

KEMOTERAPİ

- ANTİBİYOTİKLER



Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Kemoterapi

PENICILLIN: The Magic Bullet

- Konakçıya zarar vermeksizin yada çok az zarar vererek vücudunda bulunan bakteri, iç ve dış parazit, virüs, protozoa gibi zararlıların gelişmesini durduran veya öldüren maddelerle yapılan bir sağaltım uygulaması

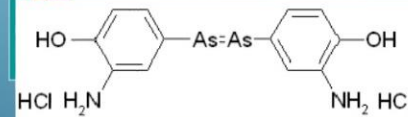
Kemoterapötik sağaltımda ana ilke

Konakçada zehirli-zararlı etki yapmayan veya çok az zehirli-zararlı etki

- Seçici etki – seçkin etki
- Antibiyoz – 1871 Pasteur
- Sistemik Kemoterapötikler
 - Erlich



Ehrlich's Magic Bullets

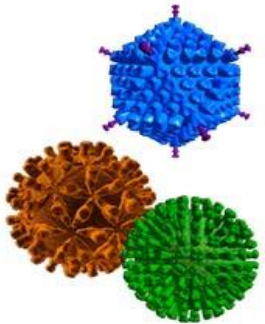
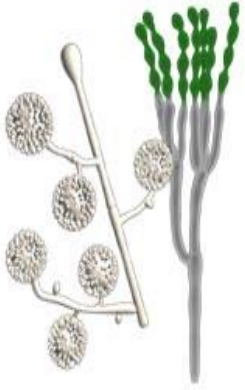




Kemoterapi

Sınıflandırma

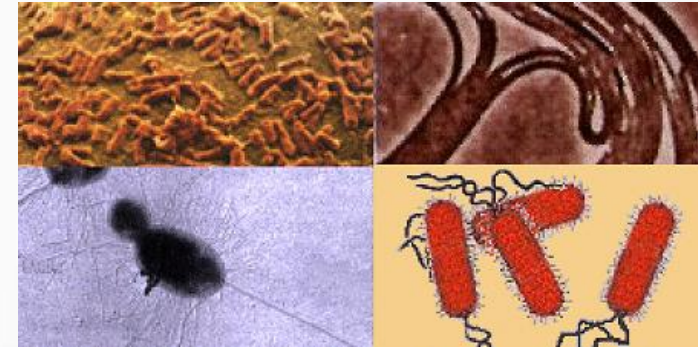
- Antibiyotikler
- Antelmantikler
- Protozoonlara etkiyenler
- Böceklere etkiyenler
- Mantarlara etkiyenler
- Antiseptik-dezenfektanlar
- Viruslara etkiyenler
- Kanser sağaltımında kullanılanlar



Kemoterapi



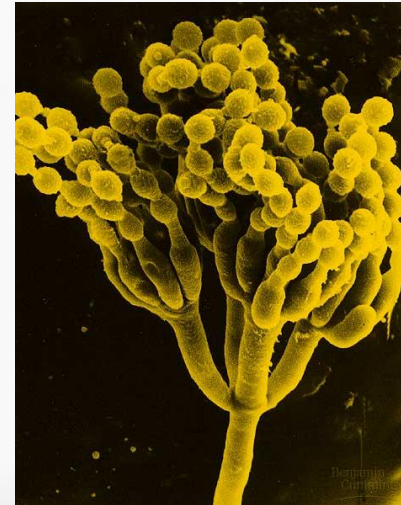
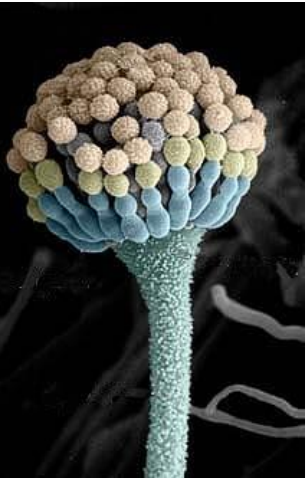
1. Alerjik etki
2. Karsinojenik, teratojenik etki
3. Bakteri topluluğunun etkilenmesi
4. Doku/organ hasarı



ANTİBİYOTİKLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

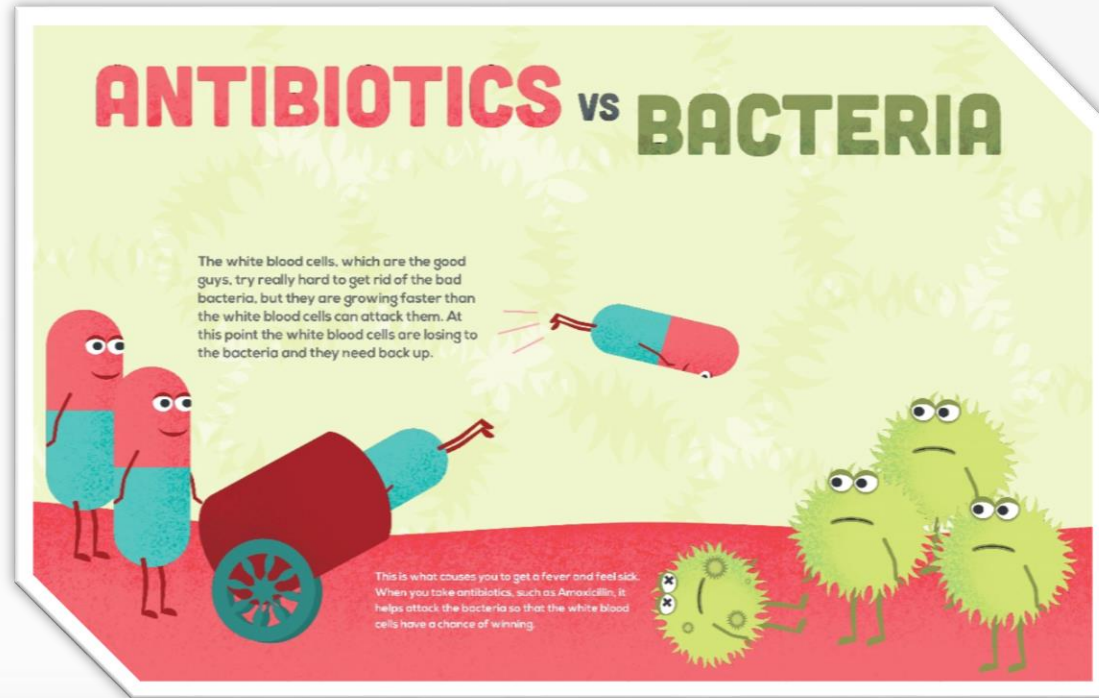
A.Ü.Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi



Antibiyotik

- Bakteri, mantar, aktinomisetlerce üretilen ya da sentetik olarak hazırlanan
 - *Bakteri gelişimini engelleyen ya da öldüren*

Çeşitli hayvan türlerinde birçok hastalığın sağaltımı ve kontrolü amacıyla kullanılmaktadır



Antibakteriyel Etkinlik

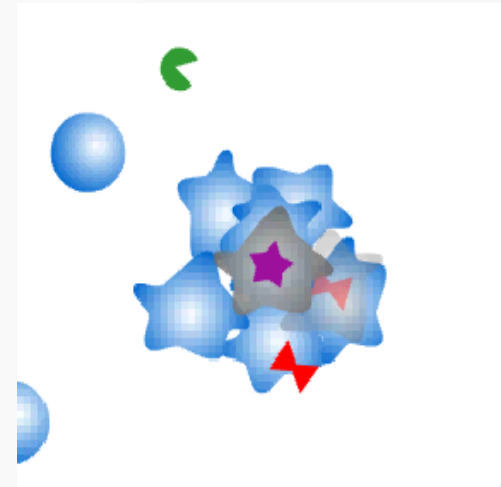
1. Bakteriyostatikler

- *Tetrasiklin, makrolid, kloramfenikol, sülfonamid, kinolonlar*



2. Bakterisidler

- *Beta-laktam, nitrofuran, aminoglikozid, polimiksin, novobiosin*



Antibakteriyel Etki Spektrumu

1. Dar etki spektrumlular

- *Penisilinler (yarı sentetik/sentetik hariç), Basitrasin, Polimiksin, Nistatin*

2. Geniş etki spektrumlular

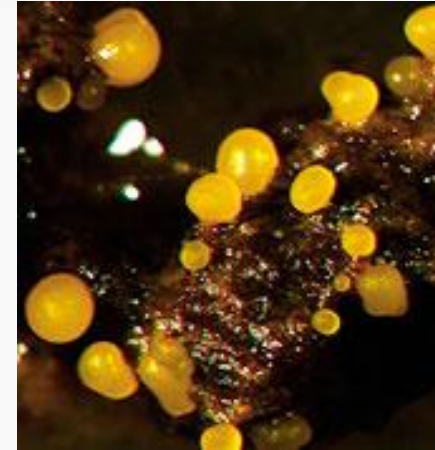
- *Yarı sentetik/sentetik penisilin, sefalosporinler, tetrasiklinler, kloramfenikol, florokinolonlar*

- Bakteri sporları etkilenmez

- **Dipikolinik asit**

- Geniş etki spektrumu

- Süperenfeksiyon riski

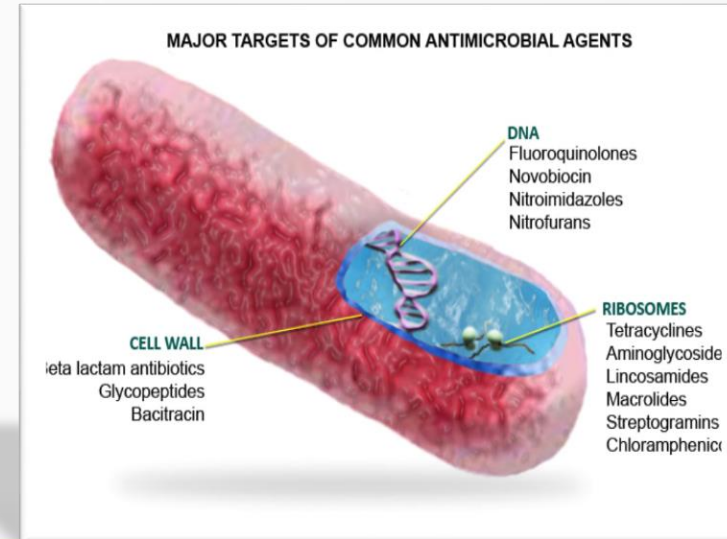


Antibiyotiklerin Kullanım Amaçları

- Hasta hayvanların tedavisi
- Profilaksi
- Hayvansal üretim artışına etki
- Hastalıkların yayılmasını önleme
- Zoonoz hastalıkların insanlara geçişini önleme
- Yüksek kaliteli ve güvenilir hayvansal gıda
- Gıda kaynaklı hastalıklardan korunma

Antibiyotiklerin Etki Şekilleri

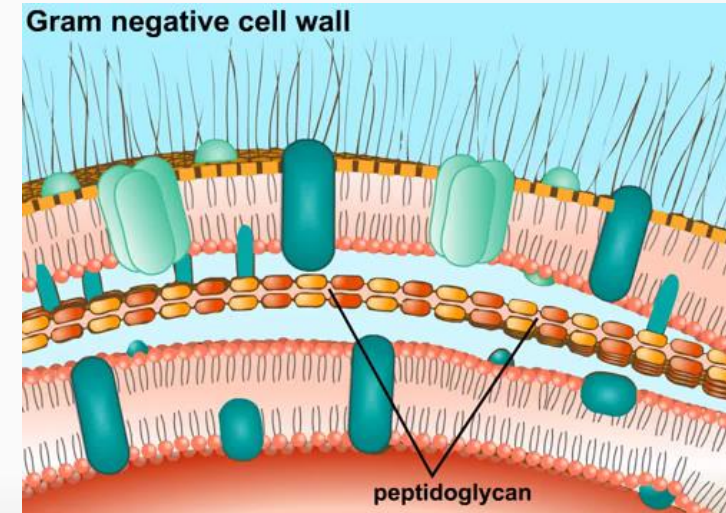
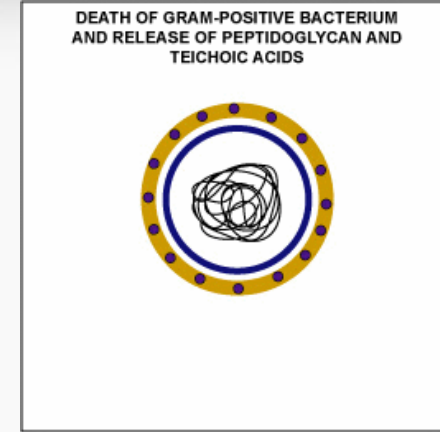
1. Hücre duvarı sentezinin engellenmesi
 - *Beta laktam, Basitrasin, Vankomisin, Novobiosin*
2. Hücre zarı geçirgenliğinin değiştirilmesi
 - *Polimiksinler, Nistatin, Amfoterisin*
3. Nükleik asit sentezinin önlenmesi
 - *Florokinolonlar, Aktinomisin, Daunorubisin*
4. Ara metabolizmanın bozulması
 - *Sülfonamid, Trimetoprim*
5. Protein sentezinin önlenmesi
 - *Tetrasiklin, Aminoglikozid, Makrolid, Kloramfenikol*



Antibiyotiklerin Etki Şekilleri

1. 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
 1. Mukopolisakkaridlerin nükleotidlere dönüşmesi
 2. Disakkaridlerin oluşması ve polimerleşme
 3. Transpeptidasyon
- Beta-laktam antibiyotikler
 - Transpeptidasyon aşamasında etkirler
- Bakterilerin erimesi;
 - Mürein hidrolazlar - otolizinler
- Basitrasin
- Vankomisin
- Novobiosin

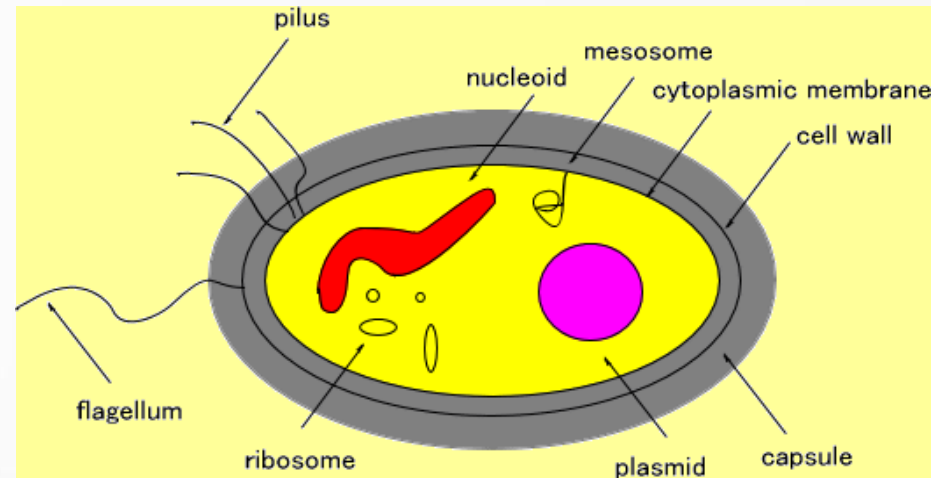


Antibiyotiklerin Etki Şekilleri

2. Hücre zarı geçirgenliğinin değiştirilmesi

- 2-4 sıralı lipoprotein yapı
- Küçük molekül ağırlıklı maddelere seçici geçirgen

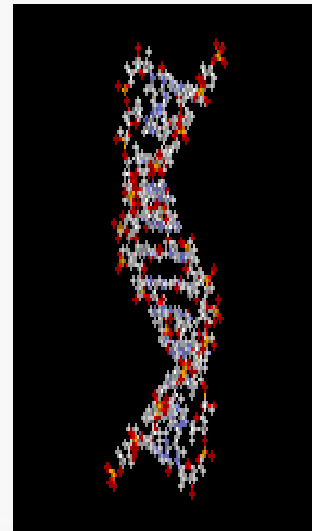
- *Polimiksinler*
- *Tirosidin*
- *Nistatin*
- *Amfoterisin B*



Antibiyotiklerin Etki Şekilleri

3. *Nükleik asit sentezinin önlenmesi*

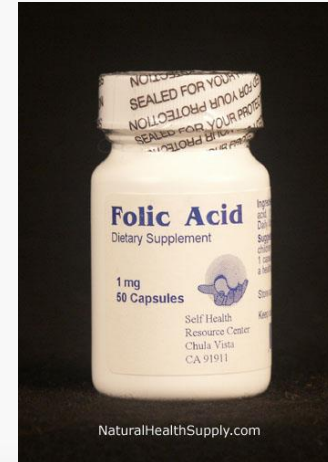
- Memeli hücreleri için de benzer etki
- Kanser sağaltımında
 - *Aktinomisin, daunorubisin, daksorubisin*
- Farklı mekanizmalarla etki
- Kinolonlar, rifamisinler, novobiosin
 - Kinolonlar – *DNA jiraz*'ı engelleyerek



Antibiyotiklerin Etki Şekilleri

4. *Ara metabolizmanın bozulması*

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

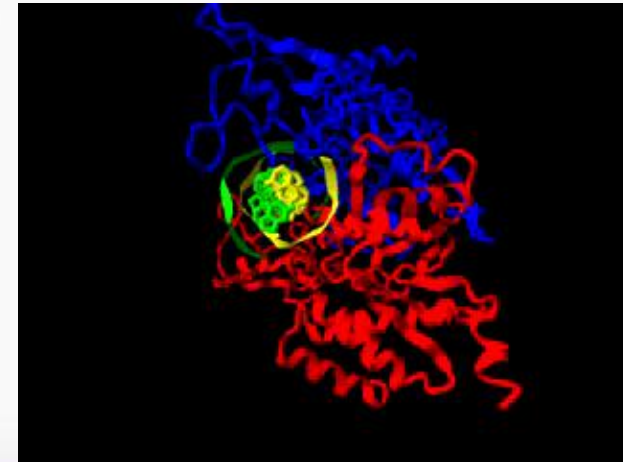


NaturalHealthSupply.com

Antibiyotiklerin Etki Şekilleri

5. 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

Antibiyotiklere Direnç

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

Antibiyotiklere Direnç

- Aktarılabılır direnç

- 1. Transdüksiyon

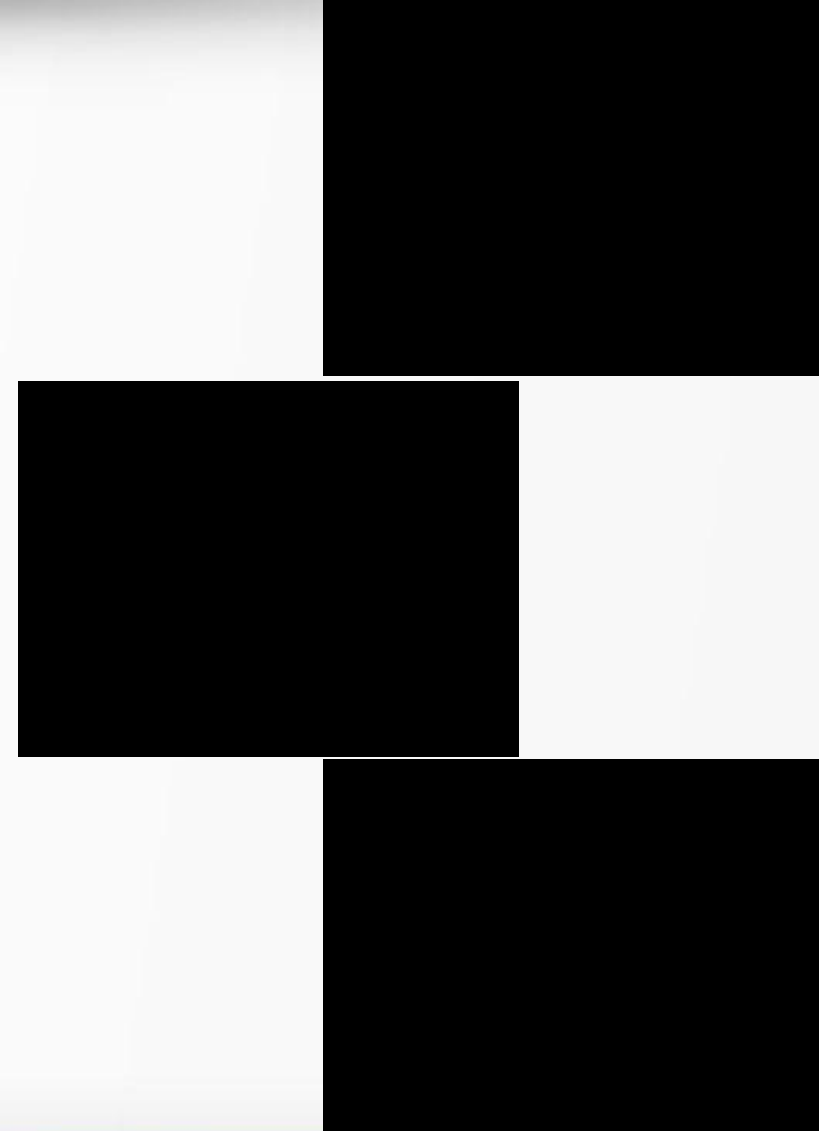
- 2. Transformasyon

- 3. Konjugasyon

- Plazmid/epizom

- Direnç faktörü

- Transposon



Antibiyotiklere Direnç

Direncin önlenmesinde

- İlaç dozları
- Kullanılma aralığı
- Antibiyotiklerin birlikte kullanılmaları

Antibiyotiklere dirençliliğin boyutları

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

Antibiyotiklerin Bilinçli Kullanımı: Temel İlkeler

Doğru Antibiyotik Seçimi

- Kesin Tanı
- Türe ve Hastalığın Belirtilerine Göre Onaylanmış - Bilinen Ürünlerin Kullanılması
- Saha Çalışmaları Sonucu İlaç Etkinliğinin Değerlendirilmesi
- Mikroorganizmalardaki İlaça Duyarlılıklar
- İlacın Farmakokinetik ve Dokulardaki Dağılımı
- Bağışıklılık (İmmünokompetans) Sisteminin Durumu
- Antibakteriyel Etki Spektrumu
- Antibiyotik Kombinasyonları

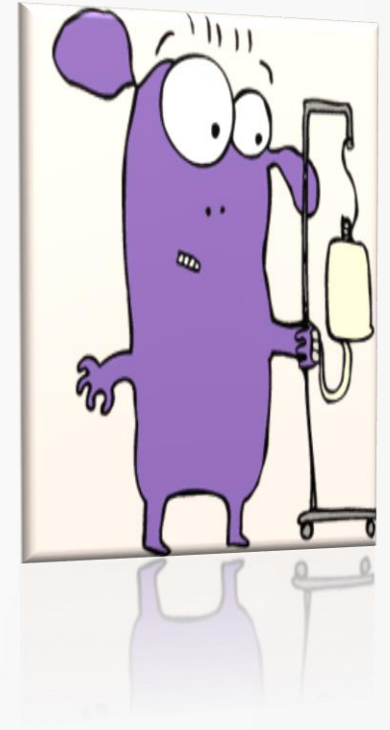
Doğru Antibiyotik Kullanılması

- Dozu, Süresi, Reçetelendirme ...



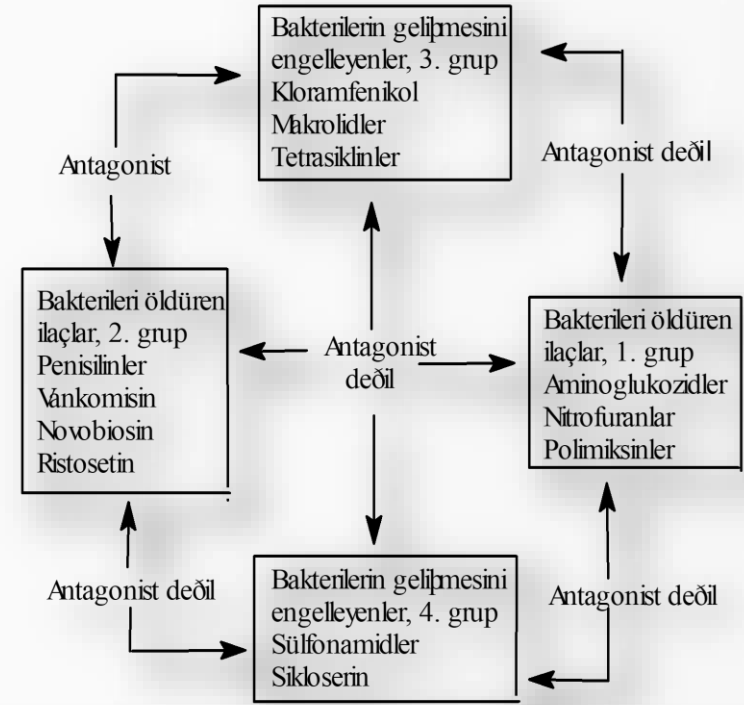
Antibiyotik Sağaltımında Dikkat Edilecek Hususlar

- Antibiyogram
- Hastanın savunma mekanizması bozuksa bakterisid ilaç
- Bařlangıçta hücum doz
- 2-3 günde iyileşme olmazsa ...
- Sağaltım süresi
- Uygulama yolu
- Tek etken için - tek ilaç
- Konakçının sağlık/fizyolojik durumu

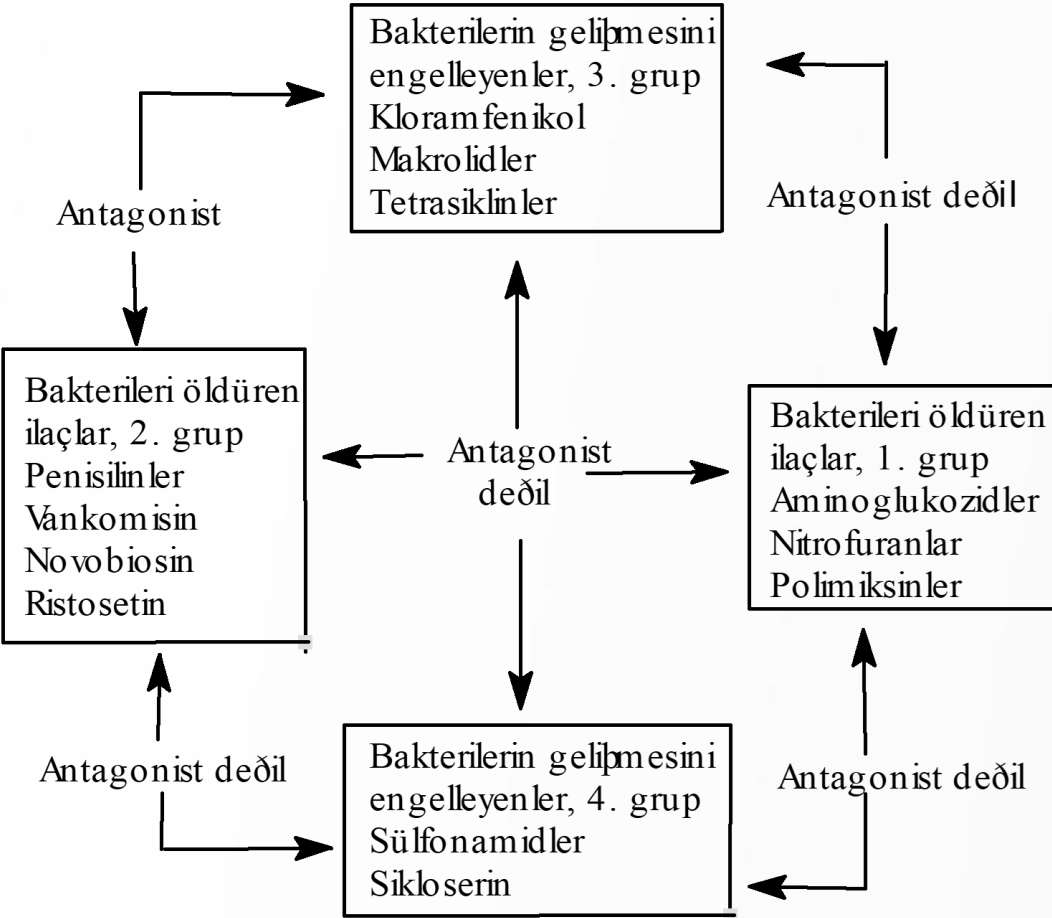


Antibiyotik Karışımları ve Klinik Kullanımları

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



Antibiyotik Karışımları ve Klinik Kullanımları



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

Antibiyotik Karışımları ve Klinik Kullanımları

Antibiyotik Grubu	Sinerjik Etki	Antagonist Etki
Penisilin	Sefalosporinler, Kinolonlar Ve Aminoglikozidler	Tetrasiklinler, Kloramfenikol Ve Makrolidler
Sefalosporin Aminoglikozid	Penisilinler, Kinolonlar Penisilinler, Karbenisilin, Tikarsilin Ve Deksamisin	Tetrasiklinler, Kloramfenikol Ve Makrolidler Polimiksinler
Makrolid Kinolon	Sulfonamidler, Tetrasiklin. Aminoglikozidler, Beta Laktamlar, Novobiosin Ve Sülfonamidler	Sefalosporinler, Penisilinler. Eritromisin, Kloramfenikol, Rifampin, Polimiksin Ve Nitrofurantoin
Tetrasiklin Sulfonamid	Tilozin, Polipeptid, Makrolidler Trimetoprim, Makrolidler, Polipeptidler Ve Kinolonlar	Penisilin, Sefalosporin
Polipeptid	Tetrasiklin, Sulfonamid, Trimetoprim Ve Kloramfenikol	Kinolonlar

Antibiyotik Karışımları ve Klinik Kullanımları

- **Karışık bakteriyel hastalıklar**
 - Özellikle karın içi, akciğer, kan, üreme kanalı hastalıkları ve beyin apselerine genellikle iki veya daha fazla sayıda bakteri iştirak eder. Bu durumda yeteri ölçüde etki genişliği sağlamak için, farklı etki genişliği olan ilaç çeşitlerinin birlikte kullanılması tercih edilir.
- **Özel etkeni bilinmeyen akut hastalıklar**
 - Antibiyotiklerin en fazla ve sık kullanıldıkları yerler etkeni bilinmeyen veya belirlenememiş hastalıklardır.
 - Sağaltımın amacı en çok veya sık karşılaşılmaması muhtemel olan tüm bakterileri etkileyebilecek şekilde ilaç karışımlarının seçilmesidir.

Antibiyotik Karışımları ve Klinik Kullanımları

- **Özel hastalıklar**

- İn vitro şartlarda, penisilin-gentamisin ve penisilin-streptomisin karışımları *Strep.faecalis*'e (bakteriyel endokarditin önemli etkeni) ve suşlarına öldürücü etki oluştururken, penisilinler tek başına bakterinin sadece gelişmesini durdurabilir.
- Streptomisin-penisilin karışımı *Strep.viridans*,
- Penisilin-aminoglikozid karışımı *Staph.aureus*,
- Karbenisilin-aminoglikozid veya tikarsilin-aminoglikozid karışımları *Ps.aeruginosa*,
- Tetrasiklin-streptomisin karışımı *Brusellalar*,
- Ampisilin-sülbaktam karışımı sığırlarda *Pasteurella*,
- Eritromisin-rifampin karışımı taylarda *R.equi*,
- Metisilin-diğer beta-laktam antibiyotik karışımları *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Proteus* ve *Serratia* türlerine karşı sinerjistik etki oluştururlar.
- Amfoterisin B'nin flusitozin, rifampin ve tetrasiklinlerle olan karışımları mantarlara olan etkinliğini artırır; burada, amfoterisin B mantar hücresi kılıfında hasara yol açarak, anılan ilaçların hücreye girişini kolaylaştırır.

Antibiyotik Karışımları ve Klinik Kullanımları

- **Dirençli bakterilerin ortaya çıkmasının önlenmesi**

- Antibiyotik karışımlarıyla dirençli bakterilerin ortaya çıkması genellikle azalır.
 - Streptomisin, rifampin ve eritromisine karşı bakterilerde hızla direnç gelişebilir.
 - Özellikle veremin sağaltımında streptomisin, rifamisin, izoniazid, etambutol ve PAS birlikte kullanılırlar.

- **Süperenfeksiyonun önlenmesi**

- Özellikle geniş spektrumlu ilaçların kullanılması sırasında, sindirim ve üreme kanalındakiler olmak üzere, vücudun çeşitli yerlerindeki mikroflora arasında var olan ekolojik dengenin bozulmasıyla ortaya çıkar.
- Süperenfeksiyon, antibiyotiklerle birlikte, bir mantar ilacının kullanılmasıyla önlenabilir.
- Bu uygulama mantarlara etkiyen ilaçlara dirençli etkenler, stafilokok ve *Cl.difficile*'den ileri gelen olaylarda etkili değildir; son bakteriden ileri gelen olayların sağaltımında vankomisin ve metronidazol kullanılır.

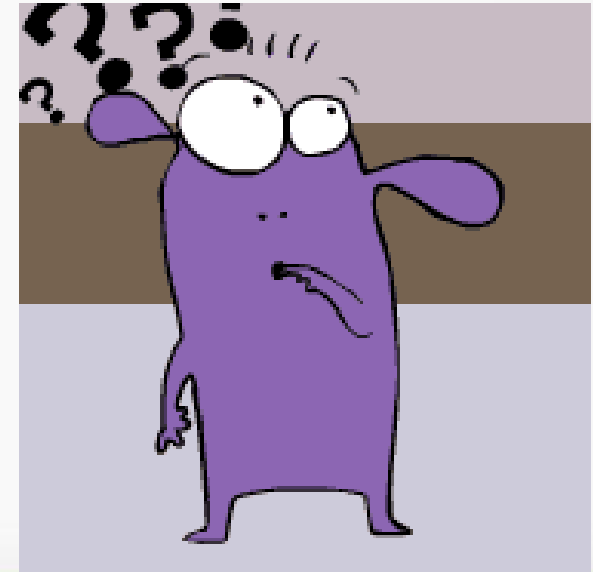
Antibiyotik Karışımları ve Klinik Kullanımları

- **İstenmeyen etkilerin azaltılması**

- İki veya daha fazla sayıda ilacın birlikte kullanılmasıyla, bunların tek başlarına kullanılmalarına göre doku veya organlar üzerindeki bireysel etkileri genellikle azalır.
- **Kriptokokkozun sağaltımında amfoterisin B ve flusitozin** karışımının birlikte kullanılması amfoterisinin böbreklere yönelik etkisini önemli ölçüde azaltır.
- **Sülfadiazin-sülfadimidin-sülfamerazinden oluşan üçlü sülfonamid** karışımı ile bu sülfonamidlerin ayrı ayrı olarak kullanılmaları sonucu görülen böbreklere yönelik etkileri önemli şekilde azalır.
- Kloramfenikol-polimiksin B karışımı *Pseudomonas* türlerine karşı aditif etkilidir; bu sebeple, iki maddenin birlikte kullanılması halinde, doğrudan istenmeyen etkisi yüksek olan polimiksinlerin, dozunun azaltılmasına paralel olarak, istenmeyen etkileri de önemli ölçüde azalır.

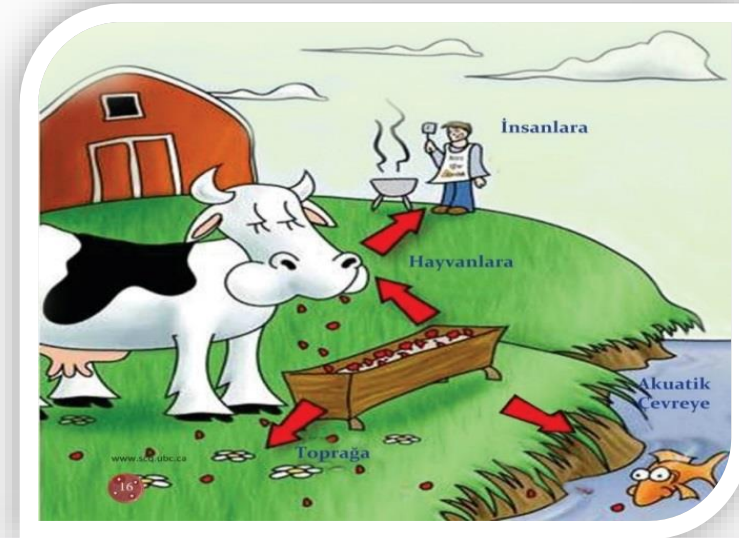
Antibiyotik sağaltımında başarısızlık

- Tanı doğru olmayabilir
- Bakteri duyarlı olmayabilir
- Bakteri direnç kazanmış olabilir
- Süperenfeksiyon oluşabilir



Antibiyotiklerin Kullanımından İleri Gelen Sakıncalar

1. **Dirençli Mikroorganizma Suşları** Ortaya Çıkabilir
2. Bağışıklık Sistemi Etkilenir
 - Baskı şeklinde
 - Uyarı şeklinde
3. İlaçların Doğrudan Etkileri Mevcuttur
4. **Gıdalarda İlaç Kalıntıları**
5. İlaç alerjisi
6. Endotoksik şok



Veteriner Hekimliği / İnsan Hekimliği

Antibiyotik Kullanımı

- **Avusturya** 2011 yılı: İnsan hekimliği 45 ton - Veteriner hekimliği 60 ton
- **Almanya** 2011: İnsan hekimliği 800 ton - Veteriner hekimliği 1734 ton
- **Fransa** 2005: İnsan hekimliği 760 ton - Veteriner hekimliği 1.320 ton
- **Çin**: Antibiyotik üretimi ve tüketimi Dünya'da en yüksek ülke
- **Hindistan**: 2012'de Dünya toplam antibiyotik üretiminin 1/3'ü
- **İngiltere**: (Gıda Değeri olan hayvanlarda)
 - 2008: 327 ton – 2009: 349 ton – 2010: 390 ton
 - 2012: 349 ton



Antibiyotiklere Direnç

- Patojen mikroorganizma veya suşun, antimikrobiyal ilacın kullanıldığı doz aralığında, ilaç tarafından etkilenmemesi “**Direnç**” olarak tanımlanır.
- 2019'da dünya genelinde **1.27 milyon ölüm doğrudan** bakteriyel AMR'ye bağlı iken, **4.95 milyon ölüm** ise AMR'nin dolaylı etkilerinden kaynaklanmıştır.
- 2021 yılında dirençli bakteriyel **enfeksiyonlar dünya genelinde tahmini 4,71 milyon ölümle** ilişkilendirilmektedir; **en yüksek ölüm oranları Sahra Altı Afrika ve Güney Asya'da** kaydedilmekte olup, bu bölgelerde ölümlerin 2050 yılına kadar yaklaşık %70 artış göstermesi beklenmektedir.
- Ayrıca, küresel olarak **mantar hastalıklarından kaynaklanan ölüm sayısının son on yılda iki katına çıkarak 3,8 milyona** ulaştığı tahmin edilmektedir ve birçok bölgede artan antifungal direnç, bu hastalıkların yönetimini zorlaştırmaktadır.
- Dünya Bankası'na göre, eğer AMR kontrol altına alınmazsa 2050 yılına kadar küresel Gayri Safi Yurtiçi Hasıla'nın %3,8 oranında azalması, **28,3 milyon kişinin aşırı yoksulluğa sürüklenmesi** ve **yıllık sağlık harcamalarının 1 trilyon ABD dolarını aşması** beklenmektedir.
- Daha yakın dönemde, dirençli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde somut önlemler alınmazsa, bu enfeksiyonların her yıl **küresel ölçekte 412 milyar ABD doları sağlık harcamasına ve 443 milyar ABD doları üretkenlik kaybına** neden olacağı öngörülmektedir.

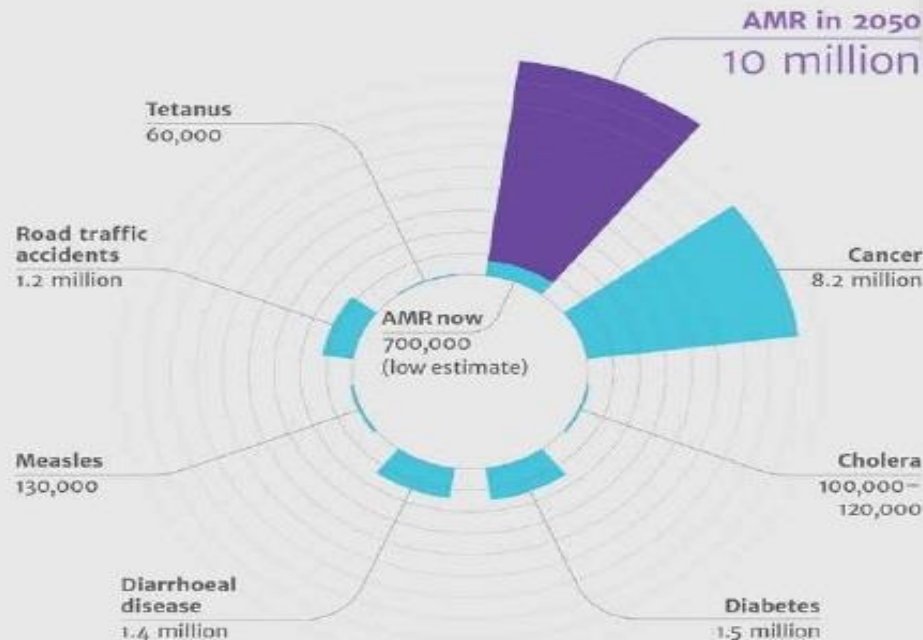


Ülke ve bölgelere göre COVID-19 pandemisi

Ülke ve bölgeler	Vakalar ^{[a][b][c]}	Ölümler		İyileşme		Aktif Vaka
 Dünya geneli	704.753.890	7.010.681	~%0.99	675.619.811	~%95.86	22.123.398



Deaths attributable to AMR every year compared to other major causes of death



Sources

Diabetes: www.who.int/diabetes/factsheet/en/
 Cancer: www.who.int/cancer/factsheet/en/
 Cholera: www.who.int/emergencies/diseases/cholera/en/
 Diarrhoeal disease: www.who.int/diseases/diarrhoeal-disease/en/
 Measles: www.who.int/news-room/factsheets/detail/measles
 Road traffic accidents: www.who.int/news-room/factsheets/detail/road-traffic-injuries
 Tetanus: www.who.int/news-room/factsheets/detail/tetanus

TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS

THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE

CHAIRMAN BY JIM O'NEILL

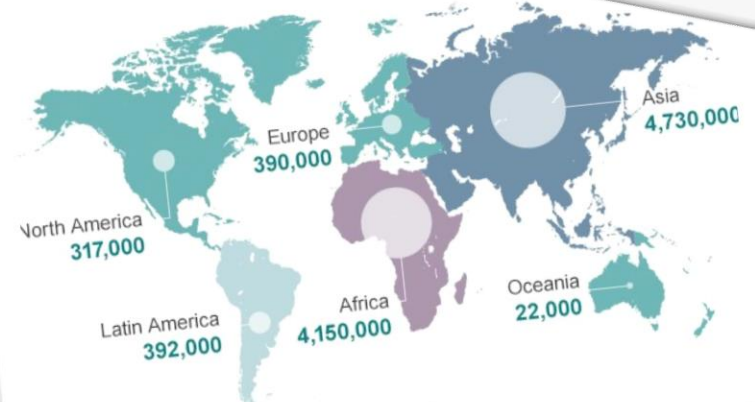
MAY 2016



DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS

THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE
CHAIRMAN BY JIM O'NEILL

MAY 2016

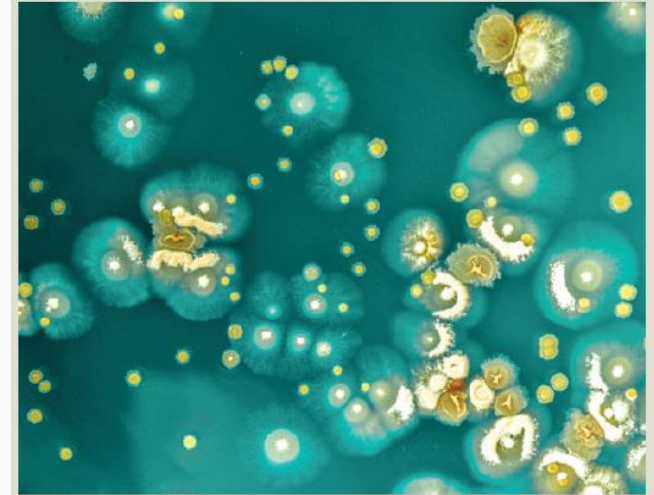


Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals 8. Rapor/2024 Mayıs

- **Veri Katılım Oranı:** 182 WOAHA üyesinin **%84'ü (152 ülke)** katılmıştır. Katılım oranı, çeşitli bölgelere göre %74 ile %92
- **Antimikrobiyal Miktarları:** 2021'de hayvanlarda kullanılması amaçlanan toplam antimikrobiyal miktarı, dünya genelinde **81,084 ton** olarak raporlanmıştır. Verilerin eksiklikleri göz önüne alınarak yapılan tahminlere göre bu miktar 88,927 tona kadar çıkabilir.
- **En Fazla Kullanılan Antibiyotik Sınıfları:**
 - **Tetrasiklinler: %35,6**
 - **Penisilinler %12,56**
 - **Fluorokinolonlar ve 3. ve 4. nesil sefalosporinler %3,3 ve %0,6**
- **Biyokütleye Göre Ayarlanan Kullanım:** 94 katılımcının sağladığı verilere göre, 2021 yılında her bir kilogram hayvan **biyokütlesi başına 112-116 mg antimikrobiyal**

Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals

8th Report

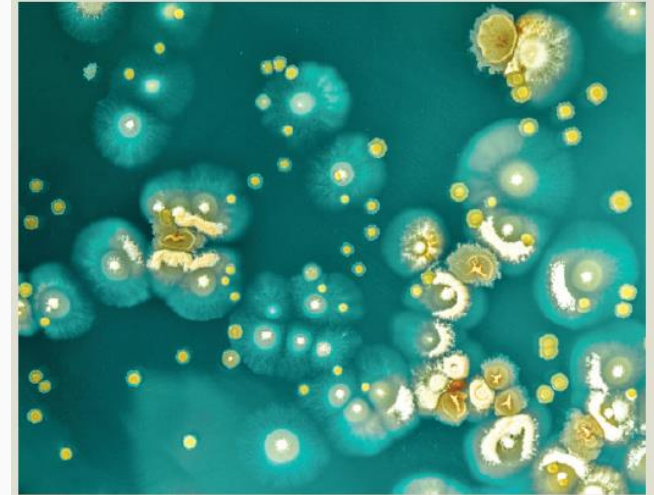


Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals 8. Rapor/2024 Mayıs

- **Bölgesel Kullanım Trendleri**
 - 2019 ile 2021 arasında, her bir kilogram biyokütle başına kullanılan antimikrobiyal miktarı global olarak **%2 artış göstererek 107,3 mg/kg'dan 109,7 mg/kg'a yükselmiştir.**
 - Amerika kıtası %9, Avrupa %6 ve Asya-Pasifik %0,7 oranında azalış gösterirken, **Afrika kıtasında %179 gibi çarpıcı bir artış** kaydedilmiştir.
- **Yem Katkısı Olarak Antibiyotik Kullanımı:**
 - **152 katılımcıdan %24'ü hâlâ büyüme teşviki için antimikrobiyal** kullanıldığını rapor etmiştir.
- **Kritik Öneme Sahip Antibiyotiklerin Kullanımı:**
 - İnsan sağlığı için yüksek öncelikli kritik antibiyotiklerden olan **kolistin, büyüme teşvik edici olarak yalnızca 4 ülkede** rapor edilmiştir. Kolistin kullanımının 5 yıl öncesine göre yarı yarıya düştüğünü göstermektedir
- **Yaygınlık ve Düzenleme Eksiklikleri:**
 - Antimikrobiyal **verisi toplamada zorluk yaşayan 19 ülke**, genellikle bilgi teknolojisi altyapısı ve insan kaynağı eksikliğini temel nedenler olarak belirtmiştir.

Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals

8th Report



Kararlılık – İrade - Tek Sağlık

**"Obama
acknowledged
drug-resistance"**

Obama publishes US strategy to tackle rise in Antibiotic-resistant Bacteria - is it enough?

NATIONAL STRATEGY FOR COMBATING ANTIBIOTIC- RESISTANT BACTERIA

Vision: The United States will work domestically and internationally to prevent, detect, and control illness and death related to infections caused by antibiotic-resistant bacteria by implementing measures to mitigate the emergence and spread of antibiotic resistance and ensuring the continued availability of therapeutics for the treatment of bacterial infections.

September 2014



"TEK DÜNYA TEK SAĞLIK"

ORTAK DEKLARASYONU

25 Nisan 2009

**ULUSAL ANTİMİKROBİYAL
DİRENÇ STRATEJİK EYLEM
PLANI ÇALIŞTAYI**

**T.C Sağlık Bakanlığı
TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI
KURUMU**

**13-15 EKİM 2014
ANKARA**



Doctors, Dentists and Veterinarians keep on fighting against the alarming rise of antibiotic resistance in Europe

Brussels, 14 November 2014

Antibiotic resistance has increased in the past years to the point that now constitutes a serious risk to public health. The lack of effectiveness of existing antibiotics combined with the lack of new antibiotic treatments raises serious concerns and demands a joint response.

In this context, primary prescribers play a crucial role. Being in direct contact with patients on a daily basis, they are best placed to advise on patients' need for antibiotics.

With seven simple recommendations, the European health professionals raise awareness to primary care prescribers on the prudent and responsible use of antibiotics.

FVE President, Dr. Christophe Buhst: "Veterinarians together with the other health professionals are the gatekeepers of the public health. This is why it is so important to ensure



Using antimicrobials responsibly

advice for Doctors, Dentists and Veterinarians

These guidelines have been drawn together to mark the European Antibiotic Awareness Day on 18 November. They have been developed in the framework of the "One Health" concept and aim to support Doctors, Dentists and Veterinarians in their daily practice.

Antibiotics are vital to treating and preventing the spread of disease in animals and humans. However the risk that the bacteria causing a disease will develop a resistance to an antibiotic increases every time it is used. Once bacteria are resistant, the antibiotic is ineffective and can no longer treat the disease. The development of new antimicrobials has not kept pace with the increase of resistance to existing antimicrobials. Responsible use is an integral part of your professional code of conduct and best practice guidelines. Make sure you are in line with both. The Council of European Dentists (CED), the Standing Committee of European Doctors (CPME) and the Federation of Veterinarians of Europe (FVE) support you in saving lives and making sure that antibiotics stay effective now and in the future, by following these recommendations:

- **Use antimicrobials only when really necessary and ensure that examination and diagnosis always precede a prescription**
It is important only to use antimicrobials for sick or at-risk people and animals; restrict prophylactic use to cases where the risk of disease is clearly evident and avoid the use of broad-spectrum antibiotics whenever possible. Prescribing the correct dosage of antimicrobials following an examination and clinical diagnosis is a key action that will make sure that antimicrobials stay effective now and in the future. Always evaluate and record how well the treatment has worked afterwards.
- **Make diagnostic tests, including sensitivity tests, part of the examination process**
A diagnostic test before prescribing antimicrobials can be very helpful in making the correct diagnosis. Even where treatment needs to start immediately, it is still advisable to do a test to confirm your first decision, or to be able to change your treatment as a result of the laboratory findings.

- **Encourage your patients or animal owners always to ask for your advice**
Drawing up an effective health plan can reduce the risk of emergence of a disease and consequently the need to use antimicrobials. Direct communication with your patients, their relatives or animal owners will help you to convey the message of how important prevention is, as well as the risks and downsides of using antibiotics. Remember to explain to your patients and/or the persons responsible for their care how to use antimicrobials correctly.
- **Avoid off-label prescribing whenever possible**
Using antimicrobials outside the terms defined by the licence can lead to risks and side effects for people and animals. That is why it should be avoided where possible. Whenever off-label use is justified in the patient's best interests, make sure that you have valid consent from your patients and/or the persons responsible for their care and supervise the case closely.
- **Keep critically important antimicrobials as last resort**
Certain antimicrobials such as fluoroquinolones, third and fourth generation cephalosporins and macrolides are classified by the WHO as "Critically Important Antimicrobials (CIA)". Be mindful to prescribe these after a sensitivity testing, as a very last resort and only exceptionally off-label.
- **Be prepared to report your prescription data to national Competent Authorities**
Authorities may need to track prescription data accurately to evaluate antimicrobial use and any development of resistance. When asked, cooperate with the authorities and always share data according to your Code of Conduct and national legislation.
- **Report any adverse effects that you suspect are caused by antimicrobials**
Everybody is responsible for working to keep antimicrobials effective. Please play your part by making sure you report any adverse effects antimicrobials cause, including lack of efficacy.

FVE www.fve.org • CPME www.cpme.eu • CED www.sudental.eu

KEMOTERAPİ; ANTİBİYOTİKLER

BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

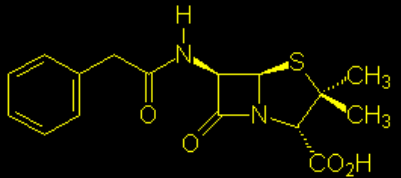
Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji

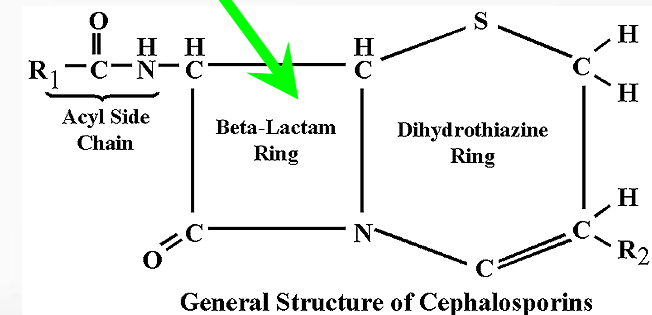
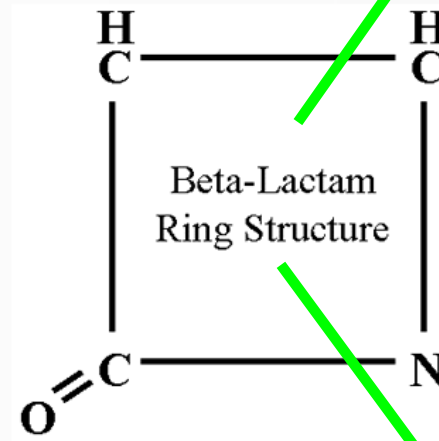
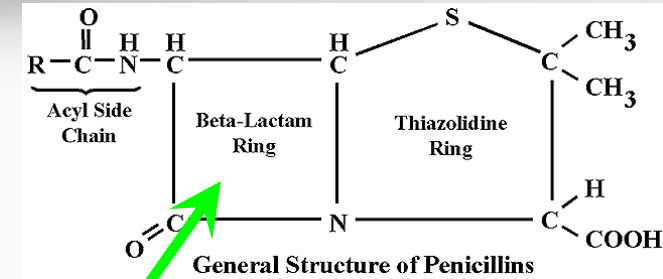
Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

PENICILLIN



Penisilinler

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

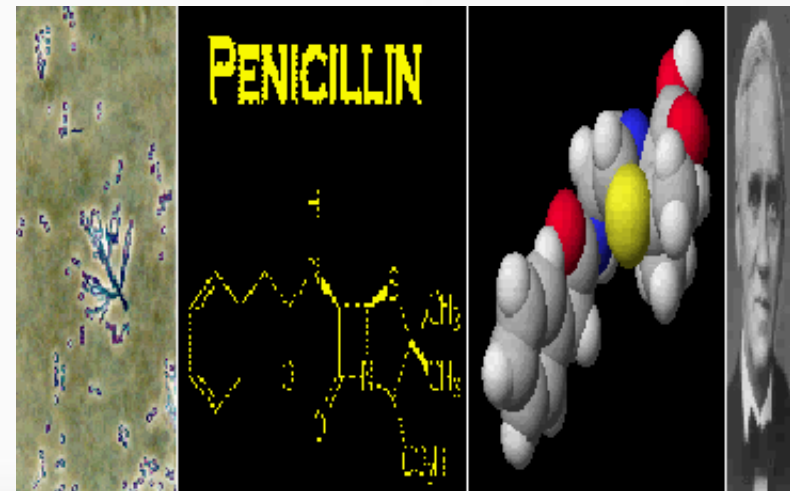


Sınıflandırma

- Penisilinler,
- Sefalosporinler,
- Diğer beta-laktamlar

Penisilinler

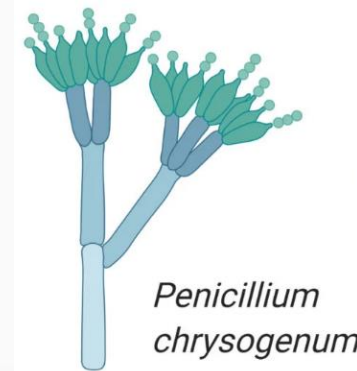
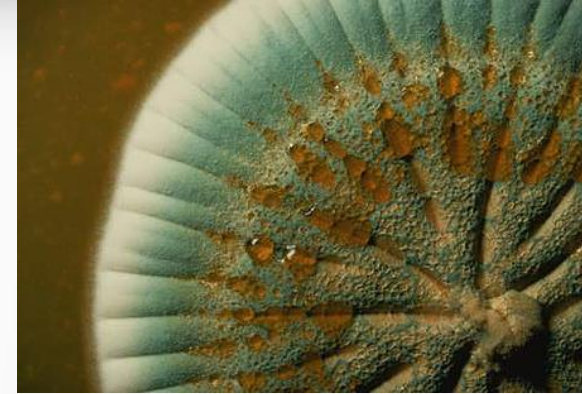
- İlk bulunan, en az tehlikeli
- Ana molekül – etki spektrumu dar
 - **Fleming – Antibiyoz**
- Saf olarak ayıramamış
- Florey ve ark. – Toz, saf penisilin
- Sentezi ve **6-APA** çekirdeği



Penisilinler

Özellikleri ve çeşitleri

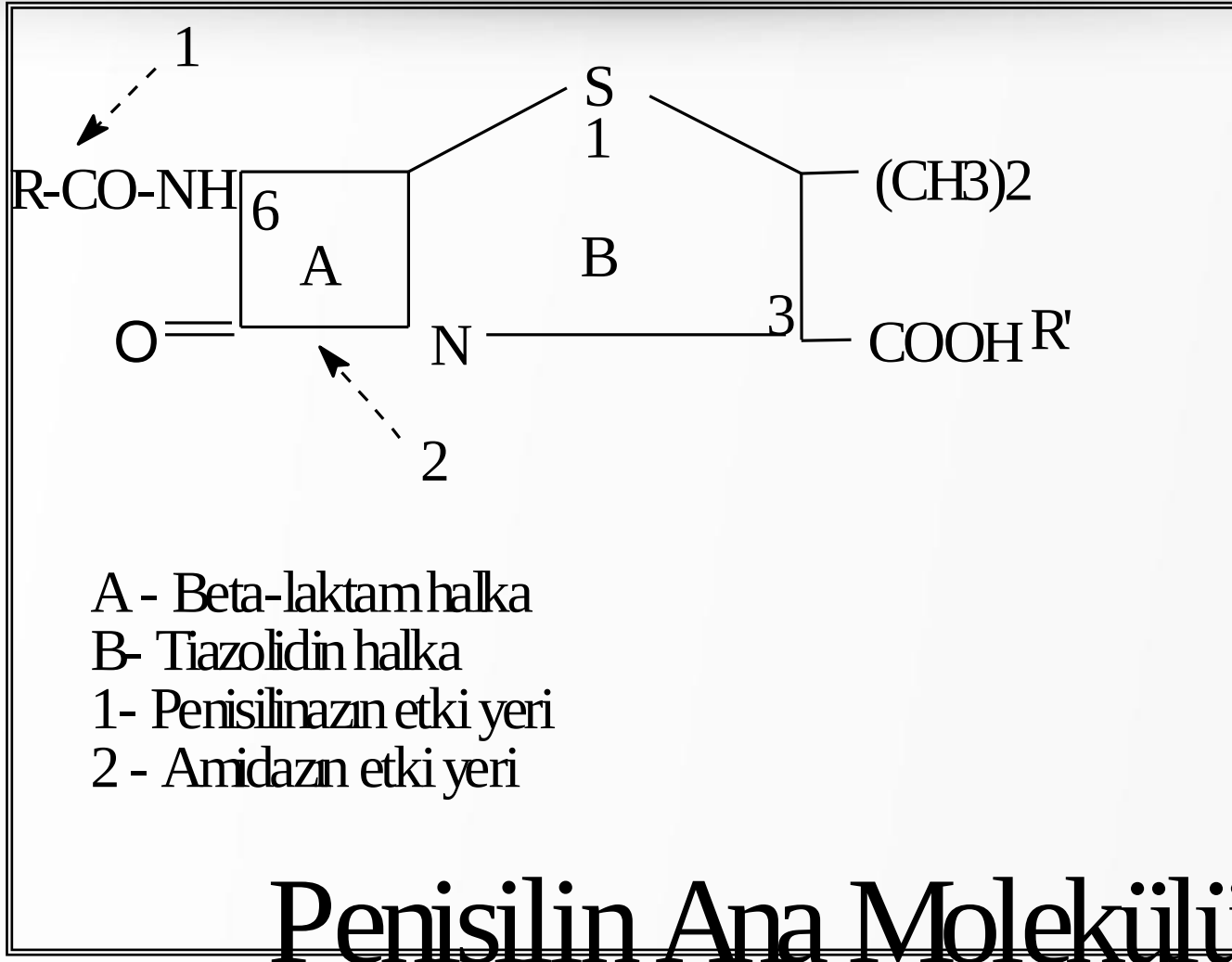
- *P.notatum*, *P. Chrysagenium*
- Doğal, biyosentetik ve yarı-sentetik
- Doğal-biyosentetik – 6 çeşit
 - -F, -**G**, -X, -O, -V, -K
- Yarı sentetikler
 - Asit ve/veya penisilinaza dayanıklı
- Tüm penisilinler 6-APA'den türerler
- **Thiazolidin + Beta laktam halka**



*Penicillium
chrysogenum*



Penisilinler



Penisilinler

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*



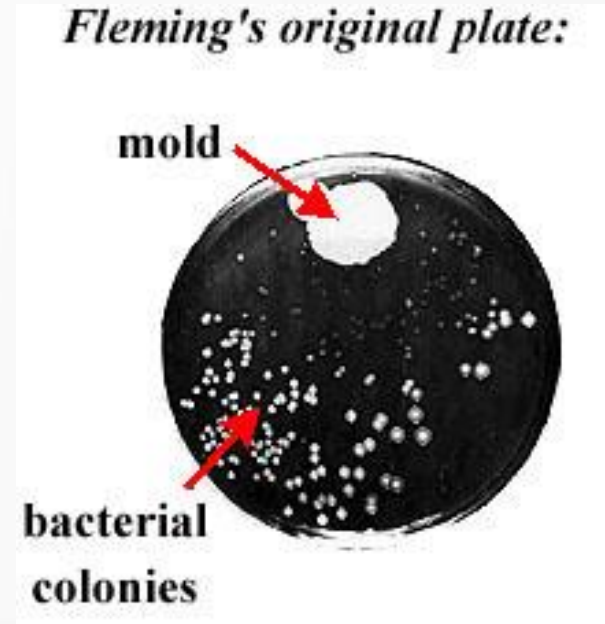
Penisilinler

Dayanıklılık

- Isı, ışık, rutubet, yükseltgenler

Birimlendirme

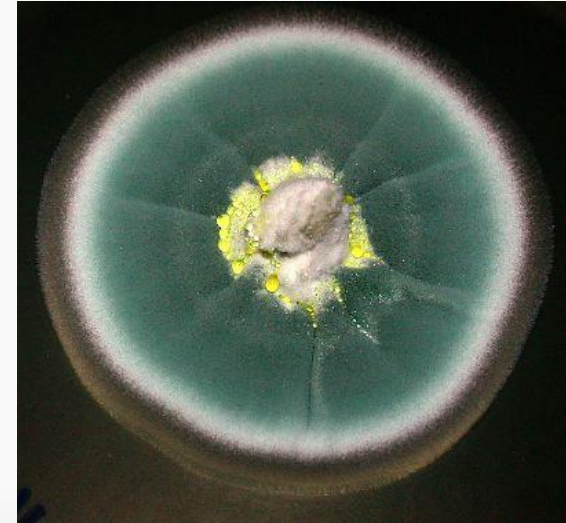
- Milletlerarası/Oksford Ünite
- Yarı sentetikler mg/kg



Penisilinler

Farmakokinetik

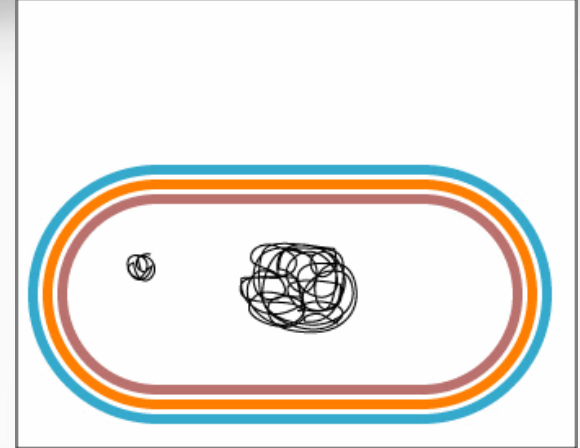
- Tüm uygulama yollarından
- Öncelikle Kİ uygulama
- Dağılım hacmi küçük – yarı ömrü kısa
- Süte düşük oranda geçer
- Mineral madde ve prokainliler ağızdan kullanılmaz
- Suda çözünenler Kİ, DA
 - Hızla atılırlar
- Tüm vücuda dağılırlar
 - Kan-beyin engelini zor aşarlar
 - Seröz zarları zor geçerler
- Dolaşımda albümine bağlanırlar
- Öncelikle idrarla atılırlar
- Sütle atılma
- Depo penisilinlerde atılma uzun sürede



Penisilinler

Etki ve etki spektrumları

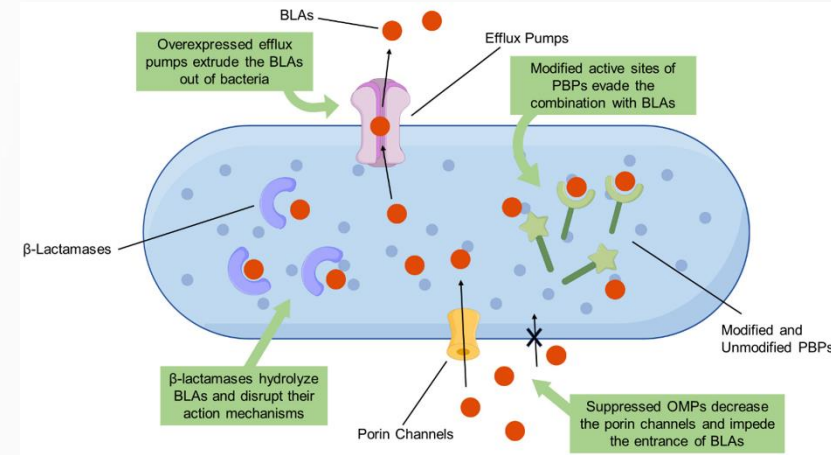
- Bakterisid etki; Dar/geniş etki
- Benzil/fenoksi penisilinler
 - Dar etki; Streptokoklara en etkili
- Aminopenisilinler – genişçe etkili
 - Enterobacteriaceae grubundakileri de
- Karboksi, asilüreido – Geniş
 - Pseudomonas, Bacteroides, Enterobacter
- Aminopenisilin – klavulanik asit
 - Beta laktamaz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



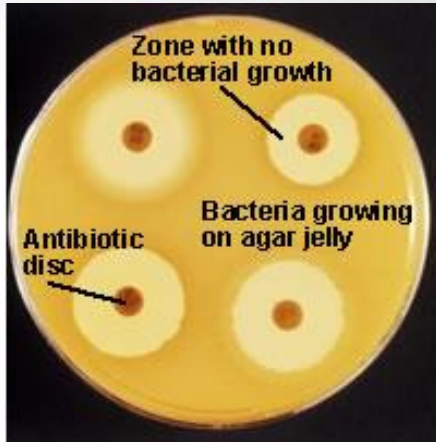
Penisilinler

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

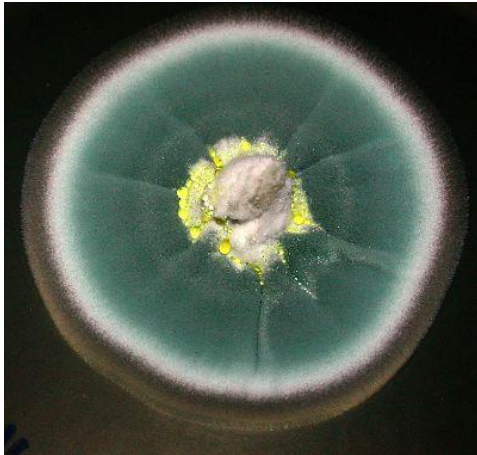


Penisilinler



Kullanılmaları

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



Penisilinler

Benzilpenisilinler

Penisilin G

- *P.chrysogenum* kültürlerinden
- Ağız yoluyla emilme düşük – Ki
- 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



Penisilinler

Aside dayanıklı penisilinler

- Penisilin V

Aminopenisilinler

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



Penisilinler

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)



Penisilinler

Asilüreidopenisilinler

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

Piperazinpenisilinler

- Piperasilin
- Pseudomonaslara en güçlü etki

Karbenisilinler

- Pseudomonas ve indol pozitif Proteuslar



Penisilinler

Penisilinaza dayanıklı penisilinler

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

İzoksazolil penisilinler

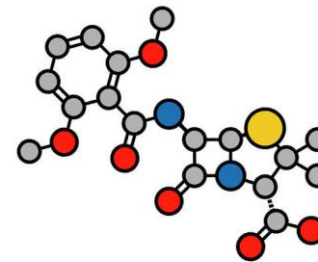
- Plazma proteinlerine yüksek ilgi
- **Aside dayanıklı**

Kloksasilin

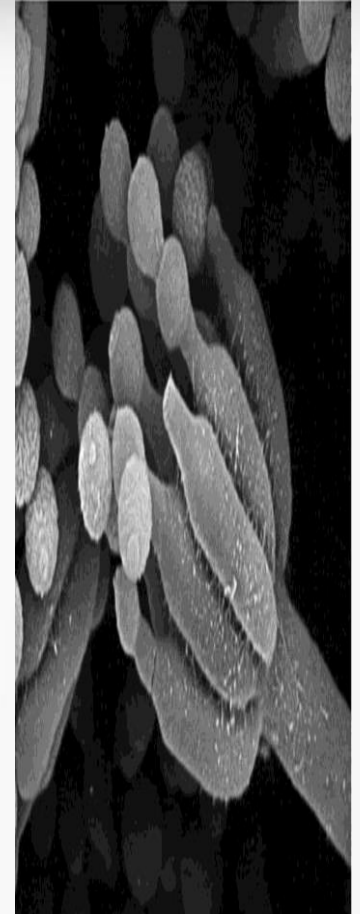
- Septisemi, yara, yanık, deri
- Sağım d. (kloksasilin sodyum)
- Kuru d. (kloksasilin benzatin)

Metisilin

- Kan-beyin engelini kolay geçer



meticillin



Penisilinler

Etkisi güçlendirilmiş penisilinler

- Beta-laktamazlara etkiyen maddelerle
- Klavulanik asit, sulbaktam
- Enterobacteriaceae ve Bacteroides
- Aminopenisilin-klavulanik asit
 - Amoksisilin – klavulonik asit
- Ampisilin – sulbaktam
 - Ağızdan ve Ki yolla



Penisilinler

Penisilinlerin istenmeyen etkileri

- *Alerjik tepkimeler*
- Önceden duyarlı insan ve hayvanlarda
- IgE antikorları – Tip 1 alerji
- Penisilloik asit (6-APA)
- Asıl belirleyiciler
 - *Benzilpenisilin polilizin – benzilpenisilloly lizin*
- Tali belirleyiciler
 - *Benzilpenisilin, benzilpenisilloat, alfa-benzilpenisillamin*
- Doz, uygulama yolu, süre
- Ürtiker, deri döküntüleri, anafilaktik şok
- Anafilaktik 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

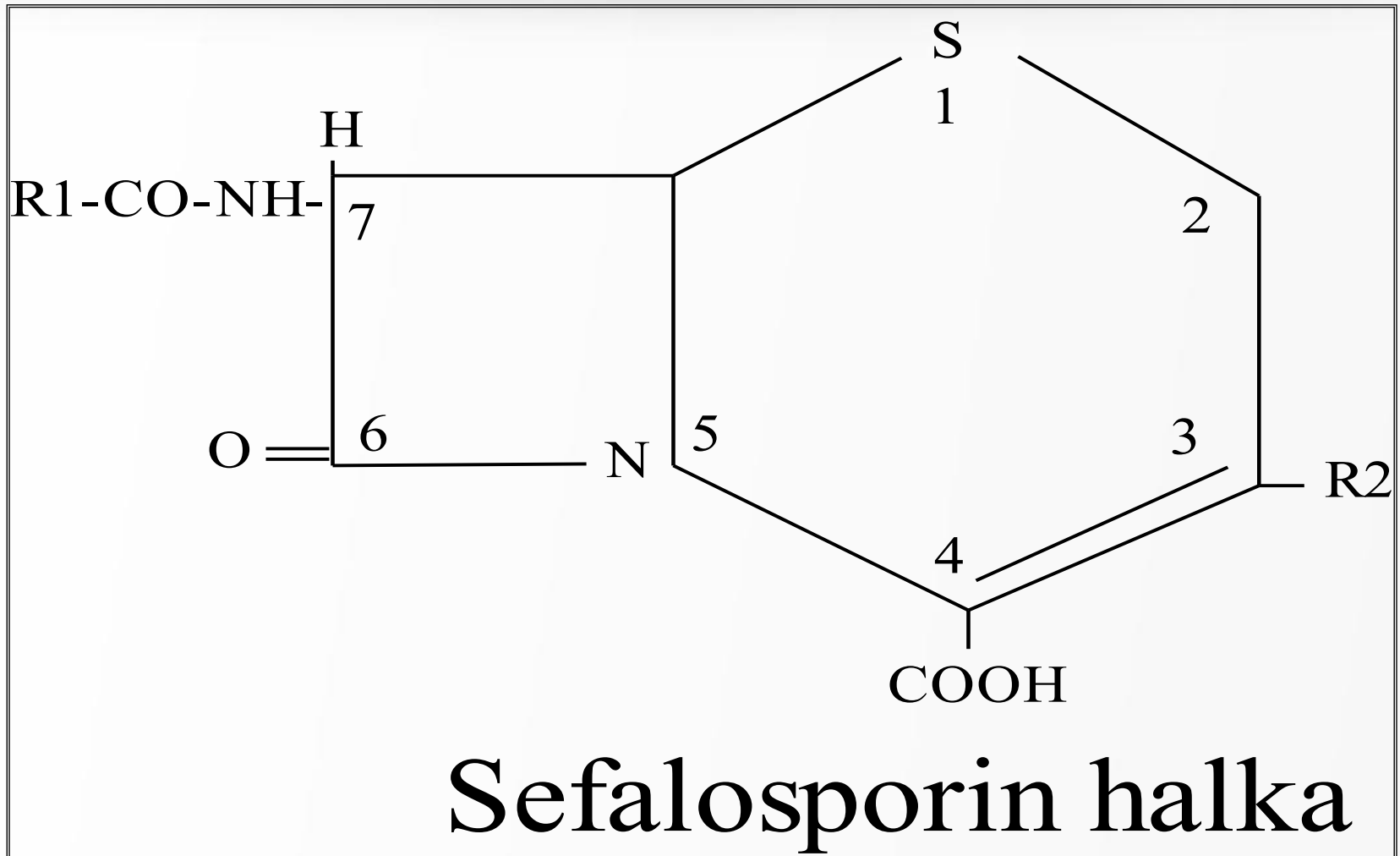


Sefalosporinler

Özellikleri

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

Sefalosporinler



Sefalosporinler

Sınıflandırma

- Etki spektrumu ve bulunuş sırasına
- **1nci nesil Sefalosporinler**
 - Sefalekssin, sefazolin, sefasekil
- **2nci nesil Sefalosporinler**
 - C7 de daha az iyonize gruplar
 - Sefaklor, sefamandol, seforeksim
 - *Bac. fragilis* etkili – Pseudomonaslara etkisiz



Sefalosporinler

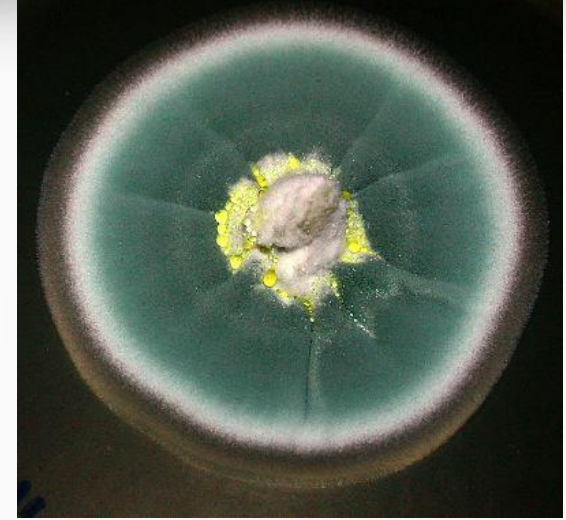
- **3ncü nesil Sefalosporinler**
 - C7'ye daha büyük bir grup
 - Etki spektrumları oldukça geniş
 - Seftazidim, sefaperazon, seftriakson, moksalaktam
 - Pseudomonaslara oldukça etkili
- **4ncü nesil Sefalosporinler**
 - sefepim
- Ağızdan ve parenteral kullanılanlar
 - Meme içi uygulama – sefaperazon



Sefalosporinler

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)



Sefalosporinler

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

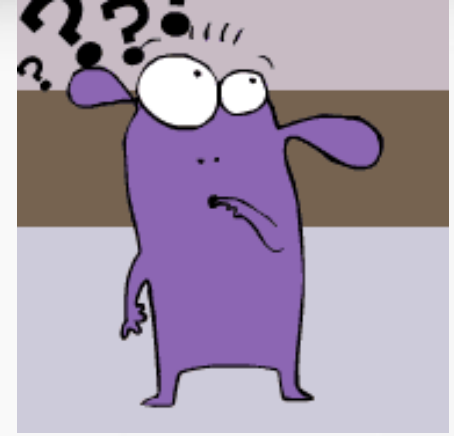
Sefalosporinler

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

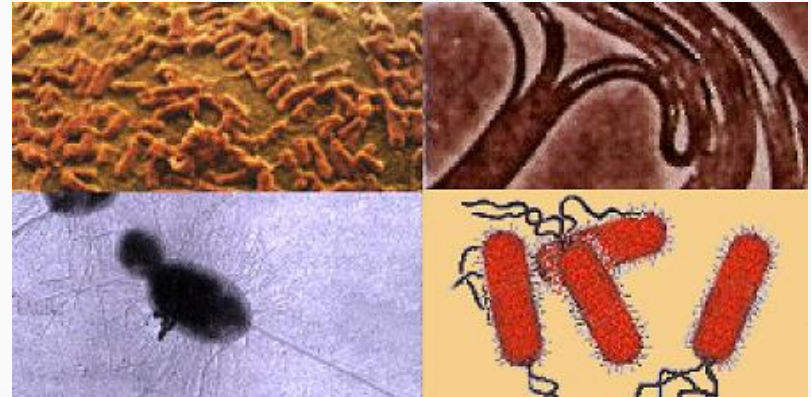
- Monobaktamlar ve karbapenemler
 - Aztreonam ve imipenem

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



Aminoglikozid Antibiyotikler

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

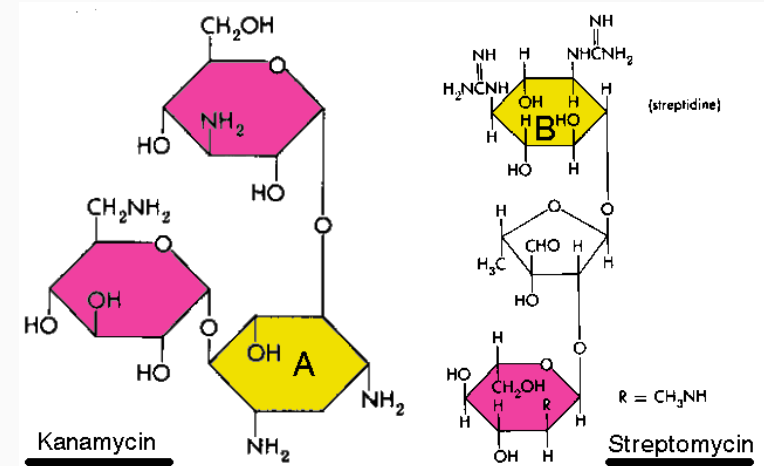
Böbrek, 8. kafa siniri



Aminoglikozid Antibiyotikler

Özellik ve yapı

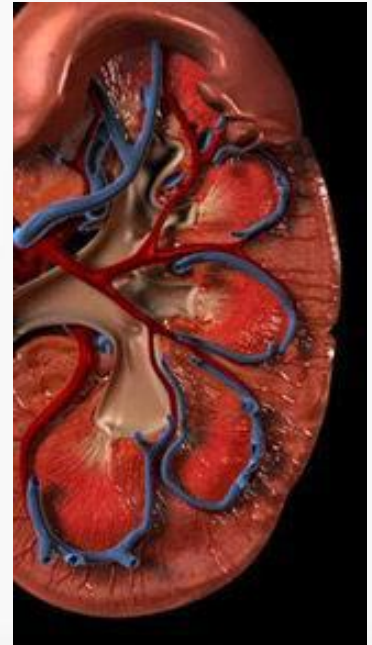
- Heksoz çekirdek – amino şekerler
Glikozid bağ
- Neomisin grubu
Paromomisin, lividomisin
- Kanamisin grubu
Amikasin, tobramisin
- Gentamisin grubu
Gentamisin, sisomisin



Aminoglikozid Antibiyotikler

Farmakokinetik

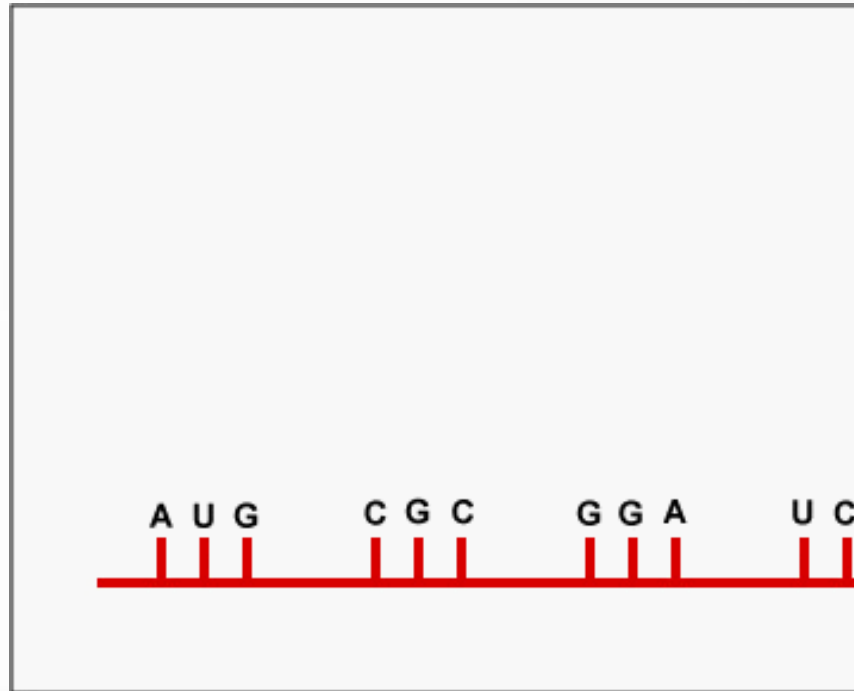
- İyonize maddeler - %1-3 emilim
- Kİ ve DA uygulama Biyoyararlanım %80
- **Böbreklerde birikir**
- Kan-beyin engelini zor geçer
- Göğüs, karın, kalp zarına az geçer
- Yağ dokuya/ plasentaya geçiş zor



Aminoglikozid Antibiyotikler

Etki şekilleri

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



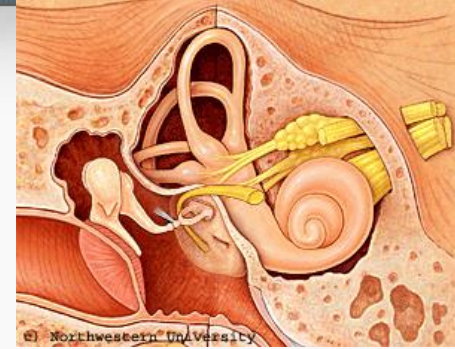
Aminoglikozid Antibiyotikler

Etki spektrumları

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

İstenmeyen Etkileri

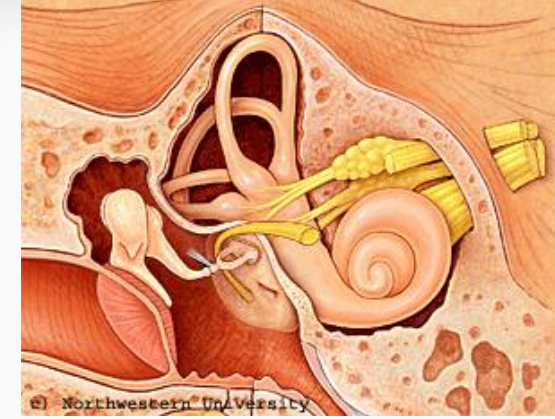
- Böbrek; kulak (denge,işitme); nöro-muskuler kavşaklar
- Doz ve süre önemli
- Böbrek rahatsızlığı ve yaş



Aminoglikozid Antibiyotikler

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 ...



Aminoglikozid Antibiyotikler

Streptomisin-dihidrostreptomisin

- 1943 – Waksman – *Strep.griseus*
- Parenteral uygulama; Dihidrostreptomisin Di 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

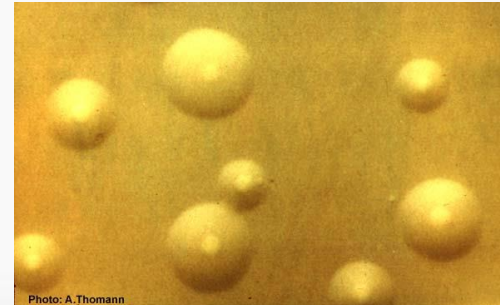


Photo: A.Thomann

Makrolidler

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

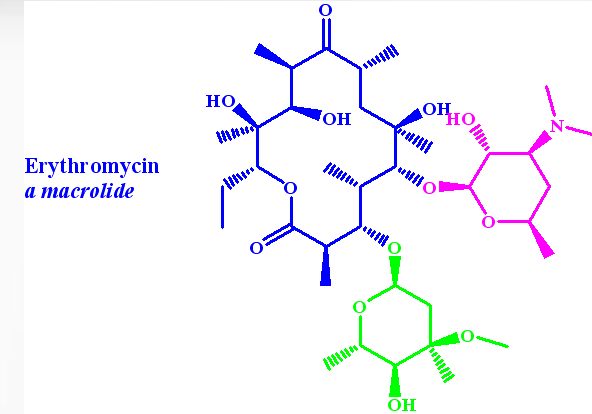


Makrolidler

Eritromisin

Özellikleri

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



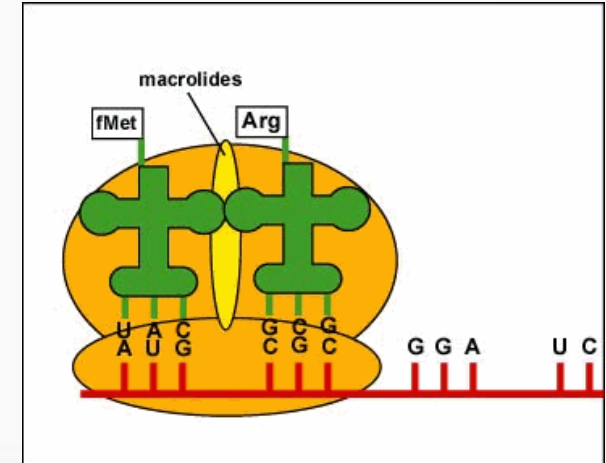
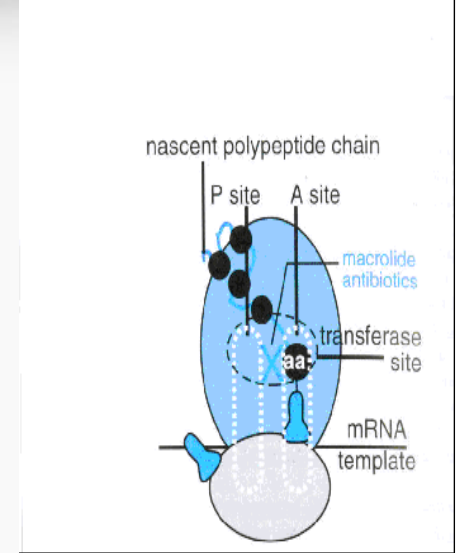
Makrolidler

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



Makrolidler

Etki ve etki spektrumu

- Dar etki spektrumu
- Arılarda ***Nosema apis***

Kullanılması

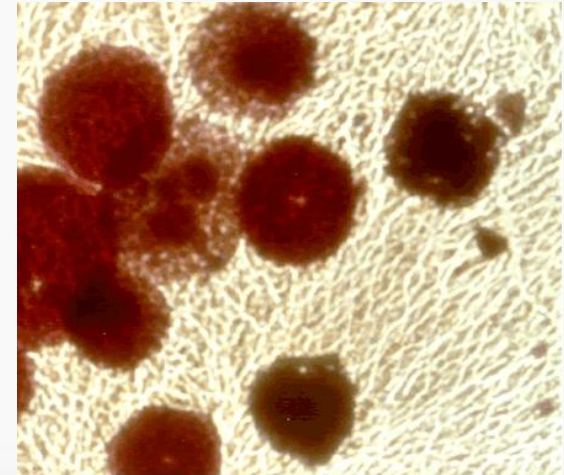
- Sindirim, solunum, idrar yolu ...
- Sülfonamidlerle kombine geniş etki
- Linkozamidler ve kloramfenikolle ters etkileşme
- Ağızdan: 4.4-8.8 mg/kg
- Parenteral: 2.2-4.4 mg/kg



Makrolidler

Spiramisin

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



Makrolidler

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



Makrolidler

Tilmikosin

-*P.multocida*, *P.haemolytica*



Oleandomisin, triasetiloleandomisin

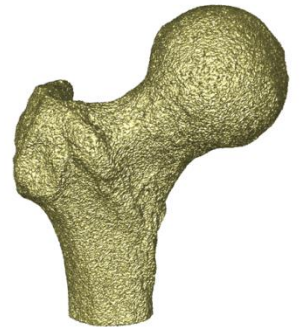
-Aside dayanıklı; ağız yoluyla



TETRASİKLİNLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi



Tetrasiklinler

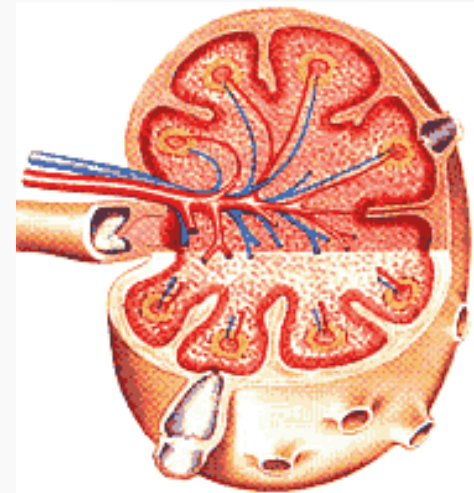
-Tetrasiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin

Özellikleri

- Klortetrasiklin – 1948
- Oksitetrasiklin, tetrasiklin
- Doksisiklin, minosiklin, rolitetrasiklin
- Amfoter maddeler

Dayanıklılık

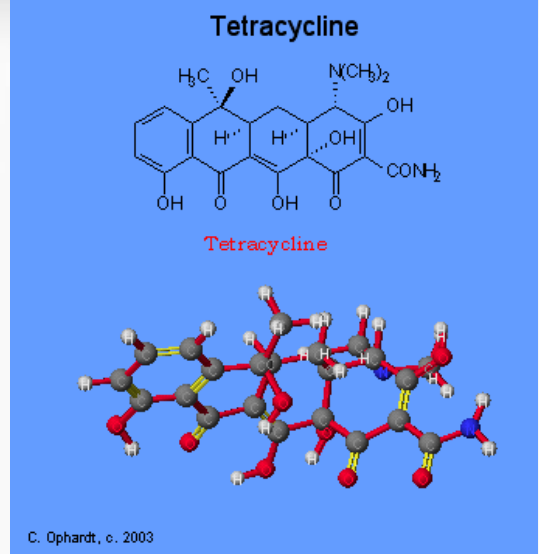
- Baz ve tuzları 2 yıl
- Klortetrasiklin en az dayanıklı
- Tetrasiklinler böbreklerde hasar



Tetrasiklinler

Farmakokinetik

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



Tetrasiklinler

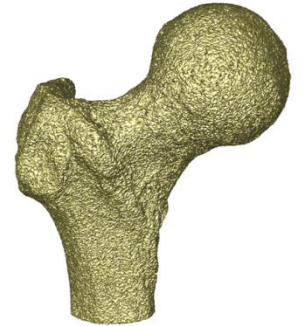
Emilme

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



Dağılma

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



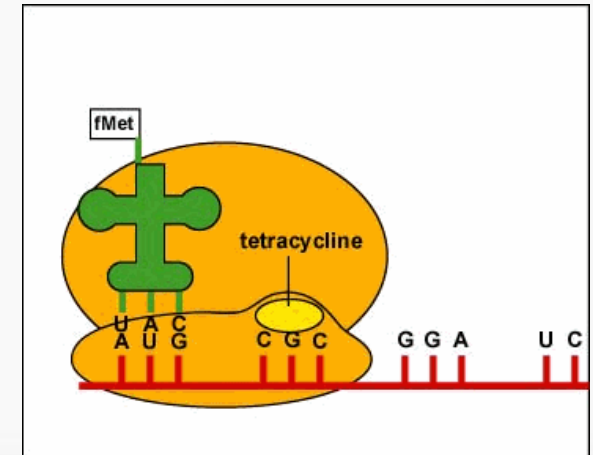
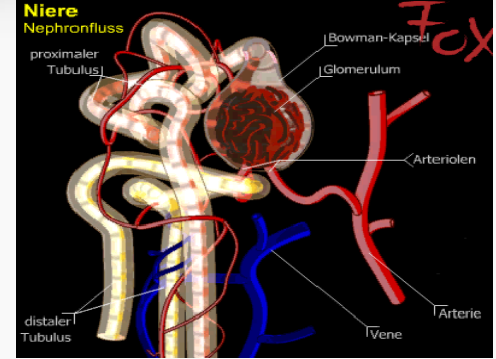
Tetrasiklinler

BT ve atılma

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

Etki şekli

- 50S ribozomal alt ünite



Tetrasiklinler

Etkileri ve etki spektrumu

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

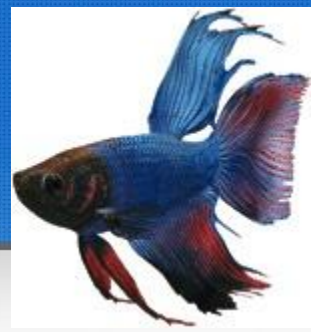


Tetrasiklinler

Kullanılmaları

Farmakokinetik fark – etki spektrumu

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



Tetrasiklinler

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

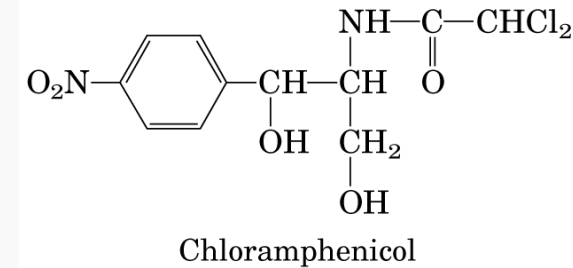
Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

Fenikoller

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

Kloramfenikol

- Sağılan ve besi hayvanlarında yasak



Özellikleri

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



Fenikoller

Farmakokinetik

-Ağızdan, parenteral ve haricen

Etki şekli

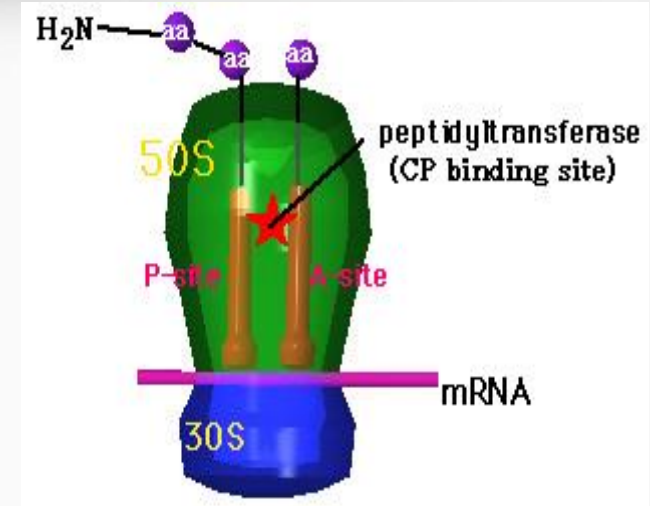
-50S ribozomal alt ünitesi
-Mitokondria ve kemik iliğine geçer

Etkisi ve spektrumu

- Bakteriyostatik
- Geniş etki spektrumu

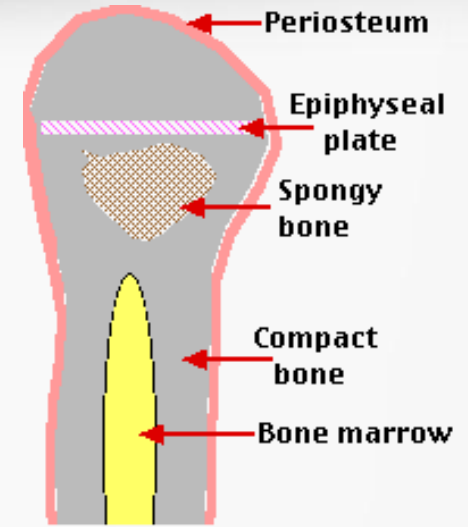
Kullanılması

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



Zehirliliği

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



Fenikoller

Florfenikol

Özellikleri

- Yapı yönünden kloramfenikole çok benzer; p-nitro yerine p-metilsülfonil, 3'-karbon atomunda birincil alkol yerine de flor taşımasıyla ondan ayrılır.
- Beyaz renkte tozdur; suda iyi yağda güç çözünür.
- Moleküle florun geçmesi bakteriyel *asetilazlara* dirençli kılar; böylece, etkisine karşı daha zor direnç şekillenir.
- Kemik iliğini baskı altına almadığından, gıda değeri olan hayvanlarda güvenle kullanılabilir.



Fenikoller

Florfenikol

Farmakokinetik

- Ağızdan ve Kİ uygulama yerinden yavaş ama iyi emilir; sütle birlikte verilmesi emilme oranını düşürür.
 - Atlantik salmonlarda ağızdan verildiğinde >%95 emilir.
- Plazma proteinlerine düşük oranda (%10-20) bağlanır.
- Vücutta tüm kesimlere dağılır.
- Kİ verildiğinde, plazmada 3-3.5 saatte doruk yoğunluğa ($>3 \mu\text{g/ml}$) ulaşır.
 - Yaklaşık 20 saat süreyle $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ 'de kalır.
- Atılma yarı ömrü 18-20 saat arasındadır; sağaltım dozlarının 36-48 saat arayla tekrarlanması etkili plazma ilaç yoğunluğunun sürdürülmesi için yeterlidir.
- Büyük ölçüde değişmemiş (%65) halde olmak üzere, florfenikolalkol ve monokloroflorfenikole çevrilerek (iki metabolitte daha sonra florfenikolamine çevrilir) öncelikle idrarla atılır.
 - İdrarda değişmemiş madde oranının yüksek olması idrar yolları hastalıklarında oldukça etkili olmasını sağlar.
- Etkili yoğunluklarda süte de geçer; sistemik olarak meme hastalıklarının sağaltımında kullanılabilir.

Florfenikol

Etki spektrumu ve etkinliği

- Kloramfenikole benzer şekilde Gram-pozitif ve -negatif bakterilere etkilidir.
- $EKEY_{90} \leq 2 \mu\text{g/ml}$ olan bakteriler duyarlı olarak kabul edilir; bu yönden hem kloramfenikol hem de tiamfenikolden daha etkindir.
- Moleküle flor atomunun sokulması bakteriyel *asetilazların* etkileyeceği yerlerin sayısını azaltır; bakteriyel yıkımlanmaya daha dirençli ve *asetilaz* salgılayan bakterilere de etkilidir.

Florfenikol

Uyarılar

- İlacın sağılanlar ve erkek damızlıklarda kullanılmaması önerilir.
- Molekülde p-nitro grubu bulunmaması sebebiyle, aplastik anemi tehlikesi yok gibidir.

Kullanılması

- Özellikle *P.haemolytica*, *P.multocida* ve *H.somnus* olmak üzere, duyarlı bakterilerin yol açtıkları hastalıklarda kullanılır.
- Ki yolla 20 mg/kg dozda verilir; uygulama 36-48 saat arayla tekrarlanır.
- Balıklarda *Aeromonas salmonicida*'nın yol açtığı furunkulosise karşı ilaçlı yem halinde 10 mg/kg dozda kullanılır.

LİNKOZAMİDLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji

Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

Linkozamidler

Linkomisin

Özellikleri

- 1962 – *Strep.lincolensis*

Farmakokinetik

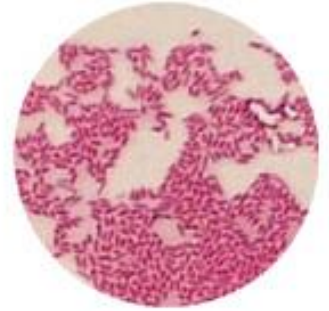
- Ağızdan ve parenteral
- Tüm doku ve sıvılara dağılır

Etki şekli

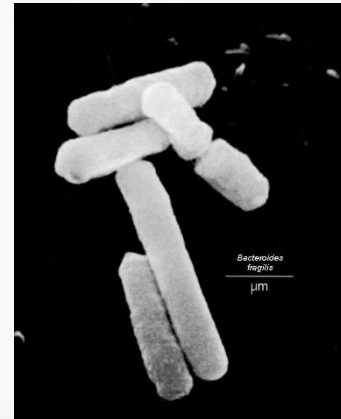
- 50S ribozomal alt ünitesi
- Eritromisin, kloramfenikol

Etkisi ve etki spektrumu

- Dar etki spektrumu – Gram pozitif



Bacteroides fragilis



Bacteroides fragilis
10 µm

Linkozamidler

Kullanılması

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

Zehirliliği

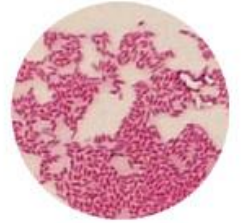
- En duyarlı tavşan (sığır ve at)
- Sindirim kanalı bozuklukları



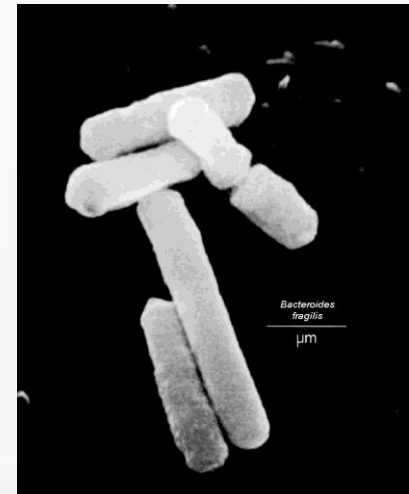
Linkozamidler

Klindamisin

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



Bacteroides fragilis



Bacteroides fragilis
10 μm

POLİPEPTİDLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

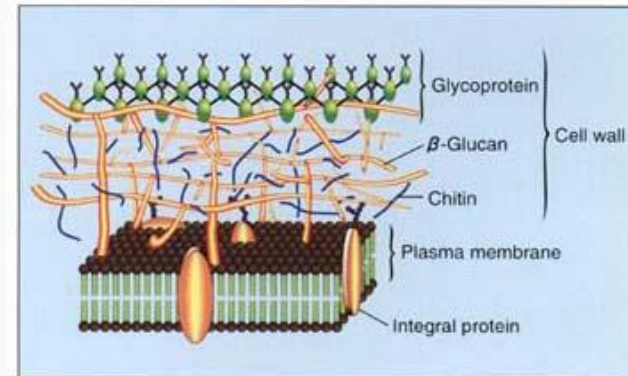
A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji

Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

Polipeptidler

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



Schematic structure of fungus cell wall
(Supervised by Prof. Dr. H. Yamaguchi, School of Med., Teikyo Univ.)

Polipeptidler

Polimiksinler

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

Farmakokinetik

- Ağızdan sınırlı emilim – DA,Ki

Etki şekli

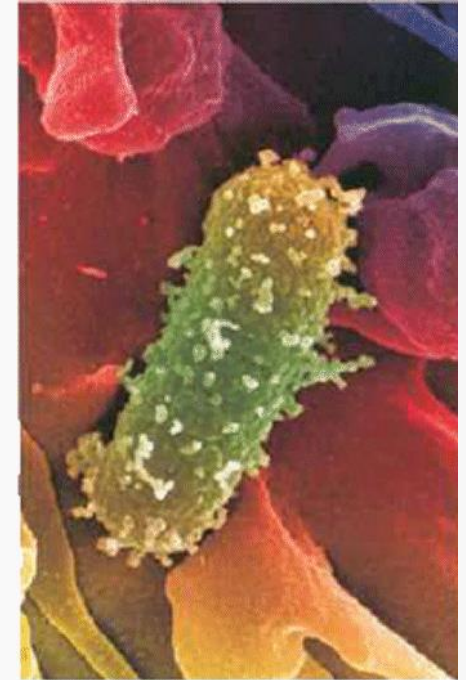
- Hücre zarı fosfolipidlerine bağlanır

Etkisi ve etki spektrumu

- Dar etki spektrumu - Bakterisid etki

Kullanılması

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



Polipeptidler

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



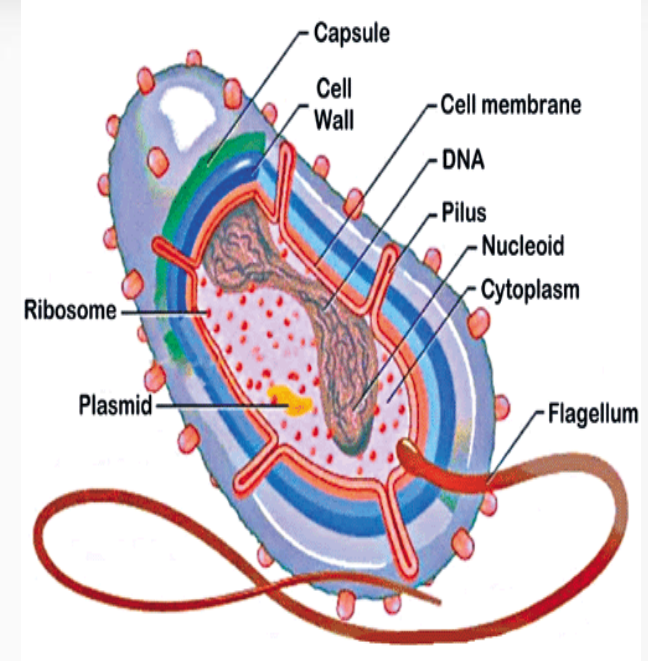
Polipeptidler

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

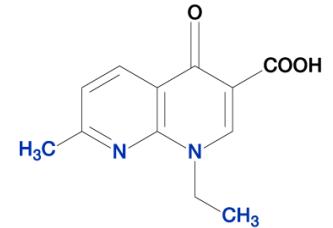
Kinolonlar

- 4-kinolon – Florokinolon türevleri

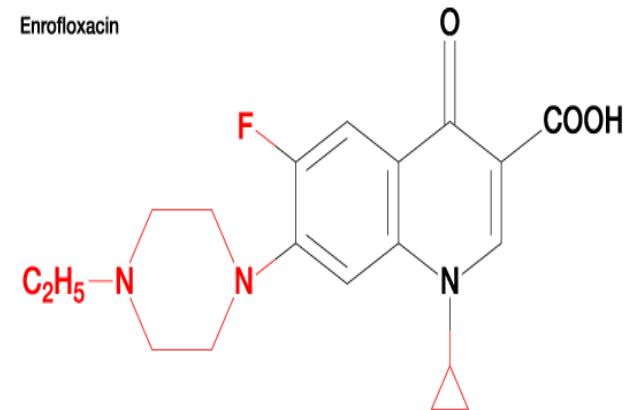
Sınıflandırma

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

Nalidixic Acid



Enrofloxacin



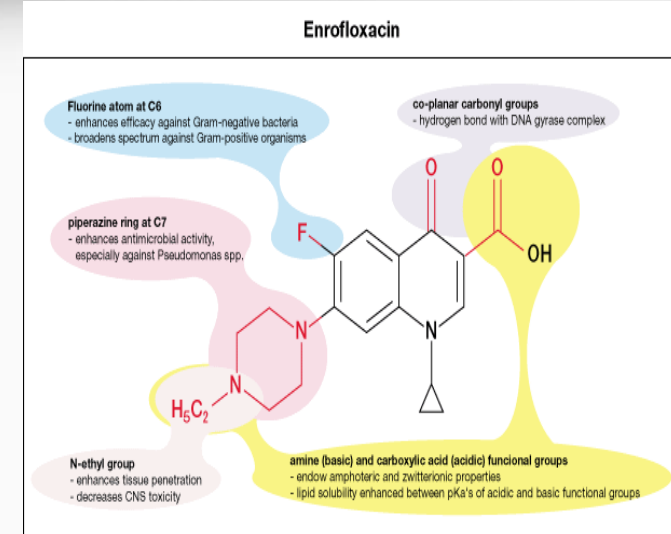
Kinolonlar

Yapı-etki ilişkisi

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

Farmakokinetik

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



Kinolonlar

Etki şekilleri

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

Etki spektrumları

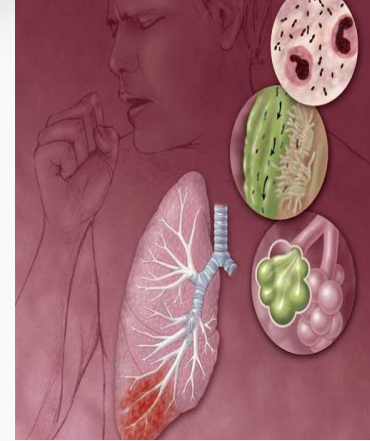
- Bakterisid etki
- Hücre içi yerleşen etkenlere de etkili
- Bağışıklık sistemini düzenleyici etki

Kullanılmaları

- Sindirim, solunum, idrar, karın, eklem

Zehirlilikleri

- Kıkırdak doku hasarı



Kinolonlar

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

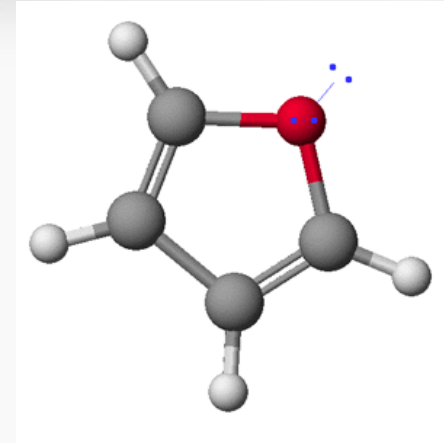
A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji

Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

Nitrofuranlar

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



Nitrofuranlar

Nitrofuran

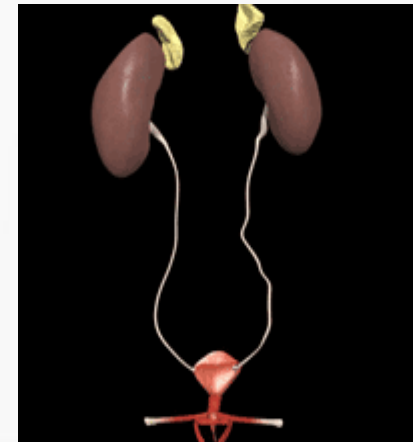
- Sistemik kullanılmaz
- Deri, meme, uterus, yara, yanıklarda

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

İmidazoller

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

Metronidazol

- Ağız, düz bağırsak, vaginal yol
- Dar etki spektrumu
 - ***B.fragilis*'e en etkili**
- Karın, pelvis, eklem, kalp zarı, apse, yabancı zarlı kolit, vagina hastalıkları
- Metronidazol, teratojenik etki



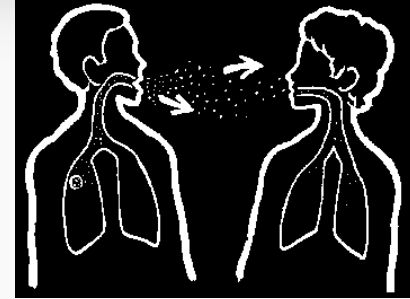
RİFAMİSİNLER

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

Rifamisinler

- *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

Sülfonamidler

- İlk sistemik antibiyotikler
- DAP türevleri ile birlikte

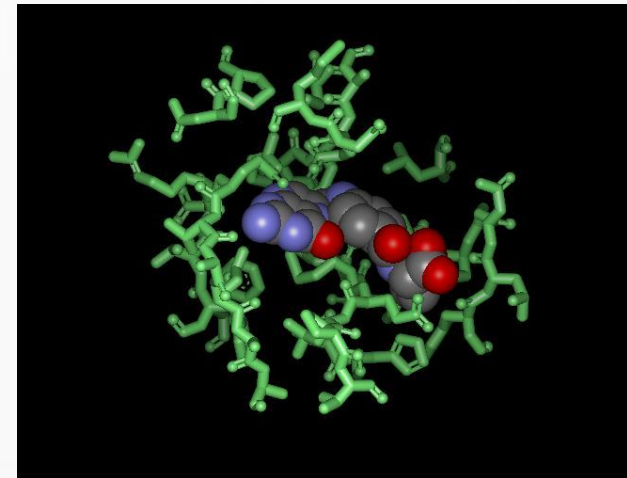
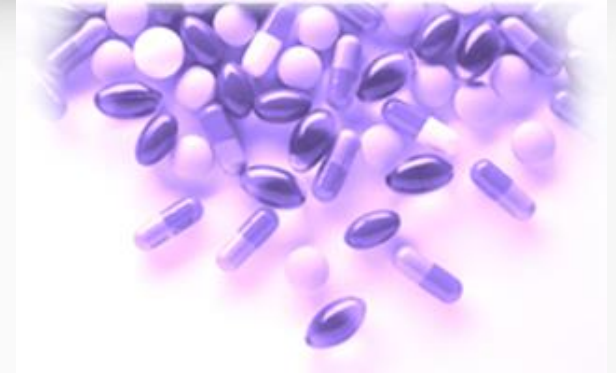
Özellikler

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

Sülfonamidler

Farmakokinetik

- Benzer farmakokinetik özellik
- Uygulama yolları
 - Ağız
 - Parenteral
 - Uterus içi
 - Yerel
- Dağılıma
 - Tüm doku/sıvı ve salgılara
 - Plasentayı kolay geçer
- Atılma
 - İdrar, safra, süt, ter, göz yaşı



Sülfonamidler

Etki şekli

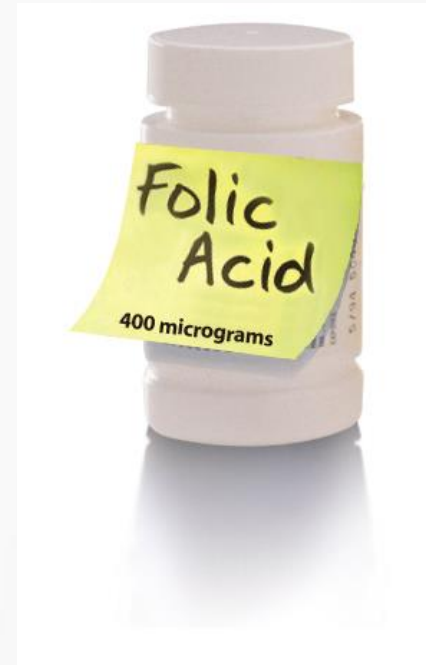
- Bakteriyostatik etki
- Dihidropteroat sentetaz* – Folik asit
- Bakteride **katalaz**ın etkisini önleyerek

Sülfonamid sinerjisteleri

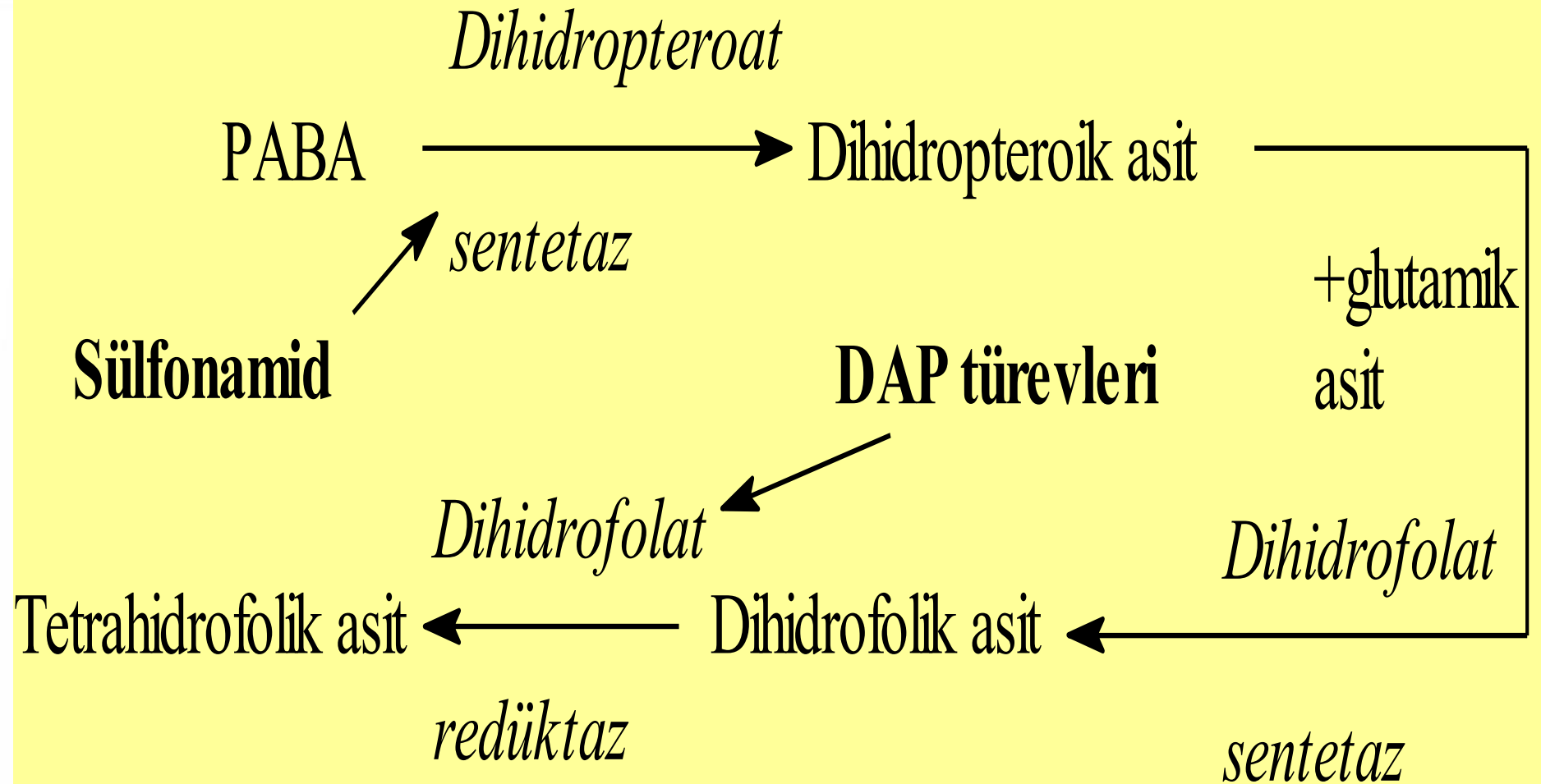
- DAP türevleri- trimetoprim, ormetoprim

Sülfonamid antagonistleri

- PABA, yerel anestezikler



Sülfonamidler



Sülfonamidler

Kullanılması

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



Sülfonamidler

Sınıflandırma

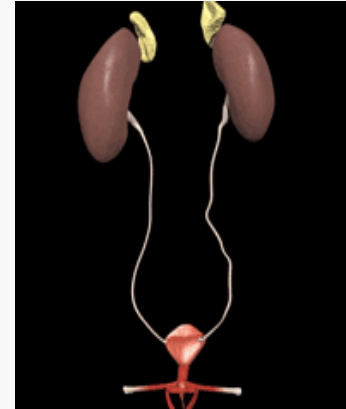
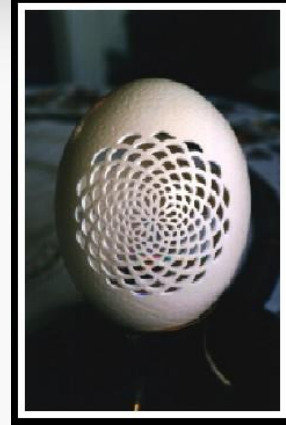
- Hızlı emilen ve atılanlar
 - *Sülfadiazin, sülfadimidin, sülfamerazin, sülfametaksazol*
- Hızlı emilen, yavaş atılanlar
 - Depo sülfonamidler
 - *Sülfadimetoksin, sülfadoksin, sülfametoksipridazin*
- Sindirim sisteminde etkili olanlar
 - *Sülfaguanidin, sülfasalazin, fitalilsülfatiazol*
- Özel-yerel etkili olanlar
 - *Sülfasetamid, gümüş sülfadiazin, sülfapridin*



Sülfonamidler

İstenmeyen etkiler

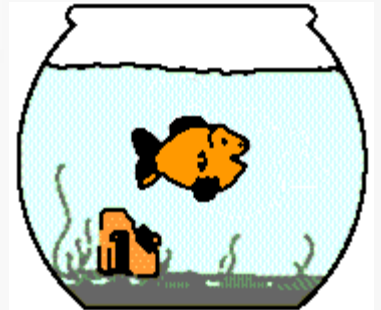
- Akut etkiler
- Kronik etkiler
- Kanama süresi
- Aşırı duyarlılık
- Yumurta kabuğu
- **Böbreklere yönelik etkiler**
- Karsinojenik etki



Sülfonamidler

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

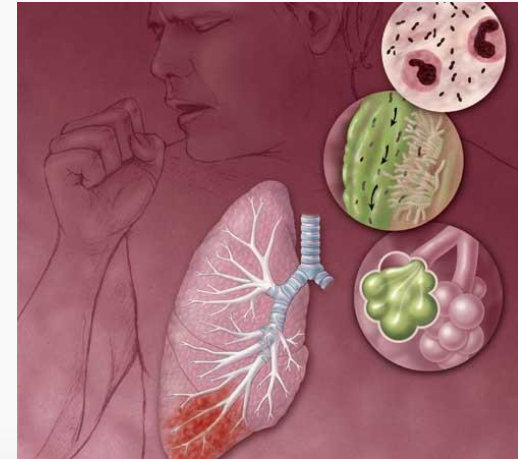
Farmakoloji ve Toksikoloji

Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

Diğer Antibiyotikler

Tiamulin

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



Diğer Antibiyotikler

Novobiosin

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



Flavomisin

- Kanatlılarda yem katkı maddesi

Diğer Antibiyotikler

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*



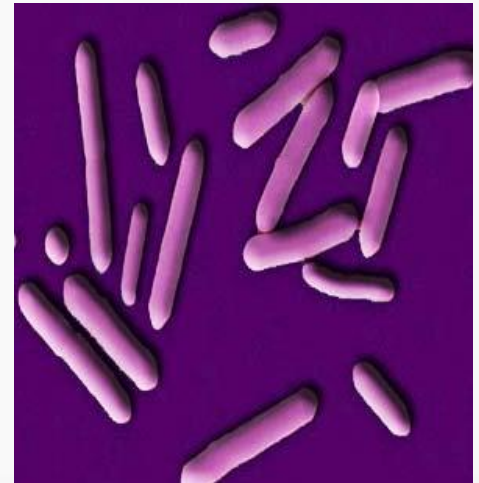
Diğer Antibiyotikler

Virginiamisin

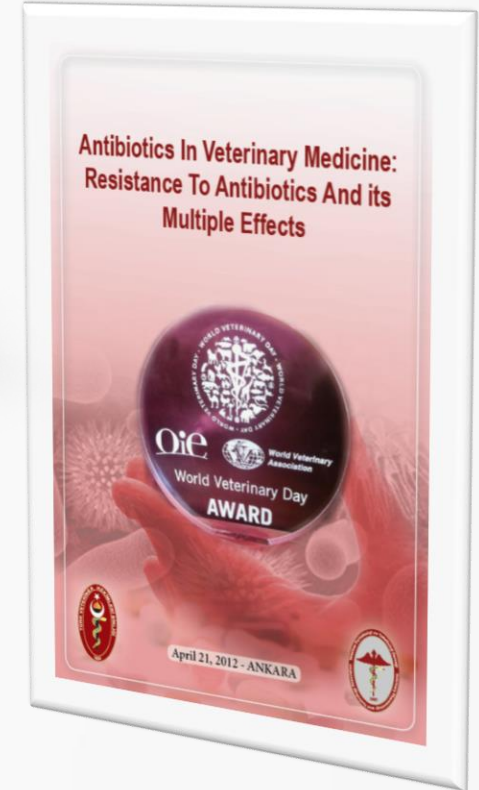
