

MAKROLİD GRUBU ANTİBİYOTİKLER

Ondört, 15 veya 16 üyeli makrosiklik lakton halka yapısına sahip bu grup antibiyotikler **iki ana grup** altında toplanabilir.

Birinci grupta polyen makrolidler bulunur. Bunlar primer olarak antifungal ajanlardır (**nistatin, amfoterisin**) ve evcil hayvan yetiştiriciliğinde kullanılmamaktadır.

İkinci grupta ise antibakteriyel antibiyotikler (**tylosin, tilmikosin, eritromisin vb**) bulunur ve evcil hayvanlarda kullanımları uygundur.

Makrolid antibiyotiklerin ilk örnekleri olan **eritromisin** ve **karbomisin** 1952'de toprak numunelerindeki Streptomyces suşlarından izole edilmişlerdir.

Sonraki yıllarda benzer özellikteki diğerleri (**spiramisin** ve **oleandomisin**) izole edilmiştir. Grup genelde bakteri hücrelerinde büyük multi-halka kompleksleri ile-poleketid sentetaz-sentezlenmektedir (çeşitli bileşiklerin yapılarını genetik düzeyde şifrelemek için yapılmış bir program)

Makrolid antibiyotiklerin başlıcaları ve özellikleri

- Eritromisin , troleandomisin (triasetiloleandomisin), karbomisin, lökomisin, rozaromisin (deneysel ilaç), jozamisin, spiramisin, tiamulin, tilmikosin ve tylosin
- Bunlara eritromisin grubu antibiyotikler adı da verilir. Çoğu zayıf bazdır. Suda az, organik solventlerde serbestçe çözünür. Sindirim sisteminden daha iyi emildikleri ve daha az toksik etkiye sahip oldukları için klinikte ester formları daha önemlidir. Grubun genel özelliği olarak **bakteriostatiktirler**.

Penisilinlerden daha geniş, kloramfenikol ve tetrasiklinlerden daha dar spektrumludurlar. Bazı amiplere (E.hist) de etkilidirler. Süt ve prostat sıvısında iyi konsantre olurlar. Bunun nedeni bu kısımlardaki pH'nın kandakine göre daha düşük (pH 6.8-7.0) olması ve bazik yapıdaki bu ilaçların iyon tuzağı ile periferde tutulmasıdır. Benzer durum linkozamidler için de geçerlidir.

Sığırlarda eritromisin ve tilmikosin klinik yönden önemlidir.

Stabilite: Asit ve alkali koşullarda dayanıksızdırlar. Ester formu şeklinde hazırlanan formülasyonlarının stabilitesi iyidir

Eritromisin

Streptomyces erythraeus suşundan elde edilmiştir. Makrolid (büyük halka) grubunun prototipidir. **Bakteriostatik** etkilidir.

Ancak, yüksek konsantrasyonlarda bakterisid olabilir.

Eritromisin **hücre içine iyi girer ve bakterilerde dönüşümlü olarak 50 S ribozomal alt ünitesine bağlanır. Böylece peptitlerin translokasyonu ve dolayısıyla protein sentezi inhibe** olur.

Eritromisin sadece bölünme aşamasındaki bakterilere etkilidir.

Bakterilerde ribozom reseptör yerlerinin değişmesi ile bakteri hücrelerine giremez ve böylece bakterilerde direnç gelişir. **Direnç özellikle streptokoklarda kaydedilmiştir.**

Diğer makrolidlere çapraz direnç gelişebilir.

Etki spektrumu: Beta laktamaz salgılayarak **penisiline direnç geliştirmiş A grubu hemolitik streptokoklar başta olmak üzere pnömokoklara, *S. aureus* suşlarını kapsayan pek çok Gram pozitif mikroorganizmalara oldukça etkilidir.** Gram negatif mikroorganizmalardan ***Neisseria* türleri, *B. Pertussis*, *M. Pneumoniae*, *Legionella pneumophilia*, *Hemofilus influenza*, *Chlamydia trochomatis*'e etkir.**

Ancak, *S. aureus* buna da direnç geliştirebilir. Genel anlamda **Mycoplasma** (*Mycoplasma pneumoniae*'ye karşı oldukça etkili), **Chlamydia**, **Rickettsia** ve **Actinomyces**'ler ilaca duyarlıdır. **Campylobacter** için seçilecek **iyi bir ilaç** olarak gözükmetedir.

Ancak, bazı kaynaklarda **Neisseria, Hemofilus, Pasteurella ve Brusella** gibi bazı Gram negatif bakteri ve anaerobların az etkilendiği vurgulanmaktadır.

Serpulina hyodysenteriae'ye de az etkir. Leptospira'ya etkisi sınırlıdır. Koliform organizmalar, Proteus ve *Ps. aeruginosa* ilaca dirençlidir.

