

KEMOTERAPÖTİKLER

Süresi: 2 Saat

Zamanı: 6. Hafta

Giriş

52. Antibiyotikler

52.1. Antibiyotiklere Giriş

52.2. Beta-laktamlar

Giriş (Genel)

- Kemoterapi; 19'uncu yüzyılın sonlarında Alman araştırmacı Paul Ehrlich'in ortaya attığı bir terimdir.
 - "Konakçıya zarar vermeksizin veya çok az zarar vererek vücutta bulunan bakteri, iç ve dış parazit, virüs, protozoa gibi zararlıların gelişmesini durduran veya öldüren maddelerle yapılan bir sağaltım şekli" olarak tanımlanır.
- Helmint, dış parazit, protozoa, mantar, bakteri, virüs, böcekler, kanser hücresi gibi vücutta hastalığa yol açabilen çok sayıda etken bulunur; ilaçlar da o ölçüde çok ve çeşitlidir.
- Kemoterapinin amacı konakçıya hiçbir istenmeyen etkisi olmayan veya çok az istenmeyen etkisi (yan etki, zehirli/zararlı etki) olan bir maddeyle hastalık etkeni üzerinde yeterli ölçüde bir etkinin oluşturulmasıdır.
- Kemoterapide kullanılan maddeler **seçici** veya **seçkin etkinin** örnekleridir.
 - Seçkin etki; mikroorganizma (parazit, mantar da dahil) hücreleri ile memeli hücreleri arasında bulunan yapı ve biyokimyasal farklılıkların bir sonucudur.
 - Seçkin etkinin derecesi; ilaç veya ilaç grubuna göre bir ölçüde değişir.
 - Penisilinler en seçici etkili ilaçlardır; bakteriler için güçlü etkili, memeli hücrelerine istenmeyen etkileri yok gibidir.
 - Bakterilerde stoplazmik zar, DNA, mRNA ve protein sentezine etkiyen ilaçların seçkin etkileri azdır; memeli hücrelerini de etkilerler.
 - Protozoa ve bakterilerde folik asitin sentezini bozan sülfonamidler, ribozomlarda protein sentezini engelleyen tetrasiklinlerin de yeterli seçkin etkiye sahip oldukları söylenebilir.
- Çeşitli mikroorganizmaların sentezleyip kültür ortamına salıverdikleri maddelerle diğer hastalık yapıcı etkenlerin gelişmesini engellemeleri veya öldürmelerini ifade eden **antibiyotik** ilk kez 1871'de Pasteur deşinmiştir.
- Kemoterapötiklerin sistemik olarak kullanılması sonucu ilk başarılı sonuçlar bu yüzyılın başında Ehrlich tarafından alınmıştır.
 - Domagk, 1932'de, azo boyası olan prontosilin (sülfonamido-krisoidin) sıçanlardaki deneysel streptokok hastalıklarına karşı etkili olduğunu göstermiştir.
 - Bu; bakteriyel hastalıkların sistemik olarak ilaçlarla sağaltımını başlatmıştır.
 - Araştırmacı bu konuyla ilgili olarak 1935'de özgün bir yayın yapmıştır.
 - 1929'da A.Fleming *Penicillium notatum* isimli mantarın bazı stafilokoklara etkili olduğunu göstermesi, 1939 yılında Florey ve ark tarafından anılan mantarın metaboliti olan penisilinin bulunmasıyla da gerçek anlamda kemoterapi devri başlamıştır.
 - Bu dönemlerde bulunan antibiyotiklerden bazıları ile bulunuş yılları aşağıda verilmiştir.

Antibiyotik	Üretici mantar	Bulunuş yılı
Penisilinler	<i>P.notatum</i>	1929-1940
Tirotrisin	<i>B.brevis</i>	1939
Streptomisin	<i>Strep.griseus</i>	1943
Kloramfenikol	<i>Strep.venezuelae</i>	1947
Klortetrasiklin	<i>Strep.aureofaciens</i>	1948
Neomisin	<i>Strep.fradie</i>	1949
Eritromisin	<i>Strep.erythreus</i>	1952
Spiramisin	<i>Strep.ambofaciens</i>	1954
Novobiosin	<i>Strep.spheroides, Strep.niveus</i>	1955
Nebramisinler	<i>Strep.tenebrareus</i>	1958
Fusidik asit	<i>Fusidium coccineum</i>	1960
Spektinomisin	<i>Strep.spectabilis</i>	1961-1962
Linkomisin	<i>Strep.lincolnensis</i>	1962
Gentamisin	<i>Micromonospora purpurea</i>	1963
Ribostamisin	<i>Strep.ribosidificum</i>	1970

Sınıflandırma

- **Antibiyotikler:** Antibakteriyel ilaçlar olarak da bilinirler; bakteri, Rickettsia, Chlamydia, bazı iç ve dış parazitlere karşı etkilidirler.
- **Antelmintikler:** Yuvarlak ve yassı kurtları (şerit ve kelebekler) etkileyen maddelerdir.
- **Protozoonlara etkiyen ilaçlar:** Koksidi, Babesia, Theileria, Histomonas, Trypanosoma, Anaplasma vb protozoa türlerini etkilerler.
- **Böceklerle etkiyen maddeler:** Bit, pire, uyuz, kene, uçucu sinek vb parazitlere etkilidirler.
- **Mantarlara etkiyen ilaçlar:** Mantarlara etkili ilaçlardır.
- **Antiseptik-dezenfektanlar** (jermelere etkiyen maddeler): Canlı ve cansız yüzey veya yerleri mikroplardan arındırmak için kullanılan maddelerdir.
- **Virüslere etkiyen ilaçlar:** Virüsleri etkileyen maddelerdir.
- **Kanser sağaltımında kullanılan maddeler:** Kanserin sağaltımında bulunan ilaçlar yer alır.

Dikkat/Uyarı

- Bu bölümde incelenen maddelerin hemen tamamı vücut için yabancıdır; vücutta bulunan herhangi bir bakteri, virüs, parazit gibi etkenlere sağaltıcı veya koruyucu etki için dışarıdan verilirler.
- Bazılarının hayvan(lar)da veya kalıntıları vasıtasıyla insanlarda önemli sayılabilecek istenmeyen etkileri (karsinojenik, mutajenik, teratojenik, alerjik, çeşitli dokularda hasar) vardır.
- Önemli bazı istenmeyen etkiler ve bunlara yol açan maddeler aşağıda sıralanmıştır.
 - **Alerjik etki** (özellikle penisilinler, kloramfenikol)
 - **Karsinojenik etki** (özellikle nitrofuranlar, imidazol antibiyotikler gibi)
 - **Teratojenik etki** (özellikle benzimidazol antelmintikler)
 - **Sindirim kanalı bakteri topluluğunun baskılanması** (antibiyotikler)
 - **İlaça duyarlılık** (çok sayıda ilaca bazı hayvan türleri ileri derecede duyarlıdır; özellikle tilmi-kosine atlar, penisilin ve makrolidlere kobay, tavşanlar, piretroidlere balıklar, ionofot antibiyotiklere atlar ve ötücü kuşlar gibi)
 - **Doku ve organ hasarı** (aminoglikozidler böbrek ve iç kulak, polimiksinler sinirler, kinolonlar kırkırdak doku gibi)

52. Antibiyotikler

52.1. Giriş

- Antibiyotik terimi "bakteri, mantar, aktinomisetler gibi mikroorganizmalar tarafından sentezlenen veya sentetik olarak hazırlanan, son derece düşük yoğunluklarda bile, bakterilerin gelişmesini engelleyen veya onları öldüren madde" olarak tanımlanır.
- **Bakteriler;**
 - Şekillerine göre;
 - Koklar: Staphylococcus (Staph.aureus gibi), Streptococcus (Strep.pyogenes, Strep.agalactia gibi, Micrococcus (M.luteus, M.roseus gibi) türleri
 - Çubuklar (basiller): Bacillus, Brucella, Clostridium, Escherichia, Klebsiella, Neisseria, Pseudomonas, Salmonella gibi
 - Rickettsia/Chlamydia: Rickettsia rickettsii, R.typhi, Coxiella burnetti, Bartonella bacilloformis gibi
 - Mycoplasma: Mycoplasma agalactia, M.bovis, M.gallinarum, M.gallicepticum gibi
 - Spiroketler: Spirochaeta stenostrepta, Treponema pallidum, Borrelia anserina, Leptospira icterohaemorrhagiae
 - Oksijene ihtiyaç duyup-duymamalarına göre;
 - Erobik: Neisseria, Brucella, Pseudomonas, Staphylococcus, Streptococcus gibi
 - Fakültatif aneroblar: Edwardsiella tarda, Klebsiella pneumoniae, Pasteurella (Mannheimia) multocida, Proteus vulgaris, Salmonella pullorum, Shigella dysenteriae, Yersinia pestis, Vibrio cholerae gibi
 - Anerobik: Çomaklar: Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens, Fusobacterium necrophorum gibi. Koklar: Veillonella rodenticum gibi
 - Boyanma özelliklerine göre;
 - Gram-pozitif (mikroskop altında mor renkte görülürler): Bacillus, Corynebacterium, Erysipelothrix, Listeria, Mycobacterium, Nocardia, Rodococcus, Staphylococcus, Streptococcus

- Gram-negatif (mikroskop altında pembe renkte görülürler): Brucella, Escherichia, Klebsiella, Mycoplasma, Proteus, Rickettsia, Salmonella, Serratia, Shigella, Vibrio, Yersinia gibi

Antibakteriyel etkinin değerlendirilmesi

- Antibakteriyel etki/etkinlik
- Etki gücü
- Etki spektrumu

Antibakteriyel etkinlik

- Antibiyotikler bakterilere olan etki derecelerine göre ikiye ayrılırlar.
 - Bakterilerin gelişmesini/üremesini yavaşlatan/durduranlar (bakteriyostatikler)
 - Bakterileri öldürenler (bakterisidler)
- İlk etki şekliyle etkiyenler bakterilerin gelişmesini/üremesini yavaşlatır-engellerler.
 - Gelişmesi veya üremesi yavaşlamış bakteriler vücudun savunma sistemleri (hücrel ve humoral) ile yok edilirler.
- İkinci etki biçimiyle etkiyen ilaçlar bakterileri doğrudan öldürürler; özellikle per akut ve akut seyirli hastalıkların sağaltımında bu ilaçlar tercih edilir.
- Bakterileri öldürerek etkiyen ilaçlar, bakterilerin gelişmesini de önlerler.
- Bakterilerin gelişmesini önleyen ilaçlardan çok azının öldürücü etkisi vardır.
- Aynı kullanıldıklarında bakterilerin gelişmesini sınırlandıran trimetoprim ve sülfonamidler birlikte kullanıldıklarında bakterileri öldürürler.
- Bakterilerin gelişmesini/üremesini engelleyenler: Tetrasiklinler, Makrolidler, Linkozamidler, Fenikoller, Sülfonamidler, Kinolonlar
- Bakterileri öldürenler: Aminoglikozidler, Beta-laktamlar, Nitrofuraneler, Polimiksinler, Novobiosin, Sülfonamid-trimetoprim karışımları

Etki spektrumu (Etki genişliği)

- İlaça duyarlı bakteri türlerinden tamamına o maddenin antibakteriyel etki spektrumu adı verilir.
 - Terim, ilacın normal dozlarda verilmesini takiben vücut sıvı ve dokularında ulaşılan yoğunluklardan etkilenen bakteri türleri olarak da tanımlanır.
- İlaçlar etki genişliğine göre 2-3'e ayrılırlar.
 - Dar spektrumlar
 - Geniş spektrumlar
 - Bir de geçiş bölgesinde bulunanlar genişçe-spektrumlar diye sayılabilir.
- Dar spektrumlar: yarı-sentetik türevleri dışında kalan ve başlıca Gram-pozitif bakterileri etkileyen penisilinler ve basitrasin, sadece Gram-negatif bakterilere etkiyen polimiksinler, sadece Gram-pozitif bakterilere etkiyen basitrasin, mikobakterilere etkiyen izoniazid, mantarlara etkiyen nistatin
- Geniş spektrumlar: Gram-pozitif ve -negatif bakteriler, riketsiyalar, virüsler, helmintler, protozoa ve hatta dış parazitlere etkili bileşikler. Ampisilin ve amoksisilin de dahil yarı-sentetik ve sentetik penisilinler, 1inci ve 2nci nesil sefalosporinler, tetrasiklinler, fenikoller, kinolonlar, sülfonamid-trimetoprim karışımları gibi.

Etki gücü

- Antibiyotik veya antibiyotik karışımının etki gücü kendisine duyarlı bakterilerin gelişmesini durdurucu-engelleyici veya öldürücü yoğunluklarına göre 2 şekilde incelenir; iki etki biçimi de bakteri kültür ortamlarında yapılır. Genel olarak bir ilacın bakteri için EKEY; ortalama kan yoğunluğunun 1/2'sinden az daha az, doruk plazma yoğunluğunun 1/4'ü ise bakteri ilaca duyarlı olarak kabul edilir.

En küçük etkin/etkili yoğunluk (EKEY)

- İlacın kendisine duyarlı bakterilerin gelişmesini durdurabildiği en küçük yoğunluktur.
- EKEY ilacın, çeşitli **seyreltme oranlarında** (Öğ 0.01-256 µg/ml gibi), **sıvı** (tüpte) veya **kati** (petri kutusunda) üreme ortamlarında bakterileri üreterek-geliştirerek (tüpte seyreltme ve agar-disk difüzyon metodu) bulunur.
- Tüpte bulanıklık-berraklık esasına göre (bulanıklık bakteriyel üremeyi, berraklık üremenin engellenmesini gösterir) bakterilerin gelişmesini fark edilebilir ölçüde (Öğ %90 veya %99) engelleyen ilaç yoğunluğu EKEY olarak bilinir.
 - EKEY, "görülebilir bir biçimde bakteri üremesini engelleyen tüpteki antibiyotik yoğunluğu" olarak tanımlanır.
 - En çok EKEY₅₀ veya EKEY₉₀ değerlerinden yararlanılır.

- *In vitro* şartlarda hazırlanan EKEY'un *in vivo* şartlara (plazma ilaç yoğunluğu gibi) uyarlanmasında genellikle 1-10 katı (ortalama 2-5 katı) fazlası yoğunluk dikkate alınır.
 - Bu farmakokinetik (FK)/farmakodinamik (FD) oran diye de bilinir.
 - Bu değer aminoglikozidler için 8-12xEKEY, sülfonamidler için 10xEKEY'dur.
- Bazı ilaçların EKEY'larına göre bakterilerin duyarlılıkları Tablo'da verilmiştir.

Tablo. Bazı antibiyotiklerin EKEY'larına ($\mu\text{g/ml}$ plazma) göre bakterilerin duyarlılık durumu.

İlaç	Duyarlı	Orta derecede duyarlı	Dirençli
Amikasin	≤ 16	16	≥ 64
Aminopenisilinler	≤ 1	2-5	> 5
Amoksisilin-klavulanik asit	$\leq 4/2$		$\geq 32/16$
Eritromisin	≤ 0.5	1-4	≥ 8
Gentamisin, tobramisin	≤ 8	8	≥ 16
Kanamisin	≤ 16	16-64	≥ 64
Klindamisin	≤ 0.5	1-4	≥ 8
Kinolonlar	≤ 1	1-4	≥ 4
Linkomisin	≤ 0.5		≥ 4
Neomisin	≤ 10	2-5	≥ 5
Oksasilin, nafsilin	≤ 2	-	≥ 4
Penisilin G	≤ 0.12	0.25-2	≥ 4
Sefazolin, sefamandol, sefalotin, sefuroksim	≤ 8	16-32	≥ 32
Sefotaksim, seftizoksım, seftriakson, moksalaktam	≤ 8	16-32	≥ 64
Sefoperazon, sefotetan	≤ 16	32	≥ 64
Siprofloksasin	≤ 1	1-2	> 2
Sülfonamidler	10-40		≥ 100
Tetrasiklinler	≤ 4		≥ 16
Tikarsilin, mezlosilin, piperasilin	≤ 16	32-64	≥ 128
Trimetoprim-sülfizoksazol	2/38	-	4/76
Vankomisin	≤ 4	8-16	≥ 32

En küçük öldürücü yoğunluk (EKÖY)

- Daha yoğun (1×10^{57} den fazla) bakteri kültürü kullanılır.
- Bakteri süspansiyonu seri şekilde sulandırılmış antibiyotiğe katılır.
- Belli bir ısıda ve süreyle (genellikle 24 saat) tutulduktan sonra, bakterilerin tümünü (yani, EKÖY_{99.9}) veya belli bir kısmını (EKÖY₉₀) öldürebilen en küçük ilaç yoğunluğu belirlenir.
 - Bazı antibiyotiklerle normal olarak öldürülen bazı bakteri suşlarının bu ilaçlarla bazen sadece üremeleri engellenebilmektedir; bu suşlar dirençli diye kabul edilirler.

Etki gücünü belirleme metotları

- Seyretme metodu,
- Kirby-Bauer metoduna göre yapılabilir.
- Bakteri kültürü incelenen mikroorganizmalara ve antibiyotiklere göre seçilir.
 - Gram-pozitif bakteriler için *Staph.aureus* ATCC 25923,
 - Gram-negatif basiller için de *E.coli* ATCC 25922 seçilir.

Değerlendirme: Bu metotlarla bakteriler antibiyotiklere duyarlılıklarına göre duyarlı, orta-derecede duyarlı ve dirençli diye 3 grupta toplanır; bir de son iki grup arasında geçiş bölgesi oluşturan grup vardır.

- **Duyarlı gruptaki** bakteriler ilacın normal dozlarda kullanılması ile kan ve dokularda sağlanan miktarlarından kolayca etkilenirler.
- **Orta-derecede duyarlı** grupta bulunanlar kullanılan ilaca duyarlıdır; ancak, ilaçların yüksek dozlarda verilmeleri gerekir veya bazı şartlarda (idrara, süt, asit veya alkali ortam gibi) duyarlılıkları artabilir.
- **Dirençli** grupta bulunan bakteriler ilacın sağaltımda kullanılan dozlarıyla sağlanan kan-doku yoğunluklarından pek etkilenmezler.

Etkinin zamana- veya yoğunluğa-bağımlılığı (FK/FD ilişkisi)

- Herhangi bir hastalıkta ilaç seçimi ve doz düzenlenmesini düşündüğünde, hekim hedef hayvanda seçilen ilacın farmakokinetiğini ve sağaltımın başarısı için de farmakodinamiğini dikkate alması gerekir.

- Bu; aslında farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) ilişkinin yorumlanması ile sağlanır.
- Antibakteriyel etki bakımından antibiyotiklerden bazılarının etkileri;
 - Zamana-,
 - Bazılarınının de yoğunluğa-bağımlıdır.
 - Etkileri zamana-bağımlı ilaçların başlıca örnekleri
 - β -laktamlar (karbapenemler, monobaktamlar, penisilinler, sefalosporinler), fenikoller, glikopeptidler, makrolidler, tetrasiklinler, trimetoprim-sülfonamidler
 - Etkileri yoğunluğa-bağımlı olanların başlıcaları
 - Aminoglikozidler, kinolonlar, metronidazol

Antibiyotik-sonrası etki (Post-antibiyotik etki)

- Terim; antibiyotiğe geçici şekilde maruz kalımdan sonra, bakteri kültürünün üremesinin gelişmesinin baskılanma süresi olarak tanımlanır.
 - Klinik anlamda bu etkiden plazma ilaç yoğunluğunun EKEY altına inmesinden sonra bakterilerin gelişmesinin-üremesinin engellenme süresi anlaşılır.
- Antibiyotik sonrası etkiye genellikle kinolonlar, aminoglikozidler gibi protein veya nükleik asit sentezini engelleyen ilaçlar yol açar.
- Hücre duvarı sentezini engelleyen maddeler için böyle bir durum genellikle söz konusu değildir veya kısa sürelidir.
- Etki süresi bakteri türü veya suşuna göre değişir.
 - Aminoglikozidler: 4-8 saat
 - Kinolonlar: 2-4 saat (8 saate kadar uzayabilir)
 - Tetrasiklinler ve kloramfenikol: 2-3 saat
 - Beta-laktam antibiyotikler: 1-2 saat

Antibiyotiklerin etki şekilleri

- Antibiyotikler bakterilerde etkilerini başlıca aşağıdaki gibi oluştururlar.
 - Hücre duvarının sentezini engelleyerek
 - Stoplazmik zarın geçirgenliğini değiştirerek
 - Nükleik asit sentezini önleyerek
 - Ara metabolizmayı bozarak
 - Protein sentezini engelleyerek

Hücre duvarı sentezinin engellenmesi

- Bakteri hücrelerinde, stoplazmik zarın dış yüzünü kuşatan sert bir hücre duvarı vardır; kalınlığı 10-25 nm arasında değişir.
- Bakteride hücre duvarının şekillenmesini engelleyen ilaçlar gelişmekte-çoğalmakta olan bakterilere etkilidirler; etkileri genellikle öldürücüdür. Gelişmesini tamamlamış olanlarda, hücre duvarı zaten şekillenmiş olduğundan, pek etkili değildirler.
- Hücre duvarının ana maddesini mürein oluşturur; mürein, yan dallarla birbirinebağlanmış peptidoglikan zincirinden yapılmıştır.
 - Peptidoglikan zinciri münavebe ile yer almış N-asetilglukozamin (N-AGA) ve N-asetilmuramik asit (N-AMA) isimli 2 monosakkariddan yapılmıştır.
 - Transpeptidasyon (*transpeptidazlar* ile) ile düz peptidoglikan zincirleri birbirine bağlanarak mürein tabakası tamamlanır.
 - Peptidoglikan sentezinde bu basamak beta-laktam antibiyotiklerle engellenir. İlaçlar, *transpeptidazları* asile ederler; ilaç-enzim bağlantısı kovalent niteliktedir; sonuçta, peptidoglikan zincirlerinden şekillenecek mürein oluşamaz.
- Bakterilerin erimesi, *mürein hidrolazlar* da dahil, bakteriyel enzimlerin (otolizinler) etkisi sonucudur. Penisilinlere duyarlı bakterilerde bu enzimler bulunur; normalde faal değildirler.
- Basitrasin penisilindeki thiazolidin-laktam halka sistemine çok benzer bir yapıya sahip peptid antibiyotik olduğundan, duyarlı bakterilerde park nükleotidlerinin toplanmasına sebep olur.
- Vankomisin hücre duvarının sentezinde D-alanil-D-alanin kısmını etkiler.
 - Novobiosin bakteri hücrelerinde; UDP-muramik pentapeptid toplanmasına, nükleik asit ve protein sentezi ile hücre zarı geçirgenliğinin bozulmasına yol açar.

Hücre zarı geçirgenliğinin değiştirilmesi

- Bakteri hücre zarı (stoplazmik zar) 2-4 sıralı molekül kalınlığında ve sıkıca paketlenmiş lipoprotein yapılıdır; az sayıda delik vardır ve suya geçirgenliği zayıftır.
- Bazik polipeptid polimiksinlerin yapısında suyu ve yağı seven gruplar bulunur; bu özellikleri ile yüzeyde etkilidirler.

- Hücre zarı lipidleriyle kuvvetli biçimde tepkimeye girer ve zarın bütünlüğünü bozarlar; ilaçla temasa gelir gelmez zarın geçirgenliği değişir.
- Polipeptid yapılı tirotrisin ve tirosidin zarın sentezini engeller; bakterilerin doğrudan öldürürler.
- Nistatin ve amfoterisin B maya ve mantarların zarında, öncelikle ergosterol olmak üzere, sterol gruplarına bağlanıp zarın fiziki yapısını bozarlar; zarda kanal veya delikçiklerin oluşmasına, hücreden küçük molekül ağırlıklı maddelerin kaçmasına yol açarlar.

Nükleik asit sentezinin önlenmesi

- Bakterilerde nükleik asitlerin sentezini engelleyen ilaçların çoğunun memeli hücrelerinde de benzer etkisi vardır; bu maddelerin çoğu ilaç olarak pek kullanılmazlar.
- Mitomisinler, aktinomisinler, daunorubisin, daksorubisin gibi bazıları kanser sağaltımında uygulama bulurlar.
- Kinolonlar *DNA jirazi* engeller; DNA'nın sentezi ve kopyasının çıkarılmasını önlerler.
- Rifamisinler ve aktinomisinler DNA'nın oluşturduğu kalıba göre *RNA polimerazın* yardımıyla gerçekleştirilen mRNA sentezini (yazım) bozarlar. Streoviridin de benzer şekilde etkir.
- Mitomisin vb maddeler DNA çift zincirinde DNA moleküllerinin çapraz bağlarla bağlanmasına sebep olarak birbirlerinden ayrılmasını önlerler; DNA kopyasının çıkarılması engellenir. Nalidik-sik asitin de benzer etkisi vardır.
- Bakteri hücre duvarında müreinin sentezini engelleyen novobiosin *DNA polimerazı* etkileyerek, DNA kalıbının çıkarılmasını da engeller. Grizeofulvinin de benzer etkisi vardır.
- Sitosin arabinosid ve kardiseptin nükleotidlere yapısal olarak benzerler; substrat analogu olarak etkiyerek, kardiseptin bakterilerde kardiseptin difosfata dönüştükten sonra, adenosil trifosfatın yerine geçip, nükleik asit sentezini önler.

Ara metabolizmanın bozulması

- Sülfonamidler, sülfonlar, trimetoprim, para-aminosalisilik asit (PAS), izoniazid gibi maddeler bakterilerde ara metabolizmayı bozarak, son derece önemli bazı maddelerin (folik asit gibi) sentezini engellerler.
- Sülfonamidlere duyarlı mikroorganizmalar (bakteri, protozoa gibi) folik asiti stoplazmada hazırlarlar. Dışarıdan aldıkları para-aminobenzoik asit (PABA), dihidropterin ve glutamik asiti birleştirerek folik asit oluştururlar.
- Sülfonamidler sentez zincirinde *dihidropteroat sentetaz* için PABA ile yarışır; ilaçların etkisiyle dihidrofolik asitin (DHF, H₂PteGlu) oluşması, bundan da *dihidrofolat redüktaz* aracılığıyla tetrahidrofolatın (THF, H₄PteGlu) şekillenmesi azalır.
 - Pürin bazları, timin ve metiyonin sentezinde yardımcı faktör olarak iş gören THF türevleri (metil-THF, formil-THF, metilen-THF, formimino-THF, folinik asit gibi) yapılamaz. Bakterilerde DNA ve RNA sentezi bozulur.
- Sülfonamidler ve trimetoprim gibi 2,4-diaminoprimidin (DAP) türevleri bakteri ve protozoada folik asitin sentezinde birbirini izleyen iki tepkimeyi gerçekleştiren enzimleri (1 ve 3. sıradaki enzimler) engelleyerek sinerjistik etkileşme yaparlar.

Protein sentezinin engellenmesi

- Tetrasiklinler, aminoglikozidler, fenikoller, makrolidler, linkozamidler bakterilerde protein sentezini bozarlar.
- Etki spektrumları genellikle geniştir.
- Aminoglikozidler bakterileri öldürerek, diğerleri üremesini/gelişmesini durdurarak etkirler.
- Bakterilerde ribozomlar ile birleşerek, mRNA ile yönetilen protein sentezini bozarlar.
- Memeli hücrelerinin ribozomları (80S) bakterilerden (70S, Svedberg Ü=10⁻¹³ sn) farklı olduğundan, memelilerde ribozomlardaki protein sentezini genellikle bozmazlar.
 - 70S ribozomları 50S ve 30S diye iki alt-birimden yapılmıştır.
 - mRNA, 30S alt-birimine, tRNA ise 50S alt-birimine (başlatıcı kodon) tutunur. Sonra, alt birimler birleşerek 70S ribozomu protein sentezine hazır hale getirilir.
- Tetrasiklinler, makrolidler ve linkozamidler 50S ribozomal alt birimine (A-noktası) amino asil-tRNA'nın bağlanmasını engeller; böylece, peptid zincirine amino asitler bağlanamaz. Tetrasiklinler 30S ribozomal alt birimi de etkiler.
- Fenikoller 50S ribozomunu etkileyerek *peptidil transferazın* etkinliğini azaltır.
 - Peptid başının şekillenmesi ve ribozomun mRNA üzerinde kayması arasındaki kenet kırılır.
- Aminoglikozidler bakteriyel 30S ribozomlarına dönüşümsüz şekilde bağlanırlar.
 - mRNA'nın 30S ribozomal alt birime bağlanmasını bozarlar ve mRNA üzerindeki kodonların yanlış okunmasına sebep olurlar. Protein sentezi yavaşlar ve normal olmayan nitelikte peptidler şekillenir.

Antibiyotiklere direnç

- Direnç, genel olarak bakterilerin ilaç tarafından etkilenmemesi anlamına gelir.
- Klinik olarak ilaç direnci bir ilacın kullanıldığı sağaltım dozlarında plazmada sağladığı yoğunluklarda duyarlı olduğu bilinen bakteri türü veya suşlarının yaşayabilmeleri ve çoğalabilmeleri anlamına gelir.
- Böyle bakterilerin etkilenmesi ilacın bazen plazmada, normalde duyarlı olduğu yoğunlukların birkaç, hatta onlarca katı daha yüksek yoğunluklarda bulunmasını gerektirir.
- Direnç; doğal (yapısal) ve kazanılmış (mutasyonel ve aktarılabilir direnç) diye ikiye ayrılır.
- Bir ilaca dirençli olan bir bakteri türü benzer yapı veya etki şekline sahip diğer bir ilaca da dirençli olabilir.
 - Beta-laktam halkası taşıyan penisiline dirençli bir bakteri benzer halka sistemine sahip sefalosporinlere de dirençli olabilir. Aynı durum aminoglikozidler, makrolidler, tetrasiklinler arasında da görülebilir. Bu durum çapraz direnç olarak bilinir.

Antibiyotiklere dirençliğin boyutu

- İlaçların yaygın şekilde kullanılması sonucu, özellikle *Salmonella* türleri (bilhassa *S.typhimurium*), *E.coli* ve *Staph.aureus* olmak üzere, bakterilerin bir çoğunda dirençli suşlar ortaya çıkmıştır.
 - Bugün *E.coli* 10'dan, *S.typhimurium* 5'den fazla antibiyotiğe direnç gösterebilmektedir. *E.coli* suşlarının antibiyotiklere dirençliliğinin bu ölçüde yüksek olması R-faktörlerinin bakteriler arasında geçişi önemli rol oynar.
- Önemli bazı bakteri türleri ve dirençli olduğu antibiyotikler şu şekilde sıralanabilir:
 - *Salmonella* türleri: Kloramfenikol, amoksisilin, trimetoprim-sülfametoksazol.
 - *S.typhimurium*: Ampisilin, streptomisin, sülfonamidler, tetrasiklin, kinolonlar, trimetoprim.
 - *Staph.aureus*: Eritromisin, beta-laktamlar, klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklinler, aminoglikozidler.
 - *Shigella* türleri: Ampisilin, sülfametoksazol-trimetoprim, tetrasiklinler, nalidiksik asit.
 - *E.coli*, *Klebsiella* türleri, *Ps.aeruginosa*: Amoksisilin, tetrasiklinler, piperasilin, gentamisin.
 - *H.ducreyi*: Tetrasiklinler, sülfametoksazol-trimetoprim.
 - *H.influenzae*: Benzilpenisilin gibi.

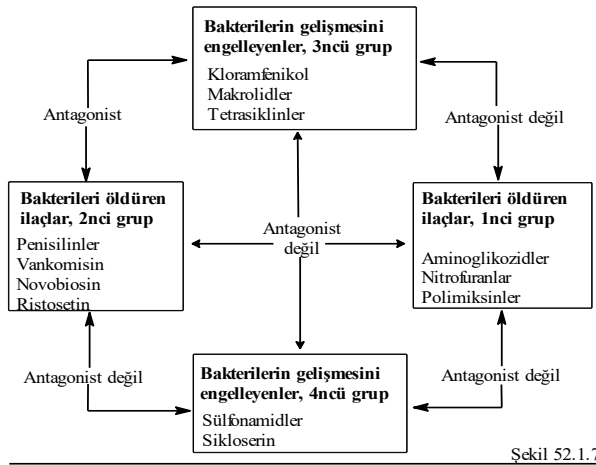
Rezerv antibiyotik kavramı

- Bu, normal olarak temini kolay ve ucuz ilaçlara duyarlı bakterilerin sebep oldukları hastalıkların sağaltımında yeni ve pahalı ilaçların olabildiğince kullanılmaması, bunların dirençli bakterilerin yol açacakları hastalıklar için korunması gerektiğini ifade eden bir terimdir.
- Buna göre, 2nci ve 3üncü nesil sefalosporinlerin çoğu, kinolonların bazıları ve vankomisin bu özellikteki ilaçların başlıca örnekleridir.

Antibiyotik karışımları

- Birden çok bakterinin işe karıştığı veya büyük dozlarda ilaç verilmesinin gerektiği ama ayrı ayrı istenmeyen etkileri sebebiyle verilemediği durumlarda ya da aynı yönde etkileşmenin istendiği hallerde iki veya daha fazla ilacın birlikte kullanılmasına gidilir.
- İki veya daha fazla sayıdaki ilaç arasında uygun bir karışımın seçilmesi ilaçlar arasındaki etkileşmenin iyi bilinmesiyle mümkün olabilir.
- Etkileşme, etken yanında, hasta için de son derece önemlidir.
 - Çeşitli yapı ve etki şekillerine sahip olan ilaçlar bakterilere farklı mekanizmalarla etdiklerinden, iki ilaçtan birisi diğerinin etkinliğini artırabilir veya azaltabilir; keza, bu tür karışımların hayvan üzerindeki istenmeyen etkilerinin sıklığı ve şiddeti de artabilir.
 - İki ilaç karışım halinde veya birbirini takip edecek şekilde aynı hastada kullanılacakları zaman, çok dikkatli bir seçim yapılmalıdır.
- Antibiyotiklerin etki şekli ve spektrumu bilindiğinde, herhangi iki ilacın birlikte kullanılması ile elde edilecek etkinin hangi nitelikte olabileceği önceden az-çok kestirilebilir.
- Antibiyotikler arasındaki etkileşme ilk kez 1952'de Jawetz te ark. tarafından yapılmıştır; ilaçlar 2 gruba ayrılmıştır.
 - Bakterilerin üremesini/gelişmesini engelleyenler (aminoglikozidler, polimiksinler, penisilinler, sefalosporinler)
 - Bakterileri öldürenler (fenikoller, linkozamidler, makrolidler, tetrasiklinler gibi)
- Antibiyotikler arasındaki etkileşmeye ilişkin ayrıntılı ve fazla sayıda bakteri türünü kapsayan çalışmalara dayanan bir şema 1961'de Manten ve Wisse tarafından yapılmıştır.

- İncelenen bakteri türü veya suşlarından $\geq 90\%$ 'ı ilaç karışımlarına karşı davranışı bu şemaya uyar; buna göre antibiyotikler 4 gruba ayrılmıştır.
 - **1inci grup:** Genel etkili-bakterileri öldürenler: Aminoglikozidler, polimiksinler, basitrasin, nitrofuranlar.
 - **2nci grup:** Özel etkili-bakterileri öldürenler: Penisilinler, sefalosporinler, novobiosin, vankomisin, ristosetin.
 - **3üncü grup:** Çabuk etkili-bakterilerin gelişmesini engelleyenler: Tetrasiklinler, makrolidler, fenikoller.
 - **4üncü grup:** Yavaş etkili-bakterilerin gelişmesini engelleyenler: Sülfonamidler, sikloserin.



Şekil 52.1.7

- Yukarıdaki etki gruplarına göre antibiyotikler arasında Şekil 52.1.7'de de belirtilen kurallar geliştirilmiştir; buna göre,
 - Aynı gruptan ilaçlar arasındaki karışımlar antagonist değildir.
 - Birinci gruptaki ilaçlardan birisi diğer gruptakilerle karıştırılırsa, genellikle antagonistik etkileşme oluşmaz; bu tür karışımlarda bakterileri öldürerek etkiyen ilaç etkili durumdadır ve bazen sinerjistik etkileşme ortaya çıkabilir.
 - İkinci gruptan bir ilaçla 3üncü gruptaki bir ilaç birlikte kullanılırlarsa, bakterilerin gelişmesini engelleyen ilacın (zayıf etkili ilaç) etkisi belirgin durumdadır, 2nci gruptaki ilacın etkisi engellenir; 2 gruptaki ilaçlar arasında karışıma baş vurulmamalıdır.
 - İkinci ve 4üncü gruptaki ilaçlar arasında antagonistik etkileşme oluşmaz; bakterileri öldürerek etkiyen ilacın etkisi baskın durumdadır; bazen, sinerjistik etkileşme görülebilir.
 - Dördüncü gruptaki ilaçlar diğer gruptakilerin hepsiyle birlikte kullanılabilirler.
 - İkinci grupta bulunan ilaçların etkisi bakteri hücrelerinin hızla çoğaldığı dönemde ortaya çıktığı için, etkileri bakteri hücrelerinin gelişmesini engelleyen çabuk etkili ilaçlar tarafından engellenirken, yavaş etkili olanlar ile önlenmez.

Antibiyotik karışımlarının klinik durumu

Klinikte antibiyotik karışımlarına genellikle aşağıdaki hallerde başvurulur.

- Karışık bakteriyel hastalıklar
- Özel etkeni bilinmeyen akut hastalıklar
- Özel hastalıklar
- Dirençli bakterilerin ortaya çıkmasının önlenmesi
- Süperenfeksiyonun önlenmesi
- İstenmeyen etkilerin azaltılması

Antibiyotiklerle yapılacak sağaltımda dikkat edilmesi gereken hususlar

- Antibiyotiklerin farmakokinetikleri,
- Etki güçleri ve etki genişliklerinin farklı olması (farmakodinami),
- Bakterilerde karşılaşılan dirençlilik,
- Hastanın durumu gibi sebepler hastalıkların sağaltımında kullanılacak en uygun ilaç ve sağaltım yönteminin seçilmesini zorlaştırır. Takip edilmesi önerilen yol/lar aşağıdaki gibidir.

- Tanı (klinik muayene, klinik biyokimya ve diğer tanı testleri)

- İlaç, ilaç formülasyonu seçilmesi
- Doz/dozaj
- Kullanılma yolu
- Hastalığın klinik durumu (perakut, akut, kronik gibi)
- Bağışıklık sisteminin durumu
- Destekleyici uygulama/lar

Antibiyotiklerle glukokortikoidler (GK'ler) ve bazı ağır kesicilerin kullanılması

- GK'lerin hayvanda bağışıklığı baskılayıcı ve diğer birçok etkisi (yangı belirtilerinin baskılanması, fagositozun bozulması, yara iyileşmesinin gecikmesi, bağışıklık cevabının bozulması, ateşin düşürülmesi gibi) vardır.
 - Ağır Gram-negatif bakteriyel hastalıklar sırasında karşılaşılan septik şokta, akyuvarlardan lizozomal enzimlerin salıverilmesini önleyerek ciddi yerel yangı ve doku hasarının önlenmesinde, beyin zarı iltihabıyla giden beyin ödemi gibi hastanın hayatını tehdit eden durumlarda faydalı etkileri vardır.
 - Genellikle antibiyotiklere yardımcı olarak yüksek dozlarda 3-5 gün süreyle kullanılabilirler.
- Fluniksin, ketoprofen gibi ilaçlar da kullanılırlar.
 - Antibiyotiklerle birlikte bazı formülasyonlar (ampisilin-fluniksin, florfenikol-fluniksin, oksitetrasiklin-fluniksin gibi) da hazırlanmıştır; ülkemizde kullanılmaktadır.

Antibiyotik kullanımını etkileyen faktörler

- Etkili kan yoğunluğu
- Doku döküntüleri ve irin
- Verilme yolu ve emilme
- Doğal engeller (bağırsak, kan-beyin engeli, meme bezi, seroz zarlar, plasenta, göz sıvısı gibi)
- Atılma yolları
- Ekolojik faktörler (süperenfeksiyon gibi)
- Bağışıklık sistemi
- Hücre içine yerleşen bakteriler

Antibiyotiklerle sağaltımda başarısızlık

- Antibiyotikler kullanılırken bazı sebeplerle yapılan uygulamadan istenen ölçüde başarılı sonuç alınmaz; hatta, tümüyle başarısız kalınabilir.
 - Tanı doğru olmayabilir.
 - Bakteri, seçilen ve kullanılan ilaca istenen ölçüde duyarlı olmayabilir.
 - Önceden duyarlı olan bakteri daha sonra ilaca direnç kazanmış olabilir.
 - Dirençli veya duyarsız bakteri, maya, mantar ile süperenfeksiyon ortaya çıkabilir.
 - Yangı, doku döküntüleri ve yıkıntıları, apse sebebiyle, ilaç hastalık odağına iyi nüfuz edemeyebilir.
 - Özellikle bakterilerin üremesini-gelişmesini engelleyen ilaçların kullanılması durumunda, bağışıklık sistemi yetersiz kalabilir.
 - Vücudun pH'sı ve oksijenlenmesinde değişme sonucu kullanılan ilacın etkinliği değişebilir.
 - Aminoglikozidler, linkozamidler ve makrolidler hafif alkali ortamlarda daha etkilidirler.
 - Sistemik asidozda etkileri zayıflayabilir.
 - Uygulama yolu ve kullanılan doz yanlış seçilmiş olabilir; doz yetersiz kalabilir.
 - Kullanılan antibiyotik veya antibiyotiklerle diğer ilaçlar arasında ters etkileşme bulunabilir.
 - Destekleyici uygulama yetersiz kalabilir.

Antibiyotiklerin istenmeyen etkileri

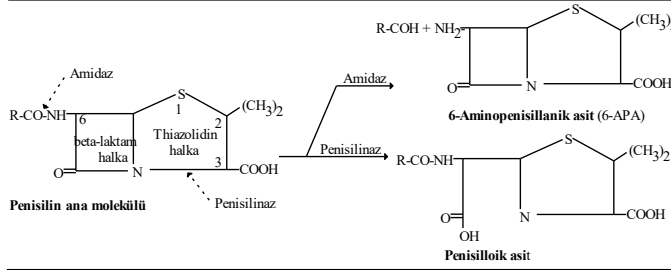
- Antibiyotikler hastada az veya çok istenmeyen etkilere yol açarlar; başlıcaları şunlardır.
 - İlaç alerjisi
 - Doku ve organlarda hasar
 - Diğer ilaçlarla etkileşmeler sonucu istenmeyen etkiler
 - Hastada normal mikroflora dengesi bozulma (süperenfeksiyon)
 - Bakterilerde dirençlilik
 - Hastada bağışıklık sisteminde baskılanma ve bozulma
 - Enjeksiyonla uygulama yerinde doku hasarı
 - Yenilebilir doku ve organlarda ilaç kalıntısı

52.2. Beta-Laktamlar

Yapılarında birisi azot, üçü karbon atomundan oluşan dört üyeli halka (beta-laktam halka) bulunan ilaçlar beta-laktam antibiyotikler diye bilinirler; bunlar penisilinler, sefalosporinler, diğer beta-laktam antibiyotikler diye 3 grupta incelenirler.

52.2.1. Penisilinler

- Penisilin ilk bulunan en önemli antibiyotiklerden birisidir.
- Alerjik olması dışında, tüm ilaçlar arasında en az tehlikeli olandır.
- Etki spektrumu dardır.
 - Penisilin ana molekülünde yapılan çalışmalar ile ampisilin, amoksisilin, azlosilin, karbenisilin gibi spektrumu geniş çok sayıda yarı-sentetik türevi bulunmuş ve sağaltıma sokulmuştur.
- Penisiline ilişkin ilk bilgileri 1928'de A.Fleming vermiştir. Araştırmacı, petri kutularında stafilokok kolonilerine bulaşan penisilyum küfünün çevresindeki bakterilerin üremediğini görmüş ve bunu antibiyoz olarak kaydetmiştir.
 - Araştırmacı bu küfün kültürünü yaparak, elde ettiği kültür özütünün birçok Gram-pozitif bakteriye karşı güçlü etkisi olan bir madde ihtiva ettiğini bulmuş; buna penisilin adını vermiştir.
 - Fleming penisilini saf olarak ayıramamış, laboratuvar uygulamalarını ve temizlenmiş özütün hastalıkların sağaltımında bakterilerle bulaşık dokulara uygulanabileceğini göstermiştir.
- Penisilinle ilk klinik denemeler 1942'de yapılmış; 1943 yılında da 200'e yakın hasta başarılı biçimde sağaltılmıştır.
- Di Vigneaud 1956'da penisilini sentezlemiş; bundan bir yıl sonra da Batchlor, Doyle, Meyler ve Robinson'dan oluşan grup penisilin ana çekirdeği olan 6-amino penisillanik asitin (6-APA) senteziyle ilgili metotları geliştirmiştir.
- Bunları;
 - Mide asidine ve *penisilinaza* dayanıklı,
 - Geniş etki spektrumlu çok sayıda yarı-sentetik penisilin çeşidinin hazırlanması izlemiştir.



Özellikleri ve çeşitleri

- Doğal penisilin; *Penicillium notatum* ve *P.chrysogenum* mantarlarından elde edilir.
- Günümüze kadar >40 doğal, biyosentetik, yarı-sentetik penisilin türevi hazırlanmıştır.
 - Bazıları doğal kültür ortamından, bazıları kültür ortamına ön-maddelerin katılmasıyla biyosentetik, bazıları da 6-APA'e bazı grupların bağlanmasıyla yarı-sentetik olarak elde edilmişlerdir.
 - Doğal ve biyosentetik penisilinler 6 çeşittir (penisilin-F, -G, -X, -O, -V ve -K). Hepsisi de etkindir; penisilin K en zayıf, penisilin G en güçlü etkisi olandır. Doğal penisilinlerden sadece penisilin G sağaltımda önem taşır.
 - Yarı-sentetik penisilinler, benzil yan zincirinin 6-APA çekirdeğinden ayrılmasıyla şekillenirler; buraya farklı yapıdaki yan zincirlerin bağlanmasıyla; son derece geniş spektrumlu, asit ve/veya *penisilinaza* dayanıklı penisilin çeşitleri hazırlanmıştır.
- Tüm penisilinler ortak olarak 6-APA'den türerler; bu, **beta-laktam** ve **thiazolidin** halkalarının kaynaşmaları ile şekillenmiştir.
 - Thiazolidin halkaya C3'de karboksil, beta-laktam halkaya C6'da amin grubu bağlanmıştır.
 - Thiazolidin halka dayanıklı, beta-laktam halka dayanıksızdır; penisilinlerin dayanıksız olmalarının en önemli sebebini beta-laktam halkası oluşturur.
 - Çeşitli asidik maddeler amin grubuna amid bağıyla (R-CO-NH-) bağlanmıştır; doğal ve yarı-sentetik penisilinler arasında bulunan fark(lar) amin grubuna bağlanan yan dalların ayırım göstermesiyle ilgilidir. Penisilin G'de buraya bağlanan grup benzilasetik asittir; benzilpenisilin olarak bilinir.
- Bakterilerde etkinlik için 6-APA'nın bütünlüğünü koruması gerekir.

- 6-APA'daki beta-laktam halkasının *beta-laktamazlar* tarafından açılmasıyla penisilloik asit şekillenir. Bunun bakteriler üzerinde etkisi yoktur; vücutta proteinlerle birleşerek antijenik bir özellik kazanmak gibi önemli bir sakıncası vardır.
- Penisilinlerde 6-APA'nın serbest karboksil grubu genellikle potasyum, sodyum, prokain, benzatin ve klemizol ile kapatılmıştır.
- Doğal penisilinler serbest asit halinde suda az çözünürler; ısı, ışık, hava ve neme maruz kaldıklarında hızla parçalanırlar.
 - Bu sakıncaları gidermek için, yukarıda belirtildiği gibi, karboksil grubuna çeşitli mineral veya organik grupların sokulmasıyla tuzları hazırlanmıştır. Bu şekilde oluşan penisilin G sodyum ve penisilin G potasyum suda kolay çözünürler; uygulama yerlerinden hızlı emilir ve vücuttan da hızlı atılırlar.
- Penisilinlerin etki süresini uzatmak için birçok organik tuzu hazırlanmıştır.
 - Birer molekül penisilin G ve prokainin birleştirilmesiyle hazırlanan prokain penisilin G suda az çözünür, uygulama yerlerinden yavaş emilir, vücuttan da yine yavaş atılır.
 - İki molekül penisilin G'nin bir molekül benzatinle (N,N-dibenziletilediamin) birleştirilmesiyle hazırlanan benzatin penisilin G ise suda son derece güç çözünür, uygulama yerinden çok yavaş emilir, vücudu da yavaş yavaş terk eder.
 - Aynı şekilde, benzatin-fenetisilin ve benzatin-kloksasilin de hazırlanmıştır.

Sınıflandırma

1. **Benzilpenisilin tuzları ve esterleri:** Bu grupta penisilin G sodyum, penisilin G potasyum, prokain penisilin G, benzatin penisilin G, klemizol penisilin G, benetamin penisilin bulunurlar.
 - *beta-laktamazlara* duyarlı, *Staph.aureus*'a genellikle etkisizdirler.
2. **Fenoksimetilpenisilinler:** Bu grupta bulunan ilaçlar da, doğal ve biyosentetik olarak hazırlanırlar;
 - Fenoksi grubunun alfa-C atomundaki grup metil ise; fenoksimetilpenisilin (penisilin V), etil ise; fenoksietilpenisilin (fenetisilin), propil ise; fenoksipropilpenisilin (propisilin) olarak bilinir.
 - Bu maddeler asite dayanıklıdır; ağızdan kullanılabilirler.
3. **Penisilinaza dayanıklı penisilinler:** Bunların yan zincirinde büyük bir aril grup (izoksazolil, dimetoksifenil gibi) bulunur. Bu özellikleri taşıyan nafsilin, metisilin, oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin, flukloksasilin (son dördü izoksazolilpenisilinler diye bilinir) gibi ilaçlar sterik engelleme sonucu beta-laktam bağına *beta-laktamazlara* karşı korurlar; bu enzimlere dayanıklıdırlar.
 - Stafilokoklara yönelik etkileri ile özelleşirler. Gram-pozitif bakterilere etkileri penisilin G'den zayıftır. Gram-negatif bakterilere pek etkili değildirler.
4. **Amino(benzil)penisilinler:** Benzilpenisilin yan zincirindeki alfa-C atomuna amino grubunun getirilmesiyle ampisilin, amoksisilin, hetasilin, bakampisilin, pivampisilin gibi bileşikler hazırlanmıştır.
 - Asite dayanıklı ama *penisilinaza* duyarlıdırlar. Yukarıda sayılan üç gruptaki bileşiklere göre, daha geniş etki spektrumludurlar.
5. **Etkisi güçlendirilmiş penisilinler:** Bu grupta aminopenisilinler ile karboksipenisilinlerin sulbaktam ve klavulanik asitle yaptıkları bileşikler bulunur; bunlar arasındaki karışımların başlıcaları klavulanik asit-amoksisilin, sulbaktam-ampisilin ve tikarsilin-klavulanik asittir.
6. **Karbenisilinler (Karboksipenisilinler):** Benzilpenisilin yan zincirindeki alfa-C atomuna karboksil grubunun bağlanmasıyla hazırlanmışlardır; bu bileşiklerin başlıcaları tikarsilin, karbenisilin, karbenisilin indanil ve karfenisilindir.
 - *Penisilinaza* dayanıklıdır ve etki genişlikleri aminopenisilinlerden daha fazladır. *Proteus*, *Enterobacter* ve *Pseudomonas* türlerine yönelik güçlü etkileri vardır. Gram-pozitif bakterilere etkileri zayıftır.
7. **Asilüreido(üreido)penisilinler (Üreidopenisilinler):** Benzilpenisilin yan zincirindeki alfa-C atomuna asilüreido grubunun getirilmesiyle azlosilin, mezlosilin gibi ilaçlar hazırlanmıştır.
 - Etki genişliği karbenisilinlere benzer. *Pseudomonas* türlerine etkileri daha güçlüdür. Gram-negatif bakterilere etkileri zayıftır.
8. **Piperazinpenisilinler:** Benzilpenisilin yan zincirindeki alfa-C atomuna piperazin grubunun getirilmesiyle piperasilin hazırlanmıştır; bu madde özellikleri bakımından asilüreidopenisilinlere benzer.
9. **Diğer penisilinler:** Bu grupta amidinopenisilin türevi mesillinam bulunur; bu grupta bulunan ilaçlar *Enterobacteriaceae* türlerine yönelik etkileri ile belirginleşirler.
 - Son 6 gruptakiler, yan zincirin özellikleri sebebiyle, diğerlerine göre yağda daha iyi çözünürler.
 - Bundan dolayı, Gram-negatif bakterilerin lipopolisakkarid bakımından zengin dış duvarından daha kolay geçer ve müreinden oluşan iç duvara daha yüksek yoğunlukta ulaşır.
 - Nafsilin ve metisilin ile izoksazolilpenisilinlerin, *penisilnaz* salgılayanlar da dahil, *Stafilokoklara*,
 - Asilüreidopenisilinler ve karbenisilinlerin de *Pseudomonas* türlerine güçlü etkileri vardır.

Dayanıklılık

- Dayanıklılıkları genellikle azdır; ısı, rutubet, ışık, yükseltgen maddeler ve bazı enzimler tarafından hızla yıkımlanırlar.

Birimi

- Doğal penisilinlerin etkinliği milletlerarası veya Oksford ünite (Ü)'si ile değerlendirilir.
- 1 Ü penisilin, 0.6 µg kristalize saf penisilin G sodyum tuzu standardının etkinliğidir.
 - 1 mg kristalize saf penisilin G sodyum 1667 Ü'e, 1 mg penisilin G potasyum 1597 Ü'e eşittir.
- Yarı-sentetik penisilin çeşitlerinin dozu genellikle mg/kg olarak ifade edilir.

Farmakokinetik

- Tüm uygulama yollarıyla (ağız, parenteral, yerel, meme-içi gibi) verilebilirler.
- Penisilin V, fenetisilin, propisilin, ampisilin, amoksisilin, oksasilin, kloksasilin, diklosasilin, flukloksasilin ve nafsilin ağızdan verildiklerinde, mideden değişmeksizin geçerler ve bağırsaklardan emilirler; yani, asite dayanıklıdır.
- Toz, çözelti ve merhem halinde, başta göz olmak üzere, deri hastalıklarının sağaltımında yerel olarak kullanılırlar.
- Yağlı ve sulu çözelti halinde, öncelikle K^I olmak üzere, bazen DA yolla, çok seyrek olarak sürekli D^I infüzyonla verilirler.
- Dağılım hacimleri genellikle küçüktür (V_d 0.2-0.4 L/kg).
- Emildikten sonra vücutta genellikle HDS'da dağılırlar. İyonize halde buldukları ve suda iyi çözündükleri için, biyolojik zarlara zor aşarlar.
- Yarı ömürleri kısadır (t_{1/2}=0.5-1.5 saat).
- Sütte düşük düzeyde geçerler; sütteki yoğunlukları plazmadakinin %13-30'udur.
- Ağızdan verildiğinde, penisilin G insan ve tek mideli hayvanlarda sindirim kanalından %35 dolayında emilir.
- Sindirim kanalında ayrışmaları sebebiyle, penisilinlerin mineral madde ve prokainli tuzları bu yolla kullanılmazlar.
- Suda çözünen penisilin tuzları K^I ve DA yolla iyi emilir; 15-30 dk içinde doruk plazma yoğunluğuna ulaşırlar.
- Penisilin vücuttan hızla atılır; istenen plazma ilaç yoğunluğunun sürdürülebilmesi için, sık sık (4-6 saat arayla) uygulanmalıdır.
- Plazmada etkili ilaç yoğunluğunun sürdürülebilmesi için, uygulama yerinden yavaş emilen penisilin tuzları ve esterleri hazırlanmıştır. Emilmenin yavaşlatılması iki yolla başarılabilir.
 - **İlkisinde**, penisilin G sodyum, -potasyum gibi yağlı taşıtlarla süspansiyon halinde hazırlanıp uygulanırlar; suda çözünen bu tuzlar uygulama yerinden yavaş ve belli bir süre devamlı olarak emilirler.
 - Tek uygulama 18 saat süreli etkili plazma ilaç yoğunluğu sağlayabilir.
 - **İkincisinde**, prokain penisilin G, benzatin penisilin G gibi suda son derece az çözünen organik tuzları (esterleri) tamponlu ve süspansiyon yapıcı maddelerle karıştırılıp uygulanırlar.
 - Bu şekilde hazırlanan tıbbi ürünler uygulama yerinde ilaç deposu oluşturur; buradan yavaş bir şekilde emilirler. K^I enjeksiyonları 24-48 saat süreli etkili plazma ilaç yoğunluğu sağlar.
 - Organik penisilin tuzları alüminyum monostearat gibi bir yağla (genellikle %2'lik) karıştırılıp K^I enjekte edildiklerinde, tek uygulama günlerce devam eden etkili plazma ilaç yoğunluğu sağlayabilirler.
 - Prokain penisilin G sulu çözelti halinde K^I yolla, 3-4 saat içinde plazmada doruk yoğunluğa ulaşır; etkili düzeyi 24 saat devam eder.
 - Alüminyum monostearatlı jel halinde etkisi 48-72 saat sürer.
 - Benzatin penisilin G'nin uygulama yerinden emilme hızı daha da yavaştır; doruk plazma yoğunluğuna daha geç erişilir; etkili yoğunluğu 5-7 gün devam eder.
 - Anılan farmakokinetik özellikleri sebebiyle, akut ve ciddi olaylarda sağaltıma suda iyi çözünen tuzlarıyla başlanması, bundan sonra uzun etkili olanların tercih edilmesi gerekir.
 - Bugün, uygulamada iki amacı da sağlayacak şekilde tıbbi ürünler (**takviyeli penisilinler**) bulunmaktadır; bu ürünlerde penisilin aşağıdaki şekillerde bulunur.
 - Kristalize penisilin G-prokain penisilin G
 - Kristalize penisilin G-benzatin penisilin G
 - Kristalize penisilin G-prokain penisilin G-benzatin penisilin G
 - Penisilin G prokain-benzatin penisilin G

- Meme-içi yolla verildikten sonra dolaşıma geçen penisilin miktarı çok azdır.
- Uterus-içi yolla 22.000 Ü/kg dozda penisilin G yeterli ölçüde emilir; etkili kan yoğunluğu sağlanabilir.
- Penisilin tüm vücut kesimlerine dağılır; çeşitli doku ve sıvılardaki düzeyleri önemli değişkenlik gösterir. Yangılı olmadıkça kan-beyin engelini zor geçer; yangılı olduğunda bile, BOS'da ulaşılan ilaç yoğunluğu plazmadakinin sadece %5'i kadardır. Seroz zarları (göğüs ve karın zarı) zor aşarlar; penisilin uygulaması gerekiyorsa, ilaç anılan boşluklara doğrudan verilmelidir. Aynı durum, eklem, bursa ve tendo kılıfı-keseleri için de geçerlidir.
- Dolaşımda benzilpenisilin %65'i albümine bağlanır, %10 kadarı da alyuvarlara girer. Plazma proteinlerine bağlanma oranları yan zincir gruplarıyla yakından ilişkilidir; yan zincirin suyu sevme özelliği arttıkça plazma proteinlerine bağlanma oranı da yükselir. Bu özelliği taşıyan izoksazolil penisilinler plazma proteinlerine %80-98 bağlanırlar.
- Penisilin G'nin vücuttaki BT'u iyi bilinmemektedir. Vücutta kolay parçalanmaz; %90 kadarı değişmemiş halde böbreklerden glomerüllerden süzülerek (%20) ve tübüllerden etkin şekilde salgılanarak (%80) atılır. Bir ölçüde safra (özellikle izoksazolil penisilinler) ve diğer yollarla da atılır.
- Penisilinler sütle de atılırlar; sütteki penisilin düzeyi plazmanın %13-26'sı kadardır. Ampisilin ve kloksasilin daha yüksek oranda (%24-33) çıkarılır.
- Penisilinler depo ürünleri halinde Kl yolla uygulandıklarında, emilip dolaşıma geçtikçe yukarıdaki gibi atılırlar.

FK/FD ilişkisi

- β -laktam ilaçların etkileri zamana-bağımlıdır.
- Bakterileri yavaş şekilde öldürürler.
- Klinik etki bakımından ilaç yoğunluğunun EKEY üzerinde kalma süresi (T>EKEY) önemlidir.
- Bazen, antibiyotik sonrası etki sebebiyle, ilaç yoğunluğu EKEY altına indiğinde de, stafilkokok enfeksiyonların sağaltımında yarar sağlanır. Gram-negatif bakteriler için böyle bir durum söz konusu değildir.

Etkili ilaç yoğunlukları

- Penisilin G'nin plazmadaki EKEY'u 0.03-0.05 U/ml veya 0.02-0.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 'dir.
 - Bu yoğunluklarda penisilin G bakterilerin gelişmesini durdurur.
 - Bakterileri öldürebilmesi için plazmadaki ilaç yoğunluğu >0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olmalıdır.
- Penisilinler grup olarak hafif asidik şartlarda (pH 5.5-6.5) daha etkilidirler.

Etki ve etki spektrumları

- Penisilinler normal sağaltım dozlarında bakterileri öldürerek etkiler.
- Etki genişlikleri bakımından dar-, genişçe- ve geniş-spektrumlu diye ayrılırlar.
- **Dar spektrumlular**
 - Benzilpenisilinler, fenoksipenisilinler ve *beta-laktamazmalara* dayanıklı bileşikler; özellikle Gram-pozitif ve bazı Gram-negatif koklara etkilidirler.
 - Streptokoklar için en etkili antibiyotiklerdir.
 - Gram-negatif bakteriler daha az duyarlıdır.
- **Dar spektrumlu penisilinlere duyarlı bakterilerin başlıcaları.**
 - *Staph.aureus* (*penisilinaz* salgılamayanlar)
 - *Staph.epidermidis*, *Strep.agalactia*, *Strep.viridans*, *Strep.pyogenes*, *Strep.epidermidis*, *Strep.zooepidemicus*, *Strep.canis* gibi β -hemolitik streptokoklar
 - *Enterokoklar* (Grup D Streptokoklara sadece penisilin G etkilidir)
 - *Neisseria meningitidis*, *N.gonorrhoeae* gibi Gram-pozitif ve -negatif koklar
 - *Bacillus anthracis*
 - *Clostridium tetani*, *Cl.perfringens*, *Cl.welchii*
 - *Corynebacterium pyogenes*, *C.diphtheriae*
 - *Actinomyces* türleri
 - *Listeria monocytogenes* gibi Gram-pozitif basiller
 - *Bacteroides fragilis* dışındaki *Bacteroides* türleri ile *Fusobacterium* türleri gibi Gram-pozitif anaerobik basiller
 - *Haemophilus somnus* gibi Gram-negatif erobik bakteriler
 - *Treponema pallidum*
 - *Leptospira* türleri
 - *Psittacosis* ve *Ornitoz* etkeni bazı virüsler
- **Genişçe ve geniş spektrumlular**
 - Aminopenisilinler genişçe,

- Karboksipenisilinler, asilüroidopenisilinler ve amidinopenisilinler geniş spektrumlu penisilin türevleridir.
 - Aminopenisilinlerin etki genişliği diğerlerine göre biraz daha dardır.
 - Aminopenisilinler
 - Dar spektrumlu penisilinlerde sayılanlar yanında, *Enterobacteriaceae*'de bulunan *H.influenzae*, *E.coli*, *Salmonella* ve *Shigella* türleri, *Pr.mirabilis* gibi bakterileri de etkilerler.
 - *Ps.aeruginosa*, *Serratia*, indol-pozitif *Proteus* türleri (*Pr.mirabilis* hariç), *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Mikoplasma*, *Mikobakteri* ve *Acinetobacter* türleri genellikle duyarsızdır.
 - Karboksipenisilin, asilüroidopenisilinler ve amidinopenisilinler (antipseudomonal penisilinler)
 - Yukarıda sayılanlara ilaveten, *Ps.aeruginosa*, İndol-pozitif bazı *Proteus* türleri, *Bac.fragilis*, *Serratia*, *Enterobacter* türlerine de etkililer; son bakteriler için etki güçleri aminoglikozidlerden daha fazladır.
 - İzoksazolilpenisilinler, metisilin ve piperasilin *penisilnaz* salgılayan *Staphylococcus* türlerine son derece etkilidirler; bu sebeple, antistafilokokal penisilinler diye de bilinirler.
 - Metisiline-dirençli *Staph.aureus* (MRSA) söz konusu olduğunda; bu durum MRSA diye bilinir.
 - Aminopenisilinlerin klavulanik asit veya sulbaktamla olan karışımları; *beta-laktamaz* salgılayan bakterilere (*Staph.aureus*, *E.coli*, *Pasteurella*, *Klebsiella*, *Pr.mirabilis* gibi) etkili; *E.coli*, *Enterobacter* ve *Pseudomonas* türleri genellikle Sınıf I *beta-laktamaz* (*sefalosporinaz*) salgılar ve bunlarda klavulanik asit etkisizdir.

Bakteriyel direnç

- İlk girdiği yıllarda penisilinlerle kolayca sağaltılabilen hastalıklar, bugün kolayca sağaltılamamaktadır.
 - *Enterobacter* türlerinin tamamı, *E.coli* ve *Pr.mirabilis* suşlarının önemli bir kısmı, stafilokokların ekseriyeti penisilinlere duyarsızlaşmıştır.
- Penisilinlere direncin ortaya çıkmasında, diğer mekanizmalar (gelişmesini tamamlamaması, hedef enzimlerin farklı olması, mutasyon gibi) yanında, en önemlisi bakterilerce *beta-laktamazların* (*penisilnazlar*) sentezlenmesi ve salgılanmasıdır.
- Bakteriler tarafından, aralarında *penisilnazlar* ve *sefalosporinazlar* da dahil, 6 ana sınıfta, 14 grupta, 80 farklı *beta-laktamaz* salgılanır.
 - 1inci sınıfta *sefalosporinazlar*,
 - 2nci sınıfta *penisilnazlar*,
 - 3-6nci sınıflarda geniş spektrumlu *beta-laktamazlar* bulunur.

Kullanılmaları

- Penisilinlerin klinik kullanımları etki spektrumları, asite ve *penisilinaza* dayanıklı olup-olmamları durumlarına göre önemli şekilde değişir.
- Penisilinlere duyarlı bakteriler ile yol açtıkları hastalıkların başlıcaları şunlardır.
 - Aktinobasilloz (*Ac.bovis*),
 - Şarbon (*B.anthraxis*),
 - Kanatlı spiroketozu (*Borrelia anserina*),
 - Kara hastalık (*Cl.novyi*),
 - Malignant ödem (*Cl.septicum*),
 - Tetanoz (*Cl.tetani*),
 - Yanıkara (*Cl.chauvoei*),
 - Basiller hemoglobinüri (*Cl.hemolyticum*),
 - Taylarda pnömoni (*C.equ*),
 - Eklem, meme, uterus hastalıkları ve irinli olaylar (*C.pyogenes*),
 - Sığırlarda piyolonefrit (*C.renale*),
 - Erisipel (*E.rhusiopathiae*),
 - Piyeten (*F.nodosus*),
 - Leptospiroz (*Leptospira* türleri),
 - Listeriyoz (*L.monosytogenesis*),
 - Köpeklerde riketsiyoz (*Neorickettsia helminthoeca*, *Nanophyetus salmociola*),
 - Nokardiyoz (*Nocardia* türleri),
 - Solunum yolları hastalıkları, kanatlı kolerası, kanatlı septisemisi (*P.multocida*),
 - Salmonelloz (*Salmonella* türleri),

- Eksudatif epidermit (*Staph.hyicus*, *Staph.hyos*),
- Meme hastalığı (*Staph.aureus*, *Strep.agalactia*, *Strep.dysgalactia*, *Strep.uberis*, *E.coli*),
- Sinovit (*Staph.aureus*),
- İdrar yolları hastalıkları (*Ps.aeruginosa*, *Proteus türleri*, *E.coli*),
- Bruselloz (*Brusella türleri*),
- Ve diğer pekçok özel olmayan hastalık (göbek kordonu yangısı, yaralar, yanıklar vb).

Benzilpenisilinler

Penisilin G

Özellikleri

- *P.chrysogenum* ve *P.notatum* kültürlerinden elde edilmiştir.
- Birçok tuzu halinde bulunur; penisilin G potasyum, penisilin G sodyum, penisilin G prokain, penisilin G klemizol, penisilin G benzatin başlıcalarıdır.

Farmakokinetik

- Penisilin G sodyum ve penisilin G potasyum sindirim kanalından $\leq 30\%$ emilir; parenteral ve tercihen de Kİ uygulanır.
- Kİ yolla iyi ve çabuk emilirler.
- 15-30 dk'da plazmada doruk yoğunluğa ulaşırlar.
- İlk dozun verilmesini takiben, etkili ilaç yoğunluğunun sürdürülmesi için, inorganik penisilin G tuzları 4-6 saat, sulu süspansiyon halinde penisilin G prokain 12-24 saat, alüminyum monostearatla hazırlanan penisilin G prokain 48-72 saat, penisilin G benzatin 5-7 gün arayla tekrarlanır.
- Vd 0.15-0.6 L/kg.
- Yarı ömrü 30-90 dk arasındadır.
- Depo penisilin çeşitlerinin dozunun belli bir miktardan öteye artırılması, plazmadaki ilaç yoğunluğunu daha fazla artırmaz, ama etkili ilaç yoğunluğunun daha uzun süre devam etmesini sağlar.

Kullanılması

- Duyarlı bakterilerden ileri gelen hastalıkların sağaltımında kullanılır.
- Penisilin G sodyum ve penisilin G potasyumun kedi ve köpeklerde Kİ en küçük dozu 11.000 Ü/kg'dır. Ciddi durumlarda dozu 22.000-55.000 Ü/kg'a kadar artırılabilir.
- Atlarda 20.000-60.000 Ü/kg dozlarında kullanılır; uygulama 4-8 saat arayla tekrarlanır.
- Penisilin G prokain, penisilin G benzatin gibi depo penisilinlerin dozu genellikle 22.000 Ü/kg olarak hesaplanır; doz, 50.000 Ü/kg'a kadar artırılabilir.
 - İki maddeyi içeren karışımlar da aynı dozlarda kullanılabilir.
 - Penisilin G prokain 12-24 saat, penisilin G benzatin de 2-5 gün arayla tekrarlanır.
- At, sığır, koyun ve keçilere Kİ yolla ciddi olmayan olaylarda 11.000 U/kg, akut-ciddi durumlarda 22.000 Ü/kg dozlarında kullanılır. Atlarda ilacın yağlı formülasyonlarının kullanılmasından kaçınılmalıdır.
- *Aktinomicetes* türlerinden ileri gelen olaylarda penisilin dozu 100.000-200.000 U/kg'a kadar artırılması gerekebilir.
- Penisilin G sodyum ve -potasyum ağızdan küçük hayvanlara 100.000-300.000 Ü miktarlarında verilebilir.
- İneklerde penisilin tuzları meme hastalıklarında, her meme bölümüne 300.000 Ü miktarda uygulanır; 24-48 saat arayla genellikle 3 kez uygulanırlar.

Asite dayanıklı penisilinler

- Fenoksispenisilinler, aminopenisilinler, izoksazolilpenisilinler ve azidosilin bulunur.
- Aminopenisilinler ve izoksazolilpenisilinler genişçe etki spektrumludurlar.
- İzoksazolilpenisilinler *penisilinazlara* da dayanıklıdır.

Penisilin V

- *P.chrysogenum* kültür ortamına fenoksi asetik asitin ön-madde olarak katılmasıyla biyo-sentetik olarak hazırlanır. Ağızdan kullanıma uygun bir penisilin çeşididir.
- Penisilin V potasyum ve -benzatin tuzları şeklinde bulunur.
- Etki gücü penisilin G'ye göre zayıf ama spektrumu ona benzer.
- Ağızdan verildiğinde daha iyi emilir (insanlarda F %60-70).
- Tek mideli hayvanlarda bazen kullanılır.
- Ağızdan 3.3-4.4 mg/kg dozlarında günde 3-4 sefer verilir; dozu 10-11 mg/kg'a kadar artırılabilir.

Aminopenisilinler

- Yapı yönünden penisilin G'ye çok benzerler.
- Asite dayanıklıdır.
- Aminopenisilinler aralarında sadece sindirim kanalından emilme ve diğer bazı farmakokinetik özellikler bakımından fark vardır.
- İlaçların başlıcaları: Ampisilin, amoksisilin, hetasilin, pivampisilin, bakampisilin, talampisilin, episilin ve siklasilin.

Ampisilin Özellikleri

- Aminopenisilin çeşididir. Baz (susuz), 3 sulu ve sodyumlu tuzu şeklinde bulunur.

Farmakokinetik

- Tüm hayvanlarda sindirim kanalından %30-55 emilir.
- 2 saat içinde plazmada doruk yoğunluğa ulaşır; dozun 2 katına çıkarılması plazma yoğunluğuna da aynı şekilde yansır.
- Kİ ve DA yolla verildiğinde, sodyumlu tuzu diğerlerine göre 2 katı daha fazla plazma ilaç yoğunluğu sağlar; 12 saat süreyle etkili yoğunlukta kalır. Uzun etkili preparatları 48 saat süreli etkili yoğunluk oluşturur.
- Plazma proteinlerine düşük (%20) oranda bağlanır.
- Başta karaciğer, akciğer, prostat, kas, göğüs boşluğu ve sinoviyal sıvılar olmak üzere, tüm vücuda dağılır.
- Vd küçüktür (0.16-0.35 L/kg).
- Beyin zarları yangılı olması halinde, BOS'na plazmadakinin %10-60'ı oranlarında geçer. Göz sıvısına zor girer ve tükürük-ter gibi sıvılarda düşük yoğunluklarda bulunur. Plasentayı geçebilir ve gebelerde güvenle kullanılabilir.
- Vücuttan değişmemiş halde başlıca idrar, bir ölçüde de safrayla atılır.
- Sütteki düzeyi son derece azdır.

EKEY

- Bakterilerin bazı EKEY sınırlamalarına göre, ampisilin de dahil, aminopenisilinlere duyarlılıkları Tablo'da verilmiştir.

Tablo. Bakterilerin aminopenisilinlere duyarlılık durumu.

Duyarlılık sınırı	Bakteri türleri
Duyarlı EKEY ₉₀ ≤1 µg/ml	Tüm beta-hemolitik streptokoklar " <i>Strep.agalactia</i> , <i>Strep.pyogenes</i> , <i>Strep.epidermidis</i> , <i>Strep.viridans</i> , <i>Strep.zooepidemicus</i> , <i>Strep.canis</i> , <i>B.anthraxis</i> , <i>Actinomyces</i> türleri, <i>C.pseudotuberculosis</i> , <i>C.renale</i> , <i>E.rhusiopathiae</i> , <i>L.monocytogenes</i> , <i>Clostridium</i> türleri, <i>Fusobacterium</i> türleri, bazı <i>Bacteroides</i> ler, <i>H.somnus</i> , <i>Borrelia</i> türleri, <i>Leptospira</i> türleri, <i>Moraxella</i> türleri
Orta-derecede duyarlı EKEY ₉₀ 2-5 µg/ml	<i>Actinobacillus</i> türleri, <i>Brucella</i> türleri, <i>Haemophilus</i> türleri, <i>Pasteurella</i> türleri, <i>Proteus</i> türleri, <i>Treponema</i> türleri, <i>Campylobacter</i> türleri, <i>Enterococcus</i> , <i>R.equi</i>
Dirençli EKEY ₉₀ ≥5 µg/ml	<i>Citrobacter</i> türleri, <i>Enterobacter</i> türleri, <i>Klebsiella</i> türleri, diğer <i>Proteus</i> türleri, <i>Ps.aeruginosa</i> , <i>Serratia</i> türleri, <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Y.enterocolitica</i> , <i>B.bronchioseptica</i> , <i>Bordetella</i> türleri, <i>Nocardia</i> türleri

Etkisi

- Tetrasiklinler ve kloramfenikolle karşılaştırılabilecek ölçüde geniş etki spektrumludur.
- Enterokoklara penisilin G'den 2 kez güçlü, Gram-pozitif koklara daha zayıf etkilidir.
- Sağaltıma girdiği yıllarda (1960'lı yıllar) *E.coli*, *Pr.mirabilis*, *Salmonella* ve *Shigella* türlerinin çoğu ilaca son derece duyarlı iken, bugün anılan türlerin içinde dirençli suşlar ortaya çıkmıştır.
- Dirençli bakterilere etkinliği izoksazolipenisilinler veya sulbaktam ile artırılabilir.
- *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Mikoplasma*, *Mikobakteri*, *Acinetobacter* ve indol-pozitif *Proteus* türlerinin çoğu aminopenisilinlere duyarsızdır.

Kullanılması

- Veteriner hekimlikte en fazla ve sık kullanılan ilaçlardan birisidir; hayvan türlerine göre başlıca aşağıdaki hastalıkların sağaltımında kullanılır.

- Sığır: Buzağı ishali, pnömoni, bağırsak yangısı, sepsisemi, meme ve uterus hastalıkları, yavru zarlarının alıkonulması, piyeten, piyelonefrit gibi.
- At: Bağırsak yangısı, sepsisemi, uterus yangısı ve özellikle at influenza ile birlikte seyreden solunum yolları hastalıkları.
- Koyun ve keçi: İshal, bulaşıcı ayak çürüğü, ayak apsesi, meme ve uterus hastalıkları ile pnömöniler.
- Köpek ve kedi: Bağırsak yangısı, kulak hastalıkları, leptospiroz, boğaz ve bademcik iltihapları, ameliyat sonrası yaralar, solunum, idrar yolları ve üreme kanalı hastalıkları.
- Kanatlı: *E.coli* ve klostridiumlardan ileri gelen bağırsak hastalıkları.
- Toz, tablet, kapsül, krem, meme-içi çözelti veya süspansiyon, enjeksiyonluk toz veya süspansiyon halinde bulunur.
- Hayvanlara ağızdan 4-10 mg/kg, tüm parenteral yollarla 2-7 mg/kg dozlarda verilir.
 - Uygulama genellikle 12-24 saat arayla tekrarlanır. Gençlerde ve ciddi olaylarda günlük dozu 2-3 katına kadar çıkarılabilir.
- Kİ veya DA olarak yılanlara günde 1 kez 3-6 mg/kg, tavşanlara günde 2-4 kez 10-25 mg/kg dozlarda verilir.
- Kanatlılarda yeme 250 mg/kg miktarda (5-10 gün süreyle), suya 1.65 g/L miktarda katılarak kullanılabilir.
- Balıklarda 10 mg/kg dozda hesaplanıp yeme katılarak veya Kİ yolla kullanılır.

Uyarılar

- Aminopenisilinler sindirim kanalı bakteri topluluğunu bozarlar.
- At ve bazı deney hayvanlarında (kobay, tavşan, hamster, gerbil gibi), kaz ve ördeklerde kullanılmamalıdır.

Amoksisilin

Özellikleri

- Aminopenisilindir; yan zincirdeki benzil halkasında p-OH grubu içermesi dışında ampisiline benzer.
- Amoksisilin trihidrat ve amoksisilin sodyum halinde bulunur.

Farmakokinetik

- Ağızdan verildiğinde, at hariç, sindirim kanalından çok iyi (%70-90) emilir. Atlara ağızdan 20 mg/kg dozda verildiğinde, sindirim kanalından sadece %10 dolayında emilir; 1.5 saatte ulaşılan doruk plazma değeri 2.7 µg/ml dolayındadır.
- Ağızdan eşit dozlar halinde verildiğinde, plazmada ulaşılan doruk değeri ampisilin 2-2.5 katıdır; bu yolla 2 saat içinde plazmada doruk yoğunluğa ulaşır.
- Kİ uygulama yerinden %60-80 emilir. 10 mg/kg dozda, 45 dk içinde plazmada 2 µg/ml'lik doruk yoğunluğa ulaşır; 24 saat süreyle plazmadaki ilaç yoğunluğu 0.5 µg/ml'nin üzerinde kalır. Uzun etkili preparatlarında bu süre 36-48 saate kadar uzar.
- Plazma proteinlerine %20 bağlanır.
- Başta karaciğer, akciğer, prostat, kas, safra, göğüs ve eklem kesesi olmak üzere, tüm vücut kesimleri ve dokularına dağılır; BOS'na ampisilinde belirtilen ölçüde geçer.
- Vd 0.2-0.55 L/kg arasındadır.
- Yarı ömrü sığırlarda 90 dk, atlarda 40 dk, kedi ve köpeklerde 75 dk kadardır.
- Vücuda giren ilacın yaklaşık %50'si değişmemiş halde idrarla atılır.

Etkisi

- Etki spektrumu ve etkinliği ampisiline benzer. Enterokok ve *Salmonella* türlerine ampisilinden daha güçlü, *Shigella* ve Enterobakter türlerine daha zayıf etkilidir.

Kullanılması

- Ampisilinde belirtilen hastalıklarda ve benzeri dozlarda kullanılır.
- Uzun etkili şekilleri Kİ verilecek dozu 15 mg/kg olarak hesaplanır; bu miktar atlarda 30 mg/kg'a kadar artırılabilir.
- Klavulanik asitle karışım halinde de bulunur ve kullanılır.
- Balıklara 20-40 mg/kg dozlarda hesaplanıp yeme katılarak verilir.

Hetasilin

- Ampisilin asetona birleştirilmesiyle hazırlanmıştır; vücutta kendisini oluşturan kısımlara ayrılır.

- Hetasilin potasyum ve -sodyum halinde bulunur.
- Farmakokinetik özellikleri bakımından ampisiline benzer.
- Etki spektrumu ampisiline benzer.
- Köpek ve kedilere ağızdan 10-20 mg/kg dozlarda günde 2-3 kez verilir.
- Sığırlarda meme-içi olarak kullanılır; bu şekilde 24 saat arayla genellikle 3 uygulama yapılır.

Asilüroidopenisilinler

- Bu grupta mezlosilin, azlosilin gibi ilaçlar bulunur.
- Karbenisiline duyarlı bakteriler yanında, *Klebsiella* türlerine de etkilidirler.
- *Ps.aeruginosa*'ya daha etkilidirler.
- Sodyum tuzları halinde kullanılırlar.
- Aminoglikozidlerle sinerjistik etkileşimler yaparlar.

Karbenisilinler

- Bu grupta karbenisilin, karindasilin, karfesilin, tikarsilin, temosilin gibi ilaçlar bulunur.
- Ampisilinin etkili olduğu bakteriler yanında, *Pseudomonas* ve indol-pozitif *Proteus* türlerine de etkilidirler.
- Asilüroidopenisilinlerle birlikte *Pseudomonas* türlerine en etkin penisilin çeşitleridir.
- Karbenisilinler *E.coli* ve *Shigella* türlerine de etkilidirler.
- Etki spektrumları geniş olmakla beraber, sadece sayılan Gram-negatif bakterilerin yol açtıkları hastalıkların (septisemiler, idrar yolları hastalıkları gibi) sağaltımında kullanılırlar.

Karbenisilin Özellikleri

- Karbenisilin disodyum halinde bulunur.

Farmakokinetik

- Sindirim kanalından çok az emildiği için, ağızdan kullanılmaz; sadece parenteral olarak verilir.
- Parenteral verilmesini takiben, 60 dk içinde plazmada doruk yoğunluğa ulaşır.
- Plazma proteinlerine %30-60 oranlarında bağlanır.
- BOS hariç, diğer vücut kesimlerine girer.
- Vd köpek ve kedilerde 0.18-0.2 L/kg, sığırlarda 0.33-0.35 L/kg ve atlarda 0.3-0.4 L/kg'dır.
- Yarı ömrü atlarda 60-90 dk, kedi ve köpeklerde 45-75 dk, sığırlarda 120 dk dolayındadır.
- Vücudu hızlı şekilde ve başlıca idrarla (%85) terk eder.

EKEY

- Karbenisilin bazı bakteri türlerindeki EKEY'ü µg/ml olarak şöyledir:
 - *E.coli*, *Klebsiella* ve *Aerobacter* türleri 1.56->100, *Pseudomonas* 1.56-100, *Serratia* türleri 6.25->100.

Etkisi

- Başlıca isimleri yukarıda sayılan bakterilerin sebep oldukları hastalıkların sağaltımında kullanılır.
- Verilmesini takiben, meme ile 72 saat süreyle atılmasına rağmen, düzeyi *Ps.aeruginosa*'nın sebep olduğu meme hastalığını sağaltacak ölçüde yüksek değildir.
- Dİ yolla 5-15 g/inek dozlarında verildiğinde, sütteki ortalama doruk değeri 1.25-1.75 µg/ml olurken, *Ps.aeruginosa* için EKEY₉₀ 50 µg/ml olması gerekmektedir.
- Dİ infüzyonla verilmesini takiben, 24-48 saat gibi kısa bir süre içinde dirençli bakteri suşları ortaya çıkabilmektedir. Karbenisilin-gentamisin karışımı bu bakterilere karşı sinerjistik etkilidir; böyle bir uygulama karbenisilinle yapılacak sağaltımı ucuza da getirir.
- Böbrek yetmezliği hallerinde, böbrek ve böbrek dışı yerlerde gentamisin etkisini azaltabilir.

Kullanılması

- Hemen tümüyle Dİ yolla kullanılır; 50-200 mg/kg dozlarda 4-6'ya bölünerek uygulanır.

Penisilinaza dayanıklı penisilinler

- İzoksazolilpenisilinler, nafsilin, metisilin ile etkisi güçlendirilmiş penisilinler bulunur.
- Penisilin G'ye dirençli, stafilokoklar başta olmak üzere, *penisilnaz* salgılayan veya salgılamayan bakterilerden ileri gelen hastalıkların sağaltımında kullanılırlar.
- Gram-negatif bakterilere pek etkili değildirler.

İzoksazolilpenisilinler

- *Penisilnazlara* ve asite dayanıklıdır; ağızdan kullanılmaya elverişlidirler.
- Plazma proteinlerine yüksek (%80-98) oranda bağlanırlar.
- Gram-negatif bakterilere pek etkili değildirler.

Kloksasilin Özellikleri

- Kloksasilin sodyum ve kloksasilin benzatin şeklinde bulunur.

Farmakokinetik

- Kloksasilin sodyum sindirim kanalından %40-60 arasında emilir.
- Ağızdan verildiğinde 60 dk, Kİ uygulandığında 30 dk'da plazmada doruk değere ulaşır.
- Plazma proteinlerine %90-96 bağlanır.
- Köpeklerde; plazma yarı ömrü 30 dk, Vd 0.2 L/kg, etki süresi 4-6 saat arasındadır.
- Vücutta kısmen etkili ve etkisiz metabolitlere çevrilir; başlıca böbreklerle atılır.
- Az miktarda safrayla da çıkarılır.
- Sütteki düzeyi plazmanın 0.25-0.3'ü kadardır.

Etkisi

- Hemen tümüyle penisiline dirençli bakterilere etkisi için kullanılır; *penisiliaz* salgılayan stafilkoklara yüksek derecede etkilidir.
 - EKEY₉₅ dirençli stafilkokok suşlarında 0.125-0.5 µg/ml, duyarlı olanlarda ise 0.05-0.25 µg/ml arasındadır. Streptokokal meme hastalığı yapan bakterilerde (*Strep.agalactia*, *Strep.dysgalactia*, *Strep.uberis* gibi) anılan değer 0.05-0.2 µg/ml arasındadır.
- *Strep.faecalis* ve Gram-negatif basillere etkili değildir.
- Kloksasilin penisiline dirençli stafilkokları EKEY'un biraz üzerindeki düzeylerde güçlü biçimde öldürür.

Kullanılması

- Veteriner hekimlikte Gram-pozitif bakterilerin sebep oldukları sepsisemi, yara ve yanıklar ile deri ve yumuşak doku hastalıkları, başta penisiline dirençli stafilkoklar olmak üzere, streptokoklardan ileri gelen meme hastalıklarının sağaltımında kullanılır.
- Ağızdan köpek ve kedilere 20-40 mg/kg dozlarda günde 3-4 kez verilir.
- Parenteral olarak büyük baş hayvanlara günde 4 kez 1-2 mg/kg, küçük başlara 4-10 mg/kg dozlarda verilir; bu dozlar 2 katına kadar artırılabilir.
- Meme-içi yolla genellikle 200-500 mg kullanılır.
 - Penisilin-streptomisin karışımıyla karşılaştırılabilecek ölçüde meme hastalıklarının sağaltımında başarıyla kullanılır.
 - 75 mg ampisilin + 200 mg kloksasilin karışımı, her ilacın tam dozda ayrı ayrı kullanılmasına göre daha etkilidir.
 - Kloksasilin meme hastalıklarının önlenmesiyle ilgili kontrol programlarının önemli ilaçlarından birisidir.
 - İki tuzu da yağlı çözelti şeklinde uygulanır.
 - Kloksasilin sodyum sağım dönemindeki ineklere genellikle 12 saat arayla 200 mg/meme bölümü dozda ve 3 kez uygulanır.
 - Kloksasilin benzatin inek süttten çıktıktan sonra (kuru dönem), her meme bölümüne 500-1000 mg miktarlarda bir kez uygulanır; bu şekilde ilacın meme dokusundaki yarı ömrü 8 gün, etki süresi de 15-25 gün arasındadır.

Dikloksasilin

- Dikloksasilin sodyum halinde bulunur.
- Sadece ağızdan kullanılır.
- Sindirim kanalından değişik oranlarda (insanda %35-75) emilir.
- Tüm vücut kesimlerine geçer; BOS'na etkili yoğunluklarda giremez.
- Plazma proteinlerine %95-98 bağlanır.
- Köpeklerde; plazma yarı ömrü 40 dk, Vd 0.2 L/kg'dır.
- Büyük ölçüde değişmemiş halde olmak üzere, vücudu kısmen etkisiz ve etkin metabolitleri halinde idrarla terk eder; az miktarda safraya da geçer.
- Kloksasilinde belirtilen yerlerde kullanılabilir; *Staph.aureus*'a karşı ondan daha da etkilidir.
- Köpek ve kedilere ağızdan günde 3 kez 10-50 mg/kg dozlarda verilir.

Oksasilin

- Sodyum tuzu şeklinde kullanılır.
- Sindirim kanalından kısmen (%30-35) emilir.
- Kloksasilinde belirtilen yerlerde kullanılır.

- Köpek ve kedilere ağızdan günde 3 kez 20-40 mg/kg, Dİ günde 2-3 kez 5.5-11 mg/kg.
- At ve taylara Dİ günde 3-4 kez 20-30 mg/kg veya KI günde 2 kez 25-50 mg/kg dozlarda verilir.

Nafsilin

- *Penisilinaz* ve asite dayanıklıdır.
- Özellikleri oksasilin ve kloksasiline benzer.
- Nafsilin sodyum halinde bulunur.
- Ağızdan, meme-içi ve parenteral yollarla kullanılabilir.
- Özellikle penisiline dirençli stafilokoklar olmak üzere, karışık streptokok-stafilokok hastalıklarının (solunum sistemi, yumuşak dokular, deri, kemik, kemik iliği hastalıkları gibi) sağaltımında kullanılır.
- *Staph.aureus*'a oksasilinden daha güçlü etkilidir.
- Nafsilin belirtilen durumlarda günde 4-6 kez 6.6-11 mg/kg dozlarda kullanılır.
- KI yolla uygulaması ağırdır.
- Meme hastalıklarının sağaltımı ve kuru-dönemde engellenmesi için de kullanılır.
 - Bu amaçla Nafsilin (100 mg), penisilin G (300.000 Ü) ve dihidrostreptomisin (100 mg) birlikte kullanılır. 24 saat arayla 3 kez verilir.

Etkisi güçlendirilmiş penisilinler

- *Beta-laktamazlar*, bazı penisilin çeşitleriyle (izoksazolil penisilinler gibi) engellenebilmektedir.
- Bu maddeler; anılan enzimleri salgılayan bakterilerin yol açtıkları hastalıklarda kullanılırlar.
- Bunların hazırlanan bazı maddeler, *beta-laktamazlara* yarışmalı ve dönüşümsüz şekilde bağlanıp, birlikte kullanılmaları halinde, bu enzimlere duyarlı penisilin çeşitlerinin de dirençli bakterilere etkili olmalarını sağlamaktadırlar.
- Bu maddelerin başlıcaları klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktamdır.
 - Klavulanik asit; *Strep.clavuligerus* kültürlerinden elde edilmiş klavam türevi bir antibiyotiktir.
 - Tuzları şeklinde (sodyum klavulanat, potasyum klavulanat, sulbaktam sodyum) kullanılır.
- *Beta-laktamazları* bağlama yönünden aralarında bazı ayrımlar vardır.
 - Sulbaktam esasta sınıf II-IV *beta-laktamazların* etkinliğini engeller; sınıf I *beta-laktamazlara* (*sefalosporinazlar*) zayıf etkilidir.
 - Klavulanik asit sınıf II-VI *beta-laktamazları* etkiler; sınıf I *beta-laktamazlara* etkili değildir.
 - *Enterobacter* ve *Serratia* türlerine karşı sulbaktam,
 - *E.coli*, *Proteus* türlerine karşı da klavulanik asit daha etkilidir.
- *Beta-laktamazları* bağlayıp etkinliğini engelleyen maddelerle penisilin çeşitleri arasında bazı karışımlar hazırlanmıştır; bunlardan en çok bilinenleri aşağıdaki gibidir.
 - Amoksisilin-klavulanik asit
 - Ampisilin-sulbaktam
 - Tikarsilin-klavulanik asit
 - Klavulanik asit-karbenisilin
 - Klavulanik asit-sefoperazon
 - Klavulanik asit-sefotaksim
 - Piperasilin-tazobaktam
 - Klavulanik asit-sefalotin
 - Klavulanik asit-penisilin G

Amoksisilin-klavulanik asit

Özellikleri

- Klavulanik asit potasyum tuzu şeklinde kullanılır; kirli beyaz renkte, kuvvetli nem çekici, suda çok iyi çözünen, kristalize tozudur.
- Tıbbi ürünlerdeki amoksisilin-klavulanik asit oranı genellikle 4/1-2/1'dir.

Farmakokinetik

- Amoksisilin farmakokinetiğine ilgili kısımda değinilmiştir.
- Sindirim kanalından kolay emilir. Yaklaşık 1 saat içinde plazmada doruk değerine ulaşır.
- Parenteral olarak da verilebilir.
- Plazma proteinlerine düşük (%10-15) oranda bağlanır.
- Tüm vücut kesimlerine dağılır.
- Köpeklerde yarı ömrü 25 dk, Vd 0.3 L/kg'dır.
- Vücutta büyük ölçüde BT'a uğrar.
- Vücudu idrar, safra ve solunum havası ile terk eder.

EKEY

- Bazı bakterilerde amoksisilin-klavulanik asit karışımının (2+1) EKEY'u Tablo'da verilmiştir.

- EKEY₉₀ ≤8/4 µg/ml bakteriler (*penisilnaz* salgılayanlar da dahil *Staph.aureus*, beta-hemolitik streptokoklar, *Actinobacillus* türleri, *Bordetella* türleri, *Haemophilus* türleri, *Pasteurella* türleri, *Neisseria* türleri, *Proteus* türleri, *Klebsiella* türleri, *Salmonella* türleri, *Bac.fragilis* de dahil tüm anerobik bakteriler) ileri derecede duyarlıdır.
- EKEY₉₀ ≥32/16 µg/ml olanlar (*Citrobacter* türleri, *E.coli*, *Enterobacter* türleri, *Ps.aeruginosa*, *Serratia* türleri, metisiline dirençli *Staph.aureus* gibi) dirençlidirler.

Tablo. Amoksisilin-klavulanik asit (2+1) karışımının EKEY₉₀ değerleri, µg/ml.

Bakteriler	Amoksisilin	Klavulanik asit
Staph.aureus*	8	4
Grup A β-hemolitik Streptokoklar	0.03-1	0.0015-0.5
Strep.pneumoniae	0.03-1	0.0015-0.5
N.meningitidis	0.12	0.006
N.gonorrhoeae	0.08-2.7	0.04-1.3
N.gonorrhoeae**	0.67-2.7	0.33-1.3
H.influenzae	0.06-0.5	0.03-0.25
H.influenzae**	0.5-2	0.25-1
H.ducreyi*	4	1
E.coli	32	16
Klebsiella	8	4
Pr.vulgaris	8	4
Pr.mirabilis	1-2	0.5-1
Citrobacter diversus	1-2	0.5-1
M.tuberculosis	1-2	0.5-1

* , *Penisilnaz* salgılayan ve salgılamayan; **, *Penisilnaz* salgılayan.

İstenmeyen etkileri ve uyarılar

- Amoksisilin-klavulanik asit karışımına hayvanların tahammülü genellikle iyidir.
- Hastaların yaklaşık %10'unda sindirim sistemi bozuklukları (bulantı, sürgün gibi) ile karşılaşılabilir. Bunda, klavulanik asitin mide-bağırsak hareketlerini uyarması yanında, ilacın bağırsaktaki bakteri topluluğuna olan etkisinin de katkısı vardır.
- İlaç otçullara ağızdan ve atlara enjeksiyonla verilmemelidir.
- Tavşan, kobay, hamster ve gerbillerde kullanılmamalıdır.

Etkisi ve kullanılması

- Karışım sınıf II-VI *beta-laktamazları* salgılayan bakterilere etkilidir. *Beta-laktamazlara* yarışmalı ve dönüşümsüz şekilde bağlanır ve böylece etkinliğini engeller; bunların yol açtıkları hastalıkların sağaltımında kullanılır.
- Amoksisilin esasına göre; köpek ve kedilere ağızdan günde 2 kez 10-20 mg/kg, buzağılara ağızdan günde 3 kez 10 mg/kg, sığırlara KÍ yolla günde 1 kez 8.75 mg/kg dozda verilir.

Ampisilin-sulbaktam

Özellikleri

- Formülasyonda ampisilin-sulbaktam oranı genellikle 2/1'dir.
- Sulbaktam penisillik asit sülfon bileşiğidir.

Farmakokinetik

- Sindirim kanalından az emilir.
- Ampisilinle sulbaktamın birleştirilmesiyle oluşan çift ester bileşiği (sultamisilin, ön-ilaç) ağızdan verilince bağırsaklarda kendisini kuran kısımlara ayrılır ve iyi emilir.
- KÍ yolla verildiğinde, uygulama yerinden iyi emilir ve tüm vücut kesimlerine dağılır; yangılı olması halinde BOS'a da geçer.
- Farmakokinetik özelliklerindeki benzerlik sebebiyle, sulbaktam genellikle ampisilin ve sefoperazonla birlikte kullanılır; sulbaktam sindirim kanalından zayıf şekilde emilir.
- Yarı ömrü 60 dk dolayındadır.
- Vücudu bilhassa idrarla terk eder.

Etkisi

- Sulbaktam *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* gibi bakterilerle salgılanan ve klavulanik asitten etkilenmeyen *beta-laktamazlara* dönüşümsüz olarak bağlanır.
- Ampisilin ve ampisilin-sulbaktam karışımının bazı bakterilerdeki EKEY'ları Tablo'da verilmiştir.

Tablo. Ampisilin-sulbaktam karışımının etkinliği (µg/ml).

Bakteri	Ampisilin	Ampisilin+sulbaktam
Staph.aureus	16	1
Bacteroides türleri	0.5	1
Bac.fragilis	32	0.5
Clostridium türleri	0.3	16
Fusobacterium türleri	16	8
Proteus türleri	>128	8
Klebsiella türleri	>128	8
E.coli	>128	8
Enterobacter türleri	>128	>128
Ps.aeruginosa	>128	>128

Kullanılması

- Yukarıda belirtilen sınıflardaki (sınıf II-IV) *beta-laktamaz* salgılayan bakterilerin (özellikle *Staph.aureus* gibi Gram-pozitif koklar, *Pseudomonas* türleri hariç Gram-negatif erobik ve anero-bik bakteriler) yol açtıkları hastalıkların sağaltımında kullanılır.
- Dozu ampisilin esas alınarak hesaplanır; siğırlara günde 1 kez 10 mg/kg dozda verilir.

Penisilinlerin istenmeyen etkileri

Penisilinlerle yapılan sağaltım esnasında ortaya çıkan istenmeyen etkilerin çoğu alerjik niteliktedir.

Alerjik tepkimeler

- Gerek doğal, gerekse yarı-sentetik penisilinler önceden duyarlı hale gelmiş insan ve hayvanlarda alerjik tepkimelere (özellikle IgE antikoları aracılığıyla Tip I alerji) sebep olurlar.
 - Bir penisilin çeşidine alerjisi olan diğer penisilin türevlerine ve hatta sefalosporinlere de duyarlı olabilir.
 - Alerjik veya aşırı duyarlılık tepkimelerinin ortaya çıkmasında rol oynayan ve hapten görevi yapan gruplar penisilinlere *beta-laktamazların* etkisi sonucu oluşan penisilloik asit(ler) ve daha az ölçüde de *amidazların* etkisiyle şekillenen 6-APA'dır.
 - Bu maddeler vücutta proteinlerle birleşerek en azından farklı iki antijen oluştururlar.
 - Birisi asıl-belirleyiciler olarak etkiyen *benzilpenisilin polilizin* ve *benzilpenisilloyl lizin*,
 - Diğerleri tali-belirleyiciler olarak bilinen *benzilpenisilin*, *benzilpenisilloat* ve *alfa-benzilpenisillamin*'den oluşan karışımdır.
- Penisilinlere oluşan alerjik tepkimelerin sıklığı kullanılan doz, uygulama yolu, sağaltım süresi ve ilacın şekline göre değişkenlik gösterir.
 - Dozun yüksekliği, sağaltım süresinin uzaması ve enjeksiyonla uygulama alerji sıklığını artırır.
 - Alerjik tepkimelerin şiddeti hafif ve geçici deri döküntülerinden-hızla ölüme kadar götürebilen anafilaktik şoka kadar değişir. Aşırı duyarlılık çoğunlukla ürtiker ve deri döküntüleri ile anjiyonöretik ödem şeklinde seyreder. Penisilin verilmesinden sonra, bazen 7-12 gün içinde serum hastalığı tipinde tepkimeler ortaya çıkabilir.
 - Anafilaktik çok çok seyrek (%0.015-0.04) ortaya çıkan ama en tehlikeli olanıdır. Penisilin uygulanan hastaların %0.002'sinde, aşırı duyarlılık gösterenlerin %10'unda ölüm oluşabilir.
- Penisilinlere aşırı duyarlılık gelişmesinde ilaca ilk defa maruz kalma kaynağını, penisilin ve metabolitleriyle bulaşık süt, et, yumurta vb besin maddeleri de oluşturur.
 - Duyarlı kişilerde 1 µg veya daha az miktardaki penisilin alerjik tepkimelere yol açabilir; bu sebeple, penisilinle bulaşık besin maddelerinin insan sağlığı bakımından taşıdıkları önem kolayca anlaşılır.
- Penisilin tipi alerjik olaylarla hayvanlarda da sıkça karşılaşılır.
- Penisilinlerin hazırlandığı taşıt maddenin çeşidi de alerjik tepkimelerin sıklığı ve şiddetini artırabilir.
- Penisiline bağlı olarak gelişen ama seyrek şekilde görülen diğer alerjik olayların başlıcaları;
 - Karaciğer yangısı (oksasilin, karbenisilin),
 - İnterstisyel böbrek yangısı (özellikle metisilin, nafsilin),
 - Sistemik damar yangısı,
 - Granülositopeni, pansitopeni, eozinofil sayısında artış,
 - Müspet Combs testi.

Doğrudan istenmeyen etkileri

- Penisilin bu yönden dikkate alındığında, zehirsiz bir bileşik olarak kabul edilebilir.
- Bazı penisilin çeşitlerinin bazı hayvan türlerindeki ÖD₅₀ değeri şöyledir:
 - Farelerde;
 - Penisilin G için Dİ yolla, 3.5 milyon Ü/kg, oksasilin ve kloksasilin Kİ yolla 5 g/kg, Dİ yolla 1.2 g/kg, piliçlerde penisilin G prokain için Kİ yolla 2.5 milyon Ü/kg.
 - Piliçlere Kİ verilen 40.000 Ü/hayvan ve yukarıdaki dozlarda penisilin G prokain sulu sürgüne yol açabilir.
- Penisilinler yukarıda belirtilen dozlarda verildiklerinde bile böbrek hasarı yapmazlar.
- Sinir sistemi üzerinde etkileri yok gibidir.

- Ağızdan, özellikle yüksek dozlarda verildiklerinde, bulantı, kusma ve sürgüne sebep olabilirler.
 - Sürgüne en sık yol açan madde ampisilindir; etki tavşanlarda çok belirgindir ve tehlikeli olabilir. Ampisilin ve diğer bazı penisilin türevleri süperenfeksiyona da sebep olabilirler; at, kaz, ördek, kobay, tavşan, hamster ve gerbilde kullanılmamalıdır.
- Prokainli tuzları hariç, tüm penisilinler Kİ yolla uygulandıklarında, ağrı, irkilti ve doku yıkımına sebep olurlar.
 - Plazmada AST, ALT ve LD etkinliği yükselir.
 - Prokain içermeyen tuzları küçük dozlarda kullanılacaklarsa Dİ yolla, büyük dozlarda verileceklerse yine aynı yolla ama yavaş enjeksiyon veya infüzyonla verilmelidir.
- İnorganik tuzları şeklinde yüksek dozlarda verilmeleri halinde, yapılarında bulunan katyonlardan ileri gelebilecek istenmeyen etkiler dikkate alınmalıdır.

İlaç etkileşimleri

- Penisilinler aminoglikozid antibiyotikler ve sefalosporinlerle aynı yönde etkileşme yaparlar.
- Bazı penisilin türevleri (karbenisilin, tikarsilin, nafsilin, azlosilin, piperasilin, mezlosilin gibi) kanamaya eğilimi artırır; trombositlerin bir araya gelmesi ve kümeleşmelerini bozmaları sebebiyle, pıhtılaşmayı engelleyici ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

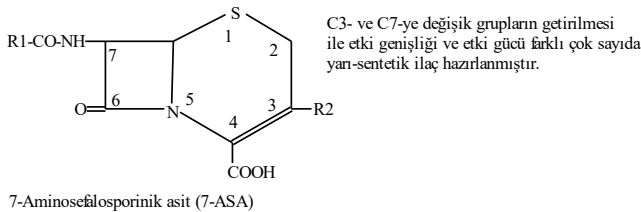
Kullanılmaması gereken durumlar

- Penisilinler kendilerine alerjik olarak duyarlı olanlarda; at, yılan, kurbağa ile yukarıda sayılan deney hayvanları ve perde ayaklı kanatlılarda (ördek, kaz gibi) kullanılmamalıdır.

52.2.2. Sefalosporinler ve Sefamisinler

Özellikleri ve yapı-etki ilişkisi

- 1948'de *Cephalosporium acremonium* kültürlerinden Bradzu tarafından elde edilmiştir.
- Doğal sefalosporinin C, N ve P diye üç tipi vardır.
- Sefamisinler *Streptomyces lactamdurans* türlerinden elde edilirler.
- Beta-laktam halkası ve buna kaynaşmış dihidrothiazin halkasından ibaret olan 7-aminosefalosporinik asit (7-ASA)'den yapılmıştır.
 - Bakterilere etkisi için 7-ASA'nın bütünlüğünü koruması gerekir.
- Halkalı yapıda C3 ve C7'ye değişik grupların getirilmesiyle, etki gücü ve spektrumu oldukça iyi, çok sayıda yarı-sentetik sefalosporin türevi hazırlanmıştır.
- Molekülde; beta-laktam halkasında C7'ye bağlanan gruplar (α - veya β -yönde) ilaçların etki gücü ve etki genişliğinde, dihidrothiazin halkasında C3'e bağlanan gruplar farmakokinetiklerinde değişikliklere yol açarlar.
 - C7'ye bağlanan gruplar genellikle β -yöndedir; sefoksitin, sefotetan ve moksalaktamda olduğu gibi, metoksi grubunun bağlanması ise α -yöndedir.
 - Son durum bileşiğin *beta-laktamlara* (sefalosporinazlar) son derece dayanıklı olmasını, etki spektrumunun Gram-negatif bakteriler ve *Bac.fragilis*'i de kapsayacak şekilde genişlemesini sağlar.
 - Moksalaktamda bulunan oksasafem halka bu dayanıklılığı bir ölçüde azaltır.
- Klinik olarak yararlı sefalosporinler asetik asitten türeyen asil ve tiyopen, tetrazol ve piridiltiy gibi elektronca zengin heterosiklik halkalı gruplar içerirler.



Sınıflandırma

- Sefalosporinler genellikle C7'deki amin grubuna bağlı bir grubun bulunup-bulunmamasına, bunun sonucu da etki spektrumları ve bulunuş sırasına göre **1inci**, **2nci**, **3üncü** ve **4üncü nesil ilaçlar** diye 4 gruba ayrılırlar.
- **1inci nesil sefalosporinler**
 - Öncelikle Gram-pozitif bakterilere (enterokoklar hariç) etkilidirler; Gram-negatif bakterilerin duyarlılığı orta-derecededir.
 - Başlıcaları: sefaleksim, sefaloglisin, sefadroksil, sefazolin, sefradin, sefapirin, sefasetril, sefaloridin, sefalonium ve sefalotin.
- **2nci nesil sefalosporinler**

- C7'ye bağılı amin grubuna daha az iyonize olabilen grupların bağlanmasıyla şekillenirler.
- Yağda daha iyi çözünürler; böylece, bakterilere daha kolay nüfuz ederler. Etki spektrumu geniş (Gram-pozitif, Gram-negatif bakteriler) bileşiklerdir.
- Başlıcaları: sefaklor, sefamandol, sefuroksim, sefuroksim aksetil, sefoksitin, sefotetan, sefmetazol, sefonisid, seforanid ve sefotiam.
 - Sefoksitin, sefmetazol ve sefotetan sefamisin türevidir.
 - Sefoksitin *Strep.lactamduran* kültürlerinden elde edilen sefamisin C'den yarı-sentetik olarak hazırlanmıştır.
 - Sefamisinler C7'de metoksi grubu taşımakla sefalosporinlerden ayrılırlar.
 - *Bac.fragilis* başta olmak üzere, *beta-laktamaz* salgılayan bakterilere etkilidirler.
 - *Ps.aeruginosa*'ya etkili değildir.
- **3üncü nesil sefalosporinler**
 - C7'ye bağılı amin grubuna daha büyük bir grubun bağlanmasıyla şekillenirler.
 - Başlıcaları: seftazidim, sefsulodin, sefoperazon, sefpimazol, sefotaksim, sefpodoksim, seftriakson, seftizoksim, seftiofur, moksalaktam, sefpodoksim proksetil, sefetamet, sefiksim.
 - Özellikle ilk 4 ilaç *Pseudomonas* türlerine olan etki güçleriyle belirginleşirler.
 - Anılan etki; asilüredopenisilinler ve aminoglikozidler (amikasin, netilmisin, gentamisin, tobramisin, sissoyisin gibi) kadar güçlü değildir.
- **4üncü nesil sefalosporinler**
 - Burada sefkuinom, sefpirom ve sefepim bulunur.
 - Özellikle 3üncü nesil sefalosporinlere dirençli bakterilere etkilidirler.
- Sefalosporinler ağızdan ve parenteral olarak kullanılanlar diye de sınıflandırılabilir.
 - **Ağızdan:** Sefaleksim, sefasetril, sefaklor, sefradin, sefadroksil, sefaloglisin, sefatrazin.
 - **Parenteral:** Yukarıdakiler dışındakiler.
 - **Meme-içi:** Sefapirin, sefalonium, sefoperazon, sefuroksim, sefasetril ve sefoksazol
- Ağızdan genellikle sık kullanılmazlar; bazıları mide asitine dayanıksızdır veya etkili olabilecek ölçüde sindirim kanalından emilmezler.
- Özellikle sefradin ve sefaleksim olmak üzere, bu yolla verildiklerinde, plazmada yeterli yoğunluğa ulaşırlar.

Farmakokinetik

- Ağızdan, meme-içi ve parenteral yollarla verilirler.
- Ağızdan verildiğinde sadece sefaleksim ve sefradin etkili plazma ilaç yoğunluğu sağlayabilecek ölçüde emilir. Köpeklerde bu yolla verilen sefaklor %60, sefradin %75 dolayında emilir.
- 2nci ve 3üncü nesil sefalosporinlerin tamamı parenteral, sefalotin ve sefapirin sadece Dİ verilir.
- Kİ biyoyararlanımları yükseltir; kedilerde biyoyararlanım sefoksitin için %93-98, atlarda sefapirin için %95-100, sefazolin için %78, sefoksitin için %77, sefalotin için %65 dolayındadır.
- Kİ verilmeleri genellikle ağırlıdır.
- Plazma proteinlerine değişik oranlarda (%20-95) bağlanırlar.
- Plazma yarı ömürleri 1-8 saat arasındadır (ortalama 1.5 saat); seftriakson en uzun etkili olanıdır.
- Vücutta tüm doku ve sıvı kesimlerine dağılırlar. Plasentayı kolay geçerler. Parenteral olarak verildiklerinde, göz sıvısında etkili yoğunluğa ulaşabilirler. Özellikle 3üncü nesil sefalosporinlerden sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve moksalaktam, bilhassa yangılı olmaları durumunda olmak üzere, kan-beyin engelini kolay geçerler ve BOS'da etkili yoğunluğa ulaşırlar.

FK/FD ilişkisi

- Bu yönden diğer β -laktam ilaçlara benzer (etki zamana-bağımlıdır).
- Bakteriler için öldürücüdür; doz aralığında ilaç yoğunluğu EKEY üzerinde kaldığı sürece bakterileri öldürürler.
- İlaç yoğunluğunun EKEY üzerinde kalma süresi ($T > EKEY$) önemlidir.

EKEY₉₀

- Son derece duyarlı: ≤ 0.1 $\mu\text{g/ml}$
- Çok duyarlı: 0.2-1 $\mu\text{g/ml}$
- Duyarlı: 2-8 $\mu\text{g/ml}$
- Orta derecede duyarlı: 16-32 $\mu\text{g/ml}$
- Dirençli: ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$

1nci ve 2nci nesil ilaçlar

- Duyarlı bakteriler: EKEY ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$ (metisiline-duyarlı *Staphylococcus* türleri, *Streptococcus* türleri, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *E.coli*, *Serratia* türleri, *Ps.aeruginosa*, β -laktamaz salgılayan *Haemophilus* türleri, *Cl.perfringens*, *Peptostreptococcus* türleri)
- Dirençli bakteriler: ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$ (*Bacteroides*, *Cl.difficile*, *Enterococcus* türleri, *L.monocytogenes*)

3ncü nesil ilaçlar

- Duyarlı: ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$
- Orta derecede duyarlı: 4 $\mu\text{g/ml}$
- Dirençli: ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$

Etkileri ve etki spektrumları

- Bakterilerde hücre duvarının sentezini engeller ve öldürürler.
- Etkileri hafif asidik ortamda (pH 6-7) daha güçlüdür.
- Etki genişlikleri genellikle aminopenisilinlere benzer.
 - Gram-pozitif (özellikle 1nci nesil ilaçlar) ve Gram-negatif (özellikle 2nci ve 3ncü nesil ilaçlar) bakterilere etkilidirler. 3üncü nesil sefalosporinlerin etki spektrumu *Pseudomonas* türlerini kucaklayacak kadar geniştir.
- Sefalosporinlere duyarlı bakterilerin başlıcaları:
 - Streptokoklar, *Strep.pneumoniae*, *Neisseria* türleri, *E.coli*, *Klebsiella*, *Pr.mirabilis*, *Cl.perfringens*, *L.monocytogenes*, *B.subtilis*, *C.diphtheriae*, *A.israeli*, *Pseudomonas* türleri, *Serratia*, *Bac.fragilis*, indol-pozitif Proteuslar, *Salmonella* türlerinin bir çoğu, *Shigella* türlerinin çoğu, *Acinetobacter*. Sefalosporinlerin tamamı bu bakterilerin hepsini etkilemez.
- **Birinci nesil sefalosporinler:** Başlıca Gram-pozitif koklar, *Clostridium* türleri ve bazı Gram-negatif bakterilere (*Neisseria*, *Pasteurella* ve *Salmonella* türleri, *Actinobacillus*, *H.influenzae*, *E.coli*, *Klebsiella*, *Pr.mirabilis* gibi) etkilidirler.
 - Anerobik bakterilere penisilinler kadar etkili değildirler. *Beta-laktamazlara* duyarlıdır.
 - İndol-pozitif *Proteus* türleri (*Pr.vulgaris*, *Pr.morganii*, *Pr.rettgeri* gibi), bazı *Bac.fragilis*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türleri duyarsızdır.
- **İkinci nesil sefalosporinler:** Birinci nesildekilere ilaveten, diğer *Enterobacter* türleri, *Citrobacter*, indol-pozitif *Proteus* türleri ve *H.influenzae*'ye etkilidirler; bunlar içinde *Bac.fragilis*'e tek etkili ilaç sefoksitindir.
 - Etkileri Gram-pozitif bakterilere zayıf, Gram-negatiflere güçlüdür. *Beta-laktamazlara* oldukça dayanıklıdır. Sefoksitin *Proteus* türleri, *Bac.fragilis* ve *Serratia* üzerinde etkisi en güçlü sefam türevi ilaçtır.
 - *Enterokok*, *Listeria*, *Corynebacterium* türleri, *Ps.aeruginosa*, *Actinobacter* türleri ve birçok anerobik bakteriye etkisizdirler.
- **Üçüncü nesil sefalosporinler:** Birinci ve ikinci nesilde sayılanlara ilaveten, *Pseudomonas* türleri, *Enterobacter* ve *Citrobacter* türlerini de etkilerler.
 - Gram-pozitif bakterilere etki güçleri, sefamisinler dışında, 2nci nesil sefalosporinlerden zayıftır. Bakterilere olan etki güçleri bir ölçüde birbirinden farklıdır.
 - Sefoperazon ve seftazidim *Pseudomonas*; Sefotaksim *Acinetobacter*; Seftizoksım *Serratia*; Sefoperazon ve seftizoksım *Bac.fragilis*'e en güçlü etkisi olan ilaçlardır.
 - Kan-beyin engelini kolay geçer ve duyarlı bakterilerin yol açtığı beyin ve beyin-zarı hastalıklarında kullanılırlar.

Bakteriyel direnç

- Sefalosporinlere duyarlı bakteri türleri arasında;
 - Bakteri hücre zarlarının ilaca geçirgenliğinin azalması (*Serratia* türleri),
 - Mürein sentezinde ilaçların etkilediği *transpeptidazların* duyarlılığının azalması (metisiline dirençli *Staph.aureus* suşlarının sefalosporinlere de dirençli olması),
 - Aktarılabılır veya kromozom aracılı *sefalosporinaz* salgılamaları (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Serratia* türleri gibi) ile dirençli suşlar ortaya çıkabilmektedir.
- Bilhassa, *Serratia*, *Pseudomonas* ve *Enterobacter* türleri arasında hızla kromozom aracılı *beta-laktamaz* (Sınıf I *beta-laktamazlar*) salgılayan suşlar ortaya çıkabilmektedir.
- Sefalosporinler, *beta-laktamazlara* penisilinlerden daha dayanıklıdır.
 - Kromozom aracılı 1inci sınıf *beta-laktamazlar* (gerçek *sefalosporinazlar*) 4üncü sınıf kromozom ve 3üncü sınıf R-faktörü aracılı *beta-laktamazlar* sefalosporinleri parçalarlar.
 - Birinci nesil sefalosporinler ile sefoksitin dışında kalan 2nci nesil bileşiklerin tamamı bu *beta-laktamazlara* duyarlı, 3üncü nesil ilaçlar ise oldukça dayanıklıdır.

- Sefoksitin, seftriakson ve seftazidim başta olmak üzere, sefalosporinlerin çoğu *beta-laktamazların* sentezini güçlü biçimde uyarırlar.

İstenmeyen etkileri

- Grup olarak sefalosproininlerin sağaltım güvenliği iyidir.
- Alerjik ve organik nitelikte bozukluklara yol açabilirler.
- Uygulama yoluna göre, irkilti ve ağrıya sebep olabilirler.
 - Kİ yolla ağır yapıcı etkisi en zayıf olan sefazolindir; yerel irkilti yanında, apse oluşabilir. Ağızdan verildiklerinde, kusma ve sürgüne yol açabilirler; hafif yemeği veya yemlemeyi takiben verilmeleri bu türden istenmeyen etkilerin şiddeti ve sıklığını azaltır.
- Ateş, deri dökülmeleri, hemolitik anemi, anafilaksiyle seyreden alerjik tepkimelere yol açabilirler.
- Vücutta sefalosporinlerden oluşan metabolitler proteinlerle birleşerek, penisilinlerle benzer şekilde oluşan haptenler vasıtasıyla, bağışıklık sistemini uyarır ve çeşitli tepkimelere yol açarlar.
 - Penisilinlere duyarlı olanların %4-15 kadarı sefalosporinlere de duyarlıdır.
- Uygulanan doza ve kullanım süresine bağlı olarak sefalosporinler, nötrofil, trombosit ve kan şekilli hücrelerinde azalmaya, müspet Combs testine, böbrek, karaciğer ve sinir liflerinde yangıya sebep olabilirler; bunlardan tubüler nekroz ve sinir yangısı dışındakiler kısmen bağışıklık sisteminin uyarılmasıyla ilgilidir.

Kullanılmaları

- Ağızdan, parenteral ve meme-içi yolla uygulanırlar.
- Başlıca penisilin G'ye dirençli *Staph.aureus* suşlarının yol açtığı hastalıklar ile kendilerine duyarlı ve başlıcaları daha önce sayılan bakterilerin yol açtıkları solunum, idrar ve safra yolları, deri ve yumuşak doku, kemik, eklem ve karın içi hastalıklarının sağaltımında kullanılırlar.
- Gram-negatif basillerden ileri gelen beyin zarı yangıları ve meme hastalıklarının (*Streptokok, E.coli, Pseudomonas* ve *Bacteroides* türlerinden ileri gelen) sağaltımında sefoksitin ve 3üncü nesil sefalosporinler son derece etkilidir.
- Septisemi ve sepsisin eşlik ettiği ağır Gram-negatif bakteriyel hastalıklar ile gonorrenin sağaltımında da kullanılırlar.

Sefalekssin

- Birinci nesil sefalosporin türevidir.
- Monohidrat, hidroklorür ve sodyum tuzu şekillerinde bulunur.
- Sindirim kanalından hızlı ve tama yakın (genellikle %75-80) emilir.
- 60 dk içinde plazmada doruk değerine çıkar.
- Sodyum tuzunun Kİ veya DA biyoyararlanımı %75, yarı ömrü 1.5 saat dolayındadır.
- Plazma proteinlerine düşük oranda (%10-15) bağlanır.
- Köpeklerdeki atılma yarı ömrü 1-2 saat arasındadır.
- Önemli bir kısmı (>%90) 6 saat içinde böbreklerle atılır.
- Öncelikle ağızdan olmak üzere, Kİ veya DA yolla uygulanır.
- Köpek ve kedilere ağızdan günde 2-3 kez 15 mg/kg dozda verilir.
- Atlara ağızdan 20-30 mg/kg, kuşlara 35-50 mg/kg dozlarda verilebilir; iki durumda da doz günde 4 kez tekrarlanır.
- Meme-içi yolla; sığırlara 250 mg, koyunlara 100-150 mg miktarlarda verilir.

Sefadroksil

- Birinci nesil sefalosporin türevidir.
- Sefaleksinin para-hidroksilli türevidir.
- Sefadroksil monohidrat halinde beyaz-sarımsı beyaz renkte, suda çözünebilen, kristalize tozudur.
- Ağızdan verildikten sonra, sindirim kanalından hızlı ve iyi emilir.
- Plazma proteinlerine düşük oranda (%20 dolayında) bağlanır.
- Atılma yarı ömrü köpeklerde 2 saat, kedilerde 3 saat, atlarda 40-50 dk'dır.
- 24 saat içinde köpeklerde yaklaşık %50'si idrarla çıkarılır.
- Buzağılara ağızdan günde 2 kez 35 mg/kg,
- Köpek ve kedilere ağızdan günde 2-3 kez 11-33 mg/kg dozlarda verilir.

Sefapirin

- Birinci nesil sefalosporin türevidir.
- Sefapirin sodyum ve -benzatin şeklinde bulunur.
- Sindirim kanalından pek emilmez.

- Kİ, Dİ ve meme-içi yolla kullanılır.
- Kİ yolla, atlarda emilme oranı %95 dolayındadır.
- Vd atlarda 0.17 L/kg, sığırlarda 0.3-0.4 L/kg, köpeklerde 0.32 L/kg'dır.
- Yarı ömrü, atlarda 25-55 dk, sığırlarda 65-70 dk, köpeklerde 25 dk dolayındadır.
- Vücutta kısmen deasetilsefapirine çevrilir.
- İlk 8 saat içinde vücudu büyük ölçüde idrarla terk eder.
- Kedi ve köpeklere Kİ, Dİ veya DA yolla 10-30 mg/kg dozlarda 3 kez uygulanır.
- Atlara 20-30 mg/kg dozlarda Kİ veya Dİ yolla günde 2-4 kez verilir.
- Uterus-içi yolla benzatin tuzu halinde 500 mg miktarda bir sefer uygulanır.
- Sefapirin sodyum ve sefapirin benzatin şeklinde sağım ve kuru dönemdeki ineklerde meme-içi yolla 200-300 mg/meme bölmesi miktarlarında kullanılır.

Sefalotin

- Birinci nesil sefalosporin türevidir.
- Sodyumlu tuzu şeklinde bulunur.
- Sindirim kanalından pek emilmez. Tercihen Dİ olmak üzere, parenteral yollarla verilmelidir.
- Plazma proteinlerine %20-70 bağlanır.
- BOS hariç, tüm vücut kesimlerine iyi geçer.
- Vd köpeklerde 0.43 L/kg, atlarda 0.15 L/kg'dır.
- Atılma yarı ömrü köpeklerde 40-50 dk, atlarda 15-50 dk arasındadır.
- Vücuttan %50'si değişmemiş, %25 kadarı da o-desasetilsefalotin halinde (ana maddenin %25'i ölçüsünde etkinliği vardır) idrarla atılır.
- Tercihen Dİ olmak üzere, DA ve Kİ yolla verilir.
- Parenteral yollarla köpek ve kedilere günde 3-4 kez 10-30 mg/kg, sığırlara DA yolla günde 6 kez 50-55 mg/kg, atlara Dİ veya Kİ yolla günde 4 kez 10-30 mg/kg, kanatlılara Kİ yolla günde 4 kez 100 mg/kg dozda uygulanır.

Sefazolin

- Birinci nesil sefalosporin türevidir.
- Sodyum tuzu şeklinde bulunur.
- Sindirim kanalından pek emilmez.
- Kİ yolla, köpeklerde 30 dk içinde plazmada doruk değerine ulaşır.
- Vd köpeklerde 0.7 L/kg, atlarda 0.19 L/kg, danalarda 0.165 L/kg.
- Plazma yarı ömrü köpeklerde 84 dk, atlarda 38 dk, danalarda 50-100 dk arasında.
- Vücuttan genellikle değişmemiş halde glomerüllerden süzülerek idrarla atılır.
- Etki genişliği bakımından sefalotine benzer.
- Streptokoklar tarafından salgılanan *beta-laktamazlara* daha az dayanıklı, *E.coli* ve *Klebsiella* türlerine ise daha etkindir.
- Köpek ve kedilerde parenteral yollarla günde 3-4 kez 10-30 mg/kg.
- Atlarda günde 2-3 kez 10-20 mg/kg dozlarda verilir.
- İneklerde meme hastalıklarında; sağım döneminde 300 mg/meme bölmesi, kuru dönemde 250 mg/meme bölmesi miktarda kullanılır.

Sefaloridin

- Birinci nesil sefalosporin türevidir.
- Sindirim kanalından zayıf şekilde emilir.
- Kİ uygulama yerinde ağrıya sebep olur.
- Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır.
- Vücutta BT'a uğramaz.
- Sefalosporin türevleri içinde böbrekler üzerinde olumsuz etkisi en güçlü olanıdır.
- Böbrek yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır.
- Solunum, idrar yolları, üreme kanalı, sindirim sistemi ve yumuşak doku hastalıklarında kullanılır.
- Köpek ve kedilere DA ve Kİ yolla günde 2-3 kez 2.2-4.4 mg/kg dozlarında uygulanır; dozu 25 mg/kg'a kadar artırılabilir.
- Sağaltım 7 günden fazla sürmemelidir.

Sefasetril

- Birinci nesil sefalosporin türevidir.
- *E.coli* ve *Klebsiella* türlerine daha etkindir; diğer özellikleri bakımından sefalotine benzer.

- Parenteral ve meme-içi yolla kullanılır.
- Meme hastalıklarının sağaltımı için, her meme bölümüne 200-250 mg miktarda uygulanır; gerekirse uygulama 1-2 gün arayla tekrarlanır.

Sefoperazon

- Üçüncü nesil sefalosporin türevidir.
- Sefoperazon sodyum ve -dihidrat şeklinde bulunur.
- Parenteral olarak kullanılır.
- Plazma proteinlerine %90 dolayında bağlanır.
- Vücudu öncelikle (%70 dolayında) safra ile terk eder.
- Plazma yarı ömrü 2.5 saat dolayındadır.
- *Ps.aeruginosa*, *E.coli*, *Shigella*, *Klebsiella*, *N.gonorrhoeae*, *Enterobakter* türleri, *Staph.aureus* ve *Bac.fragilis*'e son derece etkilidir.
- *Staph.aureus* dışındaki Gram-pozitif koklara etkisi 1inci nesil sefalosporinlerden daha zayıftır.
- Seftazidimle birlikte *Pseudomonas* türlerine etkisi en güçlü olan sefalosporin türevidir.
- Duyarlı bakterilerin yol açtıkları hastalıkların sağaltımında kullanılır.
- Siğir, köpek ve kedilere günde 3-4 kez Kİ yolla 30 mg/kg dozda verilir.
- İneklerde meme hastalıklarının sağaltımında (özellikle koliform bakteriler olmak üzere) kullanılır.
 - Her meme bölmesine sodyumlu tuzu tek sefer 250 mg uygulanır; etkisi 48 saat kadar sürer.
 - Sefoperazon dihidrat 100 mg miktarda 24 saat arayla 2 kez uygulanır.

Sefovesin

- Üçüncü nesil ilaçtır.
- Son derece uzun etkilidir. Sağaltım dozunda 14 gün süreli etkili kan yoğunluğu oluşturur.
- Atılma yarı ömrü köpeklerde 5 gün, kedilerde 7 gündür.
- Diğer 3ncü nesil ilaçlar gibi Gram-negatif bakterilere daha güçlü etkilidir; bunlarda EKEY 1 µg/ml'dir.
- Köpek ve kedilerde deri ve idrar yolları hastalıklarında kullanılır.
- DA yolla 8 mg/kg dozda kullanılır.

Seftiofur

- Üçüncü nesil sefalosporin türevidir.
- Hidroklorür ve sodyumlu tuzu şeklinde bulunur ve kullanılır.
- Danalarda Kİ uygulama yerinden iyi emilir.
- Yaklaşık 45 dk'da plazmada doruk yoğunluğa ulaşır.
- Vücutta hızla desfuroylseftiofura çevrilir; bu metaboliti de etkilidir.
- Desfluroylseftiofurun yarı ömrü yaklaşık 10 saattir.
- Ömeli bir kısmı (%95) 24 saat içinde vücuttan atılır.
- Seftiofurun kristalize-serbest asit formülasyonu siğirlerde DA yolla (kulak arkasına) uygulandığında son derece yavaş emilir.
- Özellikle solunum sistemi hastalıklarında bakteriler için plazma ilaç yoğunluğu 5-6 gün süreyle etkili olabilecek şekilde EKEY üzerinde kalır.
- Bazı Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerde (*Staph.intermedius*, *Staph.aureus*, *Strep.zooepidemicus*, *Strep.equi*, *Strep.dysgalactia*, *Strep.uberis*, *R.equi*, *P.multocida*, *P.haemolytica*, *H.somnus*, *S.choleraesuis*, *E.coli*) EKEY₉₀ ≤0.5 µg/ml'dir.
- Siğirlerde özellikle *P.multocida*, *P.haemolytica* ve *H.somnus*'un yol açtığı solunum yolları hastalıklarında kullanılır.
- At ve sağılanlara Kİ yolla günde 1 kez 1-2 mg/kg dozda uygulanır.
- Seftiofurun kristalize-serbest asit formülasyonu; siğirlerde kulak arkasına DA yolla 6.6 mg/kg, domuzlarda boyuna Kİ yolla 5 mg/kg dozda kullanılır. İki durumda da etkisi 5-6 gün sürer.

Sefotaksim

- Üçüncü nesil sefalosporin türevidir.
- Sodyumlu tuzu şeklinde bulunur.
- Parenteral yollarla kullanılır.
- Bilhassa Gram-negatif basiller (*E.coli*, *Serratia* gibi), *Staph.aureus*, *N.meningitidis* ve *Strep.pneumoniae*'ye karşı etkilidir.
- *Pseudomonas*, *Enterokoklar* ve *Bac.fragilis*'e etkisi yetersizdir.
- *Beta-laktamazlara* son derece dayanıklıdır.

- Parenteral yollarla köpek ve kedilere 25-40 mg/kg dozlarda günde 2-3 kez, atlarda Kİ ve Dİ yolla 20-30 mg/kg dozlarda günde 3-4 kez, keçilere günde 2 kez 50 mg/kg dozda uygulanır.
- Kanatlılara Kİ yolla günde 3 kez 50-100 mg/kg dozlarda verilebilir.

Sefpodoksim

- Üçüncü nesil sefalosporin türevidir.
- Sefpodoksim proksetil esteri halinde bulunur; ön-ilaçtır; vücutta sefpodoksime çevrilir.
- Mideyi değişmeden geçer; bağırsaklardan emilirken sefpodoksime çevrilir.
- Ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından genellikle iyi emilir; biyoyararlanımı köpeklerde >%60'dır.
- Ester halde yağda iyi çözüdüğü için, yem veya yemekle birlikte alınması emilmesini genellikle artırır.
- Özellikle *E.coli*, *Proteus*, *Pasteurella* ve *Klebsiella* olmak üzere, *Enterobacteriaceae* grubundaki bakteriler ve *Staphylococcus*'a etkilidir.
- *Ps.aeruginosa*, *Enterococcus*, anerobik ve metisiline-dirençli *Streptococcus* türlerine etkili değildir.
- Özellikle köpeklerde olmak üzere, duyarlı bakterilerden ileri gelen deri ve yumuşak doku hastalıklarının sağaltımında kullanılır.
- Ağızdan taylarda günde 2-4 kez 10 mg/kg, köpeklerde günde 1-2 kez 5-10 mg/kg, kedilerde günde 2 kez 5 mg/kg veya bir kez 10 mg/kg dozda kullanılır.
- Köpeklerde *Staph.aureus* enfeksiyonlarında daha yüksek dozlarda kullanılmalıdır.

Sefkuinom

- Dördüncü nesil sefalosporin türevidir.
- Sindirim kanalından çok zayıf emilir.
- Parenteral uygulama yerlerinden emilmesi genellikle iyi ve çabuktur.
- Plazma proteinlerine zayıf (%5-15) şekilde bağlanır.
- Köpeklerde Vd 0.2 L/kg'dır.
- Plazma yarı ömrü köpeklerde 1-2 saat, sığırlarda 1.5-3 saat arasındadır.
- Vücudu büyük ölçüde (%50-80) idrarla terk eder.
- Süte de önemli ölçüde geçer; bu sebeple, sağılan hayvanlarda kullanılmamalıdır.
- β -laktamaz salgılayanlar da dahil, Gram-pozitif ve -negatif bakterilere (özellikle *P.multocida*, *P.haemolytica*) etkilidir.
- Özellikle solunum yolları hastalıklarında dana, buzağı ve sığırlarda Kİ yolla günde bir kez 1 mg/kg dozda kullanılır.
- Sağılan hayvanlarda kullanılmaz.

Sefradin

Birinci nesil sefalosporin türevidir.

Ağızdan buzağı ve danalara günde 2 kez 5-10 mg/kg dozlarda verilir.

Seforanid

Birinci nesil sefalosporin türevidir.

Kİ veya Dİ yolla günde 3 kez 20-30 mg/kg dozlarda kullanılır.

Sefalonium

Birinci nesil sefalosporin türevidir.

Kurudaki ineklerde her meme bölümüne 250 mg miktarda uygulanır.

Sefaklor

İkinci nesil sefalosporin türevidir. 7-ASA'da C3'de klor içermesi dışında, sefaleksine benzer.

Etki spektrumu, Gram-negatif basillere biraz daha güçlü etkili olması dışında, 1inci nesil sefalosporinlere benzer.

Bilhassa penisilinlere dirençli *H.influenzae* suşlarının yol açtığı hastalıklarda (orta kulak iltihabı gibi) kullanılır.

Buzağı ve danalara ağızdan günde 2 kez 3.5 mg/kg dozda verilir.

Sefamandol

İkinci nesil sefalosporin türevidir.

Parenteral yollarla kullanılır.

Gram-negatif bakterilere karşı daha etkili ve bunların salgıladıkları *beta-laktamazlara* daha dayanıklıdır.

H.influenzae, *Enterobacterler*, indol-pozitif *Proteus* ve *Klebsiella* türlerine etkisi daha belirgindir.

Gram-pozitif koklara etkisi 1inci nesil sefalosporinlerden daha zayıftır.

Öncelikle penisilinler ve diğer sefalosporinlere dirençli bakterilerden ileri gelen hastalıklarda kullanılır.

Sefamandol Kİ veya DA yolla köpek ve kedilere günde 3 kez 10-30 mg/kg miktarlarda verilir.

Sefuroksim

İkinci nesil sefalosporin türevidir.

Parenteral yollarla kullanılır.

Etki spektrumu bakımından sefamandola benzer; *beta-laktamazlara* dayanıklıdır.

Penisilinazlar da dahil, *beta-laktamaz* salgılayan *H.influenzae*, *Neisseria* ve Pnömonokok türlerine karşı son derece etkilidir.

Bu bakterilerden ileri gelen solunum sistemi, kemik, eklem, kulak vb yerlerin hastalıklarında kullanılır.

Meme hastalıklarında her meme bölmesine 250 mg miktarda uygulanır.

Seftazidim

Üçüncü nesil sefalosporin türevidir.

Başlıca Di yolla kullanılır.

Pseudomonas türlerine en etkili sefalosporin türevidir. *beta-laktamaz* salgılayan Gram-negatif basillere de etkilidir; Enterokok ve Stafilokok türlerine de etkisi iyidir.

Özellikle penisilinler, aminoglikozidler ve diğer sefalosporinlere dirençli *Ps.aeruginosa* ve *Enterobacter* türlerinin yol açtıkları hastalıklarda kullanılır.

Seftriakson

Üçüncü nesil sefalosporin türevidir.

Parenteral olarak kullanılır.

Etki spektrumu son derece geniştir; *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae*, *Pnömonokoklar* ve *Menengokoklara* güçlü, *Pseudomonas*, Enterokok, Stafilokok ve *Bac.fragilis*'e biraz daha zayıf etkilidir.

Başlıca yukarıda sayılan bakterilerin yol açtıkları bilhassa beyin zarı ve solunum yolları hastalıkları ile gonoreenin sağaltımında kullanılır.

Parenteral yollarla günde 3-4 kez 20-40 mg/kg dozlarda uygulanır.

Seftizoksim

Üçüncü nesil sefalosporin türevidir.

Özellikle *beta-laktamaz* salgılayan Gram-pozitif ve -negatif basiller ile *Bac.fragilis*'e son derece etkilidir.

Bunların yol açtıkları hastalıklarda, parenteral yollarla günde 3-4 kez 20-40 mg/kg dozlarda verilir.

Sefoksazol

Beta-laktamaz salgılayanlar da dahil, Gram-pozitif ve -negatif bakterilere karşı güçlü etkisi vardır.

Özellikle sağım döneminde karşılaşılan meme hastalıklarında kullanılır.

Penisilinle olan karışımları (250 mg sefoksazol+250 mg penisilin G prokain) sinerjistik etkilidir.

Sefamisinler**Sefoksitin**

• İkinci nesil sefamisin türevidir.

• *Strep.lactamdurans* kültürlerinden elde edilmiştir.

• Sodyumlu tuzu şeklinde bulunur.

• Gram-negatif basiller tarafından salgılanan *beta-laktamazlara* son derece dayanıklıdır.

• Gram-negatif bakterilere karşı (*E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus* gibi) son derece etkindir; *H.influenzae* ve *Enterobacter* türlerine sefamandoldan daha zayıf, indol-pozitif *Proteus* ve *Serratia* türlerine ise daha güçlü etkilidir.

• Gram-pozitif bakterilere etkisi diğer sefalosporinlerden daha zayıftır.

• Başta *Bac.fragilis* ve *beta-laktamaz* salgılayan *N.gonorrhoeae* olmak üzere, yukarıda isimleri sayılan bakterilerden ileri gelen hastalıkların sağaltımında kullanılır.

• Köpek ve kedilere parenteral yollarla günde 3 kez 10-20 mg/kg, taylara günde 4-6 kez 20 mg/kg, sığırlara günde 4-6 kez 20 mg/kg dozda verilir.

Moksaiaktam (Latamoksef)

• Oksasefam türevidir.

• En önemli özelliği, sefoksitinle beraber, *Bac.fragilis*'e karşı etki gücü en yüksek sefalosporin türevlerinden birisi olmasıdır.

52.2.3. Diğer Beta-Laktam İlaçlar

• Bu grupta;

○ **Monobaktamlar** (aztreonam) ve

○ **Karbapenemler** (doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem) bulunur.

• Yapı yönünden diğer beta-laktam antibiyotiklerden ayrılırlar.

• Etki güçleri ve *beta-laktamazlara* duyarlılıkları da onlardan farklıdır.

Aztreonam

▪ Sağaltımda kullanılan ilk monobaktam türevidir.

Farmakokinetik

- Ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından emilir.
- Kİ yolla verildiğinde, uygulama yerinden iyi emilir ve tüm vücuda dağılır.
- Yangılı olması halinde *Enterobacteriaceae* tarafından oluşturulan beyin zarı hastalıklarını iyileştirebilecek ölçüde BOS'a geçer.
- Plazma yarı ömrü 1.6 saat dolayındadır.
- Başlıca idrarla atılır.

Etkisi

- Etkisi sadece Gram-negatif erobik bakterilere sınırlıdır; özellikle PBP-3 ilaca yüksek ilgi duyar.
- *Beta-laktamaz* salgılayanlar da dahil, başlıca *Enterobacter*, *Shigella*, *E.coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Neisseria* ve *Providencia* türlerine etkinlik gösterir.
- EKEY \leq 8 µg/ml olan bakteriler (özellikle *Haemophilus* türleri, *Pasteurella* türleri olmak üzere tüm Gram-negatif bakteriler, *Enterobacteriaceae*) duyarlıdır.
- EKEY \geq 32 µg/ml olanlar (*Pseudomonas* türleri, *Citrobacter* türleri, *Enterobacter* türleri, bazı Gram-negatif ve anerobik bakteriler) dirençli olarak kabul edilir.
- Parenteral olarak kullanılan sefalosporinleri hidrolize edebilen Sınıf II *beta-laktamazlar* aztreonamı da parçalarlar.
- Aminoglikozid ve klindamisin ile sinerjistik etkileşme yapar.
- Aztreonamın işitme ve denge organı ile böbrekler üzerinde istenmeyen etkisi yoktur; bu durum özellikle aminoglikozidlerle birlikte kullanılması durumunda onların istenmeyen etkilerinin azaltılması bakımından önemlidir.

Kullanılması

- Duyarlı bakterilerden ileri gelen septisemiler ile ağır idrar yolları, solunum sistemi, kemik ve eklem, karın ve pelvis içi hastalıkları ile gonorenin sağaltımında kullanılır.
- Birden çok bakterinin işe karıştığı olaylarda, diğer ilaçlarla birlikte kullanılması tavsiye edilir.

İmipenem

Özellikleri

- Sağaltımda kullanılan ilk karbapenem türevidir; monohidrat tuzu şeklinde bulunur.
- Genellikle silastatin sodyumla birlikte (1/1 veya 2/1) kullanılır.

Farmakokinetik

- Ağızdan verildiğinde sindirim kanalından emilmez; bu sebeple, sadece Dİ infüzyonla kullanılır.
- Dolaşıma geçen ilaç böbrek tubül hücrelerinde bulunan *dehidropeptidaz-I* (DHP-I) tarafından hızla parçalanır; anılan enzimin etkinliğini engelleyen **silastatin sodyumla** birlikte kullanılır.
- İki maddenin farmakokinetikleri genellikle birbirine benzer; Kİ yolla uygulandığında silastatin %75, imipnem %95 dolayında emilir.
- İkisinin de plazma yarı ömürleri 60 dk dolayındadır.
- Plazma proteinlerine imipenem %20, silastatin %40 dolayında bağlanır.
- Vücudu %75 dolayında idrarla terk eder.

Etkisi

- *Beta-laktamazlara* karşı son derecede dayanıklıdır.
 - Sınıf I ve II'dekiler de dahil, *beta-laktamaz* salgılayan bakterilere son derece etkilidir.
- Etki spektrumu **en geniş** beta-laktam ilaçlardan birisidir.
 - Metisiline dirençli olanlar dışındaki Gram-pozitif ve -negatif koklar, *E.coli*, *H.influenzae*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *Ps.aeruginosa* gibi Gram-pozitif erobik basiller, *Clostridium* türleri, *Bac.fragilis* gibi anerobik bakteriler, *Nocardia*, bazı mikobakteri türleri ilaca duyarlılık gösterir.
- EKEY \leq 4 µg/ml olan bakteriler (Gram-pozitif bakterilerin çoğu, *Myco.avium-intracellulare*, *Bac.fragilis* de dahil anerobik bakteriler, *beta-laktamaz* üretenler de dahil *Enterobacteriaceae* türleri, *Ps.aeruginosa*) duyarlı, EKEY \geq 16 µg/ml olanlar (*Ps.cepacia*, *Ps.maltophilia*, bazı *Strep.faecium*, metisiline dirençli bazı *Staph.aureus* suşları) ise dirençli olarak kabul edilir.
- Silastatinin katılması iki amaca hizmet eder.

Yan etkileri

- Diğer geniş etki spektrumlu maddeler gibi, kusma, sürgün ve süperenfeksiyona yol açabilir.
- MSS uyarıları (tremorlar gibi), infüzyon tepkimeleri (emboli gibi) oluşabilir.

Kullanılması

- Yukarıda sayılan bakterilerden ileri gelen solunum ve idrar yolları, karın ve pelvis içi, kemik, eklem, yumuşak doku ve deri hastalıklarında kullanılır.
- Parenteral yollarla kullanılır.
 - Köpek ve kedi: Günde 2-3 kez 2-10 mg/kg.
 - At: Dİ yolla 6-8 saat arayla 10-20 mg/kg.

Meropenem**Özellikleri**

- Karbapenem türevidir.

Farmakokinetik

- Parenteral yollarla kullanılır.
- Köpeklerde DA uygulama yerinden >%80 emilir.
- Köpeklerde Dİ yolla verildiğinde yarı ömrü yaklaşık 40 dk, Vd 0.37 L/kg, proteine bağlanma oranı düşüktür (>%10).
- Koyunlarda Kİ uygulama yerinden çok iyi emilir; kararlı durumda Vd 0.06 L/kg, plazma proteinlerine bağlanma oranı >%40, yarı ömrü 40 dk dolayındadır.
- >%90'ı 24 saatte idrarla çıkarılır.

Etkisi

- Böbrek kaynaklı DHP-I'e imipenemden daha dayanıklıdır; silastatin ile birlikte kullanılması gerekmez.
- İmipeneme benzer şekilde geniş spektrumludur; yalnız, *Enterobacteriaceae* ailesine daha etkili, Gram-pozitif bakterilere daha zayıf etkilidir.

Yan etkileri

- Hastaların tahammülü daha iyidir. MSS'ne yönelik etkileri daha azdır.

Kullanılması

- Özellikle aminoglikozidlerin kullanılmadığı (böbrek yetmezliği gibi) veya etkisiz kaldığı hastalıklarda (beyin hastalıkları gibi) Gram-negatif bakterilerin yol açtığı hastalıklarda kullanılır.
- Köpek ve kedide DA günde 2-3 kez 12 mg/kg, Dİ günde bir kez 24 mg/kg dozda kullanılır.