinde toksik (letal) etki oluşturarak, hastalık etkenlerinin yok edilip ortadan kaldırılmasıdır.

Hastalık etkenlerinden en önemli bakteri sınıfları şunlardır;

Gram (+) olanlar : Staphylococcus, Streptococcus, Micrococcus, Sarcina, Corynebacterium, Listeria, Erysipelothrix, Bacillus, Clostridium, Mycobacterium, Actinomyces, Nocardia, Streptomyces.

Gram (-) olanlar : Pseudomonas, Vibrio, Spirillum, Escherichia (Bacterium), Aerobacter, Proteus, Haemophilus, Actinobacillus, Neisseria, Spirosetta ve **"ella"** takısı ile biten mikrop sınıfları (Salmonella, Shigella, Klebsiella, Brucella, Pasteurella, Morexella, Weilonella).

Kemoterapinin kapsamına, bakteriler dışındaki helmintler, insektler ve mantarların yaptığı hastalıkların etkenleri de aynı şekilde girmektedir. Ayrıca kanser sağaltımında kullanılan ilaçlarda kemoterapi kapsamında değerlendirilirler.

Kemoterapötikler, mikroorganizmalar üzerindeki etki niteliklerine göre bakterisid ve bakteriostatik olmak üzere 2 gruba ayrılırlar.

Bakterisit olanlar: Bakteri hücrelerini dolaysız olarak yok ederler, öldürürler. Bu nedenle enfeksiyon hastalıklarının sağaltımında bakterisit özellikte olan kemoterapötikler tercih edilirler. Bu tür etki yapan antibiyotiklere örnek olarak β -laktam halkasına sahip antibiyotikler, florokinolonlar, aminoglikozitler verilebilir.

Bakteriostatik olanlar: Bakteri hücrelerinin gelişmesini ve üremesini önlerler. Bakteriye doğrudan doğruya öldürmezler. Bakteri protein sentezini önleyen antibiyotiklerin çoğu bu tip etki gösterir (Makrolitler, tetrasiklinler ve kloramfenikol gibi)

Antibakteriyel spektrum

Kemoterapide kullanılan kavramlardan bir diğeri de antibakteriyel spektrum'dur. Belirli bir kemoterapötiğe duyarlı olan, mikroorganizma türlerinin tümüne, o ilacın antimikrobik yada antibakteriyel spektrumu adı verilir. Bu kriter, bir bileşiğin etkinlik sınırlarını göstermesi bakımından önemlidir. Geniş spektrumlu antibakteriyel bir ilaç, çok çeşitli mikroorganizmaları, genellikle hem gram (+) ve hem de gram (-) bakterileri kapsayan etki alanına sahiptir. Geniş spektrumlu kemoterapötikler veteriner pratikte bazı koşullarda elverişli ilaçlardır; bunun nedeni enfeksiyon etkeni mikroorganizmanın türünün saptanması ve çeşitli kemoterapötiklere duyarlık derecelerinin araştırılması olanağının bulunmadığı durumlarda (ki veteriner pratikte durum çoğunlukla böyledir) başarılı bir tedavi sağlayabilirler. Ancak bazen süperenfeksiyonlara ve gereksiz direnç gelişimine yol açabilirler.

Antibakteriyel ilaçların spektrumu ortamdaki ilaç yoğunluğuna göre değişkenlik gösterir. Bir ilacın antibakteriyel spektrumu o ilacın bilinen (mutad) dozlarının verilmesi sonucu serum ve diğer vücut sıvılarında elde edilen etkin yoğunlukta o ilaçtan etkilenen mikroorganizma türleridir. Ortamdaki ilaç yoğunluğu ilacın farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak bazı durumlarda çok artabilir ve normalde antibiyotikten etkilenmeyen bazı mikroorganizmalarda spektruma dahil olabilirler.

Antibakteriyel spektrumda bulunan bir mikroorganizmanın bazı suşları bu ilaç tarafından etkilenmeyebilir. Bunun tersi de doğru olabilir. Bir bakteri spektruma girmediği halde onun başka bir suşu spektruma girebilir

Belirtilen iki durum antibakteriyel spektrumun bir dereceye kadar izafi bir kavram olduğunu ortaya koyar.

İLAC REZİSTANSI (ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ GELİŞİMİ)

Direnç, bakteri ve mikroorganizmaların bir özelliğidir ve genel anlamı ile kemoterapötik ilaç tarafından etkilenmemesi demektir. Klinik anlamı ile ise, bir bakterinin ilacın kullanıldığı doz aralığında serumda oluşturduğu antibiyotik düzeyinde ilaç tarafından etkilenmemesi demektir. Kolay anlaşılması amacıyla oluş şekline göre ikiye ayırmak mümkündür.

1- Doğal direnç:

Proteus türleri ve Pseudomonas auroginosa'nın penisilin G, tetrasiklinler, kloramfenikol, streptomisin ve sulfonamidlerden etkilenmemesi bu tip dirence örnektir. Bazı bakteriler belirli bazı kemoterapötiklere bölünme ve gelişme dönemlerinde duyarlı oldukları halde bu dönemi izleyen durgunluk döneminde dirençlilik gösterirler.

2- Kazanılmış direnç:

Bir bakteri populasyonunun kemoterapötik ilaçla ilk teması halinde yani başlangıçta ilaca duyarlılık gösterirler; ancak, temas süresi boyunca veya yinelenen temaslar boyunca bakteri populasyonunun ilacın antibakteriyel etkisine karşı direnç geliştirmesi durumudur. Vurgulanması gereken önemli bir nokta, hemen hemen her bakteri populasyonunun her antibiyotiğe karşı er ya da geç direnç gelişmesi olasılığı vardır. Direnç gelişmesinin göstergesi ilacın MIC ve MBC değerlerinin giderek yükselmesidir. Bu nedenle başlangıçta belirli bakterilere düşük yoğunluklarda etkili olan bir mikrobik ilaç aynı bakteri türüne karşı bu yoğunluklarda veya hatta binlerce kat yüksek yoğunluklarda etkisiz kalabilmektedir.

Bir kemoterapötik ilaç çeşidine dirençli olan veya farklı yapıda benzer etki mekanizmasına sahip bulunan diğer bir kemoterapötiğe de direnç kazanabilir, bu olaya **çapraz direnç** adı verilir. Örneğin; Oksitetrasikline dirençli olan bir bakteri türü yapıca buna benzeyen tetrasiklin, klortetrasiklin ve doksisisiklin'e de dirençlilik kazanmış olur. Ayrıca tetrasiklinlere direnç kazanmış gram (-) bakteriler etki mekanizması benzerliği nedeniyle kloramfenikol'e de dirençlilik kazanmış olur.

Bakterilerin birden fazla ilaca direnç kazanmalarının bir başka şekli **multipl direnç** (çoklu direnç) tir. Bu farklı kimyasal yapıya ve farklı etki mekanizmasına sahip birçok antibiyotiğe aynı anda dirençli olma durumudur.

Kromozomal mutasyonla olan direnç :

Mutasyon olayı bakterinin ilaç ile temasına bağlı değildir. Yalnız burada ilacın mutajenik olması gerekir. İlaçla temasta olan ve olmayan iki bakteri populasyonunda mutasyon sıklığı aynı derecededir. İlacın etkisi altında gelişme ve üremelerine devam eden mutant bakteriler yavaş yavaş populasyonda kaybolan bakterilerin yerlerini alırlar, bu durum bize direncin ilaçla temastan sonra olduğu izlenimini verir oysa bu yanlıştır. Kromozomal mutasyonla olan direnç bir veya çok aşamada gerçekleşebilir.

1- Çok aşamalı mutasyon (Penisilin tipi direnç): Tedricen oluşur. Zamanla mikroorganizma kemoterapötiğin (antibiyotiğin) yoğunluğuna adapte olur. Kültür ortamında antibiyotiğin veya kemoterapötiğin kaybolmasından sonra direnç geriler. Örneğin:

Mikroorganizmaların penisilin, tetrasiklin, kloramfenikol, basitrasin, eritromisin, carbamisin, neomisin ve spiramisin'e karşı gösterdikleri direnç bu şekilde olur.

2- Bir aşamalı mutasyon (Streptomisin tipi direnç): Aniden oluşur. Düzensiz ve önemli dalgalanmalarla sürer. Çok kez antibiyotiğin yoğunluğunu geçer yani ilacın konsantrasyonu ile ilgili değildir ve antibiyotik yokluğunda da devam eder. Örneğin; streptomisin ve framisetin'lere karşı gelişen direnç gibi.

Kromozomal mutasyonla olan direnç plazmidler aracılığı ile olana göre daha seyrek. Çünkü mutasyonda direncin yayılması hücre bölünmesi ile kısıtlanmıştır ve aynı ve farklı türden bakterilere aktarılamaz, ayrıca mutasyon bakterinin üreme yeteneğini de azaltır ve metabolizmasında değişikliklere neden olabilirler.

Rezistans Plazmidleri ve transpozonlar aracılığı ile olan direnç:

Rezistans plazmidleri, aktarılabilen direncin oluşmasından sorumlu olan ve dirençli bir bireyden (mikroorganizmadan) dirençli olmaya geçen ve sonuçta yeni bireyin direnç kazanmasından sorumlu olan bir faktördür ve plazmidler üzerine yerleşmiş olan bir gen veya genlerdir. Plazmidler bakteri kromozomları dışında kalan (ekstrakromozomal) ufak DNA parçalarıdır. Bunlar kromozomlardan bağımsız olarak replikasyona uğrarlar. Söz konusu genleri taşıyan plazmidlere R plazmidleri (**Direnç plazmidleri**) adı verilir.

R plazmidlerinden ayrı olarak direncin taşınmasında rol oynayan diğer DNA parçası **transpozonlar'dır**. Transpozonlar hem kromozomal DNA hem de plazmidler üzerine sokulabilen daha ufak ve hareketli DNA parçacıklarıdır.

Plazmidleri hücreden hücreye veya ortamdan hücreye aktarılmasında rol oynayan 3 mekanizmadan biri olan **transdüksiyon** olayında bakteriyofajların dirençli bir suştan aldıkları R plazmidini veya transpozonu aynı koloni içindeki yada başka kolonilerdeki duyarlı bakterilerin içine taşımaları söz konusudur.

Tranformasyon olayında diğer bir bakterinin erimesi sonucu ortama dağılan R plazmidlerinin bakteri tarafından stoplazmaya doğrudan alınması söz konusudur.

Konjugasyon olayı ise biri dirençli diğeri duyarlı 2 bakteri türünün birbiri ile temasa gelmesi muhtemelen aralarında plazma köprücükleri oluşumu ile dirençli bakterideki R plazmidinin dirençli olmayan bakteriye geçmesi ile olur.

R plazmidleri ile vurgulanması gereken önemli noktalar; çapraz ve çoklu direncin ve ayrıca sadece aynı bakteri türüne değil başka bir bakteri türüne de direncin taşınmada rol oynamasıdır.

Direnç olgularının veteriner hekimlik pratiği yönünden önemi çoktur Bu nedenle direnç nedeniyle yapılan tedavide istenen başarı sağlanamaz ve tedavi yetersiz kalır, ayrıca tedavi süresi de uzar . Yeni antibiyotiklere direnç gelişmemiştir ancak oldukça pahalı olduklarından veteriner pratikte kullanımları sınırlıdır.

Direnç olgularının önlenmesi için aşağıda belirtilen kurallara uyulması gerekir:

1. Etken antibiyotiğe duyarlı ise antibiyotik kullanılmalıdır.
2. İlaç yeterli dozda ve mümkün olduğu kadar kısa süre kullanılmalıdır.
3. Mümkünse antibiyogram yapılmalıdır
4. Antibiyogram yapılamıyor ise, hastalığı yapması olası bakteri türleri iyi bilinmelidir.
5. Olabildiğince dar spektrumlu ilaçlar kullanılmalıdır.
6. İki antibiyotikten fazlası bir arada kullanılmamalıdır.
7. Hijyenik şartlar yerine getirilmeli ve bu antibiyotiklerle telafi edilmemelidir.
8. Veteriner hekimlikte kullanılan antibiyotikler insan sağlığında kullanılanlardan olmamalıdır.

ANTİBİYOTİKLERİN BİRARADA KULLANILMALARI

Antibiyotik karışımlarının kullanılma nedenleri:

1. Yaygın olarak kullanılan bir antibakteriyel ajana dirençli bakterilerin neden olduğu karma enfeksiyonların sağaltımı,
2. *Pseudomonas aeruginosa* gibi özel bazı dirençli bakteri suşlarına karşı sinerjistik antibakteriyel aktiviteye ulaşmak,
3. Antibiyotiklere direnç gelişiminin ortaya çıkışını önlemek,
4. Antibiyotiklerin toksisitesini azaltmak veya
5. Bakteriyel enzimler tarafından bir antibiyotiğin inaktive edilmesinin önlemek.

Antibiyotik karışımlarının sağaltımdaki etkinlikleri *in vitro* şartlarda, bakterilerin gelişmesi üzerine olan etkileriyle değerlendirilir. Bu metotlardan birinde belli bir bakteri suşu ile azalan yoğunluklarda seri şekilde sulandırılan ilaç karışımları kullanılır. Bakterilerin gelişmesinin engellendiği alan 18 saatlik bir inkubasyonu takiben değerlendirilir. Bu test ile bir ilacın MIC'unun diğer bir ilacın varlığında azaldığı, değişmediği veya arttığı belirlenir.

. Her bir ilacın MIC'unun 1/4'ü veya daha azının katılmasıyla bakteriyel gelişmede istenen ölçülerde engelleme varsa bu etkileşme **SİNERJİSTİK** niteliktedir.

. Bakteriyel gelişmeyi engellemek için her bir ilacın MIC'unun yarısını kullanmak gerekiyorsa etkileşme **ADDİTİF** niteliktedir.

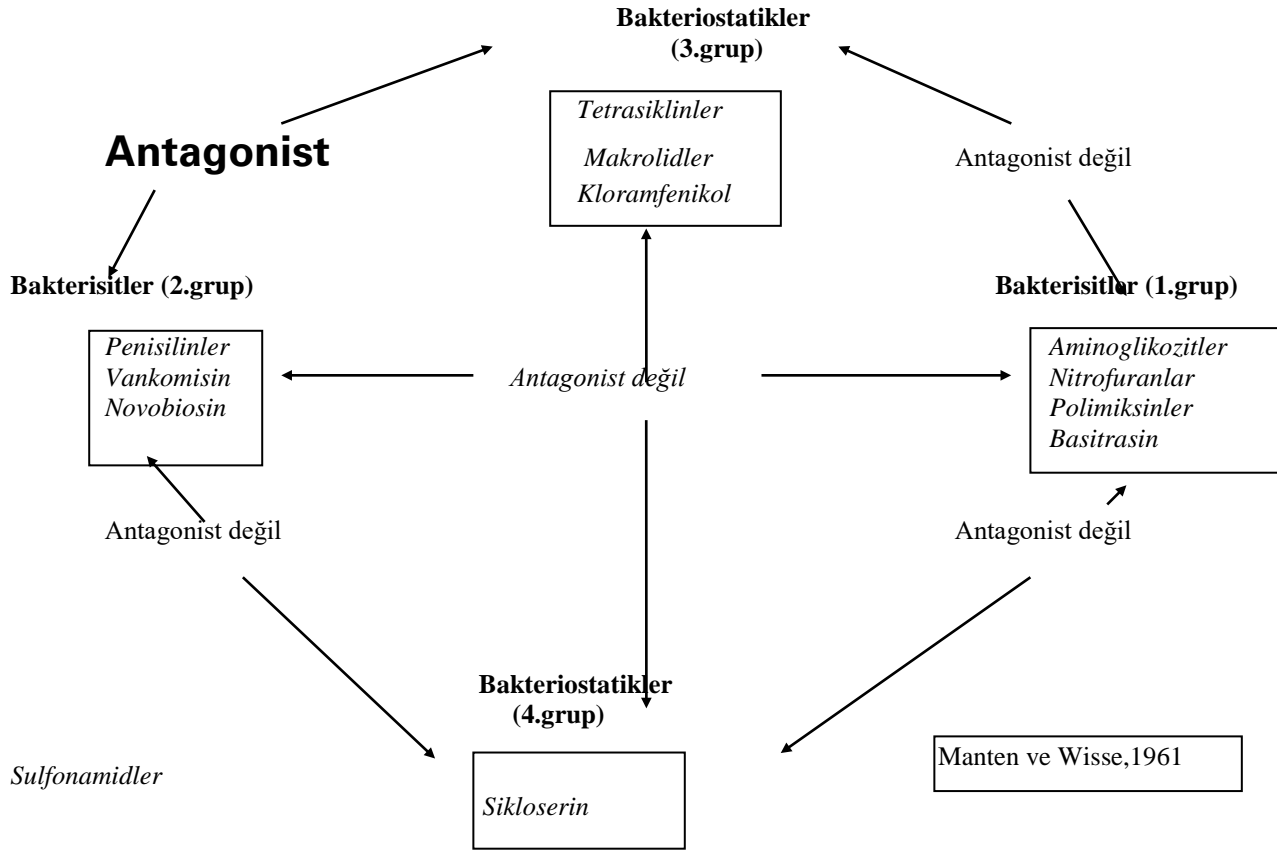
. Bakteriyel gelişmeyi engellemek için her bir ilacın MIC'unun yarısından fazlasının katılması gerekirse ilaçların **ANTAGONİSTİK** olarak etkileştikleri kabul edilir.

1.GRUP : **Genel etkili bakterisitler** : Aminoglikozitler, plemiksinler, kolittin, basitrasin, nitrofuran

2.GRUP : **Özel etkili bakterisitler** : Penisilinler, novobiosin, vankomisin, sefalosporinler

3.GRUP : **Çabuk etkili bakteriostatikler** : Tetrasiklinler, makrolidler, kloramfenikol

4.GRUP : **Yavaş etkili bakteriostatikler** : Sulfonamidler, sikloserin



- . Aynı gruptaki ilaçlar arasında yapılan karışımlar **antagonist değil.**
- . 1.gruptan bir ilaçla diğer gruplardan birinin karışımı genellikle **antagonist değildir.**
- . 2.gruptan bir ilaçla 3.gruptan bir ilaç birlikte kullanılırsa **antagonizma görülür.**
- . 2.grup ve 4.grup arasında **antagonist etkileşme yoktur.** Bazen sinerjizma görülebilir.

Antibiyotikler arasındaki etkileşmenin mekanizmaları

Bazı sinerjistik etkileşme mekanizmaları :

. Penisilinler ve streptomisin ve benzeri ilaçlar arasında enterokoklara karşı görülen sinerjistik etki, penisilinlerin etkisi ile hücre duvarının sentezinin engellenmesi nedeniyle bakteride aminoglikozitlere karşı normalde var olan geçirgenlik azlığının ortadan kalkması özelliğine dayanır. Bakteri hücre duvarının sentezini engelleyen ilaçlar (penisilinler gibi) , enterokok hücrelerine aminoglikozitlerin girişini arttırır. Bu olay sadece bakterilerin çoğalma döneminde görülür.

. Bakteride stoplazma zarı geçirgenliğini bozan kolistin streptomisinin bakteriyeye girişini arttıramadığından iki antibiyotik arasında sinerjistik etkileşme görülmez

. Duyarlı bakterilerde folik asit sentezinde rol oynayan biyokimyasal tepkimeleri farklı noktalarda engelleyen sulfanamid-trimetoprim karışımları da sinerjistik etkilidirler.

. Penisilinaza duyarlı penisilin çeşitleri (ampisilin, amoksisilin) ile penisilinazı dönüşümsüz şekilde bağlayan klavulinik asit (amoksisilin ile) ve sulbaktam (ampisilin ile) arasında sinerjistik yönde bir etkileşme vardır.

Bazı antagonistik etkileşme mekanizmaları :

. Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek antibakteriyel aktivite gösteren penisilin gibi ilaçların etkileri, bakteri hücre duvarının iç yüzündeki mukopeptid tabakasının parçalanmasını sağlayan mukopeptidazların (otolizinler, mürein hidroksilazlar) sentezinin protein sentezini engelleyen ilaçlarla bozulması sonucu önlenmektedir.

. Linkomisin, eritromisin ve kloramfenikol arasında da antagonistik etkileşme vardır. Bu üç antibiyotik de ribozomal protein sentezini inhibe ederek antibakteriyel etkinlik gösterirler. Bu ilaçlar bir arada kullanıldıklarında ribozomların linkomisine olan ilgisi daha fazla olduğundan, ribozomal bağlanma noktaları bu ilaç tarafından kapatılır sonuçta eritromisin ve kloramfenikolün bağlanmasını dolayısıyla etkilerini önler.

