

Konu 52. ANTİBİYOTİKLER (Devam)

Süresi: 2 Saat

Zamanı: 7. Hafta

52.3. Aminoglikozidler

52.4. Makrolidler

52.5. Tetrasiklinler

52.7. Linkozamidler

52.8. Polipeptidler

52.3. Aminoglikozidler

- *Streptomyces* ve *Mikromonospora* soyundaki mantarlar tarafından oluşturulurlar.
 - Bazıları (dibekasin, dihidrostreptomisin gibi) yarı-sentetik olarak da hazırlanmıştır.
- Suda genellikle çözünmezler, yağda çok az çözünürler.
- Isı ve değişik pH şartlarında oldukça dayanıklıdırlar.
- Aminoglikozid yapılı ilaçların başlıcaları
 - Amikasin
 - Aminosidin (Paromomisin)
 - Apramisin
 - Bluensomisin
 - Dibekasin
 - Fortimisin
 - Framisetin (Neomisin B)
 - Gentamisin
 - Kanamisin
 - Kasugamisin
 - Lividomisin
 - Neomisin
 - Netilmisin
 - Spektinomisin
 - Ribostamisin
 - Sagamisin (Neomisin C_{2b})
 - Sisomisin
 - Streptomisin
 - Dihidrostreptomisin
 - Tobramisin
 - Viomisin
 - Spektinomisin ve apramisin dışındakiler, molekül olarak birbirine glikozidik bağlarla bağlanmış heksoz ve amino şekerlerden yapılmışlardır.
- Hepsi de çok sayıdaki amino grubu içerir; kuvvetli bazik ve iyonize maddelerdir.
- pKa'ları 7.2-8.8 arasındadır.
- Alkali ortamlarda daha etkilidirler.
- Genellikle sülfat tuzları halinde bulunurlar.
- Hiç birisi de sindirim kanalından yeterli ölçüde emilmezler; emilmeleri %1-3 arasındadır.
- Genellikle Kİ verilirler; buradan iyi emilirler.
- Başlıca HDS'da dağılırlar; Vd 0.15-0.6 L/kg arasındadır.
- Plazma proteinlerine düşük oranda (%10-35) bağlanırlar.
- Plasenta ve BOS'na zor geçerler.
- Plazma yarı ömürleri 2-3 saat arasındadır; böbrek yetmezliğide süre 20-40 katı uzar.
- Dar spektrumludur; hemen tümüyle Gram-negatif bakterilere etkirler.
 - Etki spektrumu en dar olan streptomisin ve dihidrostreptomisindir. Yeni tip aminoglikozidlerin etki spektrumu *Ps.aeruginosa*'yı kucaklayacak kadar geniştir.
- Bakterileri öldürücü etki yoğunluğa-bağlıdır. Plazmada ilaç yoğunluğu EKEY'un ne kadar üzerinde olursa, antibakteriyel etkileri de o ölçüde güçlenir.
- Bakterilerde protein sentezini (30S ribozomlar) engellerler; genellikle bakterileri öldürerek etkilerler
- Antibiyotik sonrası etkileri uzundur (4-8 saat).

- Ribozomlarda mutasyonlardan dolayı, bakterilerde etkilerine karşı hızla dirençli suşlar ortaya çıkabilir; dirençde plazmidler de rol oynar.
- Molekülleri fazla polardır; yağda pek çözünmezler; hücrelere zor girerler.
 - Aynı durum bakteri hücreleri için de geçerlidir.
- Bakteri hücrelerine sadece etkin taşımayla girerler.
- Anerobik şartlarda tutulan erobik veya anerobik bakterilerde etkili değildirler.
- Hepsi de böbrekten atılırlar; idrarda plazmadakine göre 10-100 katı yoğunluklarda bulunurlar.
- Ciddi istenmeyen etkileri vardır; bu durum geniş şekilde kullanılmalarını sınırlandırır.
 - Özellikle böbrek ve 8inci kafa siniri (işitme ve denge organı) üzerinde, bazen dönüşümsüz, son derece önemli etkileri vardır. Nöro-musküler kavşakta uyarı geçişini bozarlar.

Streptomisin ve Dihidrostreptomisin

Özellikleri

- Streptomisin 1943'de Waksman ve ark. tarafından *Strep.griseus* kültürlerinden elde edilmiştir; 1947'de dihidrostreptomisin hazırlanmıştır.
- Streptomisin kuvvetli bir bazdır; asitlerle tuzlar yapar. En çok sülfat, bir ölçüde hidroklorür ve pantotenat tuzları şeklinde kullanılır
- Dihidrostreptomisin sülfat ve hidroklorür tuzları şeklinde bulunur.

Farmakokinetik

- Streptomisin ve dihidrostreptomisinin farmakokinetikleri birbirine benzer.
- Sindirim kanalından çok az (%10 kadar) emilirler.
- Sistemik etkiye yol açmak için, parenteral yollarla verilmelidirler.
- Streptomisin KI, hızlı emilir, yaklaşık 60 dk içinde doruk plazma yoğunluğuna ulaşır.
- Seroz boşluklar ve DA uygulama yerlerinden daha yavaş emilir.
- Streptomisin meme-içi yolla verildiğinde, meme bezinden sınırlı ölçüde emilir.
- Streptomisin Dİ de verilebilir. Şok tehlikesi sebebiyle, dihidrostreptomisin bu yolla verilmemelidir.
- İki ilaç da başlıca HDS'da dağılır; hücre içine pek giremezler.
- Plazma proteinlerine %30-35 bağlanır.
- Böbrek, iskelet kasları ve karaciğerde birikir.
- Yangılı olmadıkça, beyin zarlarını zor geçer ve BOS'da etkili yoğunluğa ulaşamazlar.
- Plasentayı genellikle kolay geçerler.
- Streptomisin etkili olabilecek yoğunluklarda süte de geçebilir.
- Vücuda giren streptomisin %60 kadarı glomerüllerden süzülerek idrarla atılır.

EKEY

- Streptomisin EKEY'ü 2.5-5 µg/ml arasındadır.
- Plazmadaki ilaç düzeyi, EKEY'un altına indiğinde bile, dokularda etkili düzeylerde kalmaya devam ederler (antibiyotik sonrası etki).
 - Antibiyotik-sonrası etkileri 4-8 saat sürer; günde 1 kez verilmeleri de yeterli olabilmektedir.
- Plazmadaki ilaç yoğunluğunu etkili düzeyin üzerinde tutmak için, ilaçların uygulaması 8-12 saat arayla tekrarlanması önerilir.

Etkisi ve etki spektrumu

- Streptomisin ve dihidrostreptomisin ortamdaki ilaç yoğunluğuna, ortamın pH'sı ve bakteri çeşidine göre, bakterilerin üremesini engelleyerek veya öldürerek etkir.
 - Ortam pH'sı yükseldikçe, etkinliği artar ve bakterilere öldürücü etkisi belirginleşir. pH 8'de Gram-negatif basillere pH 5.8'dekinin 20-80 katı daha etkindir.
- Ortamda irin, kan, doku vb madde yıkıntıları bulunması halinde de etkilidir; ama, etki gücü biraz zayıflar.
- Gram-negatif basilleri, bazı Gram-pozitif bakterileri ve *Leptospira* türlerini etkilerler.
 - Duyarlı bakterilerin başlıcaları: *Pasteurella*, *Brusella*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Haemophilus*, *Mycobacterium*, *Ac.bovis*, *E.coli*, *L.ichtherohaemorrhagiae*, *L.canicola*, *L.pomona*, *Campylobacter fetus spp.venerealis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Stafilokok*, *Corynebacterium*, *Erysipelothrix* türleri
 - Anerobik bakteriler bu ilaçlara duyarsızdır.

Kullanılması

- Duyarlı bakterilerden ileri gelen meme, böbrek, akciğer, idrar kesesi, bağırsak, eklem kesesi hastalıkları ile tularemi, verem, vibriyoz, koriza ve kronik solunum yolları hastalıklarının sağaltımında kullanılırlar.
- Gram-pozitif bakterileri de kapsamak ve kendilerine duyarlı olanlarda etkilerini daha da güçlendirmek için, genellikle penisilin G ile birlikte kullanılırlar.
- Tüm hayvan türlerine ağızdan ve parenteral olarak 10 mg/kg dozda verilirler.
- Meme-içi uygulamada her meme bölümüne 100 mg'a kadar verilirler; kurudaki ineklerde bu miktar 500 mg'dır.

Zehirliliği

- Streptomisin akut, subakut, kronik ve aşırı duyarlılık şeklinde olumsuz etkileri vardır.
- Akut zehirlenme halinde karşılaşılan belirtilerin başlıcaları huzursuzluk, bulantı, şuur kaybı ve komadır.
 - Solunum yetmezliği ve kalp-damar merkezinin felci sonucu ölüm oluşabilir.
- Kedilerde kullanılmamalıdır.

Neomisin

Özellikleri

- 1949'da Waksman ve Lechevalier tarafından *Strep.fradie* kültürlerinden elde edilmiştir.
- Neomisin A (neamin), -B (framisetin, soframisin) ve -C isimli benzer yapıdaki üç ayrı bileşikten oluşan bazik nitelikli bir karışımdır
- Sağaltımda kullanılan ilaç neomisin B ve C'nin karışımıdır.
- Neomisin genellikle sülfat tuzu şeklinde kullanılır.

Farmakokinetik

- Sindirim kanalından son derece sınırlı (%3'e kadar) emilir.
- Parenteral yolların hepsiyle de verilebilir; Kİ uygulama tercih edilir.
- Kİ verildikten sonra, genellikle 60 dk içinde plazmada doruk değerine ulaşır.
- Kİ verildikten sonra, kan-beyin, göğüs ve karın zarı engellerini genellikle kolay geçer; etkili yolla ulaşabilir. Böbrek, karaciğer ve kaslarda birikir.
- Deriden emilmediği için, deri ve dış kulak hastalıklarında sık kullanılır.
- Parenteral olarak uygulanan ilaç hızlı biçimde idrar ve bir ölçüde de safrayla çıkarılır.

EKEY

- EKEY₉₀ ≤10 µg/ml olan bakteriler ilaca duyarlı olarak kabul edilir.
- Bazı bakterilerdeki EKEY'ü µg/ml olarak şöyledir: *Beta-laktamaz* salgılayanlar da dahil *Staph.aureus* 0.15-0.4, *Pasteurella* türleri 0.16, *Haemophilus* türleri 1, *Salmonella* türleri 2, *Beta-laktamaz* salgılayanlar da dahil *E.coli* ve *Klebsiella* türleri 4, *Ps.aeruginosa* ve *Bordetella bronchiseptica* 8

Etkisi ve etki spektrumu

- Bakterileri öldürerek etkiyen genişçe etki spektrumlu bir ilaçtır.
- Birçok Gram-negatif ve -pozitif bakterilere ve aktinomisetlere etkir.
 - Gram-negatif bakteriler: *E.coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Pasteurella* türleri, *Pr.vulgaris*, *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri, *H.influenzae*, *N.meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *Bordetella pertussis*,
 - Gram-pozitif bakteriler: *B.anthraxis*, *Staph.aureus*, *Strep.faecalis*, *Cory.diphtheriae*, *L.monocytogenes*, *M.tuberculosis*, *L.icterohaemorrhagiae*, *Borrelia* türleri
- *Klebsiella*, *E.coli*, *Pseudomonas* türleri de dahil, bazı Gram-negatif bakterilerin duyarlılığı azdır.
- *Strep.pyogenes* ve viridans grubu *Streptokoklar*, mantar ve virüsler duyarsızdır.

Kullanılması

- Özellikle diğer antibiyotiklerin etkisiz kaldıkları koliform enteritler, idrar yolları, deri, göz ve kulak hastalıklarında kullanılır.
- Basitrasine birlikte hemen tüm Gram-pozitif ve -negatif bakterilerden ileri gelen deri, göz ve kulak hastalıklarının sağaltımında başarıyla kullanılır.
- Neomisin, sindirim kanalında gerçekleştirilecek ameliyatlardan önce ve besinsel şişkinlikler veya sindirim bozukluklarında, üre, nitrat vb maddelerle zehirlenmelerde sindirim kanalındaki bakteriyel gelişmeyi baskı altına almak için de kullanılır.
- Tüm hayvanlara;

- Ağızdan 50-100 mg/kg, parenteral 10-15 mg/kg dozlarda verilir.
- Plazmada etkili ilaç yoğunluğunu sürdürmek için, günlük dozu 3-4'e bölünerek uygulanır.
- Kuru dönemdeki ineklerde her meme bölümüne 250-500 mg miktarlarda verilir.

Zehirliliği

- İç kulak (özellikle işitme), böbrek ve nöro-musküler kavşak üzerinde ciddi etkileri vardır.
- Yenilebilir dokularda uzun süre kaldığından, neomisin besi hayvanlarında kullanılmamalıdır.

Framisetin (Soframisin, Neomisin B)

- 1942'de *Strep.lavendulae* kültürlerinden elde edilmiştir.
- Framisetin sülfat halinde bulunur.
- Özellikleri, etki spektrumu, kullanılması ve istenmeyen etkileri neomisine çok benzer; ikisi arasında bakterilerde çapraz direnç söz konusudur.
- Köpek ve kedilerde sindirim kanalı ve dış kulağın hastalıklarında kullanılır.
- İç kulak, böbrek ve karaciğere olan ciddi istenmeyen etkileri sebebiyle, sistemik olarak hemen hiç kullanılmaz.

Kanamisin

Özellikleri

- Umezowa ve ark. tarafından *Strep.kanamyceticus* kültürlerinden elde edilmiştir (1947).
- Kanamisin A, -B ve -C diye 3 türevi vardır; son ikisinin önemi azdır.
- Tıbbi ürünlerdeki kanamisin B'nin oranı <%5'dir.
- Kanamisin sülfat halinde bulunur.

Farmakokinetik

- Sindirim kanalından son derece sınırlı (\approx %1) emilir.
- Daha ziyade Kİ kullanılır; uygulama yerinden hızlı ve iyi emilir.
 - Plazmada 15 dk'da etkili, 60 dk'da doruk yoğunluğa ulaşır.
- Kİ veya DA yolla uygulandığında, plazmada 8-12 saat süreyle etkili yoğunluklarda kalır.

Etkisi ve etki spektrumu

- Bakterileri öldürerek etkir. Vücut sıvılarında düşük yoğunluklarda, bakterilerin sadece gelişmelerini yavaşlatır veya engeller.
- Etki gücü ortam pH'sındaki değişikliklerden önemli ölçüde etkilenir. Grubun diğer üyeleri gibi alkali şartlarda daha etkilidir.

EKEY

- EKEY'ü 2.5-5 µg/ml'dir.
 - EKEY₉₀ ≤16 µg/ml olan bakteriler duyarlı, 16-64 µg/ml arasında olanlar orta derecede duyarlı, ≥64 µg/ml olanlar dirençli olarak kabul edilirler.
- Plazmada etkili yoğunluğu 20-25 µg/ml arasındadır.
 - Güvenli düzeyi 8-16 µg/ml.
 - En yüksek dayanılabilir yoğunluğu 30-40 µg/ml'dir.
- Kanamisine öncelikle duyarlı bakterilerin başlıcaları şunlardır:
 - *E.coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Mikobakterium*, *Salmonella*, Stafilokok, *Vibrio*
- *Pseudomonas* ve Gram-pozitif bakterilerin çoğuna etkisizdir.

Bakteriyel direnç

- *E.coli* ve bazı Stafilokoklar arasında hızla dirençli suşlar ortaya çıkabilir.
- Dirençli bakteriler ilacı değişik noktalardan etkileyen *fosforilaz*, *asetilaz*, *adenilaz* gibi enzimler sentezler.
- Kanamisine dirençli bakteriler diğer aminoglikozidlere de duyarsızdır (çapraz direnç).

Kullanılması

- Köpek ve kedilerde *Strep.faecalis*, *Staph.aureus* ve *Proteus* türlerinden ileri gelen hastalıklar,
- Kanatlılarda kolibasiloz,
- Sığırlarda meme hastalıkları,
- Çeşitli hayvan türlerinde karşılaşılan kulak hastalığı, kaşıntı, frunkuloz, follikulit, yüzeysel yara ve apseler ile ülserin sağaltımında kullanılır.

- Bağırsak hastalıkları veya sindirim sistemindeki bakteri florasının baskı altına alınmasının gerektiği hallerde de kullanılır.
- Ağızdan, sistemik etki sağlamak için, 20-30 mg/kg dozlarda verilir; plazmada etkili yoğunluğu sağlayıp sürdürmek için, dozlar 3-4'e bölünerek verilir.
- Buzağı ve danalara 7.5-12 mg/kg dozlarda, Kİ yolla verilecekse 3'e, DA yolla uygulanacaksa 2'ye bölünerek verilir.
- Yetişkin at ve sığırlara Kİ yolla 3-7.5 mg/kg dozlarda 3'e bölünerek uygulanır.
- Koyun ve keçilerde 10-15 mg/kg dozlarda kullanılır.
- Köpek ve kedilere Kİ yolla 5 mg/kg dozda ve 3'e bölünerek uygulanır.
- Kanatlılara günde 1 kez 5-15 mg/kg dozlarda verilmesi yeterlidir.

Zehirliliği

- Seyrek olarak alerjik tepkimelere yol açabilir.
- Böbrek ve işitme organı üzerinde güçlü etkisi vardır.

Gentamisin

Özellikleri

- 1963'de Rosset ve ark. tarafından *Micromonospora purpurea* kültürlerinden elde edilmiştir.
- Hepsisi de etkili 3 maddenin (gentamisin C1, C1A, C2) karışımıdır.
- Serbest baz halinde suda kolay çözünür ve asitlerle tuzlar yapar.
- Sağaltımda başlıca gentamisin sülfat halinde kullanılır.

Farmakokinetik

- Sindirim kanalından çok az emilir.
- Sistemik hastalıkların sağaltımı için, başta Kİ olmak üzere, parenteral verilmelidir.
- Kİ yolla 15 dk içinde etkili, 30-60 dk içinde de doruk plazma değerine ulaşır.
- Uygulama yerinden genellikle >%90 emilir.
- Sağaltım dozlarında ilaç hayvanlarda genellikle 8-10 saat süreyle etkili kan yoğunluğu sağlar.
- Plazma proteinlerine hemen hiç bağlanmaz; %10 dolayında alyuvarlara bağlanabilir.
- Vücutta başlıca HDS'da dağılır (Vd 02. L/kg); en çok böbrek, kas ve karaciğerde toplanır.
- Plasenta, göğüs ve karın zarlarını kolay geçer.
- Vücuttan değişmemiş halde idrarla çıkarılır; idrardaki düzeyi plazmadakinin 10-100 katına kadar ulaşabilir.
- İlaç süte de geçer; sütteki düzeyi plazmadakinin 1/2-3 katına çıkabilir.

EKEY

- EKEY₉₀ 1-2 µg/ml'dir.
- Plazmada sağaltıcı yoğunluğu 4-12 µg/ml arasındadır.
 - 4-8 µg/ml güvenli, 10-12 µg/ml en yüksek güvenli miktardır.

Etkisi ve etki spektrumu

- Bakterileri öldürerek etkir; amikasinle birlikte grubun etki spektrumu en geniş ilacıdır.
- *Pseudomonas* türlerine etkili olduğu bilinen birkaç ilaçtan (diğerleri karbenisilin, tikarsilin, tobramisin, polimiksinler gibi) birisidir.
- EKEY ≤8 µg/ml olan bakteriler duyarlıdır; başlıcaları: *Enterobacter* türleri, *E.coli*, *Klebsiella* türleri, *Proteus* türleri, *Serratia* türleri, *Shigella* türleri, *Salmonella* türleri, *Yersinia* türleri, *Brucella* türleri, *Campylobacter* türleri, *Haemophilus* türleri, *Pasteurella* türleri, çoğu *Pseudomonas* türleri, *Staph.aureus*
- ≥16 µg/ml olanlar dirençli olarak kabul edilir: birçok Gram-pozitif erobik bakteriler, bazı *Pseudomonas* türleri, anerobik bakteriler

Bakteriyel direnç

- Streptomisindeki hızda olmasa da, duyarlı bakteriler arasında gentamisine dirençli suşlar ortaya çıkabilmektedir.
- Diğer aminoglikozidlere dirençli bakteriler genellikle gentamisine duyarlı kalırken, gentamisine dirençli olanlara (*Pseudomonas*, *Serratia*, *Proteus* gibi) sadece kanamisin etkili olabilmektedir.

Kullanılması

- Özellikle *Proteus* ve *Pseudomonas* türlerinden ileri gelen idrar yolları ve solunum sistemi hastalıkları olmak üzere, büyük ve küçük baş hayvanlarda sindirim sistemi, deri, kulak, göz, yumuşak doku hastalıklarının sağaltımında başarıyla kullanılır.
- *Pseudomonas* türlerinin yol açtığı hastalıklarda, septisemi hallerinde karbenisilin veya tikarsilinle birlikte kullanılması tavsiye edilir.
- Uterus hastalıklarında uterus-içi yolla başarıyla kullanılır.
- Enterokokal kalp zarı ve kapakçık hastalıkları gentamisin-penisilin karışımına çok iyi cevap verir.
- Kanatlılarda yumurtaların gentamisinli çözeltilerle banyo yapılması *Salmonella* ve *Mikoplasma* hastalıklarının yayılmasını ve bu olayların sıklığını azaltır.
- Tüm hayvan türlerine Kİ, Dİ ve DA yolla 4.4 mg/kg dozda (2-5 mg/kg arasında) hesaplanarak verilir; ilk gün bu doz 2, sonraki günler 1 kez tekrarlanır.
- İdrar yolları hastalıklarında 2.5 mg/kg dozda kullanılması yeterlidir.

Amikasin **Özellikleri**

- 1972'de Kawaguchi tarafından bulunmuştur; kanamisinin yarı-sentetik türevidir.
- Genellikle amikasin sülfat halinde kullanılır.

Farmakokinetik

- Sindirim kanalından pek emilmez.
- Kİ uygulama yerinden <%90 emilir; 30-60 dk içinde plazmada doruk değerine ulaşır.
- Vücutta başlıca hücre dışı sıvıda dağılır; köpek v kedide Vd 0.15-0.3 L/kg'dır.
- Kan beyin engelini kolay aşamaz.
- Plasentayı genellikle kolay geçer.
- Vücudu büyük ölçüde glomerüllerden süzülerek idrarla terk eder.

Etkisi ve etki spektrumu

- Aminoglikozidlerin etki spektrumu en geniş olanıdır.
- Amikasin'e duyarlı bakterilerin başlıcaları: *Nocardia*, *Staph.aureus*, *Proteus*, *Ps.aeruginosa*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Mikoplasma*, Stafilokoklar, *M.tuberculosis*
- Duyarsız olanlar: *Acinetobacter*, *Providencia*, *Flavobacter*, *Ps.aeruginosa* dışındaki *Pseudomonas* türleri, Anerobik bakteriler

EKEY

- EKEY₉₀ 2.5-5 µg/ml'dir.
- EKEY'u ≤16 µg/ml bakteriler ilaca duyarlı, ≥64 µg/ml ise dirençli olarak kabul edilir.
- Plazmada;
 - Sağaltıcı yoğunluğu: 15-25µg/ml
 - Güvenli yoğunluğu: 8-16 µg/ml
 - En yüksek güvenli yoğunluğu: 30-40 µg/ml

Kullanılması

- Özellikle gentamisine dirençli bakterilerden ileri gelen hastalıklarda kullanılır.
- DA, Kİ ve Dİ yolla dozları: köpek ve kedilere günde 2-3 kez 5-10 mg/kg, sığırlara günde 3 kez 10 mg/kg, atlara günde 2-3 kez 4-8 mg/kg, kanatlılar: Kİ yolla günde 1-2 kez 20-40 mg/kg

Spektinomisin

Özellikleri

- *Strep.spectabilis* kültürlerinden elde edilmiştir.
- Aminosiklitol türevidir.
- Sülfat ve hidroklorür tuzu şeklinde kullanılır.

Farmakokinetik

- Sindirim kanalından son derece sınırlı (en çok %10) emilir.
- Kİ veya DA yollardan iyi emilir; 60 dk içinde plazmada doruk değerine çıkar.
- Plazma proteinlerine pek bağlanmaz.
- Dokulardaki düzeyi plazmadan düşüktür.
- Vd küçüktür; sığır ve koyunlara Dİ yolla Vd yaklaşık 0.3 L/kg'dır.
- Vücudu değişmemiş halde büyük ölçüde glomerüllerden süzülerek idrarla terk eder.

Etkisi

- Bakterilerin gelişmesini engelleyerek etkir.
- EKEY₉₀ <15-20 µg/ml olan bakteriler ilaca duyarlı olarak kabul edilir.
- Duyarlı bakterilerin başlıcaları: *Mycoplasma gallisepticum*, *M.synoviae*, *M.meleagridis*, *E.coli*, *P.multocida*, *S.typhimurium*, *S.infantis*, *S.dublin*, *N.gonorrhoea* gibi
- *M.synoviae* ve *M.gallisepticum* türleri arasında ilaca hızla dirençli suşlar ortaya çıkabilmektedir; böyle bakteriler tilosine de dirençlidir.

Kullanılması

- Hayvanlarda duyarlı bakterilerden ileri gelen hastalıklarda kullanılır.
- Danalarda *Salmonella* ve koliform bakterilerden ileri gelen hastalıklarda 11-44 mg/kg dozlarda kullanılır.
- Köpeklere ağızdan günde 2 kez 5.5-22 mg/kg, Kİ yolla günde yine 2 kez 5.5-11 mg/kg.
- Kedilere Kİ olarak günde 2 kez 5-12 mg/kg.
- Atlara Kİ yolla günde 2-3 kez 20 mg/kg dozda verilir.
- Kanatlılarda ilaçlı yem halinde, özellikle *M.gallisepticum* ve kronik solunum yolu hastalıklarından ileri gelecek kayıpların kontrol altına alınması olmak üzere, *E.coli*, *P.multocida* ve *S.typhimurium*'un sebep olduğu hastalıkların sağaltımında kullanılır.

Apramisin

- *Strep.tenebrarius* kültürlerinden elde edilmiştir; tobramisin gibi nebramisin karışımının üyesidir.
- Aminosiklitol türevidir.
- Sülfat tuzu şeklinde kullanılır.
- Sindirim kanalından kısmen emilir.
- Vücuttaki hareketine ilişkin yeterli bilgi yoktur.
- Kİ yolla 10-20 mg/kg dozda biyoyararlanımı %50-100 arasındadır.
- Vücudu değişmemiş halde idrarla terk eder.
- Gram-pozitif ve -negatif basillere etkilidir.
- Bilhassa *E.coli*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pasteurella*, *Treponema hyodysenteriae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mikoplasma* ve *Stafilokoklar* duyarlılık gösterir.
- EKEY₉₀ 2.5-5 µg/ml arasındadır.
- EKEY ≤16 µg/ml olan bakteriler ilaca duyarlı olarak kabul edilir.
- Özellikle *E.coli* ve *Salmonella* türlerinin yol açtığı hastalıklarda kullanılır.
- Danalara ağızdan 20-40 mg/kg ve Kİ yolla 20 mg/kg dozda verilir.
- Kuzularda ilaçlı yem halinde (10 mg/kg c.a./3-5 gün).
- Kanatlılara içme suyu ile (25-50 mg/kg c.a./7 gün).

52.4. Makrolidler

- Büyük lakton halkası (12-20 karbon atomu içerir) ile buna bağlı birkaç şeker molekülü içerirler.
- Makrolid ilaçların başlıcaları
 - Azitromisin
 - Diritromisin
 - Eritromisin
 - Fluritromisin
 - Josamisin
 - Karbomisin
 - Kitasamisin
 - Klaritromisin
 - Midekamisin
 - Miokamisin
 - Oleandomisin
 - Rokitamisin
 - Roksitromisin
 - Rosaramisin
 - Setromisin
 - Spiramisin
 - Telitromisin
 - Tildipirosin
 - Tilmikosin

- Tilosin
- Asetilizovaletiltilosin
- Triasetiloleandomisin (TAO)
- Tulatromisin
- Makrolidler lakton halkasındaki karbon atomu sayısına göre sınıflandırılırlar.
- 12-üyeliler bileşikler klinik kullanımda yoktur.
- 13-üyeliler bileşikler
 - Yarı-sentetik, 13-üyeliler (%10) ve 15-üyeliler (%90) bir karışım olan tulatromisin yakın zamanda kullanıma girmiştir.
- 14-üyeliler bileşikler
 - Doğal (eritromisin, oleandomisin, TAO gibi) ve
 - Yarı-sentetik (diritromisin, fluoritromisin, klaritromisin, roksitromisin gibi) olarak hazırlanırlar.
- 15-üyeliler bileşiklerin temsilcisi azitromisin ve tulatromisinin bir izomeridir.
- 15-üyeliler ve lakton halkasında azot atomu içeren bileşikler **azalidler** (azitromisin gibi) diye bilinir.
- 16-üyeliler bileşikler
 - Doğal (midekamisin, josamisin, spiramisin, tilyosin gibi) ve
 - Yarı-sentetik (miokamisin, rokitamisin, tildipirosin, tilmikosin gibi) olarak hazırlanmıştır.
- Yarı-sentetik 14-üyeliler lakton yapıda eritronolid A halkasında α -L-klanidoz yerine 3-keto grubu taşıyan bileşikler **ketolidler** diye bilinir.
 - Başlıca örneklerini **setromisin** ve **telitromisin** oluşturur.
- Makrolidlerin; makrofajlar dahil, hücrelere iyi girmeleri, doku ve organlara iyi nüfuz etmeleri, yarı ömürlerinin uzun olması gibi üstünlükleri vardır.
- Azitromisin, diritromisin, klaritromisin, roksitromisin **yeni-nesil makrolidler** diye bilinir.
 - Eritromisine göre asite daha dayanıklı olmaları, ağızdan biyoyararlanımlarının daha yüksek olması, sindirim kanalında daha az yan etkiye sebep olmaları, plazma yarı ömürlerinin daha uzun olması, doku ve organlarda daha yüksek yoğunlukta bulunmaları, böylece günde 1 veya 2 kez verilmelerinin yeterli olması gibi üstünlükleri vardır.
- Makrolidler *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Legionella* ve *Mycoplasma* türlerine yönelik etkileri ile dikkat çekerler.
- Duyarlı bakterilerde özellikle plazmid-aracılı dirençli suşlar ortaya çıkabilir.
- Grup olarak özellikle ağızdan verildiklerinde, otçullarda sindirim kanalı bakteri topluluğunda ciddi bozukluğa yol açabilirler; bu sebeple, gevişenler başta olmak üzere, tehlikeli olurlar.
- Kİ uygulamaları ağırlıdır.
- Hepsi de zayıf organik bazik ilaçlardır; alkali şartlarda daha etkilidirler.
- Asidik şartlarda (abse, nekrotik doku, idrar gibi) etkileri zayıflar.
- pKa'ları 6-9 arasında değişir.
- Bakterilerde 50S ribozomal altbirimi etkilerler; peptid zincirinin uzamasını önlerler.
- Etkileri genellikle bakterilerin üremesini-gelişmesini engelleyici olarak ortaya çıkar.

Etkileşmeler

- Linkozamidler ve fenikollerle ters etkileşme yaparlar.
- Kinolonlar ve aminoglikozidlerle, mikroorganizma çeşidine göre aynı veya ters yönde etkileşme yaparlar.
- CYP450 enzim sistemini baskırlar. Özellikle CYP3A'yi engellendiği için birçok ilacın (midazolam, omeprazol, ranitidin, teofilin gibi) plazma yoğunluğu yükselir.

Prokinetik etki

- Eritromisin, klaritromisin gibi 14-üyeliler ve lakton halkasında glikozidik bağ bulunan ilaçlar hayvanlarda (at, köpek, sığır gibi) sindirim kanalında 5HT₃-R ve/veya motilin-R agonisti olarak etkirler.
 - Midenin boşalmasını hızlandırır; veya boşalma süresini kısaltırlar.

Eritromisin

Özellikleri

- 1952'de Mc Guire ve ark. tarafından *Strep.erythreus* kültürlerinden elde edilmiştir.
- Kültür ortamında eritromisin A, -B, -C diye 3 eritromisin türevidir bulunur; en önemlisi eritromisin A'dır.
- Tuzları ve esterleri şeklinde (glusefat, laktobionat, etilsüksinat, estolat, propiyonat gibi) bulunur ve kullanılır.

Farmakokinetik

- Serbest baz halinde ağızdan verildiğinde, midede kısmen parçalanır.
 - Baz halinde bağırsak kaplamalı tablet veya draje şeklinde kullanılmalıdır.
 - Midenin dolu olması bağırsaklara geçişi yavaşlattığı için emilmeyi geciktirir.
- Özellikle midede olmak üzere, sindirim kanalında parçalanmasını engellemek ve emilmesini kolaylaştırmak için, tuz ve esterleri halinde kullanılır.
- Bu yolla emilmesi düzenli ve yeterli olması sebebiyle, özellikle **eritromisin estolat** ve **eritromisin etilsüksinat** tercih edilir.
- İnce bağırsakların ön kısmından hızla emilir.
- Ağızdan verildikten sonra 1-4 saat içinde plazmada doruk yoğunluğuna ulaşır.
- Parenteral olarak ve tercihen KÍ yolla verilir; uygulama yerinden genellikle hızlı emilir; 15 dk içinde etkili, 60 dk içinde de plazmada doruk yoğunluğuna ulaşır.
- Vücudun tüm doku ve sıvılarına dağılır; karaciğer, böbrek ve akciğerlerde yüksek yoğunluklarda bulunur. Prostat ve kan hücrelerine girer; prostat sıvısında plazmadakinin %40'ı seviyesindedir.
- Kan-beyin engelini zor aşar.
- Plazma proteinlerine \geq %70-95 bağlanır.
- Vücuttan atılma yarı ömrü köpek ve kedide 60-90 dk, sığırdan 190 dk, atta 60-70 dk arasındadır.
- Vd büyüktür; hayvan türlerine göre Vd 0.8-7.2 L/kg arasında değişir).
- Karaciğerde kısmen demetillenmeye uğrar.
- Değişmemiş ve metabolitleri halinde vücuttan büyük ölçüde safrayla atılır; safradaki ilaç yoğunluğu plazmadakinin 50 katına kadar ulaşabilir.
- Meme bezinden süte de geçer; sütteki yoğunluğu plazmadakinin 7-8 katına çıkabilir.
- Ağızdan verilen ilacın %2-5, parenteral uygulananın da %12-15 kadarı idrarla atılır.

Etki şekli

- Eritromisin ve diğer makrolid antibiyotikler bakterilerde 50S ribozomal alt birime bağlanır; peptid zincirinin uzamasını engeller; böylece protein sentezini bozarlar.
- Ribozomdaki aynı noktaya kloramfenikol de bağlanır; eritromisin bu ilacın bağlanmasını engeller ve böylece ters etkileşme yaparlar.
- Gram-pozitif bakterilerde Gram-negatif bakterilere göre 100 katı daha yüksek yoğunlukta birikir.

EKEY

- Bazı bakterilerde EKEY'ü $\mu\text{g/ml}$ olarak şöyledir.
 - *Strep.pyogenes* ve *Strep.pneumoniae* 0.001-0.2, Viridans grubu *Streptokoklar* 0.02-3.1, *Staph.aureus* 0.005-100, *Cl.perfringens* <0.1-8, *Cory.diphtheriae* <0.01-3, *L.monocytogenes* 0.1-0.3, *H.influenzae* 0.1-6, *N.gonorrhoeae* 0.005-0.4, *M.pneumoniae* 0.001-0.02, *P.multocida*, *Borrelia*, *Bordetella pertussis* 0.1-100.

Etkisi ve etki spektrumu

- Plazma ve dokulardaki yoğunluğuna göre bakterilerin gelişmesini durdurur veya öldürür.
- Etki spektrumu genellikle dardır; penisilin G'ye benzer.
- Başlıca Gram-pozitif koklar ve basiller, bazı Gram-negatif basiller ve diğer bazı mikro-organizmalara etkilidir.
- EKEY₉₀ değeri;
 - \leq 0.5 $\mu\text{g/ml}$ olan bakteriler duyarlı, 1-4 $\mu\text{g/ml}$ olanlar orta-derecede duyarlı, \geq 8 $\mu\text{g/ml}$ olanlar dirençli olarak kabul edilir.
- İlaça duyarlı bakterilerin başlıcaları
 - *Strep.pyogenes*, *Strep.faecalis*, *Strep.pneumoniae*, *Strep.viridans*, *Staph.aureus*, *Staph.epidermidis*, *Cl.perfringens*, *Cl.tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Leptospira* türleri, *L.monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Campylobacter* türleri, *H.influenzae*, *P.multocida*, *Brucella melitensis*, *B.ovis*, *Vibrio cholerae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Diplonococcus pneumoniae*, *Borrelia*, *Bordetella pertussis*, *Treponema pallida*, *Legionella* türleri, *Bacteroides (B.fragilis hariç)* türleri, *Fusobacterium* türleri, *Ehrlichia* türleri, *N.gonorrhoeae*, *N.meningidis*, *Actinomyces* türleri, *Actinobacillus* türleri, *Chlamydia pneumoniae*, *Rickettsia* türleri
 - *Bordetella* türleri, *Haemophilus* türleri, *Legionella* türleri, *Ehrlichia* türleri ve *Pasteurella* türlerinin duyarlılığı orta-derecededir.
- Sıralanan bakterilere EKEY'ü 0.001-100 $\mu\text{g/ml}$ arasında değişir; çoğu için bu değer <1 $\mu\text{g/ml}$ 'dir.
- Arılarda *Nosema apis*'e de etkilidir.
- Gram-negatif bakterilere ancak çok yüksek yoğunluklarda etkili olabilir.
- Duyarsız olanlar

- *Enterobacteriaceae* grubunda bulunan bazı bakteriler (*E.coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* gibi), Bazı *Mycoplasma* türleri, *Chlamydia psittaci*, *Mycobacterium* (*M.kansasii* hariç) türleri, *No-cardia* türleri

Bakteriyel direnç

- Özellikle Stafilokok türleri arasında olmak üzere, bakterilerde eritromisine dirençli suşlar ortaya çıkabilmektedir.

Kullanılması

- Gram-pozitif bakteriler ve özellikle de penisiline dirençli koklardan ileri gelen sindirim, solunum, idrar yolları ve üreme kanalı hastalıklarında kullanılır.
- Penisilinlere alerjik olanlarda seçilen en önemli ilaçtır.
- Sülfonamidlerle birlikte kullanıldığında etki spektrumu Gram-negatif bakterileri de kapsayacak şekilde genişler.
- Ağızdan (eritromisin estolat, -etilsüksinat halinde) 4.4-8.8 mg/kg dozlarda 3-4'e bölünerek verilir; bu yolla dozu 20-25 mg/kg'a kadar artırılabilir.
- Tüm hayvan türlerine parenteral olarak günde 2 kez 2.2-4.4 mg/kg dozlarında uygulanır.
- Kanatlılarda kronik solunum yolları hastalığı, sinovit ve sinüzitin kontrolünde içme suyuna 100 mg/L miktarında katılarak genellikle 3 gün süreyle verilir.
- Meme-içi yolla her meme bölümüne; ineklerde 200-300 mg, koyunlarda 100-150 mg miktarlarda uygulanır. Genellikle 3 uygulama yeterlidir.
- Balıklara ağızdan 25-100 mg/kg dozlarında hesaplanıp yeme katılarak 7-10 gün, 0.5-2 mg/L miktarlarda suya katılıp sürekli banyo şeklinde uygulanır.
- Arılarda nosema hastalığında şeker şurubuna 200-220 mg/L miktarında katılır ve 3-4 gün süreyle verilir.
- Arılarda yavru çürüklüğü hastalığında da kullanılır.

Zehirliliği

- Oldukça güvenli bir maddedir.
- İlaça karşı, seyrek de olsa, ateş, deri döküntüleri ve eozinofil sayısında artışla seyreden alerjik tepkimeler gelişebilir.
- Bilhassa eritromisin estolatın kullanılmasını takiben safra akımının engellenmesiyle ilgili olarak sarılık ortaya çıkabilir.
- Evcil hayvanlarda ilacın kullanılmasını sınırlandıran önemli bir durum yoktur.

İlaç etkileşmeleri

- Ribozomal proteinde aynı noktaya bağlanması sebebiyle, linkozamidler ve kloramfenikolle ters etkileşme yapabilir; bu sebeple, birlikte kullanılmamalıdır.
- ME (CYP3A4) etkinliğini engeller; birçok ilaçla (teofilin, digoksin, varfarin, siklosporin gibi) etkileşme yapar. Örg teofilinin atılmasını yavaşlatır ve zehirliliğini artırabilir.
- Metilprednisolonun metabolizmasını yavaşlatabilir, digoksinin biyoyararlanımını artırabilir.

Spiramisin

Özellikleri

- 1954'de *Strep.ambofaciens* kültürlerinden elde edilmiştir; spiramisin I, II ve III diye bilinen 3 maddenin karışımıdır.
- Daha çok adipat tuzu şeklinde kullanılır; bu, asite dayanıklı bir maddedir.

Farmakokinetik

- Sindirim kanalından çok iyi emilir.
- Yaklaşık 60 dk'da plazmada doruk yoğunluğuna ulaşır; 8-12 saat süreyle etkili düzeylerde kalır.
- Tüm vücut kesimlerine dağılır. Karaciğer, böbrek, dalak ve akciğerde daha yüksek yoğunluklarda bulunur; bu kesimlerdeki yoğunluğu plazmadakinin 20-60 katına kadar ulaşabilir.
- Bazik bir madde olması sebebiyle, sıvı ve dokularında plazmadakinden daha yüksek yoğunluklarda bulunur; bu özelliği sebebiyle, akciğer ve göğüs zarının hastalıklarında son derece etkilidir.
- Vücudu değişmemiş halde başlıca safrayla terk eder.
- Etkili yoğunluklarda meme bezinden süte de geçer; sistemik olarak meme hastalıklarının sağaltımında kullanılabilir.

Etkisi ve etki spektrumu

- Etki spektrumu eritromisin benzer.
- Mikoplazmalara son derece etkilidir.
- Diğer antibiyotiklere dirençli *Pnömonok* ve *Stafilokok* türlerine karşı da değer taşır.
- *Treponema hyodysenteriae*'ya da etkilidir.

Kullanılması

- Veteriner hekimlikte daha ziyade *Mycoplasma gallisepticum*'un yol açtığı hastalıkların kontrolü ve sağaltımında kullanılır.
- Etkili yoğunluklarda süte geçer. Duyarlı bakterilerden ve özellikle diğer ilaçlara dirençli Streptokok ve Stafilokok türlerinden ileri gelen meme hastalıklarında sistemik olarak kullanılır.
- Sığırlarda anaplazmoz,
- Köpeklerde uterus yangısı ve keroto-konjunktivit,
- Danalarda septisemilerin sağaltımında kullanılır.
- Suda çözünen toz ve draje halinde ağızdan ve enjeksiyonluk çözelti şeklinde parenteral olarak kullanılır. Ağızdan 50-75 mg/kg, KÍ yolla 25-50 mg/kg dozlarda kullanılır.

Tilosin

Özellikleri

- 1960'da Mac Fuire tarafından *Strep.fradie* kültürlerinden elde edilmiştir.
 - Esasta **tilosin A** (Faktör A) içerir; üretici kaynağa göre tilosin faktör B, C, D de vardır. Etkisi büyük ölçüde tilosin A ile ilgilidir.
- Asitlerle tuzlar yapar; daha ziyade baz, tilosin tartarat ve -fosfat halinde kullanılır.

Farmakokinetik

- Baz şeklinde sindirim kanalından emilir; tilosin tartarat iyi, -fosfat sınırlı ölçüde emilir.
 - Yaklaşık 60 dk'da plazmada doruk yoğunluğa ulaşır.
- Baz halinde KÍ veya DA yolla verildiğinde, uygulama yerlerinden hızlı emilir.
- Hayvanların çoğunda yarı ömrü 3-4 saat, Vd 1-7 L/kg arasında değişir.
- BOS hariç, tüm vücut kesimlerine etkili olabilecek yoğunluklarda geçer.
- Süte de kolay geçer; sütteki ilaç yoğunluğu plazmadakinin 5 katına kadar çıkabilir.
- Vücutta pek değişikliğe uğramaz.
- Vücudu safra, süt ve kısmen de idrarla terk eder.

Etki şekli

- Bakterilerde 50S ribozomal alt birime bağlanıp protein sentezini engeller.
- Eritromisinle çapraz direnç gösterebilir.

EKEY

- Duyarlı bakterilerdeki EKEY'u 0.1-0.5 µg/ml arasında değişir.
- EKEY ≤0.7 µg/ml bakteriler ilaca duyarlıdır.
- Bazı bakteriler için bu değer şöyledir.
 - *Pasteurella* türleri 6.25 µg/ml, *Beta*-hemolitik *Streptokoklar* ≥0.4 µg/ml, *Mycoplasma* ve *Clostridium* türleri 0.5 µg/ml, *Streptokoklar* 0.2-0.7 µg/ml, *Beta-laktamaz* salgılayanlar da dahil *Staph.aureus* 0.7 µg/ml, *Bacteroides* türleri 1 µg/ml

Etkisi ve etki spektrumu

- Bakterilerde gelişmeyi durdurarak etkir.
- Başlıca Gram-pozitif bakteriler duyarlıdır; hücre zarına iyi nüfuz edemediği için Gram-negatif bakterilerin duyarlılığı azdır.
- Tilosinden etkilenen mikroorganizmaların başlıcaları.
 - *Mikoplasma*, *Leptospira*, *Spiroket*, *Erisipelas* türleri, *Haemophilus pertussi*, *Moraxella bovis*, *Borrelia anserina*, *Treponema hyodysenteria*, *Eimeria tenella*'nın oosistleri
- Hindilerde bulaşıcı sinovit ve tavuklarda kronik solunum yolları hastalığına yol açan *M.gallisepticum* S6 suşuna karşı son derece etkilidir.
- *Staph.aureus* suşları arasında tilosin ve eritromisine çapraz direnç ortaya çıkabilir.

Kullanılması

- Kanatlılarda kronik solunum yolları hastalığı, Mikoplazmalar, Gram-pozitif ve -negatif bakterilerin sebep oldukları hastalıklarda kullanılır.
- Hindilerde bulaşıcı sinovitin önlenmesi ve sağaltımında değerli bir ilaçtır.

- *M.meleagridis*'in yol açabileceği hastalıkların kontrol altına alınabilmesi için, yumurtaların banyo yapılmasında da kullanılır.
- Sığır ve danalarda uterus, akciğer hastalıkları ve çatal çürüğü, koyun ve keçilerde akciğer-göğüs zarı hastalıkları ve yavru atma, köpek ve kedilerde solunum yolları hastalıkları, sellülit, dış kulak iltihabı, uterus yangısı, leptospiroz ve viral hastalıklarla birlikte seyreden ikincil bakteriyel hastalıklarda kullanılır.
- Tilosin tartarat içme suyuna katılarak ve DA yolla, tilosin fosfat yeme katılarak, baz halinde Kİ yolla uygulanır.
- Kİ dozları: Köpek ve kedi: günde 1-2 kez 2.2-4.4 mg/kg (10 mg/kg'a kadar artırılabilir), koyun ve keçi: günde 1 kez 6.6 mg/kg, sığır: günde 1 kez 4-10 mg/kg, kanatlılar: günde 2-3 kez 10-40 mg/kg
- Ağızdan: Kedi ve köpek 20-45 mg/kg
- Kanatlılarda, içme suyuna 500 mg/L miktarında katılarak belli bir süre verilir.
- *M.gallisepticum* tarafından yol açılan kronik solunum yolları hastalığını kontrol altına almak için yeme 400-800 mg/kg miktarlarda katılarak 0-5 günlük civcivlere verilir; takiben 3-5 haftalık piliçlere 24-48 saat süreyle uygulanır.
- Yeme 400-800 ppm miktarlarda katılıp kanatlılara verildiğinde, *E.tenella* oosistlerinin sayısı ve bunlarda ileri gelebilecek ölümlerde azalma olabilmektedir.

Zehirliliği

- Son derece güvenli bir maddedir.
- Gevişenlere ağızdan ve atlara hangi yolla verilirse verilsin, şiddetli sürgüne yol açabilir; bu sebeple, atlarda kullanılmamalıdır.

Asetilizoaleritilosin

Özellikleri

- 16-üyelik bir maddedir.
- Tartarat tuzu halinde bulunur.

Farmakokinetik

- Ağızdan verildiğinde, sindirim kanalından hızla emilir.
- Önerilen dozlarda (2-4 mg/kg) plazmada 2-12 saat süreyle 0.06-0.6 µg/ml miktarlarda bulunur.
- Tüm vücut kesimlerine dağılır; özellikle akciğer, safra, bağırsak mukozası, dalak, böbrek ve karaciğerde yüksek yoğunluklarda bulunur.
- Diğer makrolidler gibi enfeksiyon odağında, akyuvarlar, makrofajlar ve alveol epitelyum hücrelerinde plazmadakinden daha fazla miktarda bulunur.
- Vücutta 3-O-asetiltilosine çevrilir.
- Vücüdü büyük ölçüde dışkı ile terk eder: idrarla sadece %3-4'ü atılır.

Etkisi ve etki spektrumu

- Başlıca Gram-pozitif, bazı Gram-negatif bakteriler ve mikoplazmalara etkilidir.
- Bakterilerde protein sentezini engeller (50S ribozomal altbirim).
- Domuzlarda başlıca *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Lawsonia intracellularis* ve *Brachyspira hyodysenteriae*'nin sebep olduğu hastalıklarda (sırası ile enzootik pnömoni, ileitis, domuz dizanterisine yol açarlar) kullanılır.
- Kanatlılarda *Mycoplasma gallicepticum*, *M.synoviae* ve diğer *Mycoplasma* türlerine, *Cl.perfringens* ve *Ornithobacterium rhinotracheale*'ye etkilidir.

Kullanılması

- İlaç; yeme katılarak (ilaçlı yem) verilir.
- Domuzlarda enzotik pnömonide 2.125 mg/kg dozda 1 hafta, dizanteri ve ileitiste 4.25 mg/kg dozda 10 gün süreyle kullanılır.
- Kanatlılarda yeme 50 mg/kg miktarda katılarak koruyucu, 50-100 mg/kg miktarda katılarak sağaltıcı olarak 1 hafta süreyle kullanılır. Özellikle aşılama vb durumlarda uygulama gerekirse 5-7 gün daha sürdürülür.

Tilmikosin

Özellikleri

- Tilosinden hareketle oluşturulan desmikoizinden hazırlanan sentetik bir ilaçtır.

Farmakokinetik

- Ağızdan ve parenteral yollarla uygulanır; DA tercih edilir; Kİ olarak da verilebilir.
- Kİ veya DA yolla verildiğinde, yaklaşık 60 dk'da plazmada doruk yoğunluğa ulaşır.
- Özellikle akciğerlerde birikir; buradaki yoğunluğu plazmadakinin 50-60 katına çıkabilir.
- Vücutta başlıca desmetiltilmikosine çevrilir.
- Değişmemiş ve metabolitleri halinde vücudu öncelikle safrayla terk eder; idrarla da çıkarılır.
- Uygulama yeri ve vücutta uzun süre kalır.

EKEY

- Bazı bakteri türlerindeki EKEY'ü µg/ml olarak şöyledir.
 - *Staph.aureus* 0.78, *Strep.agalactia*, *Cl.perfringens* 3.12, *S.typhimurium*, *S.cholerae suis*, *E.coli* ≥50, *P.multocida* ve *P.haemolytica* ≤6.25, *Mycoplasma bovis* 0.25-0.5

Etkisi

- Grubun diğer üyelerinin özelliklerini taşır.
- EKEY ≤6.25 µg/ml olan bakterilere karşı kullanılır.
- Tilosin ve eritromisine dirençli bakteriler buna da duyarlıdır.

Kullanılması

- Sığırlarda bilhassa *P.multocida* ve *P.haemolytica*'nın sebep olduğu solunum yolları hastalıklarında koruyucu ve sağaltıcı olarak kullanılır.
- DA yolla 10 mg/kg dozda uygulanır; dozu 30 mg/kg'a kadar artırılabilir.
- Sağaltım için genellikle tek uygulama yeterlidir.
- Kuru dönemde meme hastalıklarının sağaltımı için; DA yolla 10 mg/kg, meme-içi yolla 1500 mg/meme bölmesi miktarda kullanılır.
- Etçi kanatlılarda içme suyuna 75 mg/L (15 mg/kg ca) katılarak 3 gün kullanılır.

Uyarılar

- Sığır ve koyunlar için sağaltım güvenli bir ilaçtır.
- Dİ yolla verilmemelidir; öldürücüdür.
- Zehirli olması dolayısıyla, atlarda kullanılmamalıdır.

Tulatromisin

Özellikleri

- Yarı-sentetik azalid bir maddedir; 13-üyelik (%10) ve 15-üyelik (%90) makrolidlerin karışımıdır.
- Yapısında 3-yüklü azot bulunur; bu yapı, diğer makrolidlere göre, ilacın hücrelere girişini kolaylaştırır ve daha yüksek yoğunluk sağlar.

Farmakokinetik

- Sığır ve domuzlarda parenteral (Kİ, DA) uygulama yerlerinden hızlı ve iyi (%90) emilir.
- Tüm vücut kesimlerine dağılır.
- Özellikle akciğer dokusunda birikir; buradaki yoğunluğu plazmadakinin 25-180 katına ulaşır.
- Vd >10 L/kg'dır.
- Vücuttan atılma yarı ömrü 4-5 gün, akciğerden atılma yarı ömrü 6-10 gündür.

Etkisi

- Etkisi yönünden tilmikosine benzer.
- İlacın Gram-pozitif bakterilere yönelik etkisi yeterince incelenmemiştir.
- Sığırlarda EKEY ≤16 µg/ml olan bakteriler ilaca duyarlı olarak kabul edilir.
 - Duyarlı Gram-negatif bakterilerin bazıları ile EKEY'leri: *A.pleuropneumoniae* (32 µg/ml), *B.bronchiseptica* (8 µg/ml), *H.parasuis* (2 µg/ml), *H.somnus* (4 µg/ml), *P.haemolytica* (2 µg/ml), *P.multocida* (1 µg/ml), *Mycoplasma bovis* (1 µg/ml), *M.hyornis* (>32 µg/ml), *M.hypopenumoniae* (>32 µg/ml)

Yan etki/zehirliliği

- Sığır ve domuzlar için güvenli bir maddedir.
- Sağaltım dozunun 10 katı miktarlarda uygulama yerinde ağrı, şişme ve renk değişimi görülebilir.

Kullanılması

- Sığır, at ve domuzlarda duyarlı bakterilerden ile gelen solunum yolları hastalıklarının sağaltımında ve önlenmesinde kullanılır.
- Sığırlarda DA yolla 2.5 mg/kg,
- Domuzlarda Kİ 2.5 mg/kg dozda tek sefer uygulanır.
- Taylarda solunum yolları hastalıklarında Kİ yolla 2.5 mg/kg dozda kullanılır; uygulama gerekirse bir hafta sonra tekrarlanır.

Tildipirosin

Özellikleri

- 16-üyelik makrolid lakton (tilonolid grubu) antibiyotiktir.
- Tilosinin yarı-sentetik türevidir.
- Diğer makrolidlerden etki süresinin çok daha uzun olmasıyla (tek uygulaması yaklaşık 21-gün süreli etki oluşturur) ayrılır.

Farmakokinetik

- Ağızdan ve parenteral (bilhassa DA) kullanılır.
- DA uygulama yerinden >%75 emilir.
- Plazma ilaç yoğunluğu sığırlarda 21-günde (domuzlarda 14-gün) 10 ng/ml'ye iner.
- Sığırlarda plazma yarı ömrü ortalama >6.5 gündür.
- Plazma proteinlerine düşük oranda (%30) bağlanır.
- Vd çok büyüktür (50 L/kg).
- Özellikle akciğer dokusu ve bronşiyal sıvıda birikir; akciğer dokusu ve sıvısındaki yarı ömrü 10-11 gün'dür.
- Vücudu genellikle metabolitleri halinde büyük ölçüde safra ile terk eder.

Etki şekli

- Diğer makrolidler gibi duyarlı bakterilerde protein sentezini engeller; 50S ribozomal altbirime bağlanıp, zamana-bağlı şekilde, peptid zincirinin uzanmasını önler.
- Moleküler yapısı; bakterilere girişini kolaylaştırırken, bakteri hücresinden dışarı-doğru pompalanmasını azaltır; dolayısıyla, bakteri hücresinde yüksek derişimde bulunur.

EKEY

- İlacın EKEY 2-128 µg/ml arasında değişir.
 - EKEY₉₀: *P.multocida* için 0.5-1 µg/ml, *P.haemolytica* için 1-2 µg/ml, *Histophilus somni* için 2-4 µg/ml
 - EKEY₅₀: *Clostridium* ve *Fusobacterium* için 2 µg/ml, *E.coli* için 4 µg/ml, *Enterococcus* için 8 µg/ml, Gram-pozitif anerobik koklar (*Peptostreptococcus*) ve *Lactobacillus* için >128 µg/ml

Etkisi ve etki spektrumu

- Bakterilerin üremesini durdurarak (*P.multocida*) veya öldürerek (*P.haemolytica*, *H.somni*) etkir.
- Molekül yapısındaki değişiklikler Gram-negatif bakterilerin hücre zarından girişini kolaylaştırır.
- Etki spektrumu genellikle tilmikosin, tulatromisin gibi ilaçlara benzer. Özellikle Gram-negatif bakterilere (*Actinobacillus pleuropneumoniae*, *B.bronchiseptica*, *P.multocida*, *P.haemolytica*, *H.parasuis*, *H.somni*) yönelik etkisi ile seçkinleşir.
- Diğer makrolidler gibi etkisi hafif alkali ortamda daha güçlüdür.

Yan etkileri/uyarılar

- Genellikle güvenli bir maddedir.
- Uygulama yerinde 3 hafta süreli şişlik/ödem oluşabilir.
- Bir yere uygulanacak miktarı en çok 10 ml'dir; bunu aşan durumlarda 2 ayrı yere uygulama yapılmalıdır.

Doz aşımı/zehirliliği

- Tilmikosin gibi kalp için çok zehirlidir.

Kullanılması

- Sığır ve domuzlarda özellikle *P.haemolytica*, *P.multocida*, *H.somni* tarafından yol açılan solunum yolları hastalıklarının önlenmesi ve sağaltımında kullanılır.
- Sığırlara DA (boyun bölgesi), domuzlara Kİ yolla tek sefer 4 mg/kg dozda verilir.

Azitromisin Özellikleri

- Lakton halkasına (15-üyel) metillenmiş azot sokulmasıyla hazırlanmış **azalid** (azamakrolid) türevidir.

Farmakokinetik

- Mide asitine dayanıklıdır.
- Ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından %40 dolayında emilir.
- İlaç 2-5 saatte plazmada doruk değere ulaşır.
- Dokulara kolay nüfuz eder; Vd köpeklerde 12 L/kg, kedilerde 23 L/kg'dır.
- Özellikle akyuvarlarda, makrofajlar ve fibroblastlar olmak üzere, dokularda yüksek yoğunlukta bulunur.
 - Dokulardaki yoğunluğu plazmadakinin 100, akuvardaki 200-300 katına ulaşır.
- Karaciğerde çok az demetlenmeye uğrar; vücudu büyük ölçüde safrayla terk eder
- Kedilerde plazma yarı ömrü 35 saat, atılma yarı ömrü 24-72 saat arasındadır.

Etkisi

- Gram-pozitif bakterilere biraz daha zayıf olması dışında, etkisi ve etki spektrumu bakımından eritromisine benzer.
- *Legionella*, *Moraxella*, *H.influenzae* gibi Gram-negatif bakteriler ile *Mycoplasma* ve *Mycobacteria* türlerine eritromisinden, *Chlamydia trachomatis*'e klaritromisinden daha etkilidir.
- *E.coli*, *Shigella* türleri, *Salmonella* türleri ve *T.gondii* de de duyarlıdır.
- EKEY 2 µg/ml olan bakteriler ilaca duyarlı olarak kabul edilir.

Kullanılması

- İlaç genellikle günde 1 kez 3-5 gün süreyle verilir; böyle bir uygulamada, kanda 10 gün süreyle etkili yoğunlukta kalır.
- Köpeklerde 5-10 mg/kg dozlarda günde 1 kez verilir.
- Kedilerde 5 mg/kg dozda gün aşırı veya haftada 2-3 kez kullanılır.

İstenmeyen etkileri

- Eritromisine göre daha güvenlidir; seyrek şekilde sindirim sistemi ile ilgili istenmeyen etkileri görülür.

Klaritromisin Özellikleri

- Rensiz iğnecikler şeklinde kristalize, asite dayanıklı bir maddedir.

Farmakokinetik

- Ağızdan verildikten sonra sindirim kanından %55 dolayında emilir.
- Karaciğerde etkin bir metaboliti olan 14-hidroksiklaritromisine çevrilir.
- İlaç ve metaboliti doku ve organlara iyi nüfuz eder; akciğer ve fagositlerdeki miktarı serumdakinin birçok katına çıkar.
- Karaciğerde büyük ölçüde BT'a uğrar.
- Vücudu genellikle safra ve kısmen de idrarla (%20-30) terk eder.

Etkisi

- Streptokok ve stafilokoklara etkisinin daha güçlü olması dışında, eritromisine benzer.
- Özellikle *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* türleri, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* ve *Borrelia burgdorferi*'ye eritromisinde 2-4 kez daha etkilidir.

Kullanılması

- Eritromisinde belirtilen yerlerde kullanılır.
- Streptokokların yol açtığı üst solunum yolları hastalıklarında çok etkilidir.
- Peptik ülser (*Helicobacter pylori*), AIDS'li hastalarda fırsatçı mikobakteri enfeksiyonları ve lepromatöz lepranın sağaltımında da kullanılır.
- *T.gondii* enfeksiyonlarında primetaminle birlikte kullanılır.

Josamisin

Strep.norbonensis var.josamyceticus kültürlerinden elde edilmiştir.

- Sindirim kanalından iyi (%80 dolayında) emilir; 2 saat içinde plazmada doruk yoğunluğa ulaşır.
- Plazma proteinlerine son derece düşük (%15) oranda bağlanır.
- Karaciğer, böbrek, akciğer gibi doku-organlarda yüksek yoğunluklarda bulunur.
- Vücudu öncelikle safrayla terk eder; %5 kadarı da idrarla atılır.
- Gram-pozitif ve -negatif bakterilere etkilidir; bu yönden eritromisine benzer.
- Etkili olduğu bakterilerin başlıcaları şunlardır.
 - *Strep.pyogenes*, *Staph.aureus*, *Cl.perfringens*, *Korinebakteri* türleri, *P.gallinarum*, *H.influenzae*, *E.coli*, *Kleb.pneumoniae*, *S.enteridis*, *S.gallinarum*, *S.pullorum*, *Arizona* türleri, *M.gallisepticum*, *M.meleagridis*, *M.synoviae*
- Bakterilerde direnç zor gelişir; grubun diğer üyeleri ile arasında genellikle çapraz direnç oluşmaz.
- Ağızdan 9000 U/kg dozda verilir.
- Trimetoprimle birlikte hazırlanan tıbbi ürünler şeklinde de (180.000 U josamisin+100 mg trimetoprim/g) kullanılır; bundan suya 500 mg/L miktarında katılarak verilir.

Oleandomisin ve Triasetiloleandomisin

Oleandomisin 1954'de *Strep. antibioticus* kültürlerinden elde edilmiştir; bazık nitelikte, asitlerle tuzlar yapan, şekilsiz bir tozudur. İlaç molekülüne 3 asetil grubunun sokulmasıyla triasetiloleandomisin (TAO) hazırlanmıştır (1958).

TAO, sindirim kanalından daha iyi emildiği için, oleandomisine göre daha sık kullanılır.

İki ilaç da asite dayanıklıdır; bu sebeple, mide asitinden etkilenmez.

Ağızdan verildikten sonra, özellikle TAO olmak üzere, sindirim kanalından iyi emilirler ve 2 saatte plazmada doruk yoğunluğa ulaşırlar.

Tüm vücut doku ve organlarına dağılırlar; BOS'a etkili olabilecek yoğunluklarda geçerler.

Özellikle karaciğer, böbrek, dalak ve akciğerde yüksek yoğunlukta bulunurlar.

Plazmadaki yoğunluklarına göre, bakterilerin gelişmesini engelleyerek veya öldürerek etki eder.

İkisinin de etki spektrumu penisilin G ve eritromisine benzer.

Başta Stafilkoklar olmak üzere, Gram-pozitif ve bazı Gram-negatif bakteriler, Riketsialar, bazı büyük viruslar ve *Protozoa* türlerine etkilidirler. *Aerobacter aerogenes*, *E.coli*, *Ps.aeruginosa*, *Pr.vulgaris*, *Shigella paradysenteria*, *S.typhosa*, *S.patyphi* ve *Kleb.pneumoniae* de bu ilaçlara duyarlılık gösterirler.

Bu ilaçlara karşı bakterilerde dirençli suşlar ortaya çıkabilmektedir.

Özellikle eritromisin ve oleandomisin arasında çapraz direnç görülebilmektedir.

Oleandomisin ve TAO ağızdan ve parenteral (Dİ yolla) uygulanır.

Özellikle diğer antibiyotiklere dirençli Stafilkok, Streptokok ve Pnömokok türlerinden ileri gelen hastalıklarda kullanılırlar.

Streptokok ve Stafilkok türlerinin işe karıştığı meme hastalıklarında streptomisine yardımcı olarak değer taşırlar.

Hayvanlara ağızdan günde 4 kez 1.1-2.2 mg/kg dozlarda verilir.

Gerektiğinde aynı miktarlarda yavaş Dİ enjeksiyon veya infüzyonla da uygulanabilir.

52.5. Tetrasiklinler

- Bu grupta çok sayıda tetrasiklin türevi antibiyotik vardır; başlıcaları şunlardır.
 - Demetilklortetrasiklin
 - Doksisisiklin
 - Limesiklin
 - Klortetrasiklin
 - Metasiklin
 - Minosiklin
 - Oksitetrasiklin
 - Rolitetrasiklin
 - Tetrasiklin
 - Tigesiklin (tetrasiklin analogu)
- Asetat gruplarının glutamik asitle birleştirilmesiyle şekillenen 4 halkalı hidrosinaftasen çekirdeği ve buna bağlı karboksamid grubu ihtiva ederler.
- Bakterilerde protein sentezini engellerler.
- Son derece geniş spektrumludurlar; Gram-pozitif ve -negatif bakterileri, *Chlamydia* türlerini, Spiroketleri, Aktinomisetleri, *Mycoplasma* türlerini, *Rickettsia* türlerini, *Anaplasma* türlerini etkilerler.
- Hayvanlarda sindirim kanalı, solunum sistemi ve idrar yolları hastalıkları, leptospiroz, pododermatit, abseler, kene-aracılı hastalıklarda kullanılırlar.
- Etkileri; kan, irin ve doku döküntülerinden az-çok etkilenir.
- Etkilerine dirençli bakteri suşları ortaya çıkmıştır; buna rağmen ülkemizde veteriner hekimlikte, özellikle oksitetrasiklin olmak üzere, halen en çok kullanılan antibiyotikler arasındadırlar. Bunda; etki spektrumlarının son derece geniş olması en önemli rolü oynar.

FK/FD ilişkisi

- Etkileri zamana-bağımlıdır.
- FK-FD ilişkisine göre etkileri en iyi şekilde EAA/EKEY esasıyla değerlendirilir.
- İdeal EAA/EKEY oranı 30-40/1'dir.

Oksitetrasiklin (Terramisin)

Özellikleri

- Finlav tarafından *Strep.rimosus* kültürlerinden 1949'da elde edilmiştir.
- Sağaltımda genellikle asitlerle yaptığı tuzları şeklinde (hidroklörür gibi) kullanılır.

Farmakokinetik

- Oksitetrasiklin tüm yollarla (ağız, deri, parenteral, meme-içi, uterus-içi gibi) kullanılır.
- Parenteral olarak kullanılması gerektiğinde Dİ yol tercih edilir.
- Derin Kİ enjeksiyonla kullanmak için, magnezyum klörür (%2), bazı yerel anestetikler (prokain, lidokain gibi), propilenglikol ve suyla hazırlanan çözeltileri vardır.
- Sindirim kanalından genellikle >%50 emilir; günlük dozu 2-4'e bölünerek verilmesi önerilir.
- Sindirim kanalında yem, süt ve süt ürünlerinin bulunması, kaolin, pektin, antasitler, kalsiyum, magnezyum, alüminyum, çinko ve demirli bileşiklerin kullanılması emilmesini >%50 azaltabilir.

- Oksitetrasiklinin özellikle uzun etkili tıbbi ürünleri (%12-30 çözeltiler) son derece irkilticidir.
- Kasaplık hayvanlarda kas hasarı ve kalıntılara yol açması sebebiyle, bir yere sığırlarda 10 ml'den, koyun ve keçilerde 5 ml'den fazla uygulamaktan kaçınılmalıdır.
- Tüm vücut kesimlerine dağılır; Vd genellikle büyüktür (0.8-2 L/kg).
- Plazma proteinlerine genellikle düşük oranda (%20-40) bağlanır.
- Başta karaciğer, böbrek, dalak ve akciğerler olmak üzere, tüm doku ve organlarda yüksek yoğunlukta bulunur.
- BOS, göz sıvısına kolay girer; eklem sıvısı, süt ve yumurtaya da geçer.
- Vücutta kısmen BT'a uğrar; idrar, dokular ve dışkıda en fazla bulunan metaboliti tetrasiklin ana maddesidir.
- Vücutta genellikle değişmemiş halde (%60-70) glomerüllerden süzülerek idrarla atılır.
- Safrayla da %30-40 arasında atılır, buradaki yoğunluğu plazmadakinin 8-20 katına ulaşabilir.
- Etkili yoğunluklarda süte de geçer; sütte genellikle plazma yoğunluğunun %50'si seviyesinde bulunur.

Etki şekli

- Bakterilerde protein sentezini önler; bakterilerin gelişmesini-üremesini engeller.
- 50S ribozomal alt birimlere bağlanır; aminoasil-tRNA'nın buraya bağlanmasını engelleyip protein sentezini bozar; 30S ribozomal alt birimini de etkiler.

Etkili plazma yoğunlukları

- Plazmadaki etkili yoğunluğu 0.5-1 µg/ml arasındadır.
- Bu düzeylerdeki ilaç yoğunlukları normal formülasyonların günlük tek dozda verilmesi ile kolayca sağlanır ve sürdürülebilir.

Etkisi ve etki spektrumu

- Tetrasiklinlerin etkisi ve etki spektrumu genellikle birbirine benzer; bu sebeple, oksitetrasiklinle ilgili söylenenlerin önemli bir kısmı diğerleri için de geçerlidir.
- Geniş etki spektrumludur; etkisi kan, irin ve doku döküntülerinden az-çok etkilenir.
- Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere, *Chlamydia* (hayvanlarda Psittakoz, insanlarda Lenfoganuloma venereum grubu, inklusion konjunktivit, trahom gibi), Spiroketler (Lyme hastalığı etkeni de dahil), *Actinomyces* türleri, *Mycoplasma* türleri, *Rickettsia* türlerine etkilidir.
- Gram-pozitif bakteriler Gram-negatif bakterilerden daha duyarlıdır.
 - Plazmada $\leq 2-4$ µg/ml ilaç yoğunluklarından etkilenen bakteriler ilaca duyarlı, ≥ 16 µl/ml olanlar duyarsız olarak kabul edilirler.
- Oksitetrasikline ileri-orta derecede duyarlı Gram-pozitif bakterilerin başlıcaları.
 - *Actinomyces bovis*, *Actinobacillus lignieresii*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium equi*, *C.renale*, *C.pyogenes*, *Erysipelothrix insidiosa*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia*, *Staph.aureus*, *Staph.hyos*, *Staph.hyicus*, *Strep.agalactia*, *Strep.dysgalactia*, *Strep.equi*, *Strep.uberis*, *Clostridium chauvoei*, *Cl.tetani*, *Cl.hemolyticum*, *Cl.novyi*, *Cl.perfringens* B, C, D, *Cl.septicum*
- İleri-orta derecede duyarlı Gram-negatif bakterilerin başlıcaları.
 - *Brusella* türleri, *Bordetella* türleri, *Bartonella*, *Haemophilus* türleri, *Klebsiella*, *E.coli*, *Pasteurella multocida*, *P.haemolytica*, *P.anatipestis*, *Salmonella abortus-ovis*, *Shigella*, *Yersinia pestis*, *N.gonorrhoeae*, *V.cholerae*, *Francisella tularensis*, *Aerobacter aerogenes*, *Fusarium necrophorus*, *Leptospira* türleri, *Moraxella bovis*, *Campylobacter fetus*
- Aşağıdaki mikroorganizmalara da etkilidir.
 - Protozoa: *Entamoebae histolytica*, *Anaplasma marginale*, *Theileria*, *Eperythrozoon* gibi
 - Spiroket: *Borrelia anserina*, *B.recurrens*, *B.burgdorferi*, *Treponema pallida*, *T.pertenue* gibi
 - *Rickettsia*: *Muris tifüs*, *Epidemik tifüs*, *Scrub tifüs*, Q ateşi, Kayalık dağ lekeli humması gibi
- Etkili olmadığı/dirençli bakteriler (EKEY ≥ 16 µg/ml), *Pr.vulgaris*, *Ps.aeruginosa*, *C.jejuni*, *Staph.aureus*, *Serratia* türleri, *M.bovis* ve *M.hypopneumoniae* gibi mikoplasmalar, *Mycobacterium* türleri, *Strep.faecalis*, *Bac.fragilis* ve diğer bazı Streptokoklar, *M.tuberculosis*

Dirençlilik

- Kazanılmış direnç sebebiyle, stafilokoklar, enterokoklar, *Enterobacter* türleri, *E.coli*, *Klebsiella* türleri, *Proteus* türleri, *Ps.aeruginosa*, *Salmonella* türleri, *Bacteroides* türleri, *Clostridium* türlerinin duyarlılığı değişkendir.

İlaç etkileşimleri

- İki- ve üç-değerli mineraller (yem ilaveleri, antasidler gibi) tetrasiklinlerin sindirim kanalından emilmesini azaltırlar. Magnezyum, kalsiyum, alüminyum içeren antasidler, tuzlu sürgütler, çinko, demir ve bizmut içeren maddelerden en az 2-3 saat önce veya sonra verilmemelidirler.
- Bikarbonat, kaolin, pektin, bizmut subsalisilat gibi maddeler de emilmelerini azaltır.
- Beta-laktam ve aminoglikozid antibiyotiklerle birlikte kullanılmamalıdır.
- Metoksifluranın böbreğe yönelik etkisini artırır.
- Plazmada protrombin etkinliğini baskılar; varfarin gibi ilaç kullananlarda bu maddelerin dozu ayarlanmalıdır.
- Teofilinle birlikte kullanıldıklarında sindirim sistemi ile ilgili yan etkiler artar.

Kullanılması

- Tetrasiklinlerin etki spektrumları ve kullanım yerleri genellikle birbirine benzer.
 - Farmakokinetikleri arasında az-çok fark bulunması sebebiyle, bazı hastalıklarda birisi diğerine tercih edilir. Oksitetrasiklin öncelikle idrar ve dışkıyla çıkarılır, minosiklin ve klortetrasiklin göğüs zarına daha iyi nüfuz eder. İlgili sistemlerin hastalıklarında daha fazla tercih edilir.
- Yeni tetrasiklinlerin (doksisiklin, minosiklin gibi) yarı ömürleri uzundur.
- Hücrelere veya bakterilere iyi nüfuz ederler.
- Hücre içine yerleşen bakterilerin yol açtıkları hastalıklarda tercih edilirler.
- Veteriner hekimlikte tetrasiklinlerin kullanım yeri bulunduğu hastalıkların başlıcaları
 - Koliform-Salmonella grubu hastalıklar (kolibasiloz, meme yangısı, sepsisemi, yavru atma gibi),
 - Aktinobasiloz (*A.lignieresii*) ve aktinomikoz (*A.bovis*)
 - Meme hastalıkları (*E.coli*, *Staph.aureus*, *P.multocida*, *C.pyogenes*, *Strep.agalactia*, *Strep.dysgalactia*, *Strep.uberis*, *Mycoplasma*, *Aerobacter aerogenes*)
 - Kanatlı hastalıkları (bulaşıcı koriza, erisipel, kronik solunum yolları hastalığı)
 - Pastörella hastalıkları (kanatlı kolerasi "*P.multocida*", kanamalı sepsisemi "*P.haemolytica*")
 - Leptospiroz
 - Listeriyoz
 - Ayak çürüğü ve ağız kolibasilozu (*F.necrophorus*)
 - Gurm (*Strep.equi*)
 - Koyun vibriyozu (*Campylobacter fetus*)
 - Şarbon (*B.anthraxis*)
 - Tetanoz (*Cl.tetani*) da dahil, tüm klostridial hastalıklar (gazlı gangren "*Cl.septicum*", yanıkara "*Cl.chauvoe*", basiller hemoglobinuri "*Cl.hemolyticum*", bulaşıcı nekrotik hepatit "*Cl.novyi*", enterotoksemiler, *Cl.perfringens* B, C, D)
 - Bruselloz (*B.canis*)
 - Piyelonefrit (*C.renale*)
 - Deri streptotrikoz (*Dermathophilus congolensis*)
 - Bulaşıcı poliartrit (*Hemophilus parasuis*)
 - Sığırlarda bulaşıcı keratit (*Moraxella bovis*)
 - Mikoplasma hastalıkları (Agalaksi, meme hastalığı, serosit-artrit)
 - Köpek riketsiyozu (*Neorickettsia helminthoeca*)
 - Sinovit (*Staph.aureus*)
 - Eksudatif epidermit (*Staph.hyicus*, *Staph.hyus*)
 - Erisipel (*E.insidosa*)
 - Anaplazmoz (*Anaplasma marginale*)
- Viral hastalıklar sırasında ortaya çıkabilen ve gerilim esnasında (aşılama, nakil, ilaçlama gibi) görülebilen olayların önlenmesi ve sağaltımı için, başta uzun etkili tıbbi ürünleri olmak üzere, oksitetrasiklin sık kullanılır.
 - Bu sebeple, atlarda influenza, köpeklerde gençlik hastalığı, kedilerde bulaşıcı panlökopeni ve sığırlarda korizanın seyri sırasında karşılaşılan ikincil bakteriyel hastalıklarda kullanılır.
 - Özellikle gerilim vb durumlara karşı kullanılacağı zaman, bağışıklık sistemini ileri derecede baskı altına alabilecekleri, böylece hastalıkları davet edecekleri unutulmamalıdır.
- Oksitetrasiklin boğa spermalarının mikropsuzlaştırılmasında seyreltilmiş sperma sıvısına 20 µg/ml miktarlarda katılarak kullanılır.
- Merhem ve çözelti-damla halinde keratokonjunktivit, dış kulak hastalıkları, bakterilerle bulaşık yara, yanık, apse vb göz, kulak ve deri hastalıklarında da kullanılır.
- Arılarda Amerikan yavru çürüklüğü (*Bacillus larvae*) ve Avrupa yavru çürüklüğü (*Strep.pluton*) hastalıklarında kullanılır.

Dozları

- Oksitetrasiklin ağızdan aşağıdaki miktarlarda verilir.
 - Dana, tay ve domuzlara günde 1-2 kez 10-20 mg/kg
 - Köpek ve kedilere günde 2 kez 20-25 mg/kg
 - Koyun ve keçilere günde 2-4 kez 10-20 mg/kg
 - Kanatlılarda yemde 100-600 mg/kg miktarlarda 5 gün, içme suyunda 100-300 mg/L miktarlarda 3 gün süreyle verilir.
 - Sürüngenlerde (kurbağa gibi) ağızdan günde bir kez 10 mg/kg.
- At ve taylara Dİ ve DA yolla günde 2 kez 5-10 mg/kg
- Tüm parenteral yollarla sığır ve danalara günde 1 kez 5-10 mg/kg
- Koyun ve keçilere tüm parenteral yollarla günde 1 kez 5-10 mg/kg
- Köpek ve kedilere Kİ ve Dİ yolla günde 2 kez 7.5-20 mg/kg
- Uzun etkili ürünlerdeki Kİ yolla sığır, koyun (genellikle irkiltici) ve keçilerde 20 mg/kg dozda 2-3 gün, 30 mg/kg dozda 5-6 gün arayla uygulanır.
- Meme-içi olarak ineklerde her meme bölümüne 24-48 saat arayla 420-450 mg.
- Atlarda uterus-içi yolla 1-5 g.
- Arılarda yavru çürüklüğü hastalığına karşı kovan başına 150-175 mg miktarlarda hesaplanıp, 4 çorba kaşığı pudra şekeri ile karıştırılır ve çerçeve üzerine dökülerek veya serpilerek uygulanır. Uygulama 4-5 gün arayla 3 kez tekrarlanır.
- Gözde, diğer bazı antibiyotiklerle (5 mg oksitetrasiklin + 10.000 ünite polimiksin sülfat/g) birlikte hazırlanan tıbbi ürünleri (merhem gibi) şeklinde kullanılır.

Tetrasiklin

- Klortetrasiklin bir molekül klorun uzaklaştırılmasıyla 1952'de yarı-sentetik olarak hazırlanmıştır; aynı yıl *Strep.viridifaciens* kültürlerinden de elde edilmiştir.
- Hidroklorür, fosfat gibi tuzları şeklinde kullanılır.
- Farmakokinetiği ve farmakodinamiği oksitetrasikline benzer.
- Köpek ve kedilere ağızdan günde 2-3 kez 10-20 mg/kg, Kİ veya Dİ günde 2 kez 4.4-11 mg/kg.
- Koyun ve sığırlara ağızdan günde 2 kez 11 mg/kg, Kİ yolla 2.2-4.4 mg/kg.
- Atlara Dİ yolla günde 2 kez 5-7.5 mg/kg.

Klortetrasiklin (Aureomisin)

- Tetrasiklin ilaçların ilk üyesidir.
- 1948'de Duggar tarafından *Strep.aureofaciens* kültürlerinden elde edilmiştir.
- Daha ziyade kalsiyum ve hidroklorür tuzu şeklinde bulunur.
- Akciğer dokusuna daha iyi nüfuz etmesi dışında, oksitetrasikline benzer; bu sebeple, bu sistemle ilgili hastalıklarda diğer tetrasiklinlere göre daha fazla tercih edilir.
- Ağızdan küçük baş hayvanlara günde 2 kez 12.5-25 mg/kg; büyük baş hayvanlara günde 2 kez 5-10 mg/kg dozlarında verilir.
- Tavuklarda 20-60 mg/kg dozlarında veya yeme 300-400 mg/kg miktarlarda katılarak kullanılır.
- Parenteral olarak tüm evcil hayvanlara sadece Dİ yolla 5-10 mg/kg miktarlarda uygulanır.
- Uterus içi olarak 500 mg'lık tabletlerinden sığırlara 1-2, koyunlara 1/2 tablet uygulanır.

Doksisiklin

- 1966 yılında oksitetrasiklin veya metasetiklin yarı-sentetik olarak hazırlanmıştır.
- Doksisiklin kalsiyum, monohidrat ve hidroklorür (hiklat) tuzları şeklinde bulunur.
- Etki şekli ve spektrumu daha ziyade minosikline benzer.
- Vücuttan atılması bakımından diğer tetrasiklinlere benzemez; büyük ölçüde etkisiz metabolitleri, birleşme ürünleri veya kelat bileşikleri halinde öncelikle dışkı ile çıkarılır.
- Yarı ömrünün daha uzun olması, hücre veya bakterilere, BOS gibi sıvılara daha iyi nüfuz etmesi sebebiyle, özellikle kanatlılar ve küçük hayvanlarda bazen diğer tetrasiklinlere tercih edilir.
- Kanatlılarda özellikle psittakoz (klamidioz), köpeklerde erlikiyoz ve anaplazmozda tercih edilen ilaçlardan birisidir.
- Genellikle böbreklerle atılmadığı için, böbrek yetmezliği olan hastalar için son derece uygundur.
- Ağızdan ve Dİ yolla köpeklerde günde 1-2 kez 5-10 mg/kg, kedilerde ağızdan 1-2 kez 5-10 mg/kg, sığırlarda ağızdan günde 1-2 kez 5 mg/kg, kanatlılarda günde 2 kez 25 mg/kg veya bir kez 50 mg/kg dozda kullanılır.
- Öldürücü olması sebebiyle, atlarda kullanılmamalıdır.

Minosiklin

- İlaç 1972'de bulunmuştur. Genellikle hidroklorür tuzu şeklinde bulunur.
- Ağızdan verildikten sonra son derece iyi (>%95) iyi emilir.
- Doku ve organlar ile vücut sıvılarına geçişi minosikline benzer.
- Etki spektrumu, etkisi ve kullanılması, özellikle doksisisiklin olmak üzere, genellikle diğer tetrasiklinlere benzer.
- Bakterilere iyi nüfuz etmesi en önemli özelliğidir.
- Ağızdan ve Dİ yolla köpek ve kedilere günde 2 kez 2.5-5 mg/kg (12 mg/kg'a kadar artırılabilir).
- Kanatlılara günde 1-2 kez 25-50 mg/kg dozlarda verilir.

Tetrasiklinlerin istenmeyen etkileri

- Sağaltım güvenliği iyi ilaçlardır.
- Özellikle uzun süreli uygulamaları sırasında olmak üzere, çeşitli doku ve organlara yönelik istenmeyen etkileri vardır.
- Hepsi de değişik derecede mide-bağırsak irkiltisine sebep olurlar.
- Tetrasiklinlerle sağaltım sırasında karşılaşılan en önemli istenmeyen etkilerinden birisi sindirim kanalında bakteri topluluğu arasındaki dengenin bozulmasıdır (süperenfeksiyon).
- Çok sayıda *C.difficile* üremesi ve zehir şekillenmesine bağlı olarak yalancı zarlı kolit de oluşur.
- Yüksek dozlarda tetrasiklinlerle sağaltım sırasında karaciğer hasarı (vakuoller, stoplazmik değişiklik, yağlı soysuzlaşma gibi) oluşabilir.
- Tetrasiklinler özellikle genç yaştaki hastalara verildiklerinde, yeni şekillenmekte olan diş ve kemiklerde kalsiyum ile birleşerek kolayca birikirler; olay özellikle yavrular bakımından önemlidir ve ilacın belirtilen yerlerde tetrasiklin-kalsiyum ortofosfat kelatı halinde çökmesiyle ilgilidir.

52.7. Linkozamidler

- Aminoasit-benzeri yan zincir içeren tek-glikozidli antibiyotiklerdir.
- Bu grupta bulunan başlıca ilaçlar
 - Klindamisin
 - Linkomisin
 - Pirlimisin
- Makrolidler gibi, linkozamidler de Penisilinlere dirençli veya penisilinlerin kullanılmadığı Gram-pozitif bakterilerin (özellikle *Staphylococcus* ve *Streptococcus* türleri) yol açtığı hastalıklarda, penisilinlere alerjisi olanlarda kullanılırlar.
- Klindamisin grubun en etkinidir; anerobik bakteriyel enfeksiyonlarda da kullanılır.
- Bakterilerde 50S ribozomal altbirime bağlanırlar; protein sentezini önlerler.
- Bakterilerin üremesini-gelişmesini engellerler.
- Organik bazik maddelerdir; hafif alkali şartlarda daha etkilidirler.

Linkomisin

Özellikleri

- 1962'de *Strep.lincolnensis* kültürlerinden elde edilmiştir; hidroklorür tuzu halinde kullanılır.

Farmakokinetik

- Ağızdan ve parenteral yollarla verilir.
- Sindirim kanalından hızlı ama düzensiz emilir.
- Kİ uygulama yerinden hızlı emilir.
- Plazma proteinlerine %55-72 arasında bağlanır.
- Ağız, Kİ veya Dİ yolla verildiğinde, hayvanlarda yarı ömrü 3-6 saat arasında değişir.
- Plazmada 6-8 saat süreyle etkili yoğunluklarda kalır.
- Vücudun tüm doku ve sıvılarına etkili yoğunluklarda geçer.
- Ağızdan verilen ilacın köpeklerde %75'i dışkı, %15'i idrar; Kİ yolla uygulanan ilacın %40'ı dışkı, %50'si de idrarla çıkarılır.

Etki şekli

- Bakterilerde 50S ribozomal alt birime bağlanır ve protein sentezini bozar.

Etkisi ve etki spektrumu

- Etki spektrumu eritromisine benzer; dar spektrumlu bir maddedir. Etkisi genellikle Gram-pozitif bakterilere yöneliktir.

- EKEY ≤ 0.5 $\mu\text{g/ml}$ olan bakteriler ilaca duyarlı olarak kabul edilir.
- Duyarlı bakteri türlerinin başlıcaları: *Stafilokok* türleri, β -hemolitik Streptokoklar, *Cl.welchii*, *Cl.perfringens*, *Cl.tetani*, *Mycoplasma pneumoniae*, *M.gallisepticum*, *Neisseria* türleri, *Actinomyces* türleri, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Fusobacterium* türleri, *Bacteroides* türleri, *Corynebacterium* türleri, *Campylobacter* türleri, *Treponema hyodysenteria*
- Tüm erobik Gram-negatif çomaklar, *Nocardia* türleri ve *Mycobacterium* türleri ilaca dirençlidir.
 - Bunlara etkili olabilecek ölçüde nüfuz edemez; EKEY ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ 'dir.
- Duyarlı bakteri türleri arasında ilaca dirençli suşlar ortaya çıkabilmektedir.

Kullanılması

- Başta Stafilokoklar ve Streptokoklar olmak üzere, Gram-pozitif bakterilerden ileri gelen solunum yolları, yumuşak doku, kemik iliği ve deri hastalıklarında başarıyla kullanılır.
- Penisilin ve sefalosporinlere dirençli bakterilerin yol açtıkları yutak, gırtlak, bademcik, sinüs, iç kulak ve akciğer hastalıklarında değerli bir ilaçtır.
- Spektinomisinle birlikte (1k linkomisin + 2k spektinomisin), *M.gallisepticum* ve *E.coli*'ye karşı tilosin ve kendilerinin tek başlarına kullanılmalarına göre daha etkilidir.
- Linkomisin-spektinomisin karışımı (50 mg+100 mg/ml) Kİ yolla 0.1 ml/kg dozda verilir.
- Ağızdan ve parenteral yollarla kullanılır.
- Buzağı, dana ve koyunlara Kİ yolla 15 mg/kg'a kadarki dozlarda uygulanır.
- Köpek ve kedilere ağızdan günde 2 kez 15-25 mg/kg (20 mg/kg) dozlarda verilir.
- DA ve Kİ olarak günde 1 sefer 20 mg/kg,
- Yavaş Dİ enjeksiyonla günde 1-2 kez 20 mg/kg dozda uygulanır.
- Meme-içi yolla sığırlara 200 mg miktarda verilir; neomisin ve metilprednizolonla karışım halinde de kullanılır.
- Kanatlılarda 50 mg/kg'a kadar varan dozlarda yem veya suya katılarak 7 gün süreyle kullanılır.

Zehirliliği

- Sağaltım güvenliği genellikle iyi bir ilaçtır.
- Linkomisin katılmış yem sığırlarda ara-sıra süt veriminde azalma, iştahsızlık, sürgün ve ketozise yol açabilir.
- İlaça tavşan çok duyarlıdır.
- Gevişenler ve atlarda, linkomisin ve klindamisin, ölüme kadar gidebilecek ölçüde, sindirim sisteminde ciddi bozukluklara yol açabilir.

İlaç etkileşimleri

- Kaolin linkomisinin sindirim kanalından emilmesini %90'a varan oranda azaltabilir.
- Linkomisin nöro-musküler kavşaklarda uyarı geçişini zayıf da olsa engelleyici etkisi vardır; bu sebeple, nöro-musküler blokan ilaçlarla dikkatle kullanılmalıdır.
- Bakterilerde aynı yere etkiyen ilaçlarla (eritromisin, fenikoller gibi) birlikte kullanılmaktan kaçınılmalıdır.

Klindamisin

Özellikleri

- Yarı-sentetik olarak linkomisinden hazırlanır; 7-deoksi-7-kloro türevidir.
- Özellikleri bakımından linkomisine benzer.
- Hidroklörür, -palmitat ve -fosfat şeklinde bulunur.

Farmakokinetik

- Sindirim kanalından hızlı ve tama yakın oranda (≈ 90) emilir.
- Kİ yolla uygulama yerinden yavaş emilir.
- Plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır.
- BOS hariç, tüm vücut kesimlerine iyi girer.
- Vücutta büyük ölçüde (%90 dolayında) BT'a uğrar; etkili ve etkisiz metabolitleri oluşur.

Etkisi ve etki spektrumu

- *N.meningitidis* ve enterokoklar dışında, linkomisinde sayılan bakterilere daha etkilidir.
- *Bac.fragilis*'e penisilin ve kloramfenikolden daha etkilidir.
- Toksoplazma'ya da etkilidir.

Kullanılması

- Daha ziyade; *Bacteroides* türlerinin de karıştığı meme yangısı, karın ve pelvis içi hastalıklar, apse ve bunlara bağlı olarak gelişen septisemilerin sağaltımında kullanılır.
- Stafilokok ve streptokokal hastalıklarda linkomisinden 10-20 kez daha etkilidir.
- Yaygın toksoplazmozun sağaltımında da kullanılır.
- Köpek ve kedilere ağızdan günde 2 kez 5.5-11 mg/kg dozlarda verilir.
- Kanatlarda ağızdan 10-20 mg/kg miktarlarda kullanılır.

Pirlimisin

- Hidroklorür tuzu şeklinde bulunur.
- Özellikle Gram-pozitif koklara (*Staph.aureus*, *Staph.epidermidis*, *Staph.hyicus*, *Staph.chromogenes*, *Staph.xylosus*, *Strep.agalactia*, *Strep.uberis*, *Strep.bovis*, *Strep.dysgalactia*, *Enterococcus faecalis* gibi) etkilidir.
- EKEY ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ olan bakteriler duyarlı, ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ olanlar dirençli olarak kabul edilir.
- Kokların yol açtığı meme hastalıklarının sağaltımında kullanılır.
- Sağım dönemindeki ineklerde 50 mg/meme bölgesi dozda 24 saat arayla 2 uygulama yeterlidir.

52.8. Polipeptidler (Peptidler)

- Bu grupta bulunan maddeler
 - Avoparsin
 - Basitrasin
 - Kolistin (Polimiksin E)
 - Polimiksinler (Polimiksin A-E)
 - Tirotrisin (%20 gramisidin + %80 tirosidin)
 - Thiostrepton
- Oldukça polar olan peptid kısmı bir yağ asitine bağlanmıştır; moleküllerinde suyu ve yağı seven iki grup vardır.
- Yüzeyde etkili maddelerdir; içerdikleri amino asitlerden dolayı, katyonik (bazık) özelliktedirler. Sabun ve anyonik yüzeyde etkin maddelerle geçimsizdirler.
- Bakterilerde stoplazmik zarın geçirgenliğini değiştirirler.
- Bakterileri öldürerek etkiler. Basitrasinin etki şekli penisilinlere benzer.
- Dar spektrumludur. Basitrasin başlıca Gram-pozitif bakterilere; polimiksinler de Gram-negatif bakterilere etkilidirler.
- Bakteri ve vücut hücreleri arasında ayırım yapmamaları en olumsuz yönleridir. Sistemik olarak kullanıldıklarında, ciddi sistemik etkileri ortaya çıkabilir.
- Esasta haricen ve yerel kullanıma uygun maddelerdir.
- Polimiksinler ve basitrasin sistemik olarak da kullanılabilir.

Basitrasin

Özellikleri

- 1943'de Johnson ve ark tarafından *Bacillus subtilis* Tracy-I suşundan elde edilmiştir.
- Ham basitrasin birbirine çok yakın birçok polipeptid antibiyotik (basitrasin A, -B, -C ve -F) ihtiva eder; ilk üçünün bakteriler üzerinde etkisi vardır. Tıbbi ürünlerde, öncelikle basitrasin A olmak üzere, birçok türevi birlikte bulunur.
- Tedavide başlıca serbest basitrasin, çinko basitrasin, manganez basitrasin ve basitrasin metilendisalisilat tuzları şeklinde kullanılır.

Birimi

- 1 Ü basitrasin USP'de 26 μg 'a, IU olarak 13.5 μg 'a eşittir. Saf basitrasinin 1 mg'ında 50 Ü'den az etkin madde bulunmaz.

Farmakokinetik

- Sindirim kanalından hemen hiç emilmez; büyütme faktörü veya ilaçlı yem olarak kullanılması dışında, sistemik etki sağlamak için parenteral olarak verilmelidir.
- Parenteral yollarla kullanılamayacak kadar da zehirlidir; sadece haricen kullanılır.

Etki şekli

- Hücre duvarında peptidoglikan zincirinin şekillenmesini önler ve bakterileri öldürür.

Etkisi ve etki spektrumu

- Dar spektrumludur. Etki spektrumu penisilin G'ye benzer; hemen tümüyle Gram-pozitif bakterilere etkilidir. Penisiline dirençli bakterilere de etkilidir.
- Bakterileri öldürerek etkir.
- Birçok Gram-pozitif kok ve basillere 0.1 Ü/ml yoğunlukta etkilidir.
- Bu yoğunlukta ilaca duyarlı bakterilerin başlıcaları: hemolitik ve hemolitik olmayan Streptokoklar, Koagulaz-pozitif Stafilokoklar, Gonokoklar, bazı *Clostridium* türleri, *Neisseria*, *H.influenzae*, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoebae histolytica*
- *Actinomyces* ve *Fusobacterium* 0.5-5 Ü/ml yoğunlukta ilaca duyarlılık gösterirler.
- *Pseudomonas*, *Candida*, *Torula*, *Nocardia* ve *Enterobacteriaceae*'deki bakterilere etkisizdir.
- Duyarlı bakteri türleri arasında ilaca dirençli suşlar ortaya çıkabilmektedir.

Kullanılması

- Tek başına veya diğer antibiyotiklerle birlikte deri ve mukozalarda karşılaşılan hastalıklarda (ekzema, yara, ülser, kornea ülseri, irinli kerato-konjunktivit gibi) kullanılır.
- Basitrasin metilendisalisilat halinde yeme katılıp sığır ve koyunlara verildiğinde, fazla miktarda şekerli-nişastalı yemlerin yenilmesi sonucu ortaya çıkan asidoza karşı *Strep.bovis*'in gelişmesini baskı altına alır.
- Kronik solunum yolları hastalığı ve mavi ibiğin (özel olmayan bulaşıcı enterit) sağaltımı için etlik piliçlerde yeme 100-500 mg/kg miktarlarda katılarak kullanılabilir.
- Nitrofuranlar ve glukokortikoidlerle birlikte hazırlanan tıbbi ürünleri şeklinde meme-içi yolla meme hastalıklarının sağaltımında kullanılır. Meme bölümüne 20.000-100.000 Ü uygulanır.
- Ağız, haricen, bazen de Kİ yolla kullanılır.
- Köpeklere; ağızdan günde 2 kez 25.000-50.000 Ü/hayvan, Kİ 50.000 Ü/hayvan miktarda verilir.

Zehirliliği

- Basitrasin böbrekler için son derece zehirlidir.
- Haricen kullanılırken seyrek de olsa alerjik tepkimelerle karşılaşılabılır.

Polimiksinler

Özellikleri

- 1947'de *Bacillus polymyxa* kültürlerinden elde edilmiştir; 5 antibiyotiğin (polimiksin A-E) karışımıdır. Sadece polimiksin B ve -E sağaltımında kullanılır.
- Polimiksin E 1950'de, *Bacillus colistin* kültürlerinden de elde edilmiştir; bugün daha ziyade kolistin olarak bilinir.
- Polimiksinler baziktir; mineral asitlerle tuzlar yaparlar; polimiksin B sülfat gibi).

Birimi

- Polimiksinlerin etkinliği ünite (Ü) ile değerlendirilir.
- 1 µg'ı ortalama 10 Ü'e denktir veya 1 Ü'si 0.119 µg saf ilacın etkinliği olarak tanımlanır.

Farmakokinetik

- Sindirim kanalından son derece sınırlı şekilde emilirler.
- Sistemik etki oluşturmak için parenteral yollarla verilir.
- DA ve Kİ uygulama yerlerinden iyi emilir.
- Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır.
- Koyunlara Dİ yolla verilmesini takiben plazma yarı ömrü 2.7-4.3 saat arasında değişir.
- Polimiksin B kan-beyin engelini geçemezken, kolistin bu engeli aşar.
- Plasentayı kolay geçer.
- Polimiksinler vücutta büyük ölçüde BT'a uğrar.
- Metabolitleri halinde idrar ve safrayla atılır.

Etki şekli

- Polimiksinler bakterilerde hücre zarı fosfolipidlere bağlanarak, yapısını ve geçirgenliğini bozar.
- Polimiksin B; tetrasiklinler, kloramfenikol, sülfonamidler, karbenisilin ve trimetopirimle sinerjistik etkileşme yapar.

Etkisi ve etki spektrumları

- Dar spektrumludurlar.
- Bakterileri öldürerek etkiler.
- Etkileri tümüyle Gram-negatif bakterilere yöneliktir.
 - Gram-negatif bakterilere etkinliği Gram-pozitif bakterilere olanın 10-1000 katıdır. Gram-negatif bakterilerde dış zarın önemli bir kısmını fosfolipidler oluşturur.
- Polimiksinlere duyarlı bakterilerin başlıcaları şunlardır: *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella*, *Pasteurella*, *Shigella*, *Bordetella*, *Haemophilus*, *Brusella*, *Vibrio*, *Pseudomonas*, *Paracolon* türleri.
 - Bu bakterilerdeki EKEY'u 0.05-2 µg/ml arasında değişir. EKEY 5 µg/ml olan bakteriler ilaca duyarlı olarak kabul edilir.
- Duyarlı bakteri türleri arasında seyrek de olsa dirençli suşlar ortaya çıkabilmektedir.
- Plazmada 5-10 µg/ml yoğunluklarda *Coccidioides immitis*'e etkilidir.

Kullanılmaları

- Veteriner hekimlikte genellikle diğer antibiyotiklerle birlikte özellikle deri ve meme hastalıklarında kullanılırlar; öncelikle *Ps.aeruginosa*'dan ileri gelen hastalıkların sağaltımına yöneliktir.
- Polimiksin B danalardaki *E.coli* hastalıklarının sağaltımında ağızdan başarılı sonuçlar verir.
- Polimiksin B ve -E, neomisin ve basitrasine birlikte, mide-bağırsak kanalında yapılacak ameliyatlardan önce bu kanaldaki bakteri topluluğunun baskı altına alınması için de sık kullanılır.
- Polimiksin B'nin önemli bir kullanım yeri de *Ps.aeruginosa* ile bulaşık boğa spermalarının korunmasıdır. Sperma sıvısına 5 mg/100 ml miktarda katılan ilaç bakterilerin gelişmesini engeller.
- Polimiksinler deri, ağız ve parenteral yollarla uygulanırlar.
 - Polimiksin B sülfat tüm hayvanlara ağızdan 4-6 mg/kg, KI yolla 2.2 mg/kg dozda verilir. Köpeklere DI yolla 1-3 mg/kg miktarlarda uygulanır. Yukarıdaki dozlar günlük olup, 2-3'e bölünerek verilmelidir.
- Sığırlarda meme-içi 100 mg/meme, uterus-içi olarak 50-100 mg kullanılır.
- Kolistin sülfat ağızdan 3-5 mg/kg,
- Kolistimetat sodyum KI ve DI yolla 2.5-5 mg/kg dozlarda verilir.

Zehirlilikleri

- Polimiksinlerin böbrekler ve sinirler üzerinde güçlü istenmeyen etkileri vardır.
- Sağlam deri ve mukozalardan emilmez; hasarlı, yangılı ve yanık kısımlardan sistemik zehirlenmeye yol açabilecek ölçüde emilebilir.

Avoparsin

- *Strep.candidus* kültürlerinden elde edilmiştir.
- Glikopeptid yapılı bir maddedir.
- Sindirim kanalından hemen hiç emilmez.
- Değişmemiş halde dışkıyla çıkarılır.
- Bakterilerde hücre duvarında mukopeptid sentezini engeller.
- Hayvanların sindirim kanalında proteinlerin ayrışmasını hızlandırır, propiyonik asit oluşumunu artırır.
- Gram-pozitif bakterilere etkilidir.
- Sindirime yararlı etkisi sonucu, rumende fazla miktarda propiyonik asit oluşumuna yol açar ve metan şekillenmesini azaltır.
- Gevişenler de dahil, tüm hayvanlarda proteinlerin sindirimini hızlandırır.
- Veteriner hekimlikte daha ziyade büyütme faktörü olarak kullanılır; yalnız, bu amaçla kullanılması yasaklanmıştır.