Klinikte penisiline duyarlı hastalarda Gram pozitif bakterilere bağlı enfeksiyonlar için alternatifir.

S. aureus, St. agalactiae, St. dysgalactiae ve St. uberis'in neden olduğu mastitis olgularında etkilidir. Özellikle *St. agalactiae ve St. dysgalactiae'*ye çok etkili olabilir.

Bunların **i.m** uygulamaları subklinik veya subakut olgularda endikedir (meme ve sütte çok az değişikliğin olduğu).

Daha ciddi olaylarda sistemik etkili diğer antibiyotik uygulamaları ve destekleyici sağaltım düşünölmelidir.

Farmakokinetik: Kendisi asite dayanıksızdır. Bazının pKa'sı 8.8'dir. Ağızdan asite dayanıklı olan **eritromisin stearat, estolat ve etil süksinat** tuzları şeklinde kullanılır. Besin varlığında preparatın formülasyonu ile ilişkili olarak biyoyararlanımı azalabilir.

Eritromisin glukoheptonat ve laktobionat tuzları i.v uygulama için uygundur. Her ikisi de %1-2'lik konsantrasyonları şeklinde 5-10 dk'lık sürede yavaş enjekte edilmelidir. Eritromisin laktobionatın propilen glikolde çözdürülerek hazırlanan bileşikleri bu amaç için kullanıldığında çok fazla ağrı vermektedir.

Eritromisin kısa bir yarılanma (1-1.5 saat) ömrüne sahiptir. Bunun anlamı ilacın günde 4 kez uygulanmasının gerektiğidir.

Eritromisin dokulara iyi nüfuz eder. Akciğer, karaciğer, böbrek, dalak ve üreme sistemine iyi geçer. Solunum sistemindeki makrofaj ve lökositlerde iyi konsantre olur.

Dokulardaki miktar (periferal kompartman) kandakinden (merkez) oldukça fazladır (5-10 katı). Ancak, **BOS'a yangılı durumda bile iyi geçemez.**

İskelet kaslarını geçişi de zayıftır.

Meme dokusuna geçişi oldukça iyidir. Ancak, ödemin olduğu, süt kanalının tıklandığı ve kan dolaşımının bölgede zayıfladığı durumlarda dağılım muntazam değildir.

Eritromisin plasentayı geçebilir.

Hücre içi yerleşmiş bakterileri etkileyebilir.

Karaciğerde parçalanarak safra ile atılır. Metabolizmasında CYP450 3A4 etkilidir.

Kullanım alanları: Eritromisin Gram pozitif enfeksiyonların olduğu durumlarda, penisilinlere direnç gelişen mikroorganizmalara karşı veya hastadaki alerjik durumlarda alternatif ilaç olarak kullanılır.

Solunum sistemi hastalıkları (sinüzitis, farangitis, özellikle atipikal organizmalar), deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, mikobakteriyel enfeksiyonlar, H. Pylori enfeksiyonlarında kullanılırlar Atların hücre içinde yerleşen etkeni olan Rodococcus equi'sine karşı etkilidir. Eritromisin+rifampin çok daha etkilidir. Salmonidlerde ağızdan 100 mg/kg c.a/gün miktarında 7-10 gün kullanılır.

- **Toksisite:** Genel anlamda ciddi toksik etkiden söz edilmemektedir. Bazen bulantı, kusma, ishal ve abdominal kramplar gibi sindirim sistemi ile ilgili istenmeyen etkiler görülebilir. Böyle durumlarda biraz besinle verilmesi bu etkileri azaltabilir.
- Yüksek dozları işitme kaybı ve QT aralığının uzamasına neden olabilir. Eritromisin bazı ve stearat tuzunun hepatotoksik etkisinden söz edilmektedir. Eosinophilia'ya neden olabilir. Plasentayı geçebilmekle birlikte eritromisin baz yedirilen gebe ratlarla yapılan çalışmalarda teratojenite bulgusuna rastlanmamıştır. Bu nedenle gebelerde ve emzirenlerde uygulanabilecek antibiyotik olarak düşünülmektedir.

- Bakterilerde protein sentezini inhibe eden ilaçlar seçici toksik etkiye sahiptir. Çünkü memeli ribozomlarına belirgin şekilde bağlanmazlar ve genellikle insan hücrelerinde protein sentezini inhibe etmezler. Sığırlarda eritromisine karşılık lokal veya sistemik alerji olabilir.