Antibiyoterapi'de başarı için gerekli koşullar

1. **Klinik tanı** : Genel olarak tedavinin başarısı için özel bir teşhis gerekir, en azından başlangıçta akla yatkın ilkel bir tanı gereklidir.
2. **Mikrobiyolojik tanı** : Antibakteriyel tedavinin olası spesifik bir patojene karşı yapılması gerekir. Ancak, farklı patojenlerin neden olduğu çok mikroplu enfeksiyonlar genel bir problemdir. İdeal olanı; kesin mikrobiyolojik tanıdır fakat çoğunlukla başlangıçta tahmine dayalıdır ve sağaltım sonradan elde edilen verilere dayanmalıdır. Gerçek bir mikrobiyolojik tanı saha şartlarında oldukça zordur. Enfeksiyon bölgesinden alınan numunelerin Wright ve Gram boyama ile direk froti yapılması ile patojenin tipini tahmin etmek yardımcı olabilir.
3. **Kültür ve duyarlılık testi** : Duyarlılık testi ile enfeksiyon etkeni patojenin laboratuarda izolasyonu, karakterizasyonu ve minimum inhibitör konsantrasyonunun saptanması (MIC) doz rejiminin yanısıra antibakteriyel ilacın seçimine yarayan bilgiler sağlar. Ancak bunu saha şartlarında yapmak oldukça zordur.
4. **Uygun bir antibiyotik seçilmesi** : İlaç seçiminde dikkate alınması gereken faktörler arasında ; enfeksiyon etkeni mikroorganizma (lar), duyarlılık testlerinin sonuçları, mikroorganizmanın patojenitesi, patolojik lezyonlar, enfeksiyonun akutluğu, endike olan ilaç (lar)'ın farmakokinetikleri, tedavinin maliyeti, potansiyel ilaç toksisitesi, karaciğer ve böbrek gibi bazı organların yetmezlikleri, birlikte verilen diğer ilaçlarla oluşabilecek olası etkileşmeler gibi çok çeşitli faktörler vardır.
5. **Seçilen antibakteriyel ajanın verilmiş yolu ve doğru doz uygulanması** : Seçilen antibiyotik ve kullanılacak doz toksisite ve diğer yan etkilere neden olmaksızın yeterli bir süre enfeksiyon bölge (ler) 'sinde uygun bir terapötik yoğunluk sağlamalıdır. Verilen doz rejimleri 3-5

gün veya reenfeksiyon ve nüks olaylarını önlemek ve patojenin eliminasyonunu sağlamak amacıyla daha uzun süre uygulanmalıdır.

6. **Yardımcı tedavi, besin desteği ve iyi bakım:** Yardımcı tedavi olarak antiinflamatuvar ajanlar, antidiareik ajanlar, ekspektoranlar, bronkodilatatörler, elektrolit ve sıvı dengesini düzenleyici maddelerin verilmesi gerekebilir. Besinsel destek, özellikle immun sistemin yanıt vermesinde önemli rol oynayan protein ve vitamin desteği sağlanmalıdır.

Antibakteriyel tedavide başarısızlığın nedenleri;

1. Tanı yanlış konmuş olabilir. Hastalık viral bir etkene bağlı olup bakteriyel bir enfeksiyon olmayabilir.
2. Mikroorganizma veya patojen etken verilen antibiyotiğin etkisine duyarlı değildir veya etken antibiyotiklerin çok az etkideği veya etkemediği statik formdadır. Bu durumda bakteri erimez ve sağlamlığını korur.
3. Hastalık etkeni gerçekte antibiyotiğe duyarlı olmasına rağmen ilaç kullanımı sırasında direnç gelişebilir.
4. Enfeksiyona birçok patojen mikroorganizma karışmış olabilir, bu durumda verilen antibiyotik yeterli ölçüde etki sağlamayabilir.
5. Bir arada kullanıldıklarında geçimsiz olan antibiyotikler kombine edilmiş olabilir.
6. Dirençli ve fırsatçı bir patojenin neden olduğu süperenfeksiyon ortaya çıkabilir.
7. Enfeksiyon etkeninin vücuda girdiği yerde var olan diğer patojen bakterilerin neden olduğu reenfeksiyon ortaya çıkabilir
8. Enfeksiyonlarda gerekli olabilecek drenaj iyi yapılmamış olabilir veya yabancı bir cismin varlığı söz konusu olabilir
9. Enfeksiyon yerinde antibakteriyel ajanın dokulara perfüzyonu ve penetrasyonu yavaş, hücresel yıkım maddeleri, doku yıkımı ve apse nedeniyle azalabilir.
10. Antibakteriyel ajanın etkinliğini azaltan enfekte dokuda oluşan doku yıkıntılarının birikimi veya asidoz , hipoksi gibi zararlı değişimler nedeniyle ajan etkisiz kalabilir (Sulfonamidlerde olduğu gibi).
11. Uygun bir verilme yolu seçilmemiştir veya antibiyotiğin farmakokinetik özelliklerinin iyi bilinmemesi nedeniyle yanlış bir doz rejimi izlenmiş olabilir
12. Son kullanma tarihi geçmiş veya standart dışı bir ilaç kullanılmış olabilir.

ANTİBİYOTİKLER

Tanımı:

Antibiyotikler, bakteriler, mantarlar ve aktinomisetler gibi çeşitli mikroorganizma türleri tarafından sentez edilen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini önleyen yada onları öldüren kimyasal maddelerdir.

Antibiyotiklerin etki mekanizmaları:

Enfeksiyonların sağaltımında kullanılan antibiyotik ve diğer ilaçların etki mekanizmaları 5 şekilde açıklanabilir:

1. Bakteri hücre duvarının sentezini inhibe etmek suretiyle etkime:

Bazı antibiyotikler bakteri hücre duvarının sentezi ile ilgili biyokimyasal reaksiyonları bozarlar. Sonuçta hücre duvarı oluşamayacağı için bakteri hücresi ölür. Bu tip ilaçlar, gelişmesini tamamlamış bakteriler üzerine etkisizdirler. Çünkü bunlarda bakteri hücre duvarının oluşumu tamamlanmış durumdadır. Bu ilaçlar özellikle gelişmekte ve üremekte olan bakteriler üzerinde bakterisid etki gösterirler.

Hücre duvarının ana maddesi murein denilen ve yapısı insektlerdeki kitin maddesine benzeyen bir polimer bileşiktir. Bu madde bir mukopolisakkarit olan peptidoglikan zincirlerinin yan dallarla birbirine bağlanması sonucu oluşur.

Murein tabakası gram (+) bakterilerde kalın, gram (-) bakterilerde ise, incedir. Murein moleküllerindeki peptidoglikan zincirleri sıra ile yer alan N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asit (3-O-laktil-N-asetilglukozamin) adlı monosakkarit moleküllerinden oluşur. Muramik asidin laktil grubuna bir tetrapeptid bağlanmıştır ve uçtaki amino asit D-alanin'dir. Yanyana bulunan zincirlerin birbirine bağlanması tetrapeptid yan dalları arasındaki çapraz bağlar vasıtası ile olur. Bazı bakteri türlerinde murein'in yapısı yukarıda belirtilene göre ufak farklılıklar gösterebilmektedir.

Hücre duvarı sentezini önleyen β -laktam antibiyotikler bu etkiye ek olarak otolitik enzimlerin (mürein hidrosilaz) inaktivatörlerini aktive ederler ve bakterinin bu enzimler aracılığıyla erimesine ve sidal etkinin oluşmasına katkıda bulunurlar.

Murein sentezi üç devrede olur:

a. Monosakkaritlerin nukleotidlere dönüştürülmek suretiyle aktive edilmesi: Bu devrede monosakkaritler UDP-N-asetilglukozamin ve UDP-N-asetilmuramilpentapeptid türevleri haline geçerler. Pentapeptidin uçtaki iki amino asidi D-alanil-D-alanin'dir.

b. Disakkaritlerin oluşumu ve polimerizasyon: Bu devrede yukarıda bulunan monosakkaritler birbiri ile birleşerek disakkarit (HN-asetilglukozaminil-N-asetilmuramilpentapeptid) haline geçerler. Daha sonra disakkaritler polimerize olarak peptidoglikan zinciri oluşur.

c. Transpeptidasyon: Pentapeptid yan dallarının ucundaki D-alanin grubu koparak, bu dallar tetrapeptid haline geçerler ve yandaki diğer zincirin yan dalları ile çapraz bağlanma suretiyle bağlanırlar. Bu olayı transpeptidaz enzimi katalize eder. Çapraz bağlar 5 glisinden oluşan (pentaglisin) molekül zincirinden ibarettir.

Penisilinler ve sefalosporinler, pentapeptid dalının ucundaki D-alanil-D-alanin grubunun yapısal analogu (antimetaboliti) olduklarından transpeptidaz enzimini inhibe ederler ve böylece peptidoglikanlardan murein oluşumunu bozarlar. Penisilinlerin transpeptidazları kovalent bağla bağlanma suretiyle irreversibl şekilde inhibe etmesi olasıdır. Murein sentezi bozulunca ortamda polimerize olmamış nukleotidler birikir.

Sikloserin, ortamda mevcut olan L-alanin'in, D-alanin haline dönüşümünü sağlayan alaninrasemaz enzimini ve ayrıca iki D-alanin molekülünden D-alanin oluşmasını sağlayan dipeptidilsentetaz enzimini inhibe etmek suretiyle pentapeptid yan zincirinin oluşmasını bozar. Sikloserin alanin'in bakterilerde antimetabolitidir.

Basitrasin aktive edilmiş monosakkaritlerin disakkarit haline dönüşmesini, yani ikinci devreyi bozar.

2. Stoplazma membranının permeabilitesini artırmak suretiyle etki:

Sitoplazma membranı, ozmotik bir engel (bariyer) görevi yapar. Bakteri için gerekli maddeler ortamdan bu membran içinden difüzyon ve aktif transport suretiyle alınır.

Deterjan özelliğine sahip, yüzeyde aktif antibiyotikler sitoplazma membranının permeabilitesini artırarak bakterisit etki oluştururlar. Hücre duvarının sentezini bozan antibiyotiklerin aksine, bunların etkisi, bakterinin gelişme ve üreme döneminde olup olmaması ile ilişki göstermez. Gelişmesini tamamlamış bakterileri de öldürürler. Örnek: Polimiksinler, gramisidin, amfoterisin B ve nistatin'dir.

3. Hücre içinde protein sentezini inhibe etmek suretiyle etki:

Bu şekilde etki yapan ilaçların, antibakteriyel spektrumları genel olarak geniştir. Hem gram pozitif hem de gram negatif mikroorganizmaların gelişmelerini inhibe ederler. Çoğu bakteriostatik ve bazıları ise bakterisit etki yaparlar.

Bakterilerin ribozomları ile birleşirler ve messenger RNA (mRNA) tarafından yönetilen protein sentezini bozarlar.

Antibiyotikler, protein sentezini veya mRNA'nın tercüme edilmesi olayı ile ilgili çeşitli devreleri bozabilmektedirler. Böylece bakteri hücresi için gerekli proteinlerin, bu arada enzimlerin sentezini engellerler.

Antibiyotiklerin ribozomlardaki etki türleri şunlardır:

- a- Amino asitlerin aktivasyonunu yani tRNA'ya bağlanmasının inhibe edilmesi,
 - b- mRNA'nın ribozomlara bağlanmasını veya aminoasil-tRNA kompleksini ribozom-mRNA kompleksine bağlanmasının inhibe edilmesi,
 - c- Peptidil transferaz etkinliğini azaltarak amino asitlerin "transfer RNA"dan büyüyen peptit zincirine aktarılmasının (peptit bağları oluşumunun) inhibe edilmesi,
 - d- mRNA üzerindeki kodonların, tRNA'lar tarafından yanlış tercümesine neden olabilmesi.
- Streptomisin ve benzeri aminoglikozitlerin mRNA'nın 30 S ribozomlarına bağlanmasını bozduğu ve RNA üzerindeki kodonların yanlış okunmasına sebep olduğu saptanmıştır. Böylece protein sentezi yavaşlamakta ve anormal proteinler oluşmaktadır. Streptomisin bakteri ribozomlarına dönüşümsüz olarak bağlandığı için etkisi bakterisit tiptedir. Tetrasiklinler 50 S ribozomlarına (A noktasına), aminoasil-tRNA'nın bağlanmasını engellerler.

Kloramfenikol ve makrolid antibiyotikler, 50 S ribozomunu etkileyerek peptidil transferaz etkinliğini azaltırlar sonuçta peptid bağı oluşumu ile ribozomun mRNA üzerinde kayması olayı arasındaki keneti kırarlar.

Memeli hücrelerinin ribozomları bakteri ribozomlarında farklı olduğu için genelde bu tür etki yapan antibiyotiklerden etkilenmez. Ancak hücre içine yüksek oranda girebilen antibiyotikler (tetrasiklinler) yüksek dozlarda memeli hücre ribozomal protein sentezini inhibe edebilirler.

4. Genetik materyal içinde DNA sentezinin veya DNA kontrolü altında yapılan DNA sentezinin bozulması ile oluşan etki: Florokinolonlar genetik yapıda yer alan DNA jiraz enzimini inhibe ederek bakterisit etki gösterirler. DNA jiraz enzimi bakteri kromozomlarının çok küçük bir alana sığmasını sağlarlar ve inhibe edildiklerinde bakteri uzar ve ölür.

Mitomisinler ve benzerleri dialkilleme suretiyle DNA çift zincirindeki DNA moleküllerinin çapraz bağlanmasına sebep olurlar ve birbirinden ayrılmasını olanaksız hale getirirler. Böylece DNA replikasyonu engellenmiş olur.

Aktinomisinler ve rifamisinler DNA'nın oluşturduğu kalıba göre, RNA polimeraz enziminin yardımıyla, genetik materyalde mRNA sentezini yani transkripsiyon olayını inhibe ederler.

5. İntermediver metabolizmayı bozmak suretiyle etki: Bu şekilde etki yapanlara örnek olarak sulfonamidler, sulfonlar, trimetoprim, p-aminosalisilik asit ve izoniazid'dir. Bunlar bakteri metabolizması için gerekli bir maddenin sentezini önlerler.

PENİSİLİNLER

Penisilinler, klinik etkileri, farmakokinetik özellikleri, etki mekanizmaları, immunolojik karakterleri, kimyasal yapıları gibi birçok yaygın özelliği olan β -laktam antibiyotiklerin oldukça çok bilinen ve yaygın bir sınıfını oluştururlar.

SINIFLANDIRMA;

Penisilinlerin alt sınıflandırılmasında antibakteriyel spektrumlarındaki farklılıklar dikkate alınır. Burada bu dikkate alınmıştır. Kimyasal yapılarına göre de sınıflandırmalar vardır.

Dar Spektrumlu, Penisilinaza Duyarlı Penisilinler: Çeşitli farmasötik formları mevcut olan, doğal olarak üretilen ve birkaç biyosentetik- aside dayanıklı oral kullanıma uygun **Penisilin V** (Fenoksümetil penisilin) ve **fenetisilin** (Fenoksietil penisilin) bu gruptandır. Bu grubun üyeleri birçok gram (-) ve sınırlı sayıda gram (+) bakteriye etkilidir. Fakat β -laktamaz hidrolizine duyarlıdırlar.

Dar spektrumlu, Penisilinaza dayanıklı Penisilinler: Bu grup penisilin çekirdeği 6-APA (6-aminopenisilanik asit) 'nın alt gruplarıdır ve özellikle Staph.aureus gram (-) organizmalar tarafından üretilen çeşitli β -laktamazların etkilerine az ya da çok derecede dayanıklıdırlar. Ancak bu grubun üyeleri birçok gram (+) bakteriye karşı Penisilin G'ninkinden daha düşük aktiviteye sahiptir ve çoğu gram (-) bakteriye genellikle inaktiftir, etkili değildir.

Bu grubun aside dayanıklı türevleri oral olarak kullanılabilirler. Bunlar **oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin, flukloksasilin**'dir.

Metisilin ve Nafsilin parenteral kullanıma uygundur. Temosilin yeni bir yarı-sentetik penisilindir ve β -laktamazlara dayanıklıdır. Ayrıca, Pseudomonas türleri hariç gram (-) bakterilerin tümüne yakınına çok etkilidirler.

Geniş Spektrumlu β -laktamaz'a duyarlı penisilinler: Bu grup penisilinler 6-APA'dan yarı sentetik olarak elde edilirler ve birçok gram (-) ve gram (+) bakteriye karşı etkilidirler. Ancak birçok bakteri tarafından üretilen β -laktamaz enzimine duyarlıdırlar. Bu grup üyelerinin çoğu aside dayanıklıdır ve oral kullanıma uygundur. Veteriner hekimlikte kullanılanlardan en iyi bilinenleri Amoksisilin ve Ampisilin'dir. Bazı ampisilin prokürsörleri (Hetasilin, Pivampisilin, Talampisilin) mide-barsak kanalından tamamına yakın oranda emilirler ve bu grup penisilin türevleridirler. Mecillinam gram (+) bakterilere karşı ampisilinden daha az aktiftir fakat proteus türleri hariç birçok bakteriye karşı yüksek düzeyde etkinlik gösterirler.

Daha Geniş Spektrumlu ve β -laktamaza duyarlı Penisilinler: Yeni yarı-sentetik geniş spektrumlu penisilinler Pseudomonas auroginosa ve bazı Proteus türlerine, Klepsiella, Shigella, Enterobacter suşlarına etkili antibiyotiklerdir. Bu grubun üyeleri,

Karboksispenisilinler; Karbenisilin, Tikarsilin
Üreido-Penisilinler ; Azlosilin, Mezlosilin
Piperazin-penisilinler: Piperasilin

β -laktamaz'a karşı korunmuş, geniş spektrumlu Penisilinler: Doğal ya da yarı-sentetik üretilen bazı bileşikler penisiline dirençli bakterilerce üretilen β -laktamaz enzimini inhibe ederler, Geniş spektrumlu penisilinlerle birlikte kullanıldığında aktif penisilin enzimatik hidrolizini önler ve böylece önceden dirençli birçok bakteri türüne tamamıyla etkili olurlar. Bu sinerjik etkileşmeye örnek kombinasyonlar Ampisilin-Sulbaktam ve Amoksisilin ve Tikarsilin'in -Klavulnik asit'le kombinasyonlarıdır.

GENEL ÖZELLİKLERİ:

Penisilinler ısıya, aşırı pH değişimlerine, ağır metallere, oksitleyici ve indirgeyici ajanlara, ışığa duyarlıdır ve stabil değildir. Sulu solusyonları çabuk yıkımlanır bu nedenle enjeksiyondan önce sulandırılmalıdır. Penisilinler az çözünür maddelerdir , yağ ve suda süspansiyon tarzında ya da suda çözünebilir tuzları şeklinde parenteral olarak verilebilen zayıf organik asitlerdir. Ör.; Penisilin G'nin potasyum tuzu suda çok çözünür ve enjeksiyon bölgesinden çabuk emilir. Oysa benzatin-penisilin G veya prokain-penisilin G, klemizol-penisilin G gibi mikrosüspansiyon şeklindeki organik tuzları 1-3 günlük periyotlarda kademeli olarak enjeksiyon bölgesinden emilirler. Yarı-sentetik penisilinlerin 3 sulu formları ana bileşikten daha fazla suda çözünürdür ve hem oral hem de parenteral kullanım için genellikle tercih edilirler.

Penisilinler β -laktam halkası içerirler ve β -laktamaz enzimi tarafından yıkımlandığında inaktif hale geçerler, sonuçta penisilloik asit oluşur. Bu asit penisilinlere aşırı duyarlılıkta antijenik rol alır . Penisilnaz ya da diğer adıyla β -laktamaz enzimi hem gram (+) (Staphy.aureus ve S.epidermitis) hem de gram (+) bakteriyel tarafından üretilen ve 5-6 tipi olan bir enzimdir.

6-APA çekirdeğinin modifikasyonu ile klinikte kullanılan penisilinlerin çoğu hem doğal hem de yarı-sentetik olarak üretilirler. Bu modifikasyonlar sentezlenen bileşiğin antibakteriyel spektrumunu, farmakokinetik özelliklerini ve β -laktamaz hidrolizine duyarlılıklarını belirler.

ANTİMİKROBİYEL AKTİVİTELERİ

Etki şekli: Penisilinler peptidoglikan bağları arasındaki çapraz bağların şekillenmesinden sorumlu olan mürein transpeptidaz enzimi ile etkileşerek bakteri hücre duvarının gelişimini engeller. Bu enzimler penisilin bağlayan protein (PBP) olarak adlandırılır ve hem gram (+) hem de gram (-) bakterilerde bir grup protein ile birlikte bulunmaktadır. Bakteri hücresinin üremesi esnasında; peptidoglikan yapısı şekillenirken, otoliziner sürekli olarak yeni kolların oluşumu için kabul edici bölgelerin oluşumunu sağlayan kafes oluşumunu bozarlar. Normal bakteri gelişimi otoliz ve hücre duvarı oluşumu arasındaki dengeye bağlıdır. Penisilinler PBP ile etkileşirler ve enzimleri inhibe ederler, bu ozmotik erime, sferoblast şekillenmesi, anormal hücre uzamasına yol açan bozuk bir hücre duvarı gelişimi meydana getirir. Penisilinlerin etkileri genellikle bakterisidal'dir. β -laktam antibiyotikler, şekillenmiş hücre duvarı üzerine zayıf etkiye sahiptir. Penisilinler bakteriyel üremenin logaritmik fazında çok etkindirler. pH 5.5-6.5 arasında yani zayıf asidik ortamlarda bakteri membranlarına penetrasyonlarının artması nedeniyle daha etkilidirler.

BAKTERİYEL DİRENÇ OLUŞUMU

Sadece hücre duvarı olan bakteriler penisilinlere ve diğer β -laktam antibiyotiklere duyarlıdır. Mycoplazmalarda hücre duvarı olmadığı için β -laktam'lara duyarlı değildir. Biz burada direnç gelişimi ile ilgili olarak bakteri formları üzerinde duracağız.

Membran geçirgenliği: Gram (+) bakterilerde stoplazmik membrana giriş kapsüler materyal tarafından engellenebilir fakat bu hücre duvarı inhibitörlerinin bakteriye girişini nadiren sınırlayıcı bir faktördür. Gram (+) bakterilerin hücre duvarında çoğu antibiyotiğin hücreye girişini engelleyen bir elek mekanizmasına sahiptir. Farklı türde gram (-) bakteriler β -laktamlara çeşitli geçirgenlik engellerine sahiptirler. Örneğin; Haemophilus influenzae'nin geçirgenlik bariyeri β -laktamlar tarafından kolaylıkla önlenir, E.coli bu ajanlara karşı büyük bir engele sahiptir ve P.auroginosa'nın dış membranı çoğu β -laktam antibiyotiğin girişini engeller ve bu bileşikler bu bakteriye zorlukla penetre olurlar.

Penisilinlerin, membran bütünlüğünü bozan diğer antibiyotiklerle kombinasyonları oldukça yaygındır ve bu kombinasyonlarla penisilinlerin hücreye girişi güçlendirilir. Geçiş kontrol eden genetik şifre kromozomal olarak lokalize olmuştur fakat plazmide özel genler de geçiş kontrol edebilir.

Özel bakteriyel bağlayıcı proteinler : β -laktamlara direnç bu ilaçların PBP hedeflerindeki değişiklikler sonucu bu bileşiklerin bakteriye özel proteinlere bağlanamaması sonucu da gelişebilir. PBP'lere affinitenin önemli düzeyde azalması ya da tümünden yok olması penisilinlere dirençte önemli derecede artışa neden olabilir.

Bakterilerin L-formları: Direncin fenotipik bir şekli olarak sferoblast (hücre duvarının tam gelişmediği bir bakteri formu) veya protoplast (hücre duvarı olmayan bakteri formu) şekillenmesi sonucu da direnç gelişebilir. Bunlar genellikle L-formu olarak adlandırılır ve yaşamaları için hyperozmotik bir ortama gereksinimleri vardır, aksi halde bu formlar lize olur. Direncin bu şeklinin klinik olarak önemi pek bilinmemektedir.

Üremesi geçici olarak durgunlaşmış bakteriler : Bir bakteri popülasyonunda bir kısım bakteriler daima üremenin durgunlaştığı fazda olacakları için, ve penisilinler sadece üremekte olan bakterilere etkili olduğu için statik yani durgun fazda olan bakteriler bu bileşiklerden etkilenmeyeceklerdir ve inatçı olarak yaşayacaklardır. Bu inatçı bakteriler antibiyotik ortamdan uzaklaştıktan sonra normal gelişmelerine devam edeceklerdir.

Tolerans: Bazı bakteri izolatları hücre duvarı sentezi inhibitörleriyle muamele edildiğinde büyümeleri inhibe olur fakat, bilinen yoğunluklarda lize olmazlar yani eriyemezler. Tolerant organizmalar, otolitik enzimlerin kullanımı veya üretimi yönünden hatalı bakterilerdir ve β -laktamlara maruz kalma halinde de yaşayabilirler. Klinik olarak tolerant bakterilere bağlı, enfeksiyonun nüks etmesi ve sağaltımdaki yetersizlikler önlemek amacıyla β -laktamlar ile aminoglikozitlerin kombine şekilde kullanılması ile sinerjik etki yaratarak önleyebilir.

β -laktamazlara (Penisilinazlara) Direnç: Penisilinler ve β -laktam halkası taşıyan diğer antibiyotiklere bakteriyel direncin en önemli mekanizması β -laktam halkasının enzimatik olarak yıkılmasıdır. β -laktamaz enziminin en az 6 tipi vardır ve antibakteriyel aktiviteyi β -laktam halkasının bozarak elimine eder.

Bazı β -laktamaz türleri, penisilinlere karşı, diğer bazıları ise sefalosporinlere karşı çok aktiftirler ve birkaç tipi ise her iki β -laktam türevine de eşit oranda aktivite gösterirler.

Gram (+) bakteri β -laktamazları exoenzim olarak genelde bakteri dışına salgılanır ve çok miktarda üretilir. Bu plazmid aracılığı ile gerçekleşir ve çoğunlukla indüklenebilir niteliktedir ve başka penisilinlere karşı da aktiftirler. Stafilokokkal suşlar β -laktamaz direncini çabuk geliştirirler.

Gram (-) β -laktamazları ise genellikle heterojen yapıdadır. Periplazmik boşlukta lokalize olmuşlardır. Gram (+)'lerin aksine az miktarda üretilir ve az oranda indüklenebilirler. Kendi geçişlerini başlatabilme yetenekleri vardır. Hem sefalosporinlere hem de penisilinlere karşı etkilidir. β -laktamaz direncine yol açan bakteriler; Escherichia, Haemophilus, Klebsiella, Pasteurella, Proteus, Pseudomonas ve Salmonella'lardır. Drencin bazı suşlarda gelişimi uzun sürebilir. β -laktamazın indüklediği direncin ortaya çıkışı çok yaygındır. E.coli suşlarının % 40-70'i, Staphylococcus suşlarının veteriner izolatlarının % 50-60'ı Penisilin G'ye dirençlidir. Çiftlik hayvanlarından alınan E.coli suşlarının % 15-40'ı ampisilin'e dirençlidir (ABD'de).

ANTİBAKTERİYEL SPEKTRUMLARI:

Penisilin G ve bunun oral kullanılabilen formu Penisilin V, hem gram (-,+) aerobiklere hem de gram (+) anaerobiklere etkilidir. Haemophilus, Neisseria türleri, fragilis olmayan Bacteroides türleri bilinen konsantrasyonlarda gibi gram (-) bakterilere karşı inaktiftir. Penisilin G'ye in vitro duyarlı olan mikroorganizmalar şunlardır; Penisilin'e duyarlı stafilokoklar, Corynebacterium pyogenes, Clostridium'lar, Erysipelotrix rhusipathiae, Actinomyces ovis, Bacillus antracis, Fusiformis nodosus, Leptospira canicola, Nocardia türleridir.

Oksasilin, Cloksasilin, floksasilin, nafsilin gibi β -laktamaz enzimine dirençli yarı-sentetik antibiyotikler genellikle yüksek MİC' de yukarıda belirtilene benzer spektruma sahiptirler, ayrıca bu spektruma stafilokokların β -laktamaz üreten suşlarının birçoğu da dahildir (Staf. aureus, Staf.epidermitis).

Yarı-sentetik geniş spektrumlu penisilinlerden ampisilin ve amoksisilin gram (+) ve gram (-) birçok bakteriye karşı etkilidir fakat β -laktamaz salgılayanlara karşı etkisizdirler. Bu geniş spektrumlu antibiyotiklere Stafilokok, Streptokok, Corynebacteri, Clostridium, Escherichia, Klebsiella, Shigella, Salmonella, Proteus ve Pastörellalar duyarlıdır. Ancak bakteriyel direnç oldukça yaygındır ve geniş spektrumlu penisilinler ile β -laktamaz enzimi inhibitörlerinin kombinasyonları hem gram (+) hem de gram (-) bakterilere karşı oldukça etkilidir ve bu şekilde spektrum belirgin olarak genişler.

Antipseudomonal ve diğer daha geniş spektrumlu penisilinler genellikle penisilin'e bir veya birkaç mekanizma ile dirençli bakterilerin çoğuna karşı etkilidirler.

Bazı proteus suşlarına ve Pseudomonas auroginosa'ya karşı piperasilin'in kullanımı yaygındır. Bazı Citrobacter ve Enterobacter türlerine (Streptococcus faecalis) yarı-sentetik geniş spektrumlu penisilinlere genellikle dirençlidir.

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Burada sadece önemli kısımlar ele alınacaktır.

Emilim: Sulu solüsyonlarda birçok penisilin türevi parenteral uygulamayı takiben hızlı bir şekilde emilir. Prokain ve Benzatin-Penisilin G gibi zor çözünen penisilin G'nin organik tuzları parenteral verildiğinde veya bitkisel yağlı taşıyıcılarla süspanse edildiğinde, inorganik penisilin tuzları parenteral verildiğinde emilim olayı gecikir. Bu belirtilen preparatlar damar içi olarak verilmemelidir. Sadece girişte belirtilen penisilinler aside dayanıklıdır ve standart dozlarda oral

olarak verilebilirler. Emilim çoğunlukla ince barsağın üst kısmında gerçekleşir. fakat emilim oranı ve emilim hızı açısından penisilinler arasında büyük farklılıklar mevcuttur. Pik serum yoğunluklarına oral verilimden sonra 2 içinde ulaşılabilir. Penisilinlerin emilimi intra uterin (İÜ) infüzyonu takiben de gerçekleşir.

Dağılım: Emilimi takiben penisilinler vücut sıvı ve dokularına geniş oranda dağılırlar. Dağılım hacmi amoksisilin gibi tüm dokular içine tama yakın oranda penetre olabilen türevler için oldukça büyüktür. Bazı penisilinler önemli düzeylerde karaciğer, kas ve akciğerde bulunabilir fakat kornea, kıkırdak ve kemik doku gibi az kanlanan organlarda da bulunabilir. Penisilin G'nin dietilamino tuzu özellikle akciğerde yüksek düzeyde bulunur. Penisilinler genellikle prostatik, plasental ve meme dokuları ve kan -beyin engelini tam geçemezler fakat yangılı durumlarda yüksek dozlarda verildiğinde bu sıvılara kolayca geçerler. Yangı, plöyral ve peritoneal ve synovial bölgelerin abseli hallerinde de bu dokulara kolaylıkla geçebilirler. Plazmada penisilinler proteinlere az bağlanırlar ve bu bağlanma dönüşümlüdür. Plazma proteinlere bağlanmanın fazlalığı penisilin türevine göre değişir (ampisilin % 20, cloksasilin % 80).

Biyotransformasyonu: Penisilinler genellikle değişmeden atılırlar. Az düzeyde biyotransformasyona uğratılırlar. Biyotransformasyon sonucu penisilloik asit şekillenir ki bu madde penisilin alerjik etkisinden sorumludur.

Atılımları: Parenteral olarak verilen penisilinlerin % 60-90'ı kısa zamanda idrarla atılır. Penisilin G'nin % 90'ına yakını 6 saatte idrarla atılır ve idrarda yüksek birikimin sonucu olarak sadece gram (+) bakterileri değil çoğu gram (-) bakterileri de baskılamaya yeterli yoğunluğa ulaşılır. Renal atılımın yaklaşık % 20'si glomeruler filtrasyonla % 80'i de tubuler salgılanma ile gerçekleşir. Tubuler salgılanma probenesid ve diğer organik asitler tarafından inhibe edilir ve antibiyotiğin vücutta kalma süresi uzar, atılımı gecikir. Penisilinlerin renal klerensi yeni doğanlarda erginlere göre daha düşüktür. Anuri penisilinlerin yarı ömürlerini arttırabilir. Penisilinlerin yarı ömrü yaklaşık 0.5 saattir. Penisilinler sütle de atılırlar, normal meme bezinde iz miktarda bulunmasına rağmen yangılı dokuda 90 saate kadar sürebilir. Sütte penisilin kalıntılarında antibiyotiğin uterus içine uygulanmasından sonra da rastlanmıştır.

TERAPÖTİK KULLANIMLARI

Penisilinler duyarlı bakterilerin neden olduğu sistemik ve lokal enfeksiyonlardan korunma ve bu enfeksiyonların tedavisi amacıyla yaygın olarak kullanılırlar. Akut enfeksiyöz hastalıkların çoğunda kullanılabilmesine ek olarak deri gibi yumuşak doku enfeksiyonlarında , göz ve kulak enfeksiyonlarında ve ineklerde mastit tedavisinde (meme içi olarak) lokal olarak da oldukça fazla uygulanırlar.

YAN ETKİ VE TOKSİSİTELERİ:

Penisilinlerin organlara yönelik toksisitesi oldukça azdır. Eozinofili, serum hastalığı, anjiyoödem, ilaç ateşi, deri lezyonları sık görülen yan etkileridir. Anafaksi ise penisilinlerin az görülen fakat oldukça önemli olan bir yan etkisidir. Kobay, çinçilla, bazı kanatlılar, yılanlar ve kaplumbağalar prokain-penisiline duyarlıdırlar. Geniş spektrumlu penisilinlerin kullanımı superenfeksiyonlara neden olabilir. Ampisilin'in oral verilimini takiben mide-barsak bozuklukları ortaya çıkabilir. Potasyum Penisilin G İV olarak dikkatli verilmelidir (özellikle hiperkaliemi'de). Penisilin G'nin Na tuzu konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda Na yüklenmesine yol açabilir.

ETKİLEŞMELER

Plazma proteinlerinden penisilinlerin ayrılması ve tubuler salgılanmanın azalması gibi durumlar salisilatlar, fenilbütazon, sulfanamidler gibi zayıf asidik ilaçlarla birlikte verildiğinde ortaya çıkan bir durumdur.

Barsakta aktif penisilinler barsak florası tarafından üretilen Vitamin K'nın üretiminin baskılanması sonucu antikoagulan ilaçların etkisinde artış görülebilir.

Karbenisilin ve Tikarsilin aminoglikozitlerle kimyasal olarak etkileşirler ve in vitro olarak karıştırılmamalıdır. Ampisilin ve Penisilin G'nin solusyonları çoğu ilaçla geçimsizdir ve karıştırılmamalıdır.

Penisilin türevi	Dozu	Verilme yolu	Verilme sıklığı
Sodyum penisilin G	10.000-20.000 IU/kg	IV, IM	6 saat
Potasyum penisilin G	25.000 IU/kg	Oral	6 saat
Prokain penisilin G	10.000-30.000 IU/kg	IM, SC	12-24 saat
Benzatin penisilin G	10.000-40.000 IU/kg	IM (at) SC (inek)	48-72 saat
Penisilin V	15.000 IU/kg veya 8 mg/kg	Oral	8 saat
Kloksasilin	10 mg/kg	IM, oral	6 saat
Ampisilin	5-10 mg/kg 10-25 mg/kg	IV, IM, SC Oral	8-12 saat 6-12 saat
Amoksisilin	4-7 mg/kg 11 mg/kg	IM Oral	12-24 saat köpek 12 saat kedi 12-24 saat
Karbensisilin Na	10-20 mg/kg	IV, IM	8-12 saat
Amoksisilin + potasyum klavulanat (4:1)	amoksisilin 10-20 mg/kg klavulanik asit 2.5-5 mg/kg	Oral	12 saat

SEFALOSPORİNLER

Sefalosporinler ve sefamisinler son yıllarda hızlı bir gelişme gösteren β -laktam halkasına sahip antibiyotiklerin bir grubunu oluştururlar. Bir çok açıdan penisilinlere benzerler. Farmakolojik özellikleri açısından kendi aralarında gruplandırılırlar. Veteriner hekimlikte kullanımı fiyatları nedeniyle sınırlı olmasına rağmen bu gruba ait türevlerin artması nedeniyle yeni tedavi yaklaşımlarında faydalı olabilecekleri düşünülmektedir.

Yeni bir sefalosporin **sefquinom** sadece veteriner hekimlikte kullanım için ülkemizde pazarlanan bir türevdir. Aşağıdaki bilgiler bu türevi kapsamaz ve çoğunlukla beşeri hekimlikteki bilgilere dayanmaktadır.

Sınıflandırma: Diğer antibiyotik gruplarında olduğu gibi antibakteriyel spektrum esas alınarak sınıflandırılırlar. Doğal olarak en yeni türevler daha geniş bir spektruma sahiptir.

1. Jenerasyon Sefalosporinler :

Sefalotin, Sefaloridin, Sefalekssin, Sefaklor, Sefradin ve Sefadroksil bu jenerasyonun üyeleridirler. Bu grup sefalosporinler gram (+) bakterilerin tamamına yakınına etkili olmasına rağmen gram (-) bakterilere orta derecede etki gösterirler ve penisilinaz enzimine oldukça duyarlıdır.

2.jenerasyon sefalosporinler:

Sefamandol, Sefoksidin Sefotiam, Sefuroksim ve Sefuranide bu gruba dahildir. Bu grup sefalosporinler hem gram (+) hem de gram (-) bakterilere karşı genel olarak etkilidirler, ayrıca penisilinaz enzimine oldukça dayanıklıdırlar.

3.jenerasyon sefalosporinler:

Seftriakson, Sefsulodin, Sefotaksim, Sefoperazon, Maksolaktam (tam bir sefalosporin değildir). Bu grubun tipik özelliği gram (+) bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı orta derecede etki göstermeleridir. Ancak dirençli bakteriler olarak bilinen Pseudomonas, Proteus, Enterobacter türleri gibi gram (-) bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda çok etkilidirler ve penisilinaz enzimine de dayanıklıdırlar.

Genel özellikleri:

Fiziksel ve kimyasal özellikleri bakımından penisilinlere benzer. pH ve ısı değişimlerine daha dayanıklıdırlar. Sefalosporinler 7-ASA (7-aminosefalosporinik asit) yapısına sahip zayıf asidik yapıdaki bileşiklerdir. Penisilinler gibi β -laktam halkası içerirler, fakat penisilinlerdeki beşli tiazolidin halkası yerine altılı dihidrotiazin halkası içerirler, bu halka sefalosporinlerin penisilinaz enzimine kısmen daha dayanıklı olmasını sağlar. Parenteral verimde sulu solusyonlarda sodyum tuzu veya aside dayanıklı ise oral olarak baz formları kullanılır. β -laktam halkası içerdiklerinden türeve göre değişmek kaydıyla β -laktamaz enzim hidrolizine duyarlıdırlar.

Yarı-sentetik olarak yan zincirler üzerinde eklemeler ve 7-ASA yapısının çeşitli modifikasyonları farmakokinetik, β -laktamaz'a duyarlılık ve etki spektrumu bakımından türevler arasındaki farklılıkları belirler.

Antimikrobiyel aktivite:

Etki şekli: Penisilinlere benzer. Sefalosporinler de bakteri hücre duvarında lokalize olan PBP (penisilin bağlayan protein)'lere bağlanırlar ve böylece transpeptidaz ve diğer hücre duvarı enzimlerinin etkinliklerini bozarlar. pH 6-7 arasında çok etkili ve çok stabil bir antibiyotik grubudur.

Direnç gelişimi: Birkaç yolla meydana gelebilir.

Geçirgenlik engeli : İlk ve ikinci jenerasyon sefalosporinler Peudomonas auroginosa'nın dış membranına penetre olamaz dolayısıyla bu bakterinin neden olduğu enfeksiyonlarda etkisizdirler.

Özel bakteriyel bağlayıcı proteinler: Penisilinlerde olduğu gibi genetik bir yolla hedef bölgede yapının değişimi nedeniyle sefalosporinlere duyarlılık azalabilir.

Penisilinaz (Sefalosporinaz) Direnci : Sefalosporinler Stap.aures gibi gram (+) bakterilerin ürettiği plazmid aracılı β -laktamaz enzimine karşı dayanıklıdırlar. β -laktamaz'ın gram (-) bakterilerce üretilen birkaç tipi vardır ve bu şekilde direnç hem plazmid aracılığı ile hem de kromozomal olarak meydana gelebilir. Böyle üretilen β -laktamaz enzimi penisilinlerin ve sefalosporinlerin enzimatik hidrolizine yol açabilir (Çapraz direnç). Sefalosporinlerin 2. ve özellikle 3. grubu gram (-) β -laktamazlarına dayanıklıdır.

L-formu, inatçı bakteriler ve Tolerans : Penisilinlerinkine benzer.

Antibakteriyel spektrum:

İlk jenerasyon sefalosporinler, genelde çoğu gram (+) aerobik koklara ve birkaç gram (-) bakteriye etkilidir (E.coli, Proteus, Klebsiella, Salmonella,, Shigella, E.terobacter). Sefalosporinaz üreten mikroorganizmalar bu jenerasyona antibiyotiğe duyarlı değildir. 2.jenerasyon gram (-) bakterilere çok etkilidirler, fakat gram (+)'lere aktif değildirler. Bu nedenle 3.jenerasyon sefalosporinler sentezlenmiştir ve bu grup P.auroginosa'ya da etkilidir. Bu grubun üyeleri β -laktamaz hidrolizine de dayanıklıdır. Sefalosporinler Bacteroides fragilis haricinde anaerobik bakterilere karşı etkili değildirler.

Farmakokinetik özellikleri:

Hayvanlarda sefalosporinlerin farmakokinetik özelliklerine ait veriler fazla değildir. Verilen bilgilerin çoğunluğu insanlarda yapılan çalışmalara dayalıdır.

Emilim: Birkaç sefalosporin (sefalekssin, sefaklor, sefradin, sefadroksil) oral verildiğinde aktiftir. Bu türevler aside dayanıklı olduklarından genelde oral yoldan gerildiklerinde ili emilirler ve biyoyararlanımları % 75-90'dır. Diğerleri ya İV ya da İM yolla verilirler ve enjeksiyonu takiben 30 dk içerisinde serumda pik konsantrasyonlara ulaşırlar.

Dağılım : Sefalosporinler, safra kanalları, yumuşak doku, kemik, eklem, akciğer, böbrek ve karaciğer dahil çoğu organ ve sıvıda yangı olduğu durumlarda iyi dağılırlar. Ancak serebrospinal sıvıya yangı varlığında dahi iyi dağılamazlar. Plazma proteinlerine türevlere göre değişmek kaydıyla % 20-80 arasında bağlanırlar.

Biyotransformasyonları: Çoğu türev tubuler salgılanma ile atılır bazılarının atılımında (sefaloridin, sefalekssin, sefazolin) glomeruler filtrasyon önemli rol oynar. Bu türevlerle sağaltımda renal yetmezlik hallerinde doz azaltılmalıdır. Genel olarak sefalosporinler kısa etkili ilaçlardır ve etkili kan düzeyleri 6-8 saat devam eder.

Terapötik kullanımları

Bu grup antibiyotikler veteriner hekimlikte pahalı olmaları nedeniyle sınırlı bir kullanım alanı bulurlar. Çok kullanılan antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların oluşturduğu yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla kullanılabilirler. Farmakokinetik özelliklerinin iyi olması nedeniyle operasyon öncesi (1 saat) İV olarak verilebilirler. Vücut doku ve sıvılarında iyi penetre olabilmeleri nedeniyle osteomyelit, prostatit ve antritis'de genellikle etkilidirler. Oral kullanılabilen türevler P.auroginosa'nın neden olduğu hariç üriner sistem enfeksiyonlarında etkilidirler.

Sefapirin benzatin kuru dönem mastit sağaltımında ve Sefapirin sodyum genel mastit tedavisi amacıyla kullanılabilirler. Büyük hayvanlarda kullanımı pek yaygın değildir.

Yan etki ve toksisiteleri: Penisilinler gibi oldukça güvenli (zehirsiz) bileşiklerdir. Sefaloridin bazı türlerde nefrotoksik olabilir. İM enjeksiyonları ağrıya neden olabilir ve tekrarlanan İV verilmeler flebitis'e neden olabilir. Bulantı, kusma ve ishal oluşturabilirler. Sefalosporinlerin kullanımı ile süperenfeksiyonlar, aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir ve P.auroginosa fırsatçı patojen bir bakteri olduğu için süperenfeksiyonların nedeni sayılabilir.

Uzun süreli tedavide, insanlarda; interstisyel nefrit, hepatit, trombositopeni ve nötropeni olayları rapor edilmiştir. Kedide de anemiye neden olabilmektedirler.

Sefalosporin türevi	Dozu (küçük hayvan)	Verilme yolu	Verilme sıklığı
Sefalotin	20-35 mg/kg	IM, IV	6-8 saat
Sefapirin	30 mg/kg	IM, IV	4-6 saat
Sefazolin	20-25 mg/kg	IM, IV	6-8 saat
Sefaleksim	10-30 mg/kg	Oral	6-8 saat
sefadroksil	22 mg/kg	Oral	12 saat

AMİNOGLİKOZİTLER

Spesifik aminoglikozitler, dar spektrumular : Streptomisin, Dihidrostreptomisin Gram (-)' bakterilere,

Geniş spektrumular: Neomisin, Framisetin, Paromamisin, Kanamisin

Gram (-) ve çoğu gram (+) bakteriye,

Gentamisin, Tobramisin, Amikasin, Sisomisin Gram (-) ve (+) bakterilere ek olarak P.auroginosa'ya da etkili

Diğer aminoglikozitler :

Apramisin ve Spektinomisin yapıca aminoglikozitlere benzemez fakat etki şekli ve spektrum bakımından aminoglikozit antibiyotiklere benzerler.

Etki Şekli;

Aminoglikozitler çabuk üreyen bakterilere karşı çok etkilidir. Bakteriyel protein sentezini bozarak etkiler. Öldürücü etkilerinin görülmesi için bakteri ile kısa bir süre temasa gelmesini gerekir. Etki yeri bakterilerde protein sentezinden sorumlu olan ribozomlardır. Aminoglikozitlerin ribozomlara ulaşabilmesi için önce bakteri hücre duvarını daha sonra ise stoplazmik membranı aşmaları gerekmektedir. Bu bileşiklerin polariteleri nedeniyle özel bir taşıyıcı sisteme gereksinimleri vardır. Bunun ilk basamağı konsantrasyona bağımlı basamaktır ve hücre membranındaki anyonik bileşiklerle antibiyotiğin bağlanmasını içeren basamaktır. Sonraki aşama ise enerjiye bağımlıdır ve bu olay stoplazmik membran boyunca aminoglikozitlerin fazla oranda yüklenmesini , birikmesini ve sonradan ribozomlarla etkileşmesini kapsar. Bu transfer olayında antibiyotiğin hücreye girişini yönlendiren güç muhtemelen membran potansiyelidir. Bu işlem, enerji kullanımı aerobik olarak gelişiyor ise çok daha etkin bir şekilde gerçekleşir.

Bu anlatılan mekanizmaların klinik olarak önemi başlıca şunlardır;

a- Aminoglikozitlerin antibakteriyel aktivitesi hücrenin dışındaki antibiyotiğin etkili konsantrasyonuna bağımlıdır.

b- Anaerobik bakteriler ve mutant bakteriler uygun taşıyıcı sistemlerin olmaması nedeniyle genellikle bu grubu dirençlidirler.

c- Düşük oksijen basıncında; örneğin hipoksik dokularda bakteri içine taşınmaları bozulur

d- Divalan katyonların; (Ca, Mg gibi) katyonik aminoglikozitlerin içeri alınmaması için özel anyonik bölge ile etkileştiklerinden bakteri içine antibiyotiğin taşınmasını antagonize etme yetenekleri vardır.

e- Bakteri hücre membranı boyunca aminoglikozitlerin taşınması alkali pH'da artar, düşük pH ise membran direncini 100 katından fazla arttırabilir.

f- Bazı aminoglikozitler hücreye diğerlerinden daha iyi taşınır ve çok yüksek etkinlik gösterebilirler, bu olay bu grup antibiyotiklere duyarlı gram (-) basillere sisomisin'in gentamisinden neden daha etkili olduğunu açıklar.

g- β -laktam ve aminoglikozit antibiyotikler birlikte kullanıldıklarında genellikle sinerjistikler. İlk antibiyotik hücre duvarı oluşumunu azalttığından, aminoglikozitlerin hücre membranını daha kolay geçmelerini sağlarlar ve hücreye girişlerini arttırırlar.

Aminoglikozitlerin hücre içinde hem 30 S hem de 50 S ribozomları ile etkileştikleri bilinmektedir. Bağlanma derecesi ve affinite bakımından türevler arasında farklılıklar vardır.

Spektinomisin; mRNA'nın yanlış okunmasına neden olur ve diğerlerinin aksine bakterisidal değildir. Ancak tüm antibiyotikler düşük konsantrasyonlarda bakteriostatiktirler. Hücre membranına da etkiler, membran bütünlüğü taşıma işleminin son aşamasında kaybolur ve aminoglikozitlerin yüksek yoğunlukları bakteri lizisi noktasında bile spesifik olmayan membran toksisitesine neden olurlar.

Direnç gelişimi

Plazmid veya kromozomal mutasyonla gerçekleşebilir.

1. Bakteri hücresine transport bozukluğu;

Plazmide bağlı olmayan bir dirençlilik mekanizması hücre membranı boyunca transportun bozulmasıdır. Taşıma için oksijen ve enerji gerektiğinden Anaeroblar , fakültatif anaeroblar (anaerobik ortamda tutulduklarında) aminoglikozitlere dirençlidir. Bu mekanizma subletal dozlarda antibiyotiğe maruz kalma ile indüklenebilir.

2.Ribozomal bağlanmanın azalması;

Mutasyona bağlıdır, klinik önemi pek yoktur.

3.Aminoglikozitleri etkisiz kılan enzimler;

Mutasyon veya plazmid aracılığında oluşabilir. Gram (-) ve (+) bakterilerde bu enzimler mevcut olabilir.

Asetiltransferazlar,

Nükleotidiltransferazlar

Fosfotransferazlar, Bu enzimlerin etkiledikleri aminoglikozit antibiyotikler farklı olabilir.

Aminoglikozit antibiyotikler arasındaki çapraz direncin çıkışı ve yaygınlığı bu enzimlere bağlı olabilir.

4. Diğer mekanizmalar:

a- Divalan katyonların varlığı P.auroginosa'ya direnci arttırır

b-Aynı bakterinin mutantları, gentamisin'e direnci sağlayan bir membran proteininin (H1) aşırı üretimi yapar,

c- Asidik idrar, apse vb. düşük pH aminoglikozitlerin yüksek konsantrasyonlarında bakterilerin uzun süre yaşamasına yol açarlar.

Antibakteriyel spektrumları:

Streptomisin ve Dihidrostreptomisin: Dar spektrumludur, bazı stafilokoklar ve gram (-) basiller halen duyarlıdır. Actinomyces bovis, Pasteurella, E.coli, Salmonella, Campylobacter fetus, Leptospira, Brucella, Mycobacterium tuberculosis streptomisin'e duyarlı mikroorganizma türleridir.

Neomisin, kanamisin, framisetin'in spektrumu daha geniştir. Acinetobakter, Proteus, Enterobakter, Klebsiella, Salmonella ve E.coli gibi gram (-)'lere etkilidirler.

Gentamisin, Tobramisin, Amikasin, Sisomisin, Netilmisin, P.auroginosa'ya ve aerobiklere karşı geniş spektrumludur.

Mantarlar, anaerobikler aminoglikozitlerden etkilenmezler. Streptokoklar orta duyarlılıktadır.

Farmakokinetik özellikleri

Çoğu türde benzer özellik gösterirler.

Emilim: Gastrointestinal kanaldan az emilirler (% 10). Ancak enterit ve diğer patolojik bozukluklar emilimi önemli oranda arttırabilir ve bu renal yetmezliklerde toksik düzeyde gerçekleşebilir. İM enjeksiyon bölgesinden emilimleri çabuktur ve ciddi hipotansif hayvanlar haricinde tamamen emilirler. İM verilmelerini takiben 30-90 dk içinde pik kan yoğunluğuna ulaşırlar. SC verilimle emilim uzayabilir. İP verilimde emilim hızlıdır ve ciddi yan etki oluşturabilme potansiyeli vardır. İV tek doz şeklinde verilebilirler, ancak risk olduğu unutulmamalıdır. Özellikle endometrit varlığında serum düzeyleri tekrarlanan intrauterin infüzyon şeklinde veriliyor ise bakterisidal düzeylere ulaşabilirler.

Dağılımları:

Renal kortekste akümüle oldukları yer olan böbrek haricinde birçok dokuda minimum düzeyde penetre olurlar bu nedenle çoğunlukla ekstraselüler sıvıda dağılım gösterirler. Bu sıvı kompartımanı vücut ağırlığının yaklaşık % 25'idir fakat bu aminoglikozitlerin konsantrasyonunu belirgin olarak etkiler ve önemli derecede değiştirebilir. Ekstraselüler sıvının azalması, gram (-) sepsisler esnasında ve birçok duruma bağlı olarak dehidratasyon meydana gelir. Aminoglikozitlerin dağılım hacmindeki artma, ascites ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda meydana gelebilir.

Aminoglikozitler plazma proteinlerine az bağlanırlar (% 10). Yeni doğanlar vücut ağırlığına göre daha fazla ekstraselüler sıvı kompartımına sahiptirler. Bu antibiyotikler, synovial, plöyral ve peritoneal sıvılarda özellikle yangı varlığında etkili yoğunluklara ulaşırlar. Ancak serebrospinal sıvı, bronşial sıvı, göz sıvıları, süt, interstisyel sıvı veya prostatik sekresyonlara ulaşamazlar. Fötal doku ve amniotik sıvıda çoğu türde düşük yoğunluklarda bulunurlar.

Biyotransformasyonları, Atılımları ve farmakokinetik parametreleri:

Aminoglikozitler vücutta metabolize edilmezler. İdrarla değişmemiş şekilde glomeruler filtrasyonla atılırlar. İm verilimle 24 saat içinde % 80-100'ü idrarla geri alınabilir. Filtrasyona uğramış aminoglikozitlerin bir kısmı geri emilirler. Bağlanma sonrası, pinositozla hücre içine taşınırlar ve sonra lizozomlara hapsedilirler. Sonradan oluşan sitosoller içine tekrar dağılırlar. Özellikle böbrek korteksinde aşırı birikimleri nefrotoksisiteye (tubuler hücre nekrozuna) yol açarlar. Glomeruler filtrasyon oranı türlere göre farklılık gösterir ve özellikle yeni doğanlarda azdır ve bu durum aminoglikozitlerin yeni doğanlarda toksik etkilerin açıklayabilir.

Eliminasyonları, ateş, yaş, böbrek ve kalp-damar fonksiyonları, dağılım hacmi ve birçok faktöre bağlı olarak değişebilir. Dağılım hacmi genellikle ekstraselüler sıvı hacmini yansıtır. Plazma yarı ömürleri 1-2.5 saattir.

Kullanımları:

Genelde gram (-) bakterilerin neden oldukları enfeksiyonlarda kullanılırlar.

Septisemi, üriner ve enterik enfeksiyonlar, traheobronşitis, pnomoni, osteoartrit, deri ve yara enfeksiyonlarında kullanılabilirler.

Bazı türevler göz ve kulak enfeksiyonlarında lokal olarak kullanılırlar.

Endometrit de uteral yolla infüzyonuna sık sık başvurulur

Meme içi yolla mastit tedavisinde kullanımları yaygındır.

Toksisite ve yan etkileri:

Nefrotoksisite, ototoksisite ve nöromuskuler blokaj yapıcı potansiyelleri vardır.

En önemlisi **nefrotoksik** etkisidir. Sekunder insterstisyel hasar sonucu akut tubuler nekroz ve sonuçta renal yetmezliğe yol açabilirler. Aminoglikozitler, mitokondria, ribozom ve diğer hücre izi

komponentlerle de etkileşirler. Oligurik olmayan renal yetmezlik genellikle dönüşümlüdür, iyileşme uzun sürer. Glomeruler filtrasyon yetmezliği toksisiteyi artırır. Poliüri, proteinüri, enzimüri, fraksiyonel Na'un fazla atılması toksisite belirtileridir (İlaç kullanımından sonraki 5-10 günde ortaya çıkabilir). Çeşitli faktörler renal toksisiteyi artırır; yaş, asidoz, hipovolemi, sepsis ve bazı ilaçlar. Renal yetmezlik varsa doz oranı ve verim aralıkları ayarlanmalıdır.

Ototoksik etkisi 8.kranial sinirini sensorik duyu hücrelerinde oluşan hasara bağlıdır. Duyma ve denge bozuklukları ile ortaya çıkabilir. Vestibuler bozukluk, ataksi, nistagmus, inkoordinasyon, ve bazı reflekslerin kaybına yol açar ve çoğunlukla kalıcıdır.

İç kulak sağlam değilse lokal dahi uygulanmalıdır. Ototoksik etki potansiyeli Neomisin, Sisomisin ve gentamisin için fazla, netilmisin için azdır.

Yüksek plazma düzeylerinde kas zayıflığı ve nöromuskuler blokaj sonucu solunum yetmezliğine neden olabilirler. Bu nöromuskuler geçişin yarışmalı inhibisyonuna ve Ca ile şelasyona bağlıdır. Blokaj Ca glukonat verilerek önlenabilir.

Diğer aminoglikozit antibiyotikler:

Apramisin: Buzağılarda gram (-) enterik enfeksiyonlar kontrolü için oral kullanılır.

Spektinomisin: Yapıca diğerlerinden biraz farklılık gösteren bu antibiyotik bakteriostatik etkilidir. Direnç R-faktör aracılığıyla enzimatik olarak gelişir. Direncin en çok gelişen şekli mutasyon aracılığında ribozomal bağlanmasının azalmasına bağlıdır ve çok yaygındır.

Birkaç streptokok suşuna, çoğu gram (-) bakteriye geniş bir etki gösterir. Mycoplasma'ya aktiftir. Chlamidya'lar dirençlidir.

Oral ve İM verilir. 5-10 mg/kg İM olarak günde iki ve 20 mg/kg oral olarak günde iki kez verilir.

Aminoglikozit türevi	Dozu	Verilme yolu	Verilme sıklığı
Gentamisin	1-2 mg/kg	İM, SC	8 saat
Kanamisin	4-5 mg/kg	İM, SC	8 saat
Streptomisin/ Dihidrostreptomisin	7.5-12.5 mg/kg	İM, SC	12 saat
Amikasin	5-7.5 mg/kg	İM, SC	12 saat
Netilmisin	1-2 mg/kg	İM, SC	8 saat
Neomisin	5 mg/kg 0.5-1.0 g/her memeye	Oral Meme içi	8-12 saat 24 saat

TETRASİKLİNLER

Oksitetrasiklin, Klortetrasiklin ve demetilkortetrasiklin doğal olarak elde edilenlerdir.

Tetrasiklin, roli-, metasiklin, minosiklin, doksisisiklin limesiklin yarı-sentetik türevleridir.

Eliminasyon zamanlarına göre sınıflandırıldıklarında; Kısa etkili; tetrasiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin, Orta etki süreli: demetilkortetrasiklin, metasiklin ve Uzun etki süreli doksisisiklin, minosiklin'dir.

Genel özellikleri:

Sarımsı, kristal yapıda, amfoter bileşiklerdir sulu solusyonlarda hem asit hem de bazlarla tuzlar oluştururlar. En yaygın tuz formları hidroklorür tuzlarıdır (doksisisiklin hariç; doksisisiklin-hyclate tuzu vardır). Karakteristik floresans özellikleri vardır.

Kuru toz halinde stabil, sulu solusyonlar pH 7-8.5 arasında stabil değildir. Parenteral solusyonları dikkatli formüle edilmelidir. Enjeksiyonluk stabil solusyonları sağlamak amacıyla propilen glikol ve polivinilprolidon kullanılmaktadır. Tetrasiklinler özellikle, Fe, Al, Ca gibi bivalan ve trivalan katyonlarla şelat oluştururlar. Doksisisiklin, ve minosiklin, en liposolubl olanlarıdır ve Stap.aureus gibi bakterilere iyi penetre olurlar.

Etki şekli:

Tetrasiklinler birçok mekanizma ile bakteriler üzerine etki gösterirler. Esas olarak mRNA-ribozom kompleksinin kabul edici bölgesine aminoasil t-RNA'nın bağlanmasının azaltırlar. Bu etki bakterilerde çok görülmesine rağmen memeli hücrelerinde de antibiyotiğin yüksek konsantrasyonlarında oluşabildiği bilinmektedir.

Tetrasiklinler bakteri hücresine kısmen difüzyonla kısmen de enerji gerektiren transport sistemleri ile girerler. Statik etkilidirler ve tedavideki başarıları için konakçı immun sisteminin iyi olması gerekliliği vardır.

İdrarda yüksek konsantrasyonları nedeniyle bakterisidal etkilidir.

Çabuk çoğalan bakteriler çok etkilidir. pH, 6.0-6.5 arasında daha etkilidir.

Bakteriyel Direnç: genelde antibiyotiğin bakteri hücresi içine penetrasyonunun azalmasına bağlıdır.

a- mutant bakteriler taşıyıcı sistemlere gerek duymadığından dirençlidirler,

b- plazmid aracılı direnç ise , anitibiyotiğin bakteriden uzaklaştırılması hızlanarak ve bakteriye alımın azalması ile oluşur. Tetrasiklinler arasında çapraz direnç vardır.

Doksisisiklin ve minosiklin stafilokoklara çok etkilidir.

Antibakteriyel spektrum:

Genel olarak tetrasiklin türevlerinin tümü aynı etki spektrumuna sahiptir.

Aerobik ve anaerob gram (-) ve (+) bakteriler, mycoplasmalar, riketsiyalar ve bazı protozoonlar'a karış etkilidirler.

Corinobakterium türleri, klepsiella, serratia, proteus ve P.auroginosa suşları ve bir çok patojenik E.coli izolatları tetrasiklinlere dirençlidirler.

Bazı protozoonlar üzerine de etkilidirler. (Anaplasmosis).

Farmakokinetik özellikleri:

Emilim:

Oral kullanımı takiben düzensiz olarak fakat iyi emilirler.

Klortetrasiklin diğerlerine göre az emilir (% 35). Doksisisiklin ve minosiklin çok iyi emilir (% 90). Etkili düzeylere 2-4 saate ulaşırlar. Gastrointestinal kanaldan emilimleri, NaHCO₃, AlOH, MgOH, Ca tuzları, süt ve ürünlerinin ve Fe tarafından azaltılır. Bunun doksisisiklin ve minosiklin açısından pek önemi yoktur.

Ruminantlara terapötik dozda oral verilmemelidirler. Bu şekilde hem az emilirler hem de mikrobiyel florayı baskılayabilirler.

Tamponlu solusyonları İM ve İV verilebilir.

Enjektabl preparatın hazırlanış tekniği (yüksek Mg içeren) İM bölgeden oksitetrasiklinin emilimi geciktirir ve böylece uzun etki süreli (long-action) türevler elde edilir. Bu uzun etkili preparatların kalıntıları enjeksiyon bölgesinde bir kaç hafta kalabilmektedir.

Uterus ve memeden de emilir ancak bu düzey plazmadakinin çok altındadır.

Dağılım:

Tetrasiklinler özellikle parenteral verilim sonrasında vücutta yaygın bir şekilde ve hızla dağılırlar. Tüm vücut sıvı ve dokularında bulunurlar, karaciğer, böbrek, safra, akciğer dalak ve kemikte yüksek yoğunluklarda, serozal sıvılar, synovia, serebrospinal sıvı, ascites sıvısı, prostat sıvıları ve gözün vitröz sıvısında düşük yoğunluklarda bulunurlar.

Doksisiklin ve minosiklin lipofilik olmaları nedeniyle çok iyi dağılırlar Kan-beyin engelini bile geçerler (plazmanın yoğunluğunun % 30'u) ve dokulara iyi penetre olurlar. Tükürük ve göz yaşında da bulunurlar. Şelat yapmaları nedeniyle (doksisiklin hariç) genç hayvanların diş ve kemiklerinde ve plasenta aşılımış ise fötusun kemiksi dokularında dahi dönüşümsüz olarak depo edilirler. Plazma proteinlerine az yada çok bağlanırlar (Oksisiklin; % 30, doksisiklin; % 90)

Biyotransformasyonu:

Genelde değişmeden atılırlar. Rolitetrasiklin, aktif şekillere (tetrasiklin'e) dönüştürülür. Doksisiklin ve minosiklin % 40 oranında biyotransformasyona uğrar.

Atılım : Verilen dozun % 50-80'i idrarla atılır. Bir kısma safra ile atılır, safra ile sonuçta dışkı ile atılım idrarla atılımdan daha önemlidir (% 10-20 oranında) ve bu atılım parenteral verilimle bile gerçekleşir. Doksisiklin'in ana atılım yolu budur. Sütle plazma konsantrasyonunun % 50-60'ı oranında elimine edilir. Mastit de bu artabilir. Parenteral uygulama sonrası 6 saatte sütte pik düzeye ulaşır ve bu 48 saat devam eder.

Farmakokinetik değerleri:

Tetrasiklinlerin plazma yarı-ömrü 6-12 saat adasında değişir, bu süre 1 aylıktan küçük hayvanlarda yavaş atılım nedeniyle yaşa bağlı olarak uzayabilir. Yarı-ömrüleri kullanılan türeve ve hastalık varlığına göre değişebilir. Büyük hayvanlarda standart dozda günde bir kez enjeksiyon yapıldığında bu bölgelerde etkin yoğunluklarını bir gün sürdürebilirler. Oksitetrasiklin'in uzun etkili preparatlarının İM enjeksiyonları 72 saat boyunca 0.5 µg/ml'lik plazma yoğunlukları sürdürmeye yeterlidir. Tetrasiklinler oral olarak 8-12 saatte bir verilmeli, doksisiklin ve minosiklin 12-24 saatte bir verilmelidirler.

Terapötik kullanımları:

Sistemik ve lokal birçok enfeksiyonun tedavisinde kullanılırlar. Bronkopnömoni, bakteriyel enterit, üriner enfeksiyonlar, metrit, safra kanalı enfeksiyonları, prostatit, pyodermatit sağaltımında geniş spektrumları nedeniyle çok kullanılırlar.

Chlamydia, Anaplazmoz, Actinobacillosis, Actinomycosis, nocardiosis (özellikle minosiklin), Erlichiosis (özellikle doksisiklin), Haemobartonellosis'de tetrasiklinler başarılıdır. Minosiklin ve doksisiklin Stap.aureus'a da etkili türevlerdir.

Antibakteriyel sağaltıma ek olarak diğer bazı amaçlarla da kullanılırlar. Hayvan yemlerine gelişme arttırıcı olarak da katılırlar. Kemik dokuda birikimleri nedeniyle bu organ tümörlerinin ortaya çıkarılması amacıyla da kullanımları vardır. Demetilklortetrasiklin aşırı su birikimi durumlarında antidiüretik hormonun etkisini inhibe etmek amacıyla da kullanılmaktadır.

Yan etki ve toksisite:

Tetrasiklinler dikkatli kullanılmalıdır. Mantar , maya, dirençli bakteriler gibi duyarlı olmayan patojenlerin neden olduğu süperenfeksiyon sadece tetrasiklinlerle değil tüm geniş spektrumlu antibiyotiklerle sağaltımda görülen bir yan etkidir.

Kulağa topik uygulandığında inatçı enfeksiyonlara veya oral ve parenteral verilimle de gastrointestinal bozukluklara yol açabilirler.

Atlarda, ciddi ve hatta öldürücü diare durumları; stres veya sağlığın kritik hal aldığı durumlarda tetrasiklinler uygulanırsa ortaya çıkabilir.

Uzun süren tedavilerde ruminantlar ve tek midelilerde K ve B vitamini takviyesi yapılmalıdır. Diş ve kemiklerde renk bozukluğu meydana gelebilir ve kalsifikasyon bozulabilir. Kırık kemiklerin iyileşmesi gecikebilir.

Konakçı protein sentezi ile de etkileşir. katabolik etkileri de vardır. Tetrasiklinler iştahsız hayvanlarda glukokortikoidlerle birlikte kullanılmamalıdır.

Potansiyel nefrotoksiktirler. Renal yetmezlikte verilmemelidirler (Doksisiklin hariç)

Aşırı dozda hepatotoksik olduğu rapor edilmiştir.

Enfeksiyon bölgesinde yüksek dozlarda fagositoz ve kemotaksisi'i inhibe ederler

Etkileşmeler:

Gastrointestinal kanaldan emilimleri antasitler, kaolin demir preparatları, süt ve süt ürünlerinin varlığında azalmaktadır. Doksisiklin ve minosiklin için bu önemli değildir. Ayrıca gıdaların varlığı da bu iki türev hariç emilimi geciktirebilir.

Preparatları UV ışığında bırakılmamalıdır. Ringer solusyonları ile karıştırıldığında Ca ile şelat oluştururlar.

Tetrasiklin uygulanmış bir hayvana metoksifluran anestezisi yapılması nefrotoksik etkiyi arttırabilir. Fenitoin ve fenobarbital gibi mikrozomal enzim indükleyicileri doksisiklin ve minosiklin gibi uzun etkili türevlerin plazma yarı-ömrünü kısaltır.

Alkali idrar; bu türev antibiyotiklerin aktivitesini azaltır bunun aksine asidik idrarda aktiviteleri artar.

Tetrasiklin türevi	Tür	Dozu	Verilme Yolu	Verilme sıklığı
Tetrasiklin	Kedi, köpek	7 mg/kg	IM, IV	12 Saat
		20 mg/kg	Oral	8 saat
Oksitetrasiklin	Kedi, köpek	7 mg/kg	IM, IV	12 Saat
		20 mg/kg	Oral	8 Saat
	Inek, koyun	5-10 mg/kg	IM, IV	24 Saat
	Buzağı,tay, kuzu	10-20 mg/kg	Oral	8-12 saat
Doksisiklin	Köpek	5 mg/kg	IV	12-24 saat
		5-10 mg/kg	Oral	24 saat
Rolitetrasiklin	Inek	5 mg/kg	IV	24 saat
		2 mg/kg	IV	24 saat

MAKROLİTLER

Lakton halkasının büyüklüğüne göre 3 alt sınıfa ayrılırlar: 12 üyeli halkaya sahip hiçbir makrolit tedavide kullanılmaz.

Eritromisin, Oleandomisin, troleandomisin 14 halkaya sahiptir.

Spiramisin, Josamisin ve Tylosin 16 halkaya sahiptir. Tilmikosin denilen yeni bir türev de tylosin'e benzer etkinlik gösterir. Tylosin ve tilmikosin sadece veteriner hekimlikte kullanıma özgü antibiyotiklerdir.

Birçok gram (-) ve (+) bakterinin yanısıra mycoplasma ve bazı riketsialara aktif bir antibiyotik grubunu oluştururlar.

Genel özellikleri:

Renksiz, kristalize bileşiklerdir. Antibiyotiğe bazik özelliğini veren dimetilamino grubu içerirler. Suda az çözünürler. Polar organik solventlerde çözünürler. Asidik ortamların yanısıra bazik ortamlarda da aktiftirler. Daha stabil olmaları nedeniyle ester şekilleri (asetilat, estolat, süksinat, propionat, stearat gibi) kullanılır.

Etki şekli:

Tüm üyelerin antibakteriyel etki şekilleri benzerdir. 50 S ribozomal alt üniteye bağlanırlar ve protein sentezini bozarlar. Etkisi mycoplasma ve çabuk çoğalan bakterilerle sınırlıdır. Bakteriostatik etkilidirler. Yüksek konsantrasyonlarda eritromisin bakterisidal etkilidir. Makrolit antibiyotikler yüksek pH'da (7.8-8.0) çok aktif bileşiklerdir.

Direnç gelişimi:

Gram (+)'lerde ribozomlardaki değişimler sonucu affinite kaybı sonucu gelişir. Çoğunlukla plazmid aracılıdır. Çapraz direnç yaygındır. Direnç eritromisine çabuk tylosine yavaş gelişir. Gram (-) bakterilerin hücre duvarına penetre olamadıklarından bunlara etkisizdirler. Gram (-)'lerin hücre duvarı olmayan formları genelde duyarlıdır.

Antibakteriyel spektrumları:

Etki gücü ve aktivitede değişimler olmasına rağmen makrolit antibiyotikler gram (+) bakterilere karşı etkindirler. Pasteurella, Haemophilus, Neisseria türleri duyarlıdır fakat belirtildiği gibi gram (-)'lere çok aktif değildirler. Mycobacterium, mycoplasma, chlamydia, rickettsia türlerine karşı etkili mantar ve protozoonlara genelde etkili değildirler.

Emilimleri:

Gastrointestinal kanalda inaktive edilmezlerse hızla emilirler. Oral preparatları çoğunlukla enterik kaplıdır veya stabil tuzları veya esterleri şeklinde doze edilirler. Ruminantlara verilimi uygun değildir. Eritromisin ve tylosin İM verilebilir ancak enjeksiyon bölgesinde ağrı ve şişlik oluşur.

Dağılım :

Plazmaya eşdeğer ve bazen fazla oranda dokulara dağılırlar. Spiramisin düşük plazma konsantrasyonlara rağmen dokularda yüksek düzeyde bulunurlar ve bu makrolit türevi sütle de aktif şekilde atıldığından sistemik mastit sağaltımı amacıyla da kullanılmaktadır. Genelde akciğer olmak üzere, karaciğer, böbrek, dalak da birikme eğilimi gösterirler. Yangı olmadıkça serebrospinal sıvıya geçemezler. Safra ve sütte de birikir.

Biyotransformasyonları:

Ana bileşik veya metabolit şeklinde safra ile enterohepatik siklusa uğramaları nedeniyle atılırlar (% 60). Üriner klerensleri yavaş ve değişkendir fakat parenteral verilmelerini takiben önemli olabilmektedir. Özellikle mastit varlığında sütte plazmadan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar.

Farmakokinetik:

Plazma yarı-ömürleri 1-3 saat kadardır. Dağılım hacimleri oldukça büyüktür (1000-2000 ml/kg) ve bu değer dokulara iyi dağılımını yansıtır. Etkili inhibitör konsantrasyonlar oral verilimi takiben 8 saat boyunca, İm enjeksiyonu takiben de 12-24 saat boyunca sürdürülür. Dozun uygulama sıklığı oral olarak günde 2-3 kez parenteral olarak günde 1-2 kezdir.

Tedavide kullanımları:

Makrolitler duyarlı patojenlerin neden olduğu sistemik ve lokal enfeksiyonların sağaltımında kullanılırlar. Makrolitler, streptokok ve stafilokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde penisilinlerin alternatifi konumunda olan antibiyotiklerdir. Üst solunum yolu enfeksiyonları, bronkopnomoni, bakteriyel enterit, metrit, pyodermitis, üriner sistem enfeksiyonları, artrit vb. bir çok enfeksiyonun sağaltımında kullanılırlar

Yan etki ve toksisite:

Enjeksiyon yerinde ağrı ve şişlik oluşabilir ve genel yan etkileri az olan bir antibiyotik grubudur. Eritromisin estolat esteri özellikle yüksek dozda verildiğinde diare ve kusma dahil olmak üzere hepatotoksik etki meydana getirebilirler ve kolestazis'e yol açabilirler.

Tilmikosin sığırlarda SC yol dışında kullanıldığında kardiyotoksiktir ve öldürücüdür. 5 mg/kg gibi düşük dozlarda İV verildiğinde öldürücüdür. Her enjeksiyon bölgesinde enjeksiyon hacmi 15 ml'yi aşmamalıdır.

Atlar makrolitlere bağlı gastrointestinal bozukluklara duyarlıdır ve bu ciddi hatta öldürücü olabilmektedir.

Etkileşmeler:

Aynı ribozomal alt üniteye bağlandıklarından linkozamid ve kloramfenikol ile birlikte verilmemelidirler.

Asidik ortamda aktiviteleri baskılanmaktadır. Parenteral verilen makrolit preparatları diğer farmasötik preparatlarla geçimsizdirler. Eritromisin ve troleandomisin mikrozomal enzim inhibitörüdürler ve bazı ilaçların metabolizmasının değiştirebilirler.

Makrolit türevi	Tür	Dozu	Verilme Yolu	Verilme sıklığı
Eritromisin	Inek	4-8 mg/kg	IM	12-24 Saat
	Kedi	15 mg/kg	Oral	8 saat
Tylosin	Inek	10-12 mg/kg	IM	12-24 Saat
	Kedi	10 mg/kg	IM	12 Saat

KLORAMFENİKOL

Kloramfenikol Streptomyces venezuealea kültüründen (1947'de) elde edilmiştir. Nitrobenzen türevidir. Daha sonra sentezi yapıldığından, ekonomik olması nedeniyle, günümüzde yapay (sentetik) olarak hazırlanmaktadır.

Oldukça lipofilik bir antibiyotiktir. Bazı üstün özellikleri olmasına rağmen bazı yan etkileri nedeniyle çitlik hayvanlarında kullanımları ürünlerde kalıntı bırakmaları ve bu kalıntıların insanlarda toksik etki yapabileceği düşünülerek ABD'de 1983 yılından itibaren yasaklanmıştır. 1993 yılında Tarım ve Köyişleri Bakanlığı tarafından yine insanlarda görülebilen bazı toksik etkileri nedeniyle bu yıla kadar var olan veteriner spesiyalitetlerinin ruhsatları iptal edilmiş ve ülkemizde de veteriner preparatlarının üretimi yasaklanmıştır

Kloramfenikol yerine bunun bir türevi olan tiamfenikol ve yine bir tiamfenikol türevi olan ancak ülkemizde bulunmayan florfenikol kullanılmaktadır.

Kloramfenikol'ün bugün tıpta özellikle tifo ve paratifo gibi salmonella enfeksiyonlarının sağaltımında seçkin bir etkiye sahip olması nedeniyle kullanılırlar.

Kloramfenikol'un toksisitesi:

Tekrarlanan dozların toksisitesi daha önemlidir. Medüller kaynaklı kan bozukluklarına yol açar. Kloramfenikol'un uzun süre uygulanması sonucu kemik iliğindeki bozukluklara bağlı olarak anemi, retikulosit sayısında azalma, lökopeni ve trombositopeni oluşur. Kemik iliği üzerine olan toksik etkisi 2 türdür; ilki doza bağlı bir etkidir ve ilaç kullanımı kesildikten sonra düzelir. İkincisi ise doza bağlı olmayan ve ilaç kullanımından haftalar sonra dahi görülebilen ve çoğunlukla dönüşümsüz bir etkidir. Topik uygulama sonrasında dahi görülebilir. Doza bağlı olmaması nedeniyle ürünleri insanlar tarafından tüketilen hayvanlarda kullanıldığında ürünlerdeki kalıntıların (rezidü) insanlar tarafından alındığında buna benzer bir etki oluşturma riski doğar. Veteriner hekimlikte kullanılmama nedeni budur.

TİAMFENİKOL

Kloramfenikol yapısında olup, yalnız formüldeki NO₂ etki kaybolmayacak tarzda değiştirilmiştir. Bu nedenle tiamfenikol'un özellikleri kloramfenikole benzerdir.

Tiamfenikol, kloramfenikole oranla organizmadan daha yavaş atılır. Ve kanla ilgili olarak daha az bozukluk yapıcı özellik taşımaktadır. Kloramfenikolle arasında çapraz rezistanslık vardır.

Tiamfenikol, etkinliğini saklayarak idrarla atılır. İdrardaki yoğunluğu kloramfenikol'e oranla 3-5 kat daha yüksektir.

Per os yolla verilmesinden 3-4 saat sonra kanda maksimal yoğunluğa ulaşır ve etkin yoğunluğu 21 saat sürer.

Antibakteriyel spektrum'u kloramfenikol'e benzer olup, etkin olduğu mikroorganizmaların yaptığı enfeksiyonlara karşı, tüm evcil hayvanlarda kullanılır.

LİNKOSAMİDLER

Aminoasit türevi antibiyotiklerdir ve sülfür içerirler. Monobazik ve tuz formları (hidroklorür ve fosfat) daha stabildir.

Etki şekli: Linkomisin ve clindamisin 50 S ribozomal alt üniteye bağlanır ve protein sentezini bozarlar. Linkosamidler, kloramfenikol ve makrolit antibiyotiklere yapıca benzemezler ancak aynı etki bölgesinde etki gösterirler. Linkosamitler konsantrasyona bağlı olarak bakteriyostatik veya bakterisidal aktivite gösterirler ve alkali pH'da aktiviteleri artar.

Direnç oluşumu: Direnç yavaş gelişir ve büyük olasılıkla mutasyon aracılığı ile gelişir. Bakteroides fragilis'de plazmid aracılı direnç saptanmıştır. 50 S ribozomal alt üniteye bağlı olarak direnç geliştiği düşünülür. Diğer antibiyotiklerle çapraz direnç in vivo olarak görülmemiştir. Ancak in vitro olarak eritromisinle gözlenmiştir.

Antibakteriyel spektrum: Linkosamitler aerobik bakterilere dar, anaerob bakterilere geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Farmakokinetik olarak clindamisin daha aktif bir türevdir. Çoğu gram (+) koklar linkozamitler tarafından inhibe edilir. Fakat gram (-) lerin çoğu (mycoplasma gibi) dirençlidir. Bakteroides türleri ve diğer anaeroplarda genellikle duyarlıdır. Clostridium difficile'nin oldukça dirençli olduğu görülmektedir.

Emilim: Linkosamidler gastrointestinal kanaldan tam olmayan bir şekilde emilir ve 2-4 saat içinde pik plazma yoğunlukları meydana getirir. Yeme sonrası oral verilim plazma düzeylerini azaltır. İM enjeksiyon bölgesinden emilimleri iyidir ve 1-2 saat içinde pik plazma düzeyi meydana getirirler. Clindamisin'in oral dozunun % 90'ı emilir, linkomisin'den daha hızlı etkili plazma

konsantrasyonlarına ulaşır. Clindamisin'in emilimi gıdaların varlığında önemli derecede etkilenmez. Palmitat şekli oral, fosfat şekli İM olarak verilir.

Dağılım: Linkozamid'ler kemik dahil bir çok sıvı ve dokuda yaygın olarak dağılım gösterirler. Fakat meningeslerde yangı varlığında bile serebrospinal sıvıya etkili düzeylerde ulaşamaz. Birçok türde plasentayı geçer. Clindamisin'in yaklaşık % 90'ı plazma proteinlerine bağlanır. Klinik önemi belli olmamakla birlikte polimorfonükleer lökositler ve alveoler makrofajlarda da akümüle olurlar.

Biyotransformasyonu: Linkomisin'in verilen dozunun yaklaşık % 50'si ve clindamisin'in % 80-90'ı antibiyotikler oral verildiğinde karaciğerde metabolizasyona uğrarlar. Karaciğer hastalıkları linkomisin'lerin biyotransformasyonlarını azaltacaktır.

Atılımı: Etkin antibiyotik ve birkaç metaboliti safra ve böbrekle atılabilir. Bunun oranı verim yoluna bağlıdır. Atılım düzeyleri dışkıda yüksektir ve kalın bağırsaktaki duyarlı mikroorganizmaların büyümesi 2 haftaya kadar baskılanabilir.

Sütte önemli bir atılımı yoktur.

Farmakokinetik: Linkomisin'in eliminasyon yarı ömrü genellikle 3 saatten fazladır ve dağılım ve 1L/kg veya daha fazladır. 12 saatte bir verilmelidir.

Kullanılışı: Anaerobik patojenlerin neden olduğu ve duyarlı gram (+) mikroorganizmalara neden olduğu enfeksiyonlara endikedir.

Yan etki ve toksisite: Ciddi bir organ toksisitesi yoktur. Fakat gastrointestinal bozukluklar oluşabilir. Clindamisin kullanımına bağlı olarak pseudomembranöz enterokolitis (ki buna Clostridium difficile neden olur) insanlarda ciddi bir yan etkidir. Linkosamitler atlarda ciddi hatta öldürücü kolit meydana getirebildiği için kontrendikedir. İskelet kasları paralizleri antibiyotiğin yüksek konsantrasyonlarında meydana gelebilir. Metabolizma kapasitesinin kısıtlılığı nedeniyle yeni doğanlarda kullanılmamalıdır.

Etkileşmeler: Nöromuskuler bloke edici ajanlar ve anestezi ilaçları nöromuskuler etkilerin katlamalı şekilde ortaya çıkmasına neden olabilir. Gastrointestinal kanalda kaolin ve pektin varlığı emilimlerini önler. Bakterisidal ve makrolit antibiyotiklerle kombine edilmemelidir.

Linkosamid türevi	Tür	Dozu	Verilme Yolu	Verilme sıklığı
Linkomisin	Inek	10 mg/kg	IM	12 saat
	Kedi	10 mg/kg	IM	12 saat
		25 mg/kg	Oral	12 saat
Klindamisin	Kedi	10 mg/kg	IM veya oral	12 Saat

FLOROKİNOLONLAR

4-kinolon türevleri olarak da bilinirler yapıcı çok eskiden beri bilinen ve idrar yolları enfeksiyonlarının sağaltımında kullanılan nalidiksik aside çok benzerler. Kinolon çekirdeğindeki azot atomlarının sayısı ve yerlerine göre 4 alt gruba ayrılırlar. Sentez yolu ile elde edilirler.

Kinolon türevleri; Ofloksasin, norfloksasin, ciprofloksasin, pefloksasin, enrofloksasin, danofloksasin v.b.

Sinnolin türevleri: Sinoksasin, oksalinik asit,

Naftiridin türevleri: nalidiksik asit, enoksasin,

Piridopirimidin türevleri: Pipedimik asit, pirodimik asit

Florokinolonların ilk temsilcisi veteriner pratikte kullanılan flumequin'dir.

Etki şekilleri: Florokinolonlar bakterideki DNA jiraz (topoizomeraz II) enziminin etkinliğini engelleyerek DNA sentezi ve kalıbının çıkarılmasını önler. Bakteri hücrelerinde DNA çift zinciri ileri derecede burulmuş ve ayrıca kıvrılmış durumdadır. Burulma ile DNA süpersarmal hale geçer, bu; bakteri DNA molekülünün açılmış haldeki 1300 µm olan uzunluğunun 2 µm³ 'lük iç hacmine sığmasını sağlar. Ancak burulmuş durumdaki DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu mekanik olarak mümkün değildir. Replikasyon ve transkripsiyon olaylarının başlaması ve devamı için DNA çift zincirinin süper sarmalının yerel olarak açılması ve iki zincirin birbirinden ayrılması gerekir ancak ayrılan zincirler ayrılma noktasının önünde aşırı şekilde süper sarmal hale geçerler (supercoiling). Bu olay mekanik engeli daha da arttırabilir. Supercoiling olayını önlemek ve bakterinin replikasyonuna ve transkripsiyonuna izin vermek için DNA jiraz enzimi iki zinciri de kırar ve onlara negatif sarmallaşma sağlar ve kırılan yeri tekrar onarır. DNA jiraz enziminin florokinolonlar tarafından inhibe edilmesi sonucu bakterinin replikasyonu ve transkripsiyonu önlenir ve bakteri bölünemez anormal şekilde uzar ve ölürler.

Etki spektrumları: Bakterisid etkilidirler ve spektrumları geniş ilaçlardır. E.coli, salmonella, enterobakter, serratia, proteus, klebsiella, shigella, yersinia, acinobacter, citrobacter ve hemofilus gibi (gram (-) basiller; metisilin ve gentamisine dirençli olanlar dahil stafilokoklar, penisiline dirençli olanlar dahil Neisseria, corynobacterium, vibrio, streptokoklar, mycoplasmalar ve klamidya türleri florokinolonlara duyarlı bakterilerdir. P.auroginosa, riketsia ve plasmodiumlara bazı türevler etkilidir. Hücrelere kolay girdiklerinden brucella ve mycobacteriumlara iyi etkinlik gösterirler. Sidal etki kloramfenikol tarafından önenebilir, ancak laktam ilaçlar ve sulfonamidlerle sinerjik olabilirler.

Farmakokinetik özellikleri: Oral ve parenteral yolla verilebilirler. Oral verilmelerini takiben iyi bir şekilde emilirler. Oral biyoyararlanımları % 30 ile % 100 arasındadır. Yapılarında alüminyum, magnezyum gibi mineralleri içeren antasitlerle birlikte verildiklerinde biyoyararlanımları belirgin derecede azalır. Bunun nedeni belirtilen maddelerle şelat yapmalarıdır. Bu maddeler verilecekse ilaç veriliminden 2 saat önce veya 2 saat sonra verilmelidirler.

Beyin-omurilik sıvısı dahil tüm organ ve dokulara etkili yoğunluklarda bulunabilirler. Karaciğerde biyotransformasyona uğratılırlar ve bunun sonucu açığa çıkan metabolitlerin bir kısmı aktiftirler. Sadece veteriner pratikte kullanılan enrofloksasin biyotransformasyon sonucu başka bir türev olan siprofloksasin'e dönüşür.

Bu ilaçların başlıca atılım yolu safra ve idrardır. Böbreklerden % 50 dolayında değişmemiş halde tubuler sekresyonla atılırlar.

Kullanımları: Duyarlı bakterilerden ileri gelen solunum, sindirim, idrar yolları, üreme kanalı, karın ve pelvis içi, kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarında geniş bir kullanım alanı bulurlar. Ülkemizde sadece veteriner sahada kullanılan türevler Enrofloksasin, danofloksasin, norfloksasin'dir. Bunlar oral ve parenteral olarak kullanılabilirler. Kanatlı içme sularına 50 ppm (50 mg/l) katılarak veya kg canlı ağırlığa 8-10 mg verilebilirler.

Toksisiteleri: Oral verilme sonrası irkilti, bulantı, kusmaya neden olabilirler. Kıkırdak dokunun gelişmesini ve eklemeleri bozabilme riski nedeniyle genç hayvanlarda ve yavrularda kullanılmamalıdır. Karaciğer ve böbrek fonksiyonu bozukluğu hallerinde dikkatle kullanılması önerilmektedir.

SULFONAMİD VE SULFONAMİD KOMBİNASYONLARI

İlk sistemik etkili antibakteriyel ajanlardır. Mikroorganizmalardan elde edilen ve bakterileri öldüren veya üremelerini durduran antibiyotiklerin çeşitli özelliklerine ve üstünlüklerine rağmen sentetik olarak elde edilen sulfonamidler çoğu bakteriyel hastalığın tedavisinde oldukça etkili olmaları ve ucuz olmaları nedeniyle çok kullanılan antibakteriyel ajanlar arasında yer almaktadır. Trimetoprimle sulfonamidlerin kombinasyonlarının sinerjik etkisi sulfonamid tedavisine yeni bir açılım eklemiş durumdadır.

Sınıflandırma:

Klinikte kullanılan birçok sulfonamid ve türevleri vücuttaki etkileri ve endikasyon alanlarına dayanılarak birkaç şekilde sınıflandırılmaktadır.

Standart sulfonamidler; Çoğu türde bu grubun üyeleri, duyarlı bakterilerin neden olduğu sistemik enfeksiyonların kontrolü amacıyla kullanılan türeve bağlı olarak günde 1-4 kez verilirler. İlacın yavaş elimine edildiği bazı durumlarda ilaç verilimini takip eden 2. veya 3.günde etkili kan düzeylerini sürdürmeye yeterli olabilir.

Bu grubu üyeleri, sulfotiazol, sulfomethazin, sulfomerazin, sulfodiazin, sulfopiridin, sulfobromometazin, sulfoetoksipridazin, sulfometoksipiridazin, sulfodimetoksin, sulfokloropridazin'dir. Sulfometoksipridazin ve sulfodoksin insanlarda uzun etkili türevlerdir ve 3 veya 4 günde bir verilmeleri yeterlidir.

İdrar yolu enfeksiyonlarında kullanılan çözünebilir sulfonamidler: Suda çok çözünen sulfonamidler, çoğunlukla aktif şekilde (24 saatte, % 90'ı) idrarla çabuk bir şekilde atılır. Bu, üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi için bu sulfonamidlerin özellikle seçildiğini açıklar. Bu türevler sulfosulfizokzasol ve sulfosomidin'dir.

Enterik enfeksiyonların cında kullanılan az-çözünür sulfonamidler:

Sülfoguanidin gibi bazı stafilokok türevlerinin çözünürlüğün zayıf olması nedeniyle gastrointestinal kanaldan emilimleri oldukça azdır (% 5). Fitalilsulfotiazol ve süksinilsulfotiazol gastrointestinal kanalın alt kısımlarında bakteriyel hidrolize uğrayarak aktif sulfonamid salınımına yol açar. Sulfosalazin (Salisilazosulfopiridin)'de kalın barsakta hidrolize olur ve sonuçta bin antiinflamatuvar madde olan salisilik asit ve sulfopiridin salınımına yol açar. Bu ilaç köpekte ülseratif kolit'in kontrolü amacıyla kullanılır.

Güçlendirilmiş sulfonamidler: Bazı diaminopirimidinler (trimetoprim ve primetamin) bakteri ve protozoonların dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder ve sulfonamidlerle birlikte kullanıldığında mikrobiyal tetrahidrofolat sentezinde ardışık blok oluşumuna neden olur ve bakteri üzerine öldürücü bir etki oluşumunu sağlar. Sulfonamidler toksoplazma ve leishmanya enfeksiyonları gibi protozoal hastalıkların sağaltımı için primetaminle kombine şekilde kullanılırlar.

Lokal olarak kullanılan sulfonamidler: Birçok türev bu amaçla kullanılır. Bunlardan sulfosetamid çok aktif bir değildir ancak oftalmik enfeksiyonların lokal sağaltımı için halen çok kullanılmaktadır. Mafenid ve gümüş-sulfodiazin yanık yaralarındaki birçok gram (-) ve (+)

bakterinin yaraya girişini önlemek için kullanılır. Aynı amaçla sulfotiazol de yara tozlarının bileşimine girer.

GENEL ÖZELLİKLERİ

Sulfonamidler sulfanilamid türevleridir. Sulfonamidlerin tümü çeşitli fonksiyonel grupların amido grubuna veya amido grubu üzerinde çeşitli eklemelerin (değişikliklerin) yapılması nedeniyle aynı çekirdek yapısına sahiptirler. Bu değişiklikler çeşitli antibakteriyel, farmakolojik, kimyasal ve fiziksel özelliği olan ilaçların (türevlerin) oluşmasını sağlarlar. Sulfonamidler amfoterik olmaları nedeniyle genelde zayıf organik asit gibi davranırlar ve alkali pH'da asidik pH'ya oranla daha stabildirler. Sulfonamidlerin pKa değerleri 4.8-8.6 arasındadır. Suda çözünebilir Na ve diNa tuzları parenteral kullanılırlar. Yüksek alkali solusyonları stabil değildir ve poliyonik elektrolitlerin eklenmesiyle hızlı bir şekilde presipite olurlar. Sulfonamid türevlerini içeren bir karışımda karışıma giren her türev kendi çözünürlük özelliğini gösterir ve böylece kombine sulfonamidler tek bir türevi içeren preparasyonlardan daha çok suda çözünme özelliği gösterir. Bu klinikte kullanılan üçlü sulfonamid karışımlarının yapılış nedenini açıklar. N-4 asetile edilmiş sulfonamidler (sulfoprimidin grubu hariç, sulfomezatin, sulfomerazin, sulfodiazin ve asetile edilmemiş sulfonamidlere göre suda daha az çözünürler. Bu olay sulfonamid kristalürisinin oluşum mekanizmasını açıklayan bir olaydır. Zor çözünün sulfonamidler (fitalilsulfotiazol ve süksinilsulfotiazol) uzun süre barsak boşluğunda kalır ve barsakta aktif sulfonamidler olarak bilinirler.

ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİ

Etki şekilleri: Sulfonamidler PABA (paraaminobenzoik asit)'nın yapısal analogudurlar ve PABA'nın dihidrofolik asit (folik asit) sentezine girişi sırasında enzimatik aşamayı (dihidropteroat sentetaz) yarışmalı olarak inhibe ederler. Dihidrofolat sentezinin azalması nedeniyle dihidrofolattan şekillenen tetrahidrofolat (folinik asit) düzeyi azalır. Tetrahidrofolat hücrede tek karbon metabolizmasından sorumlu koenzimin gerekli bir bileşenidir. PABA'ya antimetabolit olarak etki etmesi , sulfonamidlerin fmet-RNA, glisin, metioninin biyosentezi için gerekli enzimleri (kompleks yaparak) bloke edilmesine neden olur. Bu sonuçta protein sentezinin baskılanmasına yol açar ve metabolik prosesler yetersiz hale gelir ve bu bakteriler çoğalması ve büyümesinin inhibe edilmesine ve önceden var olan folat'dan faydalanamamasına yol açar. Etki statikdir. Sidal etki ancak idrarda aşırı atılım nedeniyle oluşabilir.

Sulfonamidlerin bu tip bir etki şekline sahip olması, bu ajanları bakterilerin çabuk çoğaldığı ve akut enfeksiyonların erken dönemlerinde çok etkili hale getirir. Üremeleri durgunlaşmış bakteriler üzerine bu ilaçlar etkili değildir. Sulfonamid tedavisinin etkileri ortaya çıktıktan sonra tipik bir latent peryot vardır. Bu gecikme peryodu (latent peryot), önceden var olan depo halindeki folik ve folinik asit, purinler, timidin ve amino asitleri kullanan bakteri hücrelerinde ortaya çıkar. Bu depoların tüketilmesi sonucunda bakteriostasis oluşur. Bakteriyel popülasyonun artması, PABA'nın yoğunluğunun arttığı veya sulfonamid düzeyinin etkili yoğunlukların altına düşmesi halinde tekrar başlar. Sulfonamid tedavisinde gerçek başarı için konakçının hücresel ve humoral savunma mekanizmalarının iyi durumda olması gereği vardır ve bu önemlidir. Sulfonamid türevlerinin tümü aynı etki kalıbına sahip olmasına rağmen, türevler arasında farmakokinetik, antibakteriyel aktivite ve genel konsantrasyonlarda antibakteriyel spektrum açısından farklılıkların olması normaldir. Bu farklılıkların nedeni türevlerin fiziko-kimyasal özellikleri ile ilgilidir.

Sulfonamidlerin bakteriostatik etkileri, endojen protein yıkılma ürünleri, doku otoliz ürünleri, albumin, kan, plazma, metionin, purin, timidin, folik asit ve fazla PABA'nın varlığında azalabilmektedir.

SULFONAMİDLERE DİRENÇ GELİŞİMİ

Direnç hem kromozomal hem de R-faktör aracılığıyla oluşabilir ve dihidropteroat sentetaz enzimine affinitenin azalmasını ve bu enzimin değişimine bağlı olarak gelişebilir. Diğer bir direnç mekanizması aşırı PABA üretimidir ve bu enzimin inhibisyonu sonucu zora sokulan metabolik bloğu yenebilir.

Sulfonamid türevleri arasında genellikle çapraz dirençlilik söz konusudur. Direnç kademeli olarak ortaya çıkar fakat çoğu bakteride direnç olguları bugün için yaygındır. Sulfonamidlerin sürekli kullanımı insidensi daha da arttırabilecek bir durumdur. Ancak sulfonamid türevlerinin hiçbiri sağaltımda kullanılmadığında direncin ortaya çıkışını azaltmak mümkündür.

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Dağılım :

Tüm vücut dokularına dağılılırlar. Dağılım özellikle çok kanlanan dokularda sulfonamidlerin iyonizasyonuna ve bu ajanların dağılımına engel olan özel bariyerlerin varlığına ayrıca verilen ilacın plazma proteinlerine bağlanan fraksiyonlarına bağlı olarak değişebilir. Ancak bağlı olmayan bir ilaç kolayca dağılılır. Plazma proteinlerine az ya da çok bağlanırlar ve plöyral, synovial, peritoneal ve oküler sıvılarda kan düzeyinin ~ % 50-90'ı oranında bulunurlar. Böbrekteki konsantrasyonu plazma düzeyini aşar ve deri, karaciğer ve akciğerdeki düzeyleri plazma düzeyinin biraz altındadır. Kas ve kemiklerdeki yoğunlukları plazmanın yaklaşık yarısı kadardır. Serebrospinal sıvıya da kullanılan türeve de bağlı olarak % 20-80 arasında geçerler. Adipöz dokuda düşük düzeylerde bulunurlar. Parenteral verilimi takiben sulfomezatin kandakine yakın yoğunluklarda kolon ve jejunumda bulunur. Süte de pasif olarak geçebilir ve bu düzeyler enfeksiyonu kontrol etmek için yeterli değildir.

Biyotransformasyonları:

Yoğun bir şekilde metabolize edilirler, başlıca oksidasyon, asetilasyon, sülfat, glukuronid ve glikozla konjugasyon şeklinde gerçekleşir. Bu yollarda türe göre farklılıklar vardır. Asetile, konjuge ve hidroksile formlarının antibakteriyel aktiviteleri zayıftır. Asetilasyon (köpekte azdır), sulfaprimidin grubu hariç çoğu türevin çözünebilirliğini artırır. Hidroksile ve konjuge formların idrarda presipitasyonu azdır.

Atılım :

Çoğu başlıca idrarla atılır. Safra, dışkı, ter ve sütle atılım azdır ve önemi fazla değildir. Atılım glomeruler filtrasyon, aktif tubuler salgılanma ve tubuler geri emilimle gerçekleşir. Geri emilen kısım, sulfonamidlerin metabolitleri ve kullanılan ilacın suda ve yağda çözünme özelliği tarafından etkilenir. Sulfonamid kullanılan hayvanın idrar pH'sı , renal klerensi, ilacın ve metabolitinin suda çözünürlüğü ve ilacın konsantrasyonu , çözünürlüğün artıp artmamasını ve kristal oluşumunun oluşup oluşmayacağını saptayacak özelliklerdir. Böbrekte kristal oluşumu; sağaltımda üçlü kombinasyonlarının kullanılması, renal yetmezliğin varlığında dozun azaltılması, sıvı alımının fazlaştırılması ve idrarın alkali yapılması ile önlenir.

Farmakokinetik özelliklere göre yaklaşımlar:

Hayvanlar arasında ilacın farmakokinetik özellikleri açısından kullanılan türeve göre büyük farklılıklar vardır. Sulfodiazin'in plazma yarı ömrü sığırdaki 10.1 saattir. Bu değerlerin tek tek açıklanması pek gerekli değildir. Doz önerileri ve verilme sıklıkları eliminasyon kinetiğindeki bu zorlukları yansıtmaları açısından önemlidir.

Terapötik kullanımları:

Duyarlı bakterilerin neden olduğu akut ve lokal enfeksiyonlardan korunmak ve bunları önlemek amacıyla çok sık kullanılırlar. Sulfonamidlerle tedavi edilen hastalıklar şunlardır; Aktinobasillozis, Coccidiosis, Mastitis, Metritis, Colibasillosis, Poliartritis, solunum yolu enfeksiyonları ve toksoplazmosis.

Sulfonamid tedavisinde prensipler:

Sulfonamidler bir hastalık halinde erken verildiklerinde çok etkili ajanlardır. Doku yıkıntılarının veya eksudasyonun çok fazla olduğu kronik enfeksiyonlarda tedavinin başarı oranı azdır. İlk doz do- etki arasındaki gecikme zamanını kısaltmak amacıyla İv verilmelidir. İlk doz çoğu halde geleneksel dozun yaklaşık 2 katı olmalıdır. Hayvanın önünde daima içime suyu olmalı veya sık sık su verilmeli ve idrar çıkışı gözlenmelidir. İdrarı alkali yapıcı maddelerin sulfonamidlerle birlikte verilmeleri kristalüri oluşumunu önler. Tedavide 7 günü aşmamalı fakat 72 saat içinde beklenen iyileşmenin görülmesi sulfonamid tedavisinin sürdürmek için bir gerekliliktir. Tedaviye direncin ortaya çıkışını ve nüks olaylarını önlemek için iyileşmeden sonraki 48 saatte de tedaviye devam edilmelidir. İmmun cevabın güçlü olması tedavide başarı için gerekli koşullardan biridir.

Yan etki ve toksisite:

Aşırı duyarlılık ve direk toksik etkileri olan bir antibakteriyel grubudur. Ürtiker, anjiyoödem, anafaksi, ilaç ateşi, hemolitik anemi, agranulositöz ve aşırı duyarlılık reaksiyonları sık görülen yan etkilerdir. Hematüri ve hatta böbrek tubuluslarının tıkanması önemli bir yan etkisidir, fakat veteriner hekimlikte pek yaygın değildir. Uzun etkili ve suda çözünürlüğü fazla olan sulfonamidlerin kristalüri yapma olasılığı idrar alkali ise ve su alımı yüksek ise oluşmaz. Akut toksik etkiler ancak hızlı İV verilimi takiben veya aşırı dozda enjeksiyon tarzında verildiğinde gerçekleşebilir. Kas zayıflığı, ataksi, körlük ve şok ortaya çıkabilir. Gastrointestinal bozukluklar, sulfonamidler uzun süre kullanıldığında barsak florasını bozulması ve vitamin B sentezini azalması sonucudur. Ruminal florayı yüksek konsantrasyonlarda bozarlar ve selülozun sindirimini azaltırlar ancak bu durum geçicidir.

GÜÇLENDİRİLMİŞ SULFONAMİDLER

Bir grup diaminoprimidin türevi ilaç (trimetoprim, metoprim, ormetoprim ve primetamin gibi) bakteri ve protozoonlardaki dihidrofolat redüktaz enzimini memeli hücrelerinininkinden daha etkili bir şekilde inhibe ederler. Bu ajanlar tek kullanıldığında çok etkin değillerdir ve direnç çabuk gelişir. Ancak bu bileşikler sulfonamidlerle kombine edildiğinde mikrobiyel enzimleri ardışık olarak bloke ederler ve bakterisidal etkinin ortaya çıkmasına neden olurlar. En çok kullanılan karışım şekilleri şunlardır ;

- Trimetoprim - sulfodiazin (co-trimazin)
- Trimetoprim - sulfometakzasol (co-trimokzasol)
- Trimetoprim - sulfodoksin (co-trimoksin)
- Trimetoprim - sulfomoksol (co-trifamol)

Genel özellikleri: Bazik bir ilaçtır (pKa'sı 7.6'dır). Bu nedenle süt ruminal sıvı ve asidik idrarda birikme eğilimi gösterirler.

Antibakteriyel özellikleri:

Kombinasyona duyarlı bakteride sulfonamid bileşiği dihidrofolik asidin sentezini bloke eder, trimetoprim bileşiği ise tetrahidrofolik (folinik asit) asidin şekillenmesini önlemek için sonraki basamakta yer alan enzim olan dihidrofolat redüktaz enzimini bloke eder. Bunun sonucu olarak DNA sentezi için gerekli olan folinik asit şekillenemez. Bu ardışık blokaj sayesinde bakterisid etki oluşur, fakat ortamda timidin'in varlığında blok tam gerçekleşemez ve bakteristatik etki meydana gelir.

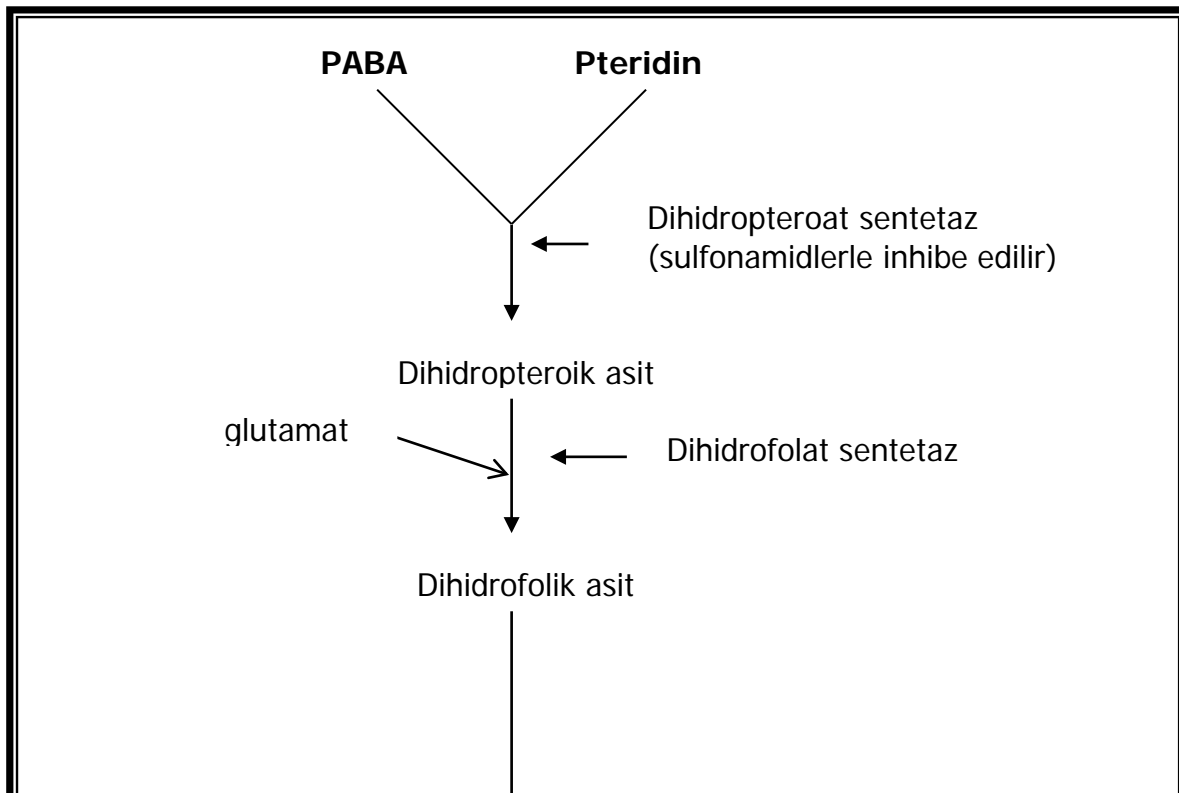
Kombinasyona giren bileşiklerin oranı bakteri tipine bağlı olarak değişebilir, fakat genellikle trimetoprim ve sulfonamid oranı ~ olarak 1:20'dir. Ancak ticari preparatlarda u oran farmakokinetik yaklaşımlar nedeniyle 1:5'dir. Bu etki yerinde üstte belirtilen oranı sağlar.

Trimetoprime direnç çabuk gelişmesine rağmen kombinasyona direnç az görülür. Sulfonamidlerin varlığının direncin ortaya çıkışını azalttığı belirtilmiştir. Direnç 2 türlü gelişir;

- 1- timidin veya eksojen folinik aside bağlı olarak mutasyonla,
- 2- enzim modifikasyonuna bağlı olarak plazmidler aracılığıyla oluşur.

Kombinasyonun antibakteriyel spektrumu:

Actinomices, Bortadella, Clostridium, Corinobakterium, Fusariobakterium, Hemafilus, Klebsiella, Pastorella, Proteus, Salmonella, Shigella, Campylobacter, E.coli, Streptokok ve stafilokoklara yüksek aktivite gösterirler. Brusella, Erissipelotriks, Nocardia, Moraksella türleri orta derecede duyarlıdır ancak pseudomonas ve mycobacteriumlar spektrumlarına dahil değildir.



← Dihydrofolat redüktaz
(trimetoprim ile inhibe edilir)

TETRAHİDROFOLİK ASİT

SULFONAMİDLER VE TRİMETOPRİM'İN ETKİ YERLERİ

Sulfonamid türevi	Tür	Dozu		Verilme yolu	Verilme sıklığı
		Başlangıç	Devam		
Sulfatiazol	At	66 mg/kg	66 mg/kg	Oral	8 saat
	Sığır	66 mg/kg	66 mg/kg	Oral	4 saat
	Koyun	66 mg/kg	66 mg/kg	Oral	4 saat
Sulfomethazin	Sığır	220 mg/kg	110 mg/kg	Oral, IV	24 saat
Sulfodiazin	Tüm türler	50 mg/kg	50 mg/kg	Oral	12saat
Sulfodimetoksin	Tüm türler	55 mg/kg	27.5 mg/kg	Oral	24 saat
Sulfoetoksipridazin	Sığır	55 mg/kg	55 mg/kg	Oral	24 saat
Sulfapiridin	Sığır	132 mg/kg	66 mg/kg	Oral	12 saat
Süksinilsulfotiazol	Tüm türler	160 mg/kg	80 mg/kg	Oral	12 saat
Trimetoprim/ sulfodiazin		15 mg/kg		Oral	12 saat
		15-60 mg/kg		Oral	24 saat
		15-60 mg/kg		IV, IM	24 saat
Trimetoprim/ sulfodoksin		16-24 mg/kg		IV, IM	24 saat

DiĞER ANTİBİYOTİKLER

POLİMİKSİNLER:

Polipeptid antibiyotiklerin bu grubunda polimiksin B, E ve kolistin topik ve oral yolla yaygın bir şekilde kullanılırlar. Colistimethate parenteral verilim amacıyla hazırlanmış bir colistin formudur. Bakterisidal etkilidirler ve bakteri hücre membranındaki fosfolipitlerle güçlü bir şekilde etkileşirler, sonuçta geçirgenliklerini ve fonksiyonlarını güçlü bir şekilde bozarlar. Bu etki memeli hücrelerinde de görülebilir.

Polimiksinler; gram (-) bakteriler gram (+) lerden daha çok aktiftirler. Enterobacter, Bortadella, Pasteurella, Salmonella, Klebsiella ve Shigella'lara dar etki spektrumuna sahiptirler.

Polimiksinler direnç pek yaygın değildir ve yalnızca kromozomal niteliktedir.

Polimiksinler güçlendirilmiş sulfonamidlerle tetrasiklinlerle ve diğer antibiyotiklerle kombine edildiklerinde sinerjik etkileşme gösterirler. Polimiksinler vücut sıvılarında endotoksinlerin

aktivitesini azaltırlar ve endotoksemi hallerinde faydalı antibiyotiklerdir. Etkileri divalan katyonlarla, doymamış yağ asitleri ve kuarternler amonyum bileşikleri tarafından inhibe edilir.

Polimiksinler oral ve topik uygulama sonrası emilmezler. Parenteral verilim sonrası 2 saatte pik plazma konsantrasyonları oluştururlar. Kan düzeyleri; doku yıkımı ve purulent eksudat varlığında hücre membranına bağlanmaları nedeniyle genellikle düşüktür. Renal eliminasyona uğratılırlar ve yarı-ömürleri 3-6 saattir.

Önemli düzeyde nörotoksik ve nefrotoksik antibiyotiklerdir. Yüksek yoğunluklarda nöromuskuler blokaj oluşabilir. Enjeksiyon bölgesinde yoğun ağrı ve aşırı duyarlılık reaksiyonları beklenebilen yan etkilerdir.

Polimiksinlerin parenteral kullanımının **ana amacı** diğer antibiyotiklere dirençli pseudomonas türlerinin veya gram (-) basillere bağlı yaşamı tehlikeye sokan enfeksiyonlardır. Duyarlı enterik enfeksiyonlarda oral yolla kullanılabilirler. Topik uygulamaları daha yaygındır.

İV verilmeleri tehlikelidir.

BASİTRASİN

Dekapeptid yapıda bir antibiyotiktir. Basitrasin A, grubun en aktif üyesidir ve oral, topik ticari preparatlarda bulunan ana bileşik budur. Basitrasin de bakterisidal etkilidir, hücre duvarı şekillenmesini baskılar ve hücre membran fonksiyonları ile etkileşirler. Bakterisidal aktivite için çinko gibi divalan katyonların varlığı gerekmektedir. Antibakteriyel spektrumu penisilin G'ye benzer ve bazı spiroketlerin yanısıra birkaç gram (-, +) bakteri ile sınırlıdır. Gram (-)'ler pek duyarlı değildirler ve bu büyük olasılıkla dış membran boyunca ilacın penetrasyonunun eksikliğine bağlıdır. Direnç gelişimi in vivo az görülür. Spektrumu genişletmek için polimiksin, neomisin ile kombine edilebilir ve bu sık başvuru bir yoldur.

Gastrointestinal kanaldan önemli düzeylerde emilmezler ve nefrotoksik etkileri nedeniyle sistemik sağaltım amacıyla kullanılmazlar. Ancak kanatılarda ve domuzlarda gelişme arttırıcı amaçla yem katkısı olarak ve bazı topik ilaçların ve yara tozlarının bileşimine girerler. Clostridium difficile sitotoksininin neden olduğu antibiyotiğe bağlı pseüdomembranöz kolit de oral basitrasin verilim vankomisin'e bir alternatif olarak göz önünde tutulmalıdır.

VANKOMİSİN

Bakteri hücre duvarında peptidoglikan prokürsörlerine bağlanan kompleks yapıda glikopeptid yapıda bir antibiyotiktir. Hücre duvarı sentezini önler ve çabuk bölünen bakterilerde hızla bir bakterisidal etki oluşturur. Çoğu gram (+) bakteriyeye etkilidir ancak, az bağlanma ve küçük olmaları nedeniyle gram (-) bakterilere etkili değildirler. Direnç çabuk gelişmez. Oral verilim sonrası emilim oranı düşüktür ancak İV verilimle oldukça etkilidir. Atılımı renal yolla gerçekleşir ve yetmezlik halinde böbreklerde birikebilirler. Parenteral vankomisin 'in tek kullanım yolu stafilokok enfeksiyonlarıdır. Oral verilimi ancak antibiyotiklere bağlı enterokolitlerin ' özellikle Clostridium difficile'nin neden olduğu) sağaltımında kullanılan bir yoldur.

Enjeksiyon yerinde ağrı, tromboflebit ve ısı artışı oluşabilir.

TİROTROSİN

Bazı preparatlarda ayrı ayrı kullanılan trosidin ve gramisidin'in bir karışımıdır. Bakterisid etkili, polipeptid yapıda bu antibiyotiğin etkisi gram + bakterilerdir. Parenteral verilim toksik etkilidir ve ya tek başına ya da diğer antibiyotiklerle kombine bir şekilde deri enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla lokal olarak kullanılan bir antibiyotiktir.

SODYUM FUSİDAT (FUSİDİK ASİT)

Fusidik asit ve bu asidin tuzları özellikle *Stap.aureus* olmak üzere gram (+) bakterilere karşı etkilidir. Bakteri protein sentezini inhibe ederler ve doza göre bakterisid ya da bakteriostatik etkilidir. Steroid yapılı tek antibiyotiktir. Gastrointestinal kanaldan iyi emilir ve vücuda iyi ve yaygın bir şekilde dağılırlar, fakat serebrospinal sıvıya diffuze olamazlar. Kanda dolaşan sodyum fusidat'ın yaklaşık % 95'i plazma proteinlerine bağlı şekilde bulunur. Biyotransformasyonu sonucu inaktivasyonu uğratılırlar ve ana atılım yolu safra'dır. Stafilokokkal enfeksiyonlarda, topik oral ya da İV olarak verilebilirler. BU enfeksiyonlar başlıca kullanıldıkları alanlardır. İV enjeksiyonlar dikkatli olarak büyük venalara yapılmalıdır.

NOVOBİOSİN SODYUM

Dar spektrumlu bir antibiyotiktir ve bakteriostatik etkilidir ve bu doza bağlıdır. Gram (+)'lere çok aktiftir ancak birkaç gram (-) bakteriye de etkir. Tetrasiklinlerle sinerjik etkilidir. Çoğu bakteri türlerinin bu antibiyotiğe direnç geliştirebilme yetenekleri vardır. Yan etkileri fazla olan bir antibiyotiktir.

Mastit tedavisinde diğer antibiyotiklerle birlikte kullanımı ana endikasyon alanlarıdır.

TİAMULİN FUMARAT

Gram (+) ve mycoplasma'lara karşı aktiftir. Domuz dizanterisinin sağaltımında da klinikman etkili bulunmuştur. Oral verildiğinde iyi emilir. 8.8 mg/kg vücut ağırlığına günlük olarak 2-5 gün süreyle yem ve su ile verilerek kanatlılarda kullanılmaktadır. Kanatlılarda monensin ile birlikte kullanıldığında monensin'in metabolizması ile etkileşim gösterir ve toksik etkili olabilirler.

RİFAMİSİNLER

Doğal rifamisinlerin bir kaç yarı-sentetik türevi (rifamisin, rifampin, rifamid gibi) geniş spektrumlu antibiyotikler olarak tanımlanırlar. Bu grup antibiyotikler DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek mikroorganizmalarda nükleik asit sentezi ile etkileşirler. Gram (+) bakterilere, bazı mycobacterim'lara, genel konsantrasyonlarda; gram (-) bir kaç bakteri suşuna, yüksek konsantrasyonlarda bazı anaeroblara, chylamydialara ve birkaç büyük virus'a karşı etkilidirler. Rifamisinlere direnç gelişimi, bu bileşiklerin eritromisinlerle ve penisilinlerle kombine şekilde sık kullanıldıklarından dolayı tek aşamalı ve hızlı bir şekilde olur. Rifamisinlerin ana endikasyon alanları insanlarda tuberküloz'un sağaltımıdır. Rifampin, *Corynobacterium equi*'ye bağlı bronkopnomonilerin kontrolü amacıyla taylarda kullanım alanı bulan bir türevidir.

Doku ve hücrelere türeve göre farklı düzeyde penetre olduklarından hücre içi mikroorganizmalara karşı özel bir etkileri vardır. Rifamisinler gastrointestinal kanaldan çabuk ancak düzensiz bir şekilde emilirler (~ %40) ve 2-4 saatte pik plazma düzeyleri oluştururlar. Yemlerle verildiğinde emilimleri gecikebilir ya da azalabilir. Rifampin İV veya İM yolla da verilebilir.

Rifampinin % 75-80'i plazma proteinlerine bağlanır. Yağda iyi çözünmeleri nedeniyle vücut sıvı ve dokularında geniş bir dağılım gösterirler. Ana atılım yolu safra'dır ve ikincil olarak idrarla atılır. Ana ilaç ve onun ana metaboliti olan deasetil-rifampin enterohepatik sıklıca uğrar ve bu genellikle oluşan bir olaydır.

Hepatik ve mikrozomal enzim indüksiyonuna bağlı olarak tedavinin ilk 2 haftasında plazma yarı-ömrü yaklaşık % 40 azalır ve zamanla daha da kısılır. Karaciğer fonksiyonlarının bozukluklarında bu durum daha da şiddetli ortaya çıkar.

Rifampin genelde iyi tolere edilir. Bir kaç yan etkisi mevcuttur. Bunlar gastrointestinal bozukluklar ve karaciğer bozukluklarıdır (Sarılık) ve insanlarda belirtilmiştir. Renal yetmezlik hallerinde doz ve uygulama aralıkları ayarlanmalıdır. Rifampin ve metabolitlerinin kırmızı-portakal rengi dolayısıyla idrar, dışkı, tükürük salgısı, ter, balgam ve göz yaşı bu rengi alır. Atlarda rifampin'in dozu 10-25 mg/kg/gün vücut ağırlığına oral ya da parenteral verilir.

NİTROFURAN TÜREVLERİ

Furan türevleri antibakteriyel aktiviteye sahip sentetik bileşiklerdir. Antibakteriyel aktivitelerini sürdürebilmeleri için 5-nitro grubunun korunması gereklidir. Furan türevleri 0.1-30 µg/ml konsantrasyonlarda gram (-) ve gram (+) bakterilerin çoğuna in vitro olarak karşı geniş bir aktiviteye sahiptirler; ancak proteus türlerine aktif değildirler ve nadir de olsa Pseudomonas auroginosa'ya etki gösterirler.

Nitrofuranlara in vivo olarak bakteriyel direncin gelişiminin yavaş ve sınırlı olması en önemli avantajlarıdır. Başlıca gram (-) bakterilere karşı etkili oldukları için bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar fakat bazı gram (+) bakterilere de etkilidirler.

Kan, irin ve sütün varlığı antibakteriyel aktiviteyi azaltır. Konsantrasyona göre bakterisidal veya bakteriyostatik etkilidirler. Nitrofuranlara direnç gelişecektir fakat görülme sıklığı diğer antibakteriyel ajanlarınkı gibi değildir. Furan türevlerinin mikrobiyal oksidatif işlemleri önlediğinin bilinmesine rağmen etki şekli tam açıklanamamıştır.

Nispeten toksik olmaları ve bazı kimyasal özellikleri sistemik antienfektif olarak kullanımlarını sınırlar. Kusma, diare, mide-barsak kanamaları, eozinofili, görsel bozukluklar, periferik neuritis ve diğer istenmeyen etkiler parenteral verim sonrası görülen toksik etkileridir. Toksikite ve çözünürlük özellikleri bakımından furan türevleri arasında farklılıklar vardır.

Furan türevlerinin çiftlik hayvanlarında kullanımlarına ABD'de İlaç ve Gıda İdaresi tarafından yasaklanmıştır. Nitrofurantoin 50-100 mg günlük 4 kez dozda üriner antiseptik olarak insanlarda kullanılır, ancak çiftlik hayvanlarında kullanımlarına izin verilmez.

NİTROFUZON

Sarı, kokusuz, tatsız, suda az çözünen ve ısıya dayanıklı kristalize bir tozudur. Sistemik kemoterapötik olarak sınırlı bir değeri vardır, bu nedenle lokal kullanılırlar. Yaraların, deri, göz, kulak ve reproduktif kanal hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır.

Sığır mastit tedavisinde diğer antibakteriyel ajanlarla kombinasyonları veya tek başına kullanımlarının sınırlı bir değer taşıdığı bildirilmiştir. Oral olarak nitrofurazon tavukların barsak koksidiyozunun bazı türleri ile sekal koksidial enfeksiyonlardan korunmada yardımcı bir ajan olarak kullanılmaktadır.

NİTROFURANTOİN

Koyu sarı, hafif kokulu ve pratikte suda çözünmeyen bir tozudur. Gram (-) ve (+) bakterilere karşı geniş spektruma sahiptirler. E.coli, Stap.aureus, Str.pyogenes ve Enterobacter pyogenes'e etkilidirler. P.auroginosa, Str.faecalis ve Proteus türleri dirençlidirler ancak karnivorlarda bu bakterileri neden olduğu üriner kanal enfeksiyonlarında etkilidirler. Oral verildiğinde mide-barsak kanalından hızla ve tam olarak emilir ve emilirken intestinal bakteriyel florayı etkilemez. İlacın yaklaşık % 40'ı idrarla elimine edilir ve kalan kısmı da yıkımlanır. İdrarla atılan düzeyler bakterisidal etkilidirler. Küçük hayvanlarda üriner antiseptik olarak kullanılır. Oral, İM ve İV olarak verilebilirler. Ciddi üriner kanal enfeksiyonlarında çoğunlukla etkilidirler ve bu nedenle diğer antibakteriyel ajanlara tercih edilirler. Asidik idrarda birikir, pH yaklaşık 5'e geldiğinde çökelti oluşmaksızın idrarda çok birikir ve bu karnivorlarda maksimum antibakteriyel etki sağlayacak konsantrasyona ulaşır. Köpeklere oral olarak 4.4 mg/kg günde 2 kez, İM olarak 3.3 mg/kg günde 2 kez verilir. At ve buzağılara oral yolla 10 mg/kg dozda verilirler.

FURAZOLİDON

Yemle karıştırılabilen sarı kristalize bir tozdur. Sindirim kanalı patojeni olan Salmonella'lara etkilidirler, ancak S.gallinarum suşlarının in vivo dirençli oldukları gösterilmiştir.

Tavuk ve hindilerde sindirim kanalının çeşitli enfeksiyonlarının kontrolü için oral yolla verilmektedirler. Bakteriyel enterit, dizanteri ve giardiasis sağaltımında kullanılırlar. Emilimleri tam değildir, ilacın iz miktarları idrarda bulunabilir. Kanatlı koksidiyozundan korunmaya yardım amacıyla kullanılır.

Furazolidon (400 ppm), 125 ppm amprolyumla veya 1.5 ppm dinitolmid ile yemde kombine edildiğinde nörolojik bozukluklar meydana gelir. Furazolidon ve dinitolmidin broylerlere birlikte verilmesi denge bozukluğu ve anormal duruş ile karakterize bir yan etki ortaya çıkarır.

Dinitolmid 30-40 g/ 100 kg dozda verilir ve % 0.0125'lik bir konsantrasyonda yemde bulunur.

Furazolidon, 8 saat aralıklarla, 4.4 mg/kg'lık 20 dozu takiben 8.8 mg/kg'lık dozda atlara oral verilimi ile bir yaşlı atlarda ciddi yan etki meydana getirmedir. Ancak 8.8 mg/kg'lık 20 dozu takiben 17.6 mg/kg'lık bir doz iştahsızlık oluşturdu. 10-200 g/900 kg yeme katılarak tavuklarda yem additifi olarak kullanılmaktadır. Tedavinin etkinliği identifiye edilen duyarlı patojene (lere) ve MIC'ü aşacak konsantrasyonda ilacın verilimine bağlıdır.

Furazolidon, % 0.08 w/w hesabı ile 10 gün oral verildiğinde testis ağırlığını azalttı ve horozlarda testislerin kolesterol, askorbik asit, protein içeriğini ve plazma testosteron düzeyini azalttı. 40-80 mg/kg'lık dozlar oral yolla 5 gün verilirse buna benzer veya daha fazla azalmalar meydana gelir.

Fransa'da bir çalışmada buzağı mamalarına furazolidon ve kloramfenikol ilavesinin buzağılarda kromozom bozukluklarına yol açtığı belirtilmiştir.

Salmonellalara karşı çok etkilidirler. 1 ton yeme 400 gram katılarak 4 hafta kanatlılara verilirler. Aynı miktarda hindi histomoniasis'inin kontrolü amacıyla kullanılırlar.

NİFURALDAZONE

Suda az çözünen sarı kristalize bir tozdur. Buzağılarda enterik enfeksiyonların tedavi için bizmut subsalisilat ile birlikte oral verilirler. Mide-barsak kanalından az emilirler, bu şekilde ilaç sistemik etki oluşturabilecek konsantrasyona ulaşamaz ve sindirim kanalı içinde mikroorganizma ile teması sonucu etkisini oluşturur. Yaklaşık 2 mg/100 ml konsantrasyonlarda in vitro olarak birkaç gram (-) ve (+) bakteriye karşı antibakteriyel aktiviteye sahiptirler.

ANTİBİYOTİKLERİN TOKSİKOLOJİSİ

Antibakteriyel ilaçlar sağaltımda kullanılan ilaçlar arasında en faydalı ilaç grubudurlar ve bu nedenle veteriner hekimlikte önemli kullanım alanı bulurlar.

Antibiyotiklerin çoğu aşırı derecede güvenlidirler ve istenmeyen etkileri oldukça azdır. Bu ilaçların kullanımından sağlanan yararlar risklerinden çok daha fazladır.

Antibiyotiklerin akut yan etkileri ilaç metabolizmasının inhibe edilmesi , nöromuskuler blokaj yapıcı etkileri ve kalp-damar sistemi üzerine deprese edici etkileri şeklinde sınıflandırılabilirler.

Neomisin-Streptomisin gibi antibiyotiklerin nöromuskuler felce neden olan kürar benzeri bir şekilde (non-depolarize edici) postsinaptik iskelet kasları reseptörlerinin yarışmalı blokajı ve motor sinir uçlarından asetilkolinin salınımının önlenmesi yönünde belirtilen antibiyotiklerin etkileri çalışıldı.

Presinaptik ve postsinaptik etkiler kolinesteraz inhibitörleriyle antagonize edilebilir. Presinaptik etki Ca iyonlarının (Ca glukonat) verilmesiyle tersine çevrilebilir. Bu motor sinir uçlarında bağlanma bölgesinde antibiyotiğin yerini almasıyla gerçekleşir.

Bazı antibiyotikler nöromuskuler fonksiyonları değiştiren diğer ilaçlarla sinerjik bir etkiye sahiptir. Genel anestezi ilaçları ve d-tubokürarin çeşitli antibiyotiklerin nöromuskuler bloke edici etkilerini arttırabilir.

Kalp-damar sistemini deprese edici etkiler gösterilmiştir. Deneysel çalışmalar bazı antibiyotiklerin bazı türlerde doğrudan bu şekilde etki yaptığını göstermiştir. Streptomisin, kanamisin, tetrasiklin, eritromisin kalp atışında, sistemik arteriyel basınç ve anestezi altındaki köpeklerde kalp kasının kasılma gücünde bir azalma oluşturmuştur. Aminoglikozitler periferik damar direncini etkiler ve damar genişlemesine (vazodilatasyona) neden olurlar.

Antibiyotiklerin belirtilen üçüncü etkileri gösterilebilen etkilerdir ve ksenobiyotikleri detoksifiye eden (vücuda alınan gıda harici tüm kimyasal maddeler) karaciğer mikrozomal enzimleri inhibe etme yetenekleridir. Örnek olarak kloramfenikolün dikumarol (antikoagulan bir ilaç) ve fenitoin (antikonvülzan bir ilaç) gibi ilaçların toksisitesini arttırdığı belirtilmelidir. Kedilerde kloramfenikol ve barbitüratlar arasındaki ilişki değerlendirilmelidir. Barbitüratların depresif etkileri kloramfenikol tarafından 3 kat daha uzatılır. Klortetrasiklinin tekrarlanan verilmeleri karaciğer ilaç metabolizmasını inhibe eder; griseofulvin buna ters bir etkiye sahiptir.

Antibiyotiklerin akut yan etkilerinin çoğunun hayvanlarda deneysel ve insanlardaki klinik bulgulara dayalı olduğunu belirtmek gerekir. Veteriner hekimlikte benzer klinik raporlar çok yaygın değildir. Enfeksiyon hastalıklarının varlığı ve böbrek ve kap-damar sistemindeki bozukluklar gibi patolojik durumlar yan etkileri görülme sıklığını etkileyebilir.

Etkileşme ile ilgili yan etkiler antibiyotiklerin diğer ilaçlarla birlikte alan deney hayvanlarında gözlenmiştir. Deneysel çalışmaların çoğunda klinik olarak sağlıklı hayvanlarda yan etkilerin göstermek için kullanılan antibiyotik dozu, tedavide rutin kullanılan dozlardan daha fazladır.

Cerrahi anestezi sırasında hastalar anestezi ilacının aşırı dozundan kaynaklanabilecek olası etkiler açısından gözlenmelidir.

ANTİFUNGAL ETKİLİ ANTİBİYOTİKLER

A) POLİYENİK ANTİBİYOTİKLER: Streptomyces türlerinden elde edilirler. Kimyasal yapıları poliyenik maddeler olup, moleküllerinde 4 veya daha fazla doymamış (çift) bağ içerirler. Yüksek molekül ağırlığına sahiptirler ve genellikle suda çözünmezler.

Bu grup ilaçlar büyük makrosiklik bir lakton halkasına sahiptirler. Suda ve organik solvetlerde az çözünürler. Sulu, asidik ve alkali ortamlarda stabil değildirler fakat kuru halde ısı ve ışık yokluğunda belli sürelerde stabildirler.

Etki şekilleri:

Mantar hücrelerinin fosfolipit-sterol membranında sterol komponentlere bağlanırlar. Amfoterisin B yüksek affinitesi nedeniyle mantar membranlarındaki ana sterol olan ergosterollere, konakçı hücredeki kolesterole oranla daha fazla bağlanırlar. Bu şekilde mantar hücresi içinde asiditenin artmasına neden olarak, hücreye hidrojen iyonunun alınmasına ve potasyum iyonunun hücreden çıkışına neden olur. Genelde fungostatik etki oluşur, ancak ilaç konsantrasyonunun arttırılması ve ortam pH'sının 6.0-7.3 arasında olması halinde fungusidal etki oluşur. Amfoterisin B'nin mantar hücresine olan bu direk etkisine ek olarak hem humoral hem de hücresel yolla immunopotansiyalize edici etkisi de konakçının savunma yeteneğini arttırır.

Poliyenik antifungal ajanlara direnç çok uzun süre kullanımlarda bile nispeten az ve yavaş oranda gelişir.

Antifungal spektrumları:

Mayalardan flamentöz mantarlara ve saprofitiklerden patojenik mantarlara varan geniş bir spektruma sahiptirler. Mantar suşları ve çeşitli türler arasında duyarlılık açısından farklılıklar vardır.

Çoğu alg'ler ve bazı protozoonlar (leishmanya, tripanasoma, tichomonas, entomoeba) poliyeeniklere duyarlıdırlar. Bakteri, virus, aktinomiset ve hayvansal hücrelere karşı aktif değildir.

Amfoterisin B, **mayalara** (candida, rhodotrula, Cryptococcus neoformans, **diamorfik mantarlara** (Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis), **dermotofitler** (trichopyton, microsporium ve epidermmopyton türleri) ve **küflere** etkirler.

NİSTATİN

Streptomyces noursei'den elde edilir. Sarımsı kokusuz, higroskopik suda veya organik solventlerde çok az çözünen bir tozdur. Işık ve ısıya duyarlıdır.

Özellikle Candida albican'ın neden olduğu mikoz (mantarların yaptığı hastalıklarda) da etkindir.

Nistatin sindirim kanalından emilmez. Parenteral yolla, böbreklerde irkiltici etki yaptığından toksik niteliktedir.

Pomad ve jinekolojik komprimeleri hazırlanmıştır. Ayrıca draje ve suspansiyonları kullanılmaktadır.

Ana kullanım yerleri ağız ve barsak candidoslarıdır fakat, diğer mantar ve mayalara karşı da etkilidir.

AMFOTERİSİN B

Streptomyceslerden elde edilir. Geniş spektrumlu antifungal bir antibiyotiktir. Ancak sindirim bozuklukları, böbrekler, kalp dolaşım ve sinirler üzerinde toksik etkileri vardır. Yalnız, IV perfüzyonla hastanelerde kullanılabilir. Çok şiddetli mantar enjeksiyonlarında uygulanır.

Yan etkiler kullanılan tüm hayvanlarda az veya çok görülebilir. Çeşitli ilaçlarla premedikasyon yapılarak bu etkiler azaltılabilir.

TRİKOMİSİN

Streptomyces hachijoensis'den (Japonya, 1952) elde edilmiştir.

Trichomanas vaginalis ve candida albican'a karşı etkindir. Per os yolla, draje komprimeleri; yerel olarak da jinekolojik şekilleri kullanılmaktadır.

VARIOTİN

Paecolomyces varioti'den elde edilen bir antibiyotiktir. Kokulu, yağimsı, dayanıksız, çabucak hidrat kristallerine dönüşerek etkisini kaybeden bir bileşiktir.

Trichophyton ve microsporium'lara etkindir. Pomatları kellik sağaltımı için kullanılır.

B) GRİSEOFULVİN'LER

Penicillium griseofulvum'dan elde edilmiştir. Suda çözünmeyen iri kristallerden oluşurlar. Kloroform ve alkolde çözünürler.

Sindirim kanalından emilirler. Mikrokristal şekilleri daha iyi emilme niteliğindedirler. Kanla taşınan antibiyotik deri, kıl ve tırnakların çoğalmakta olan hücrelerinde yoğunlaşarak, antifungal bir etki yapar. Ve deri, kıl ve tırnaklar yenilendikçe mantarimsı bozukluklarda sağılmış olur.

Trikofiton, epidermefiton ve mikrosporiumların deride yaptıkları mantar enfeksiyonlarında en etkin bir antibiyotiktir. Maya mantarları üzerinde etkisizdir.

Griseofulvinler insan ve hayvanlarda mantar enfeksiyonları ve kellik gibi bozuklukların sağaltımı amacı ile kullanılırlar.

Uygulamaları için komprime ve pomatları kullanılmaktadır.

C) İMİDAZOLLER

Antibakteriyel, antifungal, antiprotozoal ve antelmentik aktiviteye sahip olabilen bileşiklerdir. Birkaç imidazol türevi, yüzeysel ve sistemik enfeksiyonlardan sorumlu olan mantar ve mayalara karşı geniş spektrumları nedeniyle antifungal amaçla yaygın bir şekilde kullanılırlar. Bu grubun klinikte çok kullanılan türevleri; **clotrimazol, mikonazol, ekonazol ve ketokonazol**'dür. Bir antelmentik olan thiabendazol de antifungal özelliğe sahip bir imidazol türevidir.

Kısaca tedavi amacıyla kullanım alanları şu şekildedir;

Dermatomykoslarda; oral olarak ketokonazol, topik olarak mikonazol, clotrimazol ve ekonazol,

Mukokutanöz candidiasislerde oral olarak ketokonazol,

Nazal aspergilloz ve penisillinosis olgularında: oral thiabendazol

Sistemik blastomikoz, coccidioidomikoz, histoplasmoz, cryptococcosis ve aspergillozis olgularında oral olarak ketokonazol verilerek sağaltım yapılabilmektedir.

D) İODİDLER

Sodyum ve potasyum iodid bazı bakteriyel, aktinomiset ve mantar enfeksiyonlarında tedavi amacıyla kullanılırlar. Sığırlarda aktinobasiloz ve aktinomikoz olgularının tedavisi amacıyla 66 mg/kg'a yavaş İV enjeksiyon tarzında haftada bir uygulanırlar. Potasyum iodid asla İV yolla verilmemelidir.

LOKAL KULLANILAN ANTİFUNGAL AJANLAR

Mukoz membranların (ağız içi, nazal ve vajinal), göz, kulak ve deride oluşan yüzeysel mikotik enfeksiyonların kontrolü amacıyla antifungal aktiviteye sahip birçok ajan lokal olarak kullanılır. Dematofit enfeksiyonlarının tedavisinde griseofulvin ile lokal ajanların birlikte kullanımlarının sağaltımda faydalı buldukları görülmüştür.

Deriye uygulamak amacıyla losyon, çözelti, pomat, krem, sprey ve toz gibi farmasötik şekillerde olabilmektedir. İntravajinal kullanım için suposituar, pomat, tablet ve irrigasyon çözeltileri seçilir. Enfeksiyonların tekrar etme olasılığı nedeniyle yüzeysel enfeksiyonların kontrolü oldukça zordur ve mantar enfeksiyonları inatçı oldukları için tedavide süreklilik kaçınılmaz bir gereksinimdir. Lokal olarak kullanılan bazı topik antifungal ajanlar aşağıda belirtilmiştir.

İyot preparatları	: Tentürdiyot, KI, iyodoforlar
Bakır preparatları	: Bakır sülfat ve naftat, cuprimiksin
Sülfür preparatları	: Monosulfiram, benzol disülfid
Fenol bileşikleri	: Fenol, timol
Yağ asidi ve tuzları	: Propiyonat ve undesilenatlar
Organik asitler	: Benzoik ve salisilik asit
Boyalar	: Gentian viyole, karbol-fuksin
Hidroksikinolinler	: İyodoklorhidroksiquin
Nitrofuraneler	: Nitrofurksin
İmidazoller	: Clotrimazol, mikonazol, ekonazol ve ketokonazol, thiabendazol
Poliyen antibiyotikler	: Amfoterisin B, nistatin, natamisin,
Diğer ajanlar	: Tolnaftat, haloprogin, diklorofen, triasetin, heksetidin, klorfenesin

