

KEMOTERAPİ

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

- 19. yy. Paul Ehrlich
- Konakçıya zarar vermeksizin hastalık etkenlerini hedef alan maddeler
 - *Helmint, protozoa, bakteri, virus,*
 - *Tümör/ kanser hücreleri*
- Seçici / seçkin etki
- Metal tuzları, iyot, fenol
- 1871 Pasteur – Antibiyoz
- Ehrlich
 - Sistemik kemoterapötikler
- 1929 A.Fleming – Penisilin
- 1932 Domag – Prontosilin

Sınıflandırma

- Antibiyotikler
- Antelmentikler
- Protozoonlara etkiyenler
- Böceklere etkiyenler
- Mantarlara etkiyenler
- Antiseptik–dezenfektanlar
- Viruslara etkiyenler
- Kanser sağaltımında kullanılanlar

İstenmeyen etkileri

1. Alerjik etki
2. Karsinojenik, teratojenik etki
3. Bakteri topluluğunun etkilenmesi
4. Doku/organ hasarı

ANTİBİYOTİKLER

- Bakteri, mantar, aktinomisetlerce ya da sentetik olarak hazırlanan
 - Bakteri gelişimini engelleyen ya da öldüren
- *Bakteriler şekillerine göre;*
 - Koklar, çubuklar, riketsiyalar...
- *Boyanma özelliklerine göre;*
 - Gram pozitif – Gram negatif

Antibakteriyel etkinin değerlendirilmesi

Antibakteriyel etkinlik

1. Bakteriyostatikler
 - o *Tetrasiklin, makrolid, kloramfenikol, sülfonamid, kinolonlar*
2. Bakterisidler
 - o *Beta-laktam, nitrofuran, aminoglikozid, polimiksin, novobiosin*

Etki spektrumu

1. Dar etki spektrumlular
 - o *Penisilinler (yarı sentetik/sentetik hariç), Basitrasin, Polimiksin, Nistatin*
 2. Geniş etki spektrumlular
 - o *Yarı sentetik/sentetik penisilin, sefalosporinler, tetrasiklinler, kloramfenikol, florokinolonlar*
- Bakteri sporları etkilenmez
 - o **Dipikolinik asit**
 - Geniş etki spektrumu
 - o Süperenfeksiyon riski

Etki Gücü

- Gelişmeyi durdurucu / engelleyici yoğunluk (EKEY)
- Öldürücü yoğunluk (EKÖY)
 1. Seyreltme
 2. Kirby-Bauer

Post-antibiyotik etki

- Kinolonlar, Aminoglikozidler

Antibiyotiklerin etki şekilleri

1. Hücre duvarı sentezinin engellenmesi
2. Hücre zarı geçirgenliğinin değiştirilmesi
3. Nükleik asit sentezinin önlenmesi
4. Ara metabolizmanın bozulması
5. Protein sentezinin önlenmesi

Antibiyotiklerin etki şekilleri

Hücre duvarı sentezinin engellenmesi

- Bakterilerde 10–25 nm hücre duvarı
- Gelişmekte/çoğalmakta olanlarda etkili
- Öldürücü nitelikte etki
- Hücre duvarının ana maddesi Mürein
 - Gram pozitiflerde teikoik asit
 - *Mukopolisakkaridlerin nükleotidlere dönüşmesi*
 - *Disakkaridlerin oluşması ve polimerleşme*
 - *Transpeptidasyon*
- Beta-laktam antibiyotikler
 - Transpeptidasyon aşamasında etkirler
- Bakterilerin erimesi;
 - Mürein hidrolazlar – otolizinler
 - *Staph.aureus, Strep.pneumoniae*
- Basitrasin
- Vankomisin
- Novobiosin

Hücre zarı geçirgenliğinin değiştirilmesi

- 2–4 sıralı lipoprotein yapı
- Küçük molekül ağırlıklı maddelere seçici geçirgen
 - *Polimiksinler*
 - *Tirosidin*
 - *Nistatin*
 - *Amfoterisin B*

Nükleik asit sentezinin önlenmesi

- Memeli hücreleri için de benzer etki
- Kanser sağaltımında
 - *Aktinomisin, daunorubisin, daksorubisin*
- Farklı mekanizmalarla etki
- Kinolonlar, rifamisinler, novobiosin
 - *Kinolonlar - DNA jiraz'ı engelleyerek*

Ara metabolizmanın bozulması

- Sülfonamidler, trimetoprim, para amino salisilik asit, izoniazid
- *Folik asit*
 - *Para amino benzoik asit - dihidropteridin - glutamik asit*
- Sülfonamidler - *dihidropteroat sentetaz*
- Sülfonamidler - trimetoprim

Protein metabolizmasının bozulması

- Tetrasiklinler, aminoglikozidler, kloramfenikol, makrolid, linkozamidler
- Etki spektrumları geniş
- Ribozomlar ile birleşerek protein sentezini bozarlar
- Memeli ribozomları - 80 S
- Bakteri ribozomları - 70 S
 - Memeli mitokondriyasında 55 S (Kloramfenikol)
- Bakteri 70 S ribozomları
 - 50 S ve 30 S iki alt birimden
- Tetrasiklin, makrolid, linkozamid - 50 S
- Aminoglikozidler - 30 S

Antibiyotiklere Direnç

- Bakterinin antibiyotikten etkilenmemesi
- 1. Doğal direnç
- 2. Kazanılmış direnç
- *Çapraz direnç*

1. Doğal direnç

- *Enterobacteriaceae*–Penisilin G
- Gram pozitiflerde – Polimiksin B
- Gram negatif – benzilpenisilin

2. Kazanılmış direnç

- Tekrarlanan temas sonucunda
- Mutasyonal direnç
 - İlaç – bakteri teması gerekmez
 - ***Streptomisin tipi direnç***
 - Hızlı ve ileri derecede
 - ***Penisilin tipi direnç***
 - Yavaş ama derecesi artan
- Aktarılabılır direnç
 1. Transdüksiyon
 2. Transformasyon
 3. Konjugasyon
 - Plazmid/epizom
 - Direnç faktörü
 - Transposon

Direncin önlenmesinde

- İlaç dozları
- Kullanılma aralığı
- Antibiyotiklerin birlikte kullanılmaları

Antibiyotiklere dirençliliğin boyutları

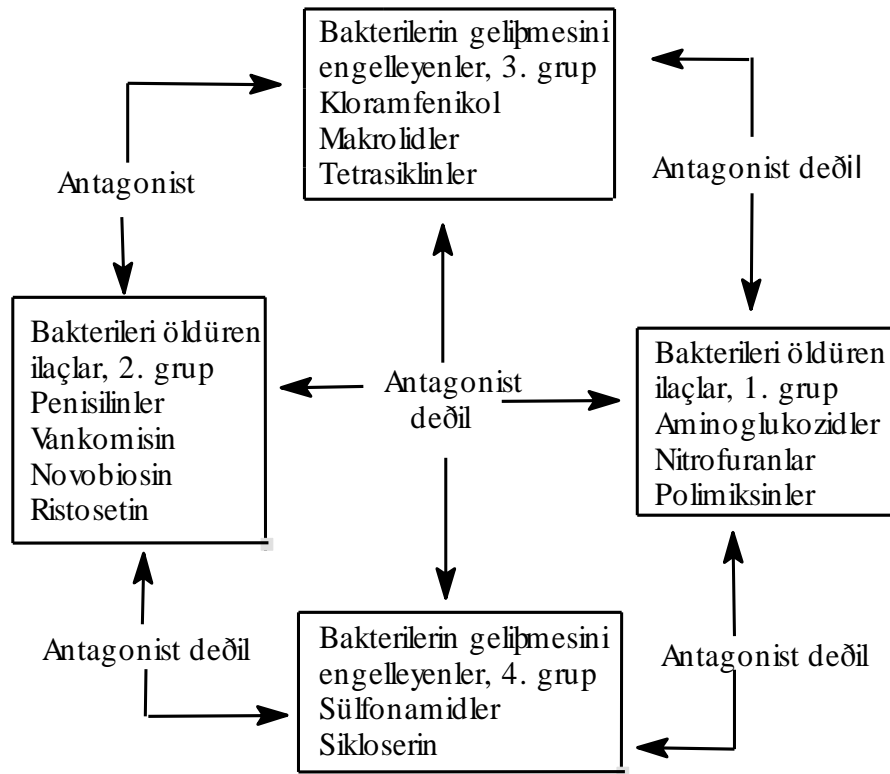
- *Salmonella, E.coli, Staph.aureus*

Rezerv antibiyotik

- Temini kolay ve ucuz ilaçlara duyarlı mikroorganizmaların sağaltımında pahalı ve yeni ilaçların kullanılmaması
- Temel ilaçlar
 - Sefalosporinler; *H.influenza, Ps.aeruginosa*
 - Florokinolonlar; *Salmonella, Shigella*
 - Vankomisin; beta–laktam ve metisiline dirençli *Staph.aureus*

Antibiyotik karışımları

- Birden çok bakterinin olduğu yada büyük dozlarda ilaç verilmesi gerektiğinde
 - 1952 - Jawetz ve ark.
 - o Bakterisidler
 - o Bakteriyostatikler
 - 1961 - Manten ve Wisse
 - o Antibiyotikler 4 grupta toplanmış



Antibiyotik karışımlarının klinik kullanımları

- Karışık bakteriyel hastalıklar
 - o *Karın içi, beyin apseleri, akciğer, ...*
- Etkeni bilinmeyen akut hastalıklar
- Özel hastalıklar
 - o *Bakteriyel endokardit,*
- Dirençli bakterilerin ortaya çıkmasının önlenmesi
- Süperenfeksiyonların önlenmesi
 - o *Antibiyotik + mantar ilacı*
- İstenmeyen etkileşmelerin azaltılması

Antibiyotik sağaltımında dikkat edilecek hususlar

- Antibiyogram
- Hastanın savunma mekanizması bozursa bakterisid ilaç
- Bařlangıçta hücum doz
- 2-3 günde iyileřme olmazsa ...
- Sağaltım süresi
- Uygulama yolu
- Tek etken için - tek ilaç
- Antibiyotik - glukokortikoid kullanımı

Antibiyotik kullanımını etkileyen faktörler

- Etkili kan yoğunluğu
- Doku döküntüleri ve irin
 - o *Aminoglikozid, sülfonamid azalır*
 - o *Penisilin, sefalosporin deđiřmez*
- Verilme yolu- emilme
- Doğal engeller
 - o *Bağırsak engeli, seröz zarlar, plasenta, göz, kan-beyin engeli*
- Atılma yolları
- Ekolojik faktörler
- Bağışıklık sistemi
- Hücre içine yerleşen bakteriler

Antibiyotik sağaltımında başarısızlık

- Tanı dođru olmayabilir
- Bakteri duyarlı olmayabilir
- Bakteri direnç kazanmıř olabilir
- Süperenfeksiyon oluşabilir

Antibiyotiklerin istenmeyen etkileri

- İlaç alerjisi
- Doku organlara etkileri
- Endotoksik şok,
- Müsbet Comps testi

BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

- 1 Azot - 3 Karbon (Beta-Laktam)
- Halkaya bağlanan gruplar
- Thiazolidin, dihidrothiazin

Sınıflandırma

- Penisilinler,
- Sefalosporinler,
- Diğer beta-laktamlar

Penisilinler

- İlk bulunan, en az tehlikeli
- Ana molekül - etki spektrumu dar
- **Fleming - Antibiyoz**
- Saf olarak ayıramamış
- Florey ve ark. -Toz, saf penisilin
- Sentezi ve **6-APA** çekirdeği

Özellikleri ve çeşitleri

- *P.notatum*, *P. Chrysagenium*
- Doğal, biyosentetik ve yarı-sentetik
- Doğal-biyosentetik - 6 çeşit
- -F, -G, -X, -O, -V, -K
- Yarı sentetikler
- **Asit ve/veya penisilinaza dayanıklı**
- Tüm penisilinler 6-APA'den türerler
- **Thiazolidin + Beta laktam halka**

Sınıflandırma

- Benzilpenisilin tuzları ve esterleri
 - ***Penisilin G sodyum/potasyum***
- ***Fenoksisipenisilinler***
 - ***Fenoksi metil/propil penisilin***
- Penisilinaza dayanıklı penisilinler
 - ***Nafsilin, metisilin, kloksasilin, ...***
- Amino(benzil)penisilinler
 - ***Ampisilin, amoksisilin, bakampisilin***
- Etkisi güçlendirilmiş penisilinler
 - ***Amoksisilin-klavulanik asit***
- Karbenisilinler
 - ***Tikarsilin, karbenisilin***
- Asilamino(üreido)penisilinler
 - ***Azlosilin, mezlosilin***
- Piperazinpenisilinler
 - ***Piperasilinler***
- Diğer penisilinler
 - ***Mesillamin, temosilin***

Dayanıklılık

- Isı, ışık, rutubet, yükseltgenler

Birirlendirme

- Milletlerarası/Oksford Ünite
- Yarı sentetikler mg/kg

Farmakokinetik

- Tüm uygulama yollarından
- Öncelikle Kİ uygulama
- Dağılım hacmi küçük - yarı ömrü kısa
- Süte düşük oranda geçer
- Mineral madde ve prokainliler ağızdan kullanılmaz
- Suda çözünenler Kİ, DA
 - **Hızla atılırlar**
- Tüm vücuda dağılırlar
 - **Kan-beyin engelini zor aşarlar**

- Seröz zarları zor geçerler
- Dolaşımında albümine bağlanırlar
- Öncelikle idrarla atılırlar –Sütle atılma
- Depo penisilinlerde atılma uzun sürede

Etki ve etki spektrumları

- Bakterisid etki; Dar/geniş etki
- Benzil/fenoksi penisilinler
- **Dar etki; Streptokoklara en etkili**
- Aminopenisilinler – genişçe etkili
- **Enterobacteriaceae grubundakileri de**
- Karboksi, asiüreido – Geniş
- **Pseudomonas, Bacteroides, Enterobacter**
- Aminopenisilin – klavulanik asit
- **Beta laktamaz salgılayanlara da**

Bakteriyel direnç

- Enterobacter, E.coli, Pr.mirabilis, Staph.
- *Beta laktamaz (penisilinaz)*
- ***Amidaz***
- 6 sınıf beta laktamaz
- **1. Sınıf *Sefalosporinaz***
- **2. Sınıf *Penisilinaz***
- **3–6. Sınıf *Beta laktamazlar***
- Bazı maddeler beta laktamazları önler (Klavulanik asit)
- İlaçlar da beta laktamazları etkiler

Kullanılmaları

- Aktinobasilloz
- Şarbon
- Kara hastalık
- Piyeten
- Yanıkara
- Nokardiyoz
- Meme hastalığı
- İdrar yolu hastalıkları

- Bruselloz
- Solunum yolu hastalıkları

Benzilpenisilinler

Penisilin G

- *P.chrysogenum* kültürlerinden
- Ağız yoluyla emilme düşük – Kİ
- Sodyum ve potasyum tuzları
- Kedi-köpek: 11 000 Ü/kg
- Depo penisilinler – 22000 Ü/kg
- Atlarda yağlı müstahzarlar kullanılmaz
- Aktinomices – 100 000-200 000 U/kg

Aside dayanıklı penisilinler

- Penisilin V

Aminopenisilinler

- Ampisilin, amoksisilin, hetasilin, ...
- Sindirim kanalı bakteri topluluğu bozarlar
- At, kaz, ördek ve deney hayvanlarında kullanılmaz

Ampisilin

- Ağız yoluyla %30-55 emilim
- Tüm vücuda dağılır
- Geniş etki spektrumu (tetrasiklin, kloramfenikol)
- Veteriner hekimlikte en fazla kullanılanlardan
- Ağızda 4-10 mg/kg
- Parenteral 2-7 mg/kg

Amoksisilin

- Ampisiline benzer
- Atlar hariç sindirim kanalından iyi emilir
- Doz 15 mg/kg (atlarda 30 mg/kg)

Asilüroidopenisilinler

- Azlosilin, mezlosilin
- Klebsiella ve Pseudomonaslara da
- Aminoglikozidlerle sinerjistik etki

Piperazinpenisilinler

- Piperasilin
- Pseudomonaslara en güçlü etki

Karbenisilinler

- Pseudomonas ve indol pozitif Proteuslar

Penisilinaza dayanıklı penisilinler

- Penisilin G'ye dirençli Staph.
- Streptokok ve Stafilokoklara etkili
- Nafsilin, metisilin, izoksazolil p.

İzoksazolil penisilinler

- Plazma proteinlerine yüksek ilgi
- Aside dayanıklı

Kloksasilin

- Septisemi, yara, yanık, deri
- Sağım d. (kloksasilin sodyum)
- Kuru d. (kloksasilin benzatin)

Metisilin

- Kan-beyin engelini kolay geçer

Etkisi güçlendirilmiş penisilinler

- Beta-laktamlara etkiyen maddelerle
- Klavulanik asit, sulbaktam
- Enterobacteriaceae ve Bacteroides
- Aminopenisilin-klavulanik asit
- **Amoksisilin – klavulonik asit**
- Ampisilin – sulbaktam
- **Ağızdan ve Kİ yolla**

Penisilinlerin istenmeyen etkileri

- *Alerjik tepkimeler*
- Önceden duyarlı insan ve hayvanlarda
- IgE antikoları – Tip 1 alerji
- Penisilloik asit (6-APA)
- Asıl belirleyiciler (Benzilpenisilin polilizin – benzilpenisilloily lizin)
- Tali belirleyiciler (Benzilpenisilin, benzilpenisilloat, alfa-benzilpenisillamin)

- Doz, uygulama yolu, süre
- Ürtiker, deri döküntüleri, anaflaktik şok
- Anaflaktik şok
- Penisilin uygulananların %0.002
- Duyarlı olanların %10'unda ölüm
- Hayvanlarda alerji
- Prokain penisilin G

Doğrudan istenmeyen etkiler

- Süperenfeksiyon riski
- At, kaz, ördek, kobay, tavşan, hamster, gerbil

Sefalosporinler

Özellikleri

- 1948'de *Cephalosporium acremonium*
- Doğal Sefalosporin C, N, P
- Beta-laktam + dihidrothiazin ⇒ 7-ASA
- Beta laktam - C7 ⇒ etki gücü/genişliği
- Dihidrothiazin - C3 ⇒ farmakokinetik
- Kirli beyaz renkte toz
- Isı, pH'ya dayanıklıdır
- Beta laktamazlara penisilinlerden daha dayanıklı

Sınıflandırma

- Etki spektrumu ve bulunuş sırasına
- *1nci nesil Sefalosporinler*
- Sefaleksim, sefazolin, sefasetril
- *2nci nesil Sefalosporinler*
- C7 de daha az iyonize gruplar
- Sefaklor, sefamandol, seforeksim
- *Bac. fragilise* etkili - Pseudomonaslara etkisiz
- *3ncü nesil Sefalosporinler*
- C7'ye daha büyük bir grup

- Etki spektrumları oldukça geniş
- Seftazidim, sefaperazon, seftriakson, moksalaktam
- Pseudomonaslara oldukça etkili
- 4ncü nesil Sefalosporinler (sefepim)
- Ağızdan ve parenteral kullanılanlar
- **Meme içi uygulama - sefaperazon**

Farmakokinetik

- Ağızdan ve parenteral yolla
- 2. Ve 3. Nesil parenteral
- **Sefalotin, sefaprin - Dİ**
- En uzun etkili Seftriakson
- Tüm doku/sıvı kesimlere dağılır
- **Göz sıvısına da**
- 3.nesil kan beyin ve BOS'a geçer
- Böbreklerden atılır (değişmeden)

Etkileri ve etki spektrumları

- Bakterisid etki- hücre duvarı sentezi
- Etki aminopenisilinlere benzer
- 3.nesil Pseudomonaslara da etkili

Direnç

- Beta-laktamazlar
- **1-3 ve 4ncü sınıf beta-laktamazlar**

İstenmeyen etkiler

- Sağaltım güvenliği iyi
- Alerji ve organik bozukluklar
- Sefaloritin kullanımdan çekildi

Kullanılmaları

- Ağızdan, parenteral ve meme içi
- Penisilin G'ye dirençli *Staph.aureus*
- Genellikle beşeri hekimlikte
- Veteriner hekimlikte meme hastalıkları
- **Sefaperazon 250 mg (her meme bölümüne)**

Diğer Beta-laktam İlaçlar

- Monobaktamlar ve karbapenemler
- **Aztreonam ve imipenem**

Aztreonam

- Enterobacteriaceae – beyin zarı hastalığı
- İşitme–denge üzerinde olumsuz etki oluşturmaz
- Aminoglikozidlerle birlikte

İmipenem

- İlk karbapenem
- Sadece Dİ infüzyon
- Böbreklerde dipeptidaz ile parçalanır
- **Silastatin sodyum ile birlikte**
- Etki spektrumu en genişlerden

AMİNOGLİKOZİD ANTİBİYOTİKLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

- Streptomyces ve Micromonospora
- Streptomisin, neomisin, gentamisin, kanamisin, amikasin
- Glikozid bağlı heksoz ve amino şekerler
- **Spektinomisin, apramisin hariç**
- Kuvvetli bazik ve iyonize
- **Sindirim kanalından emilmezler**
- Dar etki spektrumu
- Bakteriyostatik ve bakterisid etki

- Ciddi istenmeyen etkiler
- *Böbrek, 8. kafa siniri*

Özellik ve yapı

- Heksoz çekirdek – amino şekerler
- **Glikozid bağ**
- Neomisin grubu
- **Paromomisin, lividomisin**
- Kanamisin grubu
- **Amikasin, tobramisin**
- Gentamisin grubu
- **Gentamisin, sisomisin**

Farmakokinetik

- İyonize maddeler – %1–3 emilim
- Kİ ve DA uygulama
- **Biyoyararlanım %80**
- **Böbreklerde birikir**
- Kan–beyin engelini zor geçer
- Göğüs, karın, kalp zarına az geçer
- Yağ dokuya/ plasentaya geçiş zor

Etki şekilleri

- Ribozomlarda protein sentezi ...
- **30S ribozomal alt ünitesi**

Etki spektrumları

- Genellikle dar etki spektrumu
- Gram negatif basiller
- **Streptomisin, dihidrostreptomisin**
- Diğerleri genişçe etkili
- ***E.coli, salmonella, enterobacter, klebsiella, Pseudomonas***

İstenmeyen Etkileri

- Böbrek; kulak (denge,işitme); nöro–muskuler kavşaklar
- Doz ve süre önemli – Böbrek rahatsızlığı ve yaş

İşitme ve denge organı

- İç kulaktaki işitme denge organı
- Bazı olaylar dönüşümsüz
- Streptomisin, dihidrostreptomisin – **denge**
- Kanamisin, paromomisin – **işitme**
- Tobramisin – **her iki duyu**
- Kulak çınlaması, basınç, dolgunluk

Böbrekler

- Akut tubüler nekroz
- Bozukluk dönüşümlü
- Neomisin en tehlikeli

Duyarlılığı artıran faktörler

- Yaş, böbrek yetmezliği, şok, asidoz

Streptomisin–dihidrostreptomisin

- 1943 – Waksman – *Strep.griseus*
- Parenteral uygulama
- Dihidrostreptomisin **Dİ uygulanmaz**
- Meme, böbrek, akciğer, (Penisilin G ile birlikte)
- Tüm türlerde 10 mg/kg

Neomisin

- 1949 Waksman – *Strep. fradie*
- En dayanıklı antibiyotiklerden
- Ağızdan, parenteral ve deri yoluyla

Kanamisin

Gentamisin

- 1963 – *Micromonospora purpurea*
- Grubun **en geniş** etki spektrumlarından
- Pseudomonaslara

–Karbenisilin, tikarsilin, tobramisin, polimiksin

Amikasin

- ***Etki spektrumu en geniş***

- Gentamisine dirençli olgularda

Tobramisin

- Pseudomonas enfeksiyonlarında

Paromomisin

- Amiplere etkili

Apramisin

- Kediler için zehirli

Spektinomisin

- Kanatlılarda yem katkı maddesi

Viomisin

- M.tuberculosis üzerinde etkili

Framisetin

- Sistemik olarak hemen hiç kullanılmaz

MAKROLİDLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

- Lakton halkası – şeker molekülü
- –Eritromisin, oleandomisin, tilosin, spiramisin, tilmikosin, azitromisin...Sindirim kanalı bakteri topluluğunu bozarlar
- Kİ uygulama ağırlıdır
- Hücre/doku/organlara iyi nüfuz eder

Eritromisin

Özellikleri

- 1952 McGuire ve ark. *Strep.erythreus*
- Tuzları ve esterleri şeklinde
 - o Estolat, propiyonat, stearat, ...
- Ağızdan ve parenteral
- Toz halinde oldukça dayanıklı

Farmakokinetik

- Midede kısmen parçalanır
- Tuz ve esterleri
 - o Estolat, etilsüksinat
- Parenteral yolla – Kİ
- Tüm vücuda dağılır
 - o Prostat, kan hücrelerine girer

Etki şekli

- 50S ribozomal alt birimi
 - o Kloramfenikol ile yarışmalı

Etki ve etki spektrumu

- Dar etki spektrumu
- Arılarda *Nosema apis*

Kullanılması

- Sindirim, solunum, idrar yolu ...
- Sülfonamidlerle kombine geniş etki
- Linkozamidler ve kloramfenikolle ters etkileşme
- Ağızdan: 4.4–8.8 mg/kg
- Parenteral: 2.2–4.4 mg/kg

Spiramisin

- Sindirim kanalında tümüyle emilir
- Akciğer ve göğüs zarı hastalıklarında
- Mikoplazmalara son derece etkili
 - *Mikoplasma gallisepticum* enf.
- Yem katkı maddesi
 - AB ve ülkemizde yasak

Tilozin

- 1960 – *Strep. fradie*
- Baz halinde Kİ ve DA uygulama
- –Kanatlılarda kronik solunum yolu hastalıklarında; Mikoplasma enf.Kİ; kedi ve köpeklere 2.2 mg/kg; koyun/ keçi 6.6 mg/kg ve sığırlara 4–10 mg/kg
- Yeme 10–1110 ppm
- Yemde 400–800 ppm *E.tenella*
- Son derece güvenli

Tilmikosin

- *P.multocida, P.haemolytica*

Oleandomisin, triasetiloleandomisin

- Aside dayanıklı; ağız yoluyla

TETRASİKLINLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

- Tetrasiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin

Özellikleri

- Klortetrasiklin - 1948
- Oksitetrasiklin, tetrasiklin
- Doksisisiklin, minosiklin, rolitetrasiklin
- Amfoter maddeler

Dayanıklılık

- Baz ve tuzları 2 yıl
- Klortetrasiklin en az dayanıklı
- Tetrasiklinler böbreklerde hasar

Farmakokinetik

- Tüm uygulama yollarıyla
- Tek mideliler, kuzu, oğlak, kanatlı - ağız
- Klortetrasiklin son derece irkiltici
 - Dİ,meme içi verilmez

Emilme

- Sindirim kanalından iyi emilim
- Besin, süt, süt ürünleri; Ca, Mg, Fe, Al
 - Emilimi %50 azalır
- Uzun etkili müstahzarları
 - *Kas hasarı ve kalıntı*

Dağılıma

- Tüm vücuda dağılır
- Kemiklerde *diafiz/epifiz kısımları*

BT ve atılma

- Böbreklerden glomerüler süzülme
 - *Minosiklin safrayla*
- Süte önemli oranda geçer

Etki şekli

- 50S ribozomal alt ünite

Etkileri ve etki spektrumu

- Geniş etki spektrumu
- Doku artıkları, irin, kan
- Gram pozitif/negatif; riketsiya, mikoplasma, *Entamoeba histolitica*

Kullanılmaları

Farmakokinetik fark – etki spektrumu

- Leptospiroz
- Aktinobasiloz
- Kanatlı hastalıkları
- Ayak çürüğü
- Tetanoz
- Arı hastalıkları
- Meme hastalıkları
- Viral hastalıklar sırasındaki stres
- Balık hastalıkları
 - *Vibriyoz*
 - *Enterik kırmızı ağız hastalığı*

Zehirlilikleri

Sağaltım güvenliği iyi

- Mide–bağırsak irkiltisi
- Süperenfeksiyon
- Yalancı zarlı kolit
 - *Cl.difficile*
- Şiddetli ağrı irkilti – Ki
 - *Sığır 10 ml; koyun–keçi 5 ml*
- Tetrasiklin– kalsiyum ortofosfat
 - *Sarı – kahve renkli floresan*
 - *Gebelik ve 7 yaşına kadar duyarlı*

FENİKOLLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

- Kloramfenikol, tiamfenikol, florfenikol
- nitro, -metilsülfonil, -metilsülfonil+flor

Kloramfenikol

- Sağılan ve besi hayvanlarında yasak

Özellikleri

- 1947 - *Strep.venezuelae*
- Sentetik hazırlanarak
- Nitro ve asetamid grubu

Farmakokinetik

- Ağızdan, parenteral ve haricen

Etki şekli

- 50S ribozomal alt ünitesi
- Mitokondria ve kemik iliğine geçer

Etkisi ve spektrumu

- Bakteriyostatik - Geniş etki spektrumu

Kullanılması

- Salmonella, Pasteurella, Koliform, Çatal çürüğü, göz hastalıkları

Zehirliliği

- Kemik iliğine yönelik etki
- En duyarlı kediler
- Aşırı duyarlılık / Mitokondriya
- Gri sendrom
- ME etkinliğini engeller

Florfenikol

- p-nitro yerine
p-metilsülfonil+flor
- Kemik iliğini baskılamaz
- İdrar yolu ve meme hastalıkları

LİNKOZAMİDLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

Linkomisin

Özellikleri

- 1962 - *Strep.lincolensis*

Farmakokinetik

- Ağızdan ve parenteral
- Tüm doku ve sıvılara dağılır

Etki şekli

- 50S ribozomal alt ünitesi
- Eritromisin, kloramfenikol

Etkisi ve etki spektrumu

- Dar etki spektrumu - Gram pozitif

Kullanılması

- Stafilokok ve streptokok
- Yumuşak doku, solunum, deri
- Spektinomisinle kombine - Mycoplasma
- Kemik doku hastalıkları

Zehirliliği

- En duyarlı tavşan (sığır ve at)
- Sindirim kanalı bozuklukları

Klindamisin

- Linkomisinden yarı-sentetik olarak
- Bacteroideslere karşı etki
- Meme, karın ve pelvis enf.

POLİPEPTİDLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

- Yüzeyle etkili/ katyonik maddeler
- Sitoplazmik zarın geçirgenliği
- Basitrasin - penisilin benzeri etki
- Sistemik kullanılmaları tehlikeli

Polimiksinler

- 1947 - *Bacillus polymyxa*
- *Bacillus colistinus*- kolistin

Farmakokinetik

- Ağızdan sınırlı emilim - DA,Kİ

Etki şekli

- Hücre zarı fosfolipidlerine bağlanır

Etkisi ve etki spektrumu

- Dar etki spektrumu - Bakterisid etki

Kullanılması

- *Ps.aeruginosa*
 - Deri ve meme hastalıkları
- Polimiksin - oksitetrasiklin
- Deri, ağız ve parenteral uygulama

Basitrasin

- 1943 - *Bacillus subtilis*
- Penisilinlere benzer yapı
- Sadece haricen kullanılır
- Peptidoglikan zinciri oluşumu
- Dar etki spektrumu
- Deri ve mukoza hastalıkları
- Yem katkı maddesi
- Böbrekler için son derece zehirli

Avoparsin

- Çok yönlü etki şekli
- Gelişmeyi hızlandırıcı etki
- Yem katkı maddesi

Tirotrisin

- Sadece haricen
- Uterus, meme, deri ve kulak hastalıkları

KİNOLONLAR

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

- 4-kinolon - Florokinolon türevleri

Sınıflandırma

- Azot atomlarının sayısı ve yeri
 - *Kinolon türevleri*
 - *Sinnolin türevleri*
 - *Naftiridin türevleri*
 - *Pridoprimidin türevleri*
 - *Kuinolizin türevleri*

Yapı-etki ilişkisi

- Floro-4-kinolonlar
- C 6'da flor atomu
- Yapıya bağlanan çeşitli gruplar
 - Etkinliği
 - Spektrumu
 - Farmakokinetiği

Farmakokinetik

- Ağızdan ve parenteral yollarla
- Antasidler; 2 ve 3 değerli mineraller
- Tüm doku/organlara; makrofaj ve akyuvarlara

Etki şekilleri

- DNA jirazın etkinliğini (topoizomerazII)
- Bakteri uzayarak ölür
- Bakteri sayısından etkilenmez

Etki spektrumları

- Bakterisid etki
- Hücre içi yerleşen etkenlere de etkili
- Bağışıklık sistemini düzenleyici etki

Kullanılmaları

- Sindirim, solunum, idrar, karın, eklem

Zehirlilikleri

- Kıkırdak doku hasarı

Enrofloksasin

- Sadece veteriner hekimlikte
- Ağızdan ve parenteral yollarla
- Gram negatif basil ve koklar
- Balıklarda da kullanılır

Siprofloksasin

Danofloksasin

- Akciğer dokusuna daha iyi nüfuz eder

Norfloksasin

- Piyasaya ilk çıkan kinolon

Flumekuın

- Balık hastalıklarında çok kullanılır

Nalidiksik asit

- Ağızdan tama yakın emilir

NİTROFURANLAR

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

- Furan halkası – C5 Nitro grubu
- Geniş etki spektrumu
- Bazıları sadece idrar yolu enf.
- Bakterisid / bakteriyostatik etki
- Pruvattan asetil koenzim A'nın şekillenmesini önleyerek
- Besi hayvanlarında yasak

Nitrofurazon

- Sistemik kullanılmaz
- Deri, meme, uterus, yara, yanıklarda

Furazolidon

- Bakteriyel, protozoer bağırsak hast.
- Balıklarda da kullanılır

Nitrofurantoin

- İdrar yolu hastalıklarında

İMİDAZOLLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

- Metronidazol, ronidazol, tinidazol
- Anaerob bakteriler / Protozoonlar
- Besi hayvanlarında yasak
- Sindirim kanalından hızlı ekilir

Metronidazol

- Ağız, düz bağırsak, vaginal yol

- Dar etki spektrumu
 - o *B.fragilis*'e en etkili
- Karın, pelvis, eklem, kalp zarı, apse, yalancı zarlı kolit, vagina hastalıkları
- Metronidazol, teratojenik etki

RİFAMİSİNLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

- *Strep.mediterranei*
- Rifamisin B – yarı-sentetik türevi
- Rifampisin – verem/Staph. Enf.
- Rifoksamin – sentetik türevi
- Ağızdan ve parenteral uygulama
- ME etkinliğini uyarır
- Hücre içi bakterilere de etkili
- Başlıca verem sağaltımında

SÜLFONAMİDLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

- İlk sistemik antibiyotikler
- DAP türevleri ile birlikte

Özellikler

- Sentetik olarak hazırlanırlar
- Etkinlik için N4-para amino grubu
- Suda çözünmez, ışıkta kararır, beyaz, kokusuz
- Amfoterik özellik
- İkili,üçlü karışımları – böbrekler

Farmakokinetik

- Benzer farmakokinetik özellik
- Uygulama yolları
 - o Ağız
 - o Parenteral
 - o Uterus içi
 - o Yerel

Dağılım

- Tüm doku/sıvı ve salgılara
- Plasentayı kolay geçer

Atılma

- İdrar, safra, süt, ter, göz yaşı

Etki şekli

- Bakteriyostatik etki
- *Dihidropteroat sentetaz* – Folik asit
- Bakteride katalazın etkisini önleyerek

Sülfonamid sinerjisteleri

- DAP türevleri– trimetoprim, ormetoprim

Sülfonamid antagonistleri

- PABA, yerel anestezipler

Kullanılması

- Ucuz, kolay bulunabilen maddeler
- Farklı farmasötik şekiller
- Aktinobasilloz
- Aktinomikoz
- Meme hast.
- Pnömoni
- Salmonelloz
- Beyin zarı hast.
- Nokardiyoz

Sınıflandırma

- Hızlı emilen ve atılanlar
 - *Sülfadiazin, sülfadimidin, sülfamerazin, sülfametaksazol*

- Hızlı emilen, yavaş atılanlar
 - Depo sülfonamidler
 - *Sülfadimetoksin, sülfadoksin, sülfametoksihidazin*
- Sindirim siteminde etkili olanlar
 - *Sülfaguanidin, sülfasalazin, fitalilsülfatiazol*
- Özel-yerel etkili olanlar
 - *Sülfasetamid, gümüş sülfadiazin, sülfapridin*

İstenmeyen etkiler

- Akut etkiler
- Kronik etkiler
- Kanama süresi
- Aşırı duyarlılık
- Yumurta kabuğu
- Böbreklere yönelik etkiler
- Karsinojenik etki

Sülfonamid – DAP karışımları

- Sülfadiazin – trimetoprim
- Sülfodoksin – trimetoprim
- Sülfadimetoksin – ormetoprim
- Bakterisid / geniş etki spektrumu
- Solunum, sindirim, idrar yolu...
- Balıklarda Kolumnaris hastalığı

DİĞER ANTİBİYOTİKLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

Tiamulin

- Özellikle akciğerde dağılır
- 50S ribozomal alt üniteyi etkiler
- Solunum yolu hastalıklarında
- İyonoforlarla geçimsiz

Novobiosin

- Kathamisin / albaksilin
- Farklı mekanizmalarla etki
- Strep., Staph.-özellikle meme hast.

Flavomisin

- Kanatlılarda yem katkı maddesi

Virginiamisin

- Yem katkı maddesi
- Nekrotik enteritis (*Cl.perfiringens*)

Vankomisin

- 1955 - *Strep.orientalis*
- Sadece Di uygulama
- Tüm vücuda dağılır
- Bakterisid etki - Gram pozitiflere
 - o *Staph.aureus*
- Rezerv antibiyotik
- Özellikle *Cl. difficile*

Metanamin

İdrar yolu hastalıkları

Fumagillin

- Arılarda Nosema apis

İzoniazid

- Tüm doku ve sıvılara geçer
- Başlıca *M.tuberculosis*

Etambutol

- *M.tuberculosis, M.avium, M.kansasii*

Sikloserin

- *M.tuberculosis*