- **İlaç etkileşimleri:** Eritromisin sitokrom P450 3A4'ün güçlü bir inhibitörüdür ve pek çok ilacın (Benzodiazepinlerden alprazolam, midazolam, triazolam, diazepam; Kalsiyum kanalı antagonistlerinden felodipin, diltiazem, verapamil, nifedipin; 3-Hidroksi-3-methylglutaril-CoA (HMG CoA) redüktaz inhibitörlerinden atorvastatin, simvastatin; immunosupresantlardan siklosporin ve tacrolimus, Psikiyatrik ilaçlardan buspiron, klozapin, pimoziid ve diğerleri; karbamazepin, sisaprid, teofillin, varfarin) konsantrasyonunu yükseltir. Ayrıca 3A4 substratı olmayan feksofenadin ve digoksin ile de etkileşime girer.
- *Eritromisinle benzer etki mekanizmasına sahip olan linkozamidler ve kloramfenikolle kombine halde kullanılmamalıdır.*

Tilosin

- Makrolid grubunun bir üyesidir. Streptomyces fradiae'den üretilmektedir. pKa'sı 7.1'dir. Lipidlerde iyi çözünür.
- İnjektabl formu (baz) %50 propilen glikol'de hazırlanır. Pek çok özelliği eritromisine benzer. **Bakteriostatik** etkilidir.

Etki spektrumu: Eritromisine benzer.
Campylobacter ve Pasteurella türlerini
kapsayan Gram negatif bakteriler ile
Mycoplasma, Serpulina hyodysenteriae
ve Gram pozitif aerobların bir kısmına
etkir.

Mycoplasmalara karşı eritromisine göre
daha etkilidir.

Anaeroblara etkisi iyi değildir.

Farmakokinetik: Sindirim sisteminden iyi emilirler. Ağızdan fosfat tuzları daha az emilir. Domuz, sığır ve kanatlılarda belli olguların sağaltımı için bu tuzları besinle kullanılabilmektedir. Ancak bazı ülkelerde bu formu kullanım için uygun görülmediğinden kanatlılarda suda çözünen tylosin tartrat formu şeklinde kullanılmaktadır.

Baz formu kas içi enjeksiyonla hızlı emilir. Vücut sıvılarına iyi dağılır (beyin omurilik sıvısı hariç). Vücut dokularına serum konsantrasyonunun %50'si oranında dağılır. Serumdakinin %20'si oranında süte geçer. Safra, idrar ve bronş salgılarında serumdakinden daha fazla yoğunlukta bulunur. İdrar ve safra ile değişmeden atılır.

Kullanılma alanları: Fosfat tuzu şeklinde yemle sığırlarda *Fusobacterium necrophorum* türlerinin neden olduğu karaciğer absesine karşı oldukça etkilidir.

Domuzlarda gene aynı tuzu şeklinde ve hayvan besiniyle verildiğinde atrofik rinitisin tedavisi, duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu domuz dizanterisi ile duyarlı *Lawsonia intracellularis* ile birleşmiş domuz enteropatisi (ileitis) olgularının önlenmesi ve tedavisi için kullanılır. Ayrıca, domuzlarda büyüme ilerleticisi olarak da kullanılır.

- Köpek ve kediler ilacın injeksiyonluk preparatlarını iyi tolere eder. Küçük hayvanlarda bazen ağızdan kronik kolitis olgularında kullanılabilir. Fakat etkinliği kuşkuludur. Sığırlarda duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu klinik olgularda kullanılırlar.
- **Broiler ve yumurtacı tavuklarda yemle fosfat tuzu şeklinde Mycoplasma gallisepticum'un neden olduğu kronik solunum yolları hastalıklarını sağaltarak ve yemden yararlanmayı artırarak ağırlık kazancında artışa neden olur.**
- Kanada'da bu amaçla kullanımı uygun görülmemektedir. Türkiye'de de bu amaçla kullanımı yasaklanmıştır.

- **Toksisite:** Atlarda kullanımı güvenli görülmemektedir. Aşırı duyarlılığa sebep olabilir. İnjektasyon yerinde ağrı ve irkiliti yapabilir. Ağızdan anoreksi ve ishale sebep olabilir.
- Ruminantlarda ağızdan, atlarda herhangi bir yoldan uygulandığında ishal gözlenebilmektedir.
- Domuzlarda da ishal, anal çıkıntı belirlenmiştir. Yüksek dozlar toksik etkili olabilir. Yavru domuzlarda yüksek dozlara bağlı şok ve ölüm kaydedilmiştir.
- *Yüksek dozları en iyi köpekler tolere edebilmektedir.*

Tilmikosin

- Genç buzaşılarda Pasteurella spp ve Mycoplasma ile bir aradaki pnömoni olgularında etkilidir. Domuz ve atlarda iv uygulanması sakıncalıdır.

Tiamulin

- Geniş spektrumlu, Gram negatif mikroorganizmalar, Haemophilus, Bordetella, Pasteurella ve Actinobacillus spp ve anaerobik mikroorganizmaların bir kısmına etkilidir.
- Toksisitesi: Yan etki olarak ender şekilde **deri eritemi** görülebilir.
- İlaç etkileşimi: Monensin ve salinomisin alındığında 7 gün içinde bu ilaç verilmez.