

ANTİPROTOZOER İLAÇLAR

Prof.Dr. Emine Baydan

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı

ANTİPROTOZOER İLAÇLAR

- Antikoksidialler
- Histomoniaziste kullanılan ilaçlar
- Babesioziste kullanılan ilaçlar
- Giardioziste kullanılan ilaçlar
- Heksamitoziste kullanılan ilaçlar
- Theilerioziste kullanılan ilaçlar
- Anaplasmosisde kullanılan ilaçlar
- Toksoplazmozisde kullanılan ilaçlar

1. Antikoksidialler

- Protozoa ve helmint enfeksiyonları dünyanın pek çok yerindeki en önemli hastalıklardandır. Bunların bazılarının endemik olduğu bildirilmektedir. Koksidiyozdan gelen ekonomik kayıpların 2018 yılı bilgisine göre 3 Milyar dolayında olduğu bildirilmektedir. Koksidiyozdan korunmada ilk akla gelen uygulama yemle profilaktik olarak ilaç kullanımıdır. Ancak, direnç olayları, insan, hayvan ve çevre sağlığının güvenliği bu uygulamaları kısıtlamakta/önlemektedir. Koksidiyozdan korunmada temel prensip hijyen ve biyogüvenlik metotlarının uygulanmasıdır. Antikoksidialler koksidiyozdan korunma için 1940'ların sonundan beri kullanılmaktadır.

Koksidioz Biyolojisi

- Özellikle kanatlılar için problemdir. Bunun yanısıra diğer türlerin gençlerinde hatta bazen erişkinlerde de görülür. Kanatlılarda etkenler *Eimeria* spp'lerdir (*Eimeria acervulina*, *E. brunette*, *E. necatrix*, *E. tenella*, *E. maxima*, *E. mitis*, *E. mivati* ve *E. hagani* vb). Bunlar GI'da farklı yerlere yerleşirler; *E.acervulina* ince bağırsağın duodenum kısmında epitelyal hücrelere yerleşirken, *E.brunetti* ince bağırsakların daha alt kısımlarında (sekum, rektum ve kloaka) mukozada, *E.tenella* sekumda, *E.necatrix* yeğnumda, orta bağırsak, sekum ve kalın bağırsakların diğer kısımlarında yerleşir. Kısaca; İntestinal koksidiozis *E. necatrix*, *E. maxima*, *E. mivati*, *E. acervulina* tarafından oluşturulur. Sekal koksidioziste primer etken *E. tenella* ve bir ölçüde *E. necatrix* iken rektal koksidioziste (en patojenik) *E. brunetti*. *E. tenella*'dır.
- Hastalığın görülme sıklığı kış sonu düşük, yaz dönemi (Haziran, Temmuz) yüksektir. Koksidioziste bulaşma dışkı-ağız yoluyla olur. İnfekte dışkı materyali yem ve suları kontamine eder, ya da toprak oositler için taşıyıcı olarak hizmet eder. Dışkı ile çıkarılan oositler uygun nem, ısı ve havada 4 sporosite gelişir. Her sporosist iki parazitik sporozoit kapsar. Sporlanmış oosit sindirim yoluyla alınırsa oositin çevresindeki koruyucu duvar sindirilerek sporozoitler serbest kalır ve bunlar bağırsak hücrelerine penetre olur. Sporozoitler bağırsak hücrelerine saldırdıkları zaman burada merozoit olarak adlandırılan çok sayıda küçük parazit kapsayan şizont haline dönerler. Merozoitler şizontun kopması ile bağırsak içine bırakılır. Bu hasar kapillarların kopmasına ve sonuçta kan kaybına neden olur. Hastalığın tesbitinde klinik bulgular, dışkı muayenesi ve postmortem muayene önemlidir. Bağırsak hasarı koksidiozisin tesbitinden önce olabilir. Sığırlarda klinik bulgular genellikle oositlerin alınmasından yaklaşık 17 gün sonra görülür. Koksidiozisi atlatan hayvanlar diğerlerine göre sonraki olgulara bağışık olmakla birlikte tekrar infeste de olabilirler.

Antikoksidiallerin Etkileri

Birçok antiprotozoal ilaç yalnızca sınırlı sayıda protozoal türlere karşı aktiftir. Antikoksidialler profilaktik ve terapötik olarak kullanılır. Bazı antikoksidialler biyolojik döngülerinin seksüel safhasında, yani 5-6. günlerde daha etkili olur. Bu günlerde hayvanlarda anoreksi ve kanama belirtileri ortaya çıkar ve hemen antikoksidial tedaviyi başlatmak daha fazla fayda sağlar. Ancak, çoğu antikoksidial 1. ve 2. Aseksüel dönemde daha çok etkir. Sadece çok az antikoksidialin parazitin kimyasal metabolik yollarını bloke ederek etkidikleri belirlenmiştir.

Antikoksidial seçiminde hedef ilacın kilo ve yem dönüşümünü iyileştirmeye ve lezyonların gelişmesini baskılamaya yöneliktir.

Koksidi popülasyonunu yok eden/öldüren antikoksidialler **koksidiosid**, koksidi popülasyonun replikasyon ve büyümesini engelleyenler ise **koksidiostatik** etkili olarak belirtilir.

Antikoksidiallere Direnç

- Antibakteriyel ilaçların in vitro aktivitesi ve direncin izlenmesi diğer grup ilaçlara göre daha zordur. Çünkü antiprotozoerler için standardize edilmiş rutin duyarlılık testleri yoktur. Ayrıca, pek çok antiprotozoer bağırsak lümeninde aktif forma dönüşmektedir ve ağızdan verildikten sonra bağırsak lümeninde aktif forma geçen ilaç miktarının ölçümü zor olduğundan bilinmemektedir. Bu nedenle de patojenlerin ne kadar ilaç dozuna maruz kaldığı da bilinmemektedir. Bu nedenle sıklıkla doz rejimi ve etkinlik, konsantrasyon-maruziyetten ziyade klinik deneme sonuçlarından elde edilen sonuçlar üzerinden yapılmaktadır.
- Antikoksidiallere direnç farklı derecelerde gelişir. Kinolonlar ve pridinollerde hızlı, iyonoforlarda olduğu gibi diğer bazılarında ise birkaç yılı bulmaktadır. Derecelendirme, Glyomid çok hızlı, kinolonlar hızlı, klopidol daha az hızlı, sulfonamidler, nitrofuranlar, robenidin orta, amprolyum yavaş, nikarbazin çok yavaş ve monensin yok veya çok yavaş şeklindedir. Direnç yoğun yetiştiricilik yapılan yerlerde daha fazla gelişmektedir
- Direnç gelişmesini önlemek için farklı kimyasal yapıya sahip ilaçlarla “**mekik programı**” yapma gibi yöntemler uygulanabilir. Yapılan uygulamalarda tedavinin etkisini en üst seviyeye çıkarmak ve direnç olasılığını en aza indirmek hedeflenir.

YASAL UYGULAMALAR

- Üretim prosesi ile ilgili GMP kuralları pek çok hükümet tarafından teşvik edilmektedir. Örneğin, Avrupa'da bu No 183/2005 (EC) sayılı Yönetmeliğin 21 ve 22. Maddeleri ile ifade edilmiştir. Kalıntılar bakımından pek çok yetkili kurum/kuruluş tarafından 10 µg/kg limiti kullanılır. Avrupa'da 2015'de Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu (European Food Safety Authority-EFSA) tarafından yapılan değerlendirmelerde kümes hayvanlarından alınan tüm örneklerin sadece% 0,1'i uyumsuz sonuçlara sahip olduğu (ve antikoksidialler bu% 0,1'in yalnızca % 26'sını oluşturmakta) bildirilmiştir.

SULFONAMİDLER

- Sulfonamidler 1930'larda sağaltıma giren ilk antibakteriyeller/antikoksidiallerdendir. Koksidilerin 1. ve 2. dönem şizontlarına etkirler. Seksüel formdakilere daha etkilidirler. Yapıları amino benzoik asite (PABA) benzer. Folik asit yollağındaki enzimleri engelleyerek bakteriyel timidin sentezini engeller ve etkilerini bu şekilde gösterirler. Protozoalardan *Pneumocystis carinii*, Koksidi ve Toksoplazmaya etkilidir (sulfadiazol, sulfametaksazol).

Sulfakinoksalin

- Sulfakinoksalin kanatlı koksidiyozisinde kullanılmak üzere 1946'da patent almıştır. Dünyada yaygın kullanılan koksidostattır. Kanatlılarda genellikle kör bağırsak koksidiyozisinin sağaltımı için kullanılır. *E. acervulina*'ya, keza *E. tenella*, *E. necatrix*'e etkir. Özellikle şizogoni evresini baskılar. *E.tenella*'nın ise tüm gelişme dönemlerine etkir. Kanatlılarda koksidiozisin tedavisi için içme suyu veya yemle 30 mg/kg dozda kullanılır. Sulfakinoksalin yumurta vermeye başlayan tavuklarda kullanılmaz.
- Terapötik dozu yemle %0.5'tir. İçme suyuyla %0.043 dozda 2 gün süreyle ve 3-5 gün arayla kullanılır.
- İlaç sindirim kanalından iyi emilir. Vücuttaki dağılımı da iyidir. Karaciğerde metabolize olur. Yüksek dozların uzun süre kullanımı Vit K ile interfere olmasına bağılı olarak pek çok organda çoklu kanama dalakta nekrotik lezyonlar, kemik iliğinde hipoplazi ve agranülositozise neden olur. İKAS bazı literatürlerde 6 gün olarak verilmektedir.

Sulfadimidin (Sulfametazin)

- Hala dünyanın pek çok yerinde kullanılmaktadır. Fakat Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da yerini başka ilaçlar almıştır. Sodyum tuzu şeklinde yem (%0.4) veya içme suyuyla (%0.2) kullanılır. *E. tenella*, *E. necatrix*'e ve diğer koksidi etkenlerine etkilidir. Buzağı ve kuzulardaki koksidiozis olgularının tedavisi için sırasıyla 100-200 mg/kg/gün ve 50-100 mg/kg/gün dozda kullanılır. Vit K sentezini bozarak etkir. Yüksek dozlar yumurta veriminde düşüşe ve erkek kanatlılarda somnifer tübüllerde hiperplaziye neden olur.
- Karaciğer hasarı olan köpek ve atlarda, sulfonamidlere duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır. İdrarda güçlü kristalizasyona neden olduğu için üroliti olan köpeklerde kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Güçlendirilmiş sulfonamidler köpeklerde hipotroidizme sebep olabilir. Keratoconjunctivitis sicca'da kullanılmamalıdır. Bulantı, iştahsızlık, ishal, akut nötrofilik hepatitis (ikteruslu), hemolitik anemi, ürtikerya, poliartritis, aşırı duyarlılık reaksiyonları (Tip I ve Tip III) gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Uzun süreli kullanıldıklarında kumarin (varfarin) türevi bileşiklerler pıhtılaşma zamanını uzatırlar (kanama artar). Fenilbutazon, metotreksat, tiyazid diüretikler, salisilatlar, probenesid ve fenitoinle etkileşim gösterebilirler. Antiasitler biyoyararlanımlarını azaltabilir. Trimetoprim siklosporinin etkisini azaltabilir.

Sulfametoksipridazin

- Koyunlarda sc veya im 20 mg/kg/gün dozunda kullanılır.

AMPROLYUM

- Kimyasal olarak [1-(4-amino-2-n-propyl-5-pyrimidinylmethyl)-2-picolinium chloride hydrochloride]'dir. Yumurtacı tavuklarda hastalığın çıkışını önleme ve tedavi için kullanılan tek ilaçtır. Ancak, direnç gelişimi kullanımını sınırlandıran en önemli problemdir. Evcil hayvanlarda yemle additif şeklinde kullanıma uygundur. Bazen köpek ve kedi yavruları için gıda ve su içinde kullanılabilirler. Son konsantrasyon %0.0125 olacak şekilde profilaktik olarak kanatlılara uygulanır.
- Amprolyum tiyamin analogu bir ilaçtır. Tiyamin pirofosfat bazı dekarboksilaz enzimlerin kofaktörüdür. *E. tenella*, *E. necatrix* ve *E. acervulina*'ya karşı çok, *E. maxima*'ya daha az etkilidir. Özellikle siklusun 3. gününde ve 1. Jenerasyon trofozoitlere ve şizontlara pik etki gösterir. Seksüel fazı, gametogoniyi ve oositlerin sporülasyonunu baskılar. Etkisini parazitin metabolizması ile interfere olarak gösterir. Amprolyum tek veya etopabat ile kombine kullanılır. Her ikisi de 1. jenerasyon şizontlara etkir ve merezoitlerin farklılaşmasını önler.
- Amprolyum etopabat, sulfakinoksalin veya primetamin ile kombine edilebilir.
- Amprolyum sindirim sisteminden az emilir. Bu nedenle kaynaklarda İKAS gerekmediği vurgulanır. Doğru kullanıldığında yan etkileri azdır. Aksi durumda tiyamin yetmezliğine bağlı nörolojik belirtiler görülebilir. Seyrek de olsa yüksek dozda ve uzun sürede kullanımına bağlı yan etki olarak anoreksi, ishal görülebilir. SSS belirtileri tiyamin yetersizliğine bağlı olabilir. Bu diyete tiyamin ilave edilerek ters döndürülebilir. Ancak, bu da ilacın etkisiyle interfere olabilir.

Etopabat

Çok güvenli bir ilaçtır. Özellikle intestinal formlara karşı ve *E. tenella*'nın sekal formuna karşı etkisi **yoktur**. *E. acervulina* ve *E. maxima* ve *E. brunette*'nin bazı suşlarına etkilidir. Folat sentezi için önemli olan PABA ile yarışarak etkisini gösterir. Amprolyunla kombine halde kullanılır. İlaç pik etkisini siklusun 4.gününde gösterir.

PRİMETAMİN

- Bir aminoprimidin ve folik asit antagonisti antikoksidialdir. Parazitlerde dihidrofolat redüktaza (dihidrofolik asitin tetrahidrofolata dönüşümünü katalize eden) karşı antagonist etki gösterir. Sulfonamidlerle (sulfadiazin+trimetoprim veya sulfametoksazol+trimetoprim) kombine edildiğinde parazitlere çok güçlü etkinlik gösterir. Bu şekilde küçük hayvanların toksoplazmozisinde etkili olur. Ancak bu tip kombinasyonlarda trimetoprim folik asit üzerinden ilacın etkisini zayıflatabilir. Mümkünse tek sulfonamidlerle vermek daha iyidir.
- Atların protozoal myeloensefalitisi (ekuin toksoplazmozisi) için ağızdan kullanılır. Neospora caninum infeksiyonları için de kullanılabilir Hayvanlarla ilgili farmakokinetik bilgi yoktur. İnsanlarda ağızdan kullanıldığında bağırsaklardan iyi emilir. Böbrek, karaciğer, dalak ve akciğerlere gider. Bu bilgiler kestirme yapmada kullanılabilir. Serumdakinden daha fazla miktarda süte geçer. 48 saate kadar sütte belirlenir. 1mg/kg ca dozunda her 24 saatte bir 16.7 mg sulfadiazin veya sulfametoksazol ile kombine halde kullanılır.

- Aşırı duyarlı olanlarda kullanılmamalıdır. Kedilerde dikkatli olunmalıdır (Bazı klinikçiler önermez). Ratlarda teratojenik olarak bulunmuştur. Tedavi gören kısırakların yavrularında anomaliler kaydedilmiştir. Küçük hayvanlarda bulantı, kusma, iştahsızlık, depresyon, kemik iliği baskılanması görülür (özellikle kedilerde kan tablosu hızla bozulur).

DİĞER GRUP ANTİKOKSİDALLER

Diklazuril

- Benzenasetonitril türevi bir antikoksidialdir. Kuzularda ağızdan kullanılır. Sağaltım dozu tek (1mg/kg ca ve hayvan 6-8 haftalığa ulaşana kadar) veya iki uygulama (ilk kez hayvan 3-4 haftalıkken, ikincisi 3 haftalıktan sonra yapılır) şeklindedir. Besin katkı maddesi şeklinde broylerlerde kullanımına AB tarafından onay verilmiştir. Etki mekanizması açık değildir. Oosit oluşumunu önleyerek etkidikleri düşünülmektedir.

Toltrazuril

- Bir sentetik triazinon bileşiktir. Geniş bir antikoksidial ve antiprotozoer aktiviteye sahiptir. Broylerlerde koksidioza karşı içme suyuyla kullanılır. Koksidilerin intrasellüler fazında etkilidir. Şizont ve mikrogamentlerin hücresel bölünmesini engelleyerek, seksüel ve aseksüel formdaki koksidilere etkir. Yeni doğan domuzların koksidiozisinde ve köpek hepatozoonozisinde de etkilidir. Kanaryalarda toksoplazmozisin tedavisi için içme suyunda kullanılabilir. **Yumurta veren tavuk ve hindilerde kullanılmaz.** Alkali olduğu için uygulayıcı eldiven giymelidir. Kanatlılarda içme suyuna 7 mg/kg/gün dozunda katılarak 2 gün kullanılır.

Nikarbazin: Nikarbazin dinitro grubu bir bileşiktir ve 2. jenerasyon şizontlara etkir. Kanatlılarda 100-125 g/ton yem dozunda kullanılır. Yumurta miktarı ve kalitesinde bozulmaya sebep olur. Yumurtacılara kullanılmaz.

Robenidin: Robenidin 1. dönem sonu ve 2. dönem başına etkir. Kanatlılarda 33g/ton yem, tavşanlarda 50-66g/ton yem dozunda kullanılır.

Nifursol (3,5-dinitrosalicylic acid (5-nitrofurfurylidene) hidrazide): Besin katkı maddesi olarak kullanımı yasaklanmıştır. Yapısal olarak nitrofuranlara benzer.

4-HİDROKSİKUİNOLONLAR

Klopidol, dekokuinat ve metilbenzokuat 4-hidroksikinolonlardır ve 1. jenerasyon şizontlara etkirler.

Dekokuinat

- Kuinolon bileşığı bir koksidiostattır. Koksidiozisi önlemek ve sağaltmak için kuzu ve buzağılarda besinle 1mg/kg ca/gün dozunda 28 gün veya daha fazla verilebilir. Ayrıca dişi koyunlarda ***Toxoplasmosis*** nedeniyle oluşan perinatal kayıpları ve abortusları önlemek için hayvanların yemlerine katılarak kullanılır. Gebe koyunlarda da kullanılabilir. Sığırlarda koksidiozisten korunma için 0.5 mg/kg/gün dozunda 28 gün veya daha fazla kullanılır. Süt veren sığırlarda kullanılmaz. Kanatlı ve memeli türlerinde ağız yolu ile toksik etkisi düşüktür. Kuzu ve buzağılar tarafından iyi tolöre edilir. Mutajenik değildir.

Klopidol

- Parazitin sporozoit döneminde etkilidir. Ayrıca, ikinci jenerasyon şizogonu, gematogoni ve sporulasyon dönemlerine de etkilidir. Kanatlı ve kuşlarda 125 g /ton yem hesabıyla, tavşanlarda ise 200 g/ton yem dozunda kullanılır. Diğer antikosidiallerle karıştırılmamalıdır.

Halofuginon Hidrobromid

- Halofuginon 1. ve 2. jenerasyon şizontlara etkir. 3 ppm dozunda yemle kullanılır. Yumurtacılara verilmez. Yumurtaya geçer. Ancak, yumurta üretimi ve kalitesi üzerine istenmeyen etkisi yoktur. Balıkve diğer su canlılarına toksiktir. Süt veren sığırlarda kullanılmaz.

İYONOFOR ANTİBİYOTİKLER

- İyonofor antibiyotikler özellikle sığırlarda koruyucu amaçla yaygın kullanılır; monensin, narasin, salinomisin, maduramisin ve lasolisid. Bunlar 1. jenerasyon şizonta etkirler. Bunlar atlara aşırı derecede toksiktir. Tiamulunle beraber uygulandıkları zaman büyümeyi geciktirirler.

Lasalosid sodyum

- Sığırlarda yemden yararlanmayı artırmak için kullanılır. Fakat sığır ve koyunlarda koksidiozisi önleyici etkisi de bulunur. Sığırlarda koruyucu amaçla 1 mg/kg/gün, 10-30 g/ton dozda kullanılır. Broylerlerde koksidiyozu önlemek için 68-113 g/ton katılır. Atlarda ve diğer tektırnaklılarda öldürücü olabilir. Domuz ve köpeklere besinle verilmemelidir. Sığırlarda da besinle seyreltilmemiş olarak verilirse öldürücü olabilir. Beş katı dozları ishale sebep olur. İnsanlarda kalp kası kontraksiyonlarına neden olur. Yemden kesildikten sonraki 10 güne kadar yumurtada kalıntısı bulunur.

Monensin (Rumensin)

- Sığırlarda yemden yararlanmayı artırmak için kullanılır. Aynı zamanda kanatlı, sığır ve keçilerde koksidiozisi önlemek için de kullanılır. Süt sığırlarında subklinik ketozisi azalma ve süt üretimini artırma gibi etkileri de vardır. Sığırlarda koruyucu amaçla 1 mg/kg/gün, 10-30 g/ton miktarında kullanılır. Kuş ve güvercinlerde amprolyum ve klazuril'e göre koksidiozise karşı daha iyi koruyucu etkisi vardır. Kanatlılarda önerilen doz 90 ppm (90 g/ton)'dur. At ve diğer tek tırnaklılarda öldürücü olabilir. Köpek ve tavşanlarda vazodilatasyona neden olur.

Maduramisin amonyum

- Koksidiozisten korunmada kantlılarda 5g/ton yem dozunda kullanılır. Atlar için toksiktir.

Narasin

- Broylerlerde koksidozdan korunmada 70 g/ton yem dozunda kullanılır. Diğerlerinde kullanılmaz. Nikarbazinle kombine halde kullanılabilir. Hindilere verilmez. KÖS gerekmez. Atlar için toksiktir. Tiamulinle aynı anda kullanılmaz.

Salinomisin sodyum

- Broylerlerde 66 ppm dozunda kullanılır. Yumurtacılara verilmez. KÖS gerekmez. Yumurta üretimi ve kalitesi üzerine olumsuz etkisi yoktur.

Semduramisin

- *Actinomadura roseorufa* suşunun fermentasyonu ile elde edilen bir monokarboksilik asit polieter iyonofor antikoksidial ve antibakteriyel bileşiktir. Broylerlere yemleriyle 25 ppm dozda 7 gün kullanılır.

2. HISTOMONIAZİSTE KULLANILAN İLAÇLAR

- Dimetridazol ve nifursol hindilerde karabaş hastalığını önlemek ve sağıaltmak için kullanılır.
- Dimetridazol RNA sentezi ile interferedir.
- Nifursol hücrelerde lipid ve DNA hasarı yaparak etkisini gösterir.
-

Dimetridazol

- Hindilerde histomoniazis olgularından korunma ve tedavisinde, güvercinlerin trikomoniazisi, sığırların genital trikomoniazisi ve domuzların hemorajik enteritisinin önlenmesi ve sağıaltımı için kullanılır. Hindilerde 100-200g/ton yem dozunda kullanılır. Güvercinlerde trik. için 1.2g/4.5L içme suyu dozunda verilir. Nitroimidazol grubu bileşiklerin teratojenik ve mutajenik etkileri tartışılmaktadır.

Ronidazol

- Hindilerde histomoniazis tedavisi için kullanılır. Sığırların genital trikomoniazisi ve domuzların hemorajik enteritisinin önlenmesi ve sağıaltımı için kullanılır. Güvercinlerde içme suyu ile 10 mg/kg/gün dozunda veya 200 mg/2 L içme suyu hesabıyla kullanılır.

3. BABESİOZDA KULLANILAN İLAÇLAR

- Babesia türleri tarafından oluşturulur. Sığırlardaki redwater fever olarak da bilinir. Etken B bigemine, B.bovis ve B.divergensdir. Keneler tarafından taşınır. Tek tırnaklılarda etken B equi ve B.caballi'dir. Köpeklerde ise B.canis'dir. İmidokarb etkili ilaçtır.

İmidokarb

- Karbanilid türevi bir antiprotozoerdir. Antikoksidiallere etkisi zayıftır. Genellikle dipropiyonat tuzu şeklinde uygulanır. Etki modeli net değildir. Poliyaminlerin kullanımıyla interfere olduğu veya paraziti bulunduran eritrosit içine inositol girişini önleyerek etkidikleri düşünülmektedir ya da duyarlı parazitlerde DNA'nın nükleik asitleriyle birleşerek DNA'nın denature olmasına neden olduğu belirtilmektedir. Köpeklerde Babesia canis (babesioz) enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir. Ehrlichia canis'e de etkilidir. Atlarda sc veya im enjeksiyonla tatbik edilir. Atlarda 3.4 mg/kg ca, sığırlarda 2.1 mg/kg ca dozlarında kullanılır. Atlarda 72 saat arayla 4 dozdan daha fazla verilebilir. İkinci doz ilk dozdan sonraki 2 hafta sonra verilebilir. Bu madde koyunlarda da babesioz ve anaplozmozis için 1.2 mg/kg dozda kullanılabilir. Koyunlar için KÖS 21 gündür. Kedi ve köpeklerde iv uygulamada kardiovasküler ve nöromusküler istenmeyen etkiler gözlenmiştir. Bunlar antikolinesteraz etkilerine bağlanmıştır. Son etkilerinden dolayı aynı yolla etkiyen pestisid veya benzer kimyasallarla eş zamanlı kullanılmamalıdır. Eşekler ilaca oldukça duyarlıdır.

Tetrasiklinler

- Uzun etkili oksitetrasiklin preparatları (im 20 mg/kg her 4 günde bir, 3 hafta) B.divergens'ten korunmada faydalıdır. Doksisisiklin 10 mg/kg dozda günde iki kez 11 gün B.canis'e etkilidir. Klortetrasiklin atlarda B.equi için iv 0.5-2.6 mg/kg/gün dozda 6 gün kullanılır.

Diminazen

- Diamidin türevi bir ilaçtır Diminazen diaseturat şeklinde kullanılır. Parazitte DNA'ya bağlanarak, parazitin replikasyonu ile interfere olur. Çoğunluk sığır ve tektırnaklıların Babesioz olgularının sağaltımında kullanılır. Bu türler için genel doz im, 3-5 mg/kg ca'dır. Gerekirse bazı at ırklarında bu doz 6-12 mg/kg'a çıkarılır. Bab canis'e 3.5 mg/kg dozda etkir. Daha yüksek dozlar SSS'e yönelik belirtilerle neden olur. Kedilerin Bab felis'ine etkili değildir. Fakat, Bab herpauliri'e etkir.

4. TRİKOMONİAZİSDE KULLANILAN İLAÇLAR

- Sığır trikomoniazisi *Trichomonas foetus*, kanatlılarınkı *T.gallinae* (*T.columbae*), kuşlarda *T.gallinarum* tarafından oluşturulur. Veneral bir hastalıktır. Metronidazol, ronidazol ve karnidazol kullanılabilir ilaçlardır. Ancak, metronidazolün kullanımı yasaklanmıştır.

Metronidazol

- Sentetik bir nitroimidazol bir bileşiktir. Antibakteriyel (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Clostridium* sp, *Peptococcus* ve *Peptostreptococcus*'u kapsayacak şekilde anaeroblara etkir. Faka *Actinomyces* genellikle dirençlidir) ve antiprotozoal (Trikomonosidal ve amebisidal etki) etkisi vardır. Protozoonlardan *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas*, *Giardia*, *Balantidium coli*'ye etkilidir. Bakterilerde DNA ve RNA sentezini bozarak etkili olurlar. Antiprotozoal etki mekanizması anlaşılamamıştır. Metronidazolün hücrenel aracılı immünite üzerinde bir miktar baskılayıcı etkisi vardır. Metronidazol özellikle köpek ve kedilerin *Giardia* olgularının tedavisi ve ayrıca *Trichomonas* ve *Balantidium coli* olguları için kullanılır. Enterik ve sistemik anaerobik enfeksiyonlarda etkilidir. Atların anaerobik enfeksiyonlarının tedavisi için de kullanılır.
- Enjektabl ve ağızdan kullanılır. Ağızdan kullanıldığında köpeklerde emilim oldukça iyidir. Ancak %50-100 arasında hastaya göre değişiklik gösterir. Atlarda %57-100 arasında değişmektedir. Pik düzey dozlamadan 1 saat sonra görülür. Metronidazol lipofiliktir ve emildikten sonra geniş yayılır. Öncelikle karaciğerde metabolize edilir. Metabolitleri ve değişmemiş ilaç feçes ve idrarla atılır. Atılma yarı ömrü köpeklerde 4-5 saat, atlarda 2.9-4.3 saattir.
- Metronidazolün karsinojenik etkili olma ihtimali nedeniyle besin üreten hayvanlarda kullanımı FDA tarafından yasaklanmıştır. İlaç duyarlı, gebe, emzirenlerde kullanılmamalıdır. Karaciğer yetmezliği olanlarda uyarıyla kullanılabilir. Yüksek dozlarda köpek ve kedilerde iştahsızlık, kusma, depresyon, midriazis, nistagmus, ataksi, tremor, bradikardi gibi olumsuz etkiler görülür. SSS bulgularını düzeltmek için diazepam kullanılabilir. İlaç varfarinle eş zamanlı kullanılmamalıdır (protrombin zamanını uzatır).

- Köpeklerde Giardia için 25 mg/kg dozda ağızdan 12 saatte bir 8 gün veya 25-65 mg/kg dozda ağızdan günde bir kez 5 gün kullanılabilir. Entamoeba histolytica veya Pentatrichomas hominis için 25 mg/kg dozda ağızdan 12 saatte bir 8 gün kullanılır. İlaç Helicobacter gastritis enfeksiyonlar için de kullanılır (Metronidazol 15.4 mg/kg 8 saatte bir, amoksisilin 11 mg/kg 8 saatte bir ve bizmut subsalisilat ağızdan 4-6 saatte bir). Kedilerde Giardia ve protozoal olgular için 25 mg/kg dozda ağızdan 12 saatte bir 8 gün dozda kullanılır. Atlarda 10-25 mg/kg dozlarda ağızdan günde 2-4 kez, taylara 15 mg/kg ağızdan veya damar içi yolla 6-12 saatte bir kullanılır. Kuşlara 50 mg/kg dozda ağızdan günde bir kez 5 gün kullanılır.

5. GIARDİOZİSDE KULLANILAN İLAÇLAR

Benzimidazoller

Fenbendazol ve Albendazol

- Beta-tubuline bağlanan benzimidazoller helmint ve protozolarda etkilidir. Bu bağlanma tubulin polimerizasyonu ve formasyonun baskılanmasına, hücre bölünmesinin bozulmasına neden olur. Parazitler tarafından glukoz uptaki de bozulmaktadır. Parazitlerin beta tubuline bağlanması değişerek (benzimidazol ilaçların bağlanması azalarak) bu ilaçlara direnç gelişebilir.
- Fenbendazol köpek ve kedilerde giardiazisi tedavi etmek için yaygın şekilde kullanılır. Metronidazole göre daha güvenlidir. Genç hayvanlara uygulanabilir ve yüksek etkiye sahiptir. Ancak, tedavi yetersizliği hala görülebilir. Dirençli vakalarda ikinci bir tedavi veya fenbendazol uygulaması metronidazol ile kombinasyon halinde etkili olabilir. Besinlerle uygulama emilimini artırabilir, ancak yemeğin yağ içeriği emilimi etkilemez. Fenbendazolün yan etkileri çok nadir görülür ancak iştah, kusma, ishal ve nadiren geri dönüşlü pansitopeni de içerebilir. Mesocetoides spp peritonit tedavisinde kullanılan yüksek dozlarda (100 mg / kg q12h), nörolojik belirtiler gözlenmiştir. Febantel bir benzimidazole bileşiğe metabolize edilerek etkili olur ve köpeklerde Giardia spp.'nin tedavisi için pirazikuant ve pirantel ile (Drontal Plus) birlikte kullanılır. Etiket dozlarındaki etkinliği değişken olmasına rağmen, tedaviye son verildiğinde bazı köpeklerde düşük sayıda kist bulunabilir. Albendazol hızlı bölünen hücrelerde affiniteye sahiptir ve insanlardaki parazitik enfeksiyonlar için daha çok kullanılır. Bunun da köpek ve kedilerde yüksek dozlarda ve 5 günden daha fazla süre kullanıldığında anoreksi, reversibl kemik iliği baskılanmasına yol açabilir.

Metronidazol

- Yukarıda anlatıldı.

6. HEKSAMİTOZİSDE KULLANILAN İLAÇLAR

- Hexamita meleagridis tarafından oluşturulur. Kuşlarda kataral enteritis vardır.
- **Ronidazol:** Yukarıda anlatıldı.

7. Theileriosis

- Afrika'daki bazı sığırlarda görülen ve T. Parva tarafından oluşturulan bir hastalıktır. Türkiye'de tropikal theileriosis sığırlarda Theileria annulatanın (Piroplasmida, Theileridae) neden olduğu yaygın ve ö.nemli bir hastalıktır. Başka türlerinden de bahsedilmektedir. Korunmada aşılama, tedavide ise Parvaquon (im 20 mg/kg) ve buparvakuon (im 2.5 mg/kg), halofuginon (po 1-2 mg/kg), tetrasiklinler gibi ilaçlar kullanılır. Tetrasiklinlerin etkisi zayıftır. Yüksek dozlarda ve uzun süre kullanılmalarının gerekir.

Buparvakuon

- Theileriosis olgularında kullanılır. Sığırlar im, 2.5 mg/kg doz, 1-2 kez tatbik edilir. Makroşizontlara ve eritrositler içindeki piroplazmoza etkilidir.

Tetrasiklinler

Klortetrasiklin

Klortetrasiklin

- Klortetrasiklin kalsiyum kompleks içeren antibakteriyel bir üründür. Etkin maddesi olan klortetrasiklin geniş spektrumlu ve bakteriyostatik bir antibiyotiktir. Klortetrasiklin bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe etmek suretiyle bakteriyostatik etki oluştururlar. Ribozomların 30 S alt birimlerinin akseptör noktasına aminoasil transfer RNA'nın bağlanmasını bloke ederler ve peptid zincirine amino asit eklenmesini olanaksız hale getirirler.
- Bakterilerin yanısıra **Theileria**, Eperythrozoon ve **Anaplasma**'lara etkisi iyi derecededir. Klortetrasiklinler oral yolla kullanım sonrası çok çabuk absorbe olurlar, emilim sonrası tüm vücut dokularına geniş bir dağılır, dağılım sonrası sıvı ve dokulara kolayca penetre olur ve kısa sürede etkili yoğunluklara ulaşır, dokularda karaciğer, böbrek ve kemik dokusunda yüksek seviyelerde bulunur. İlacın çok az bir kısmı metabolize olur. Atılımı başlıca idrar ve gaita ile olur. Klortetrasiklinin kan serumu yarılanma ömrü yaklaşık 5.5 saattir. Kana geçen tetrasiklinlerin plasma proteinlerine bağlanma oranları farklıdır klortetrasiklin için bu oran yaklaşık % 40 – 50 arasındadır.

8. Anaplasmozis

- **İmidokarb**
- **Tetrasiklinler**
- **Klortetrasiklin**

- **Önceki kısımlarda bilgi verildi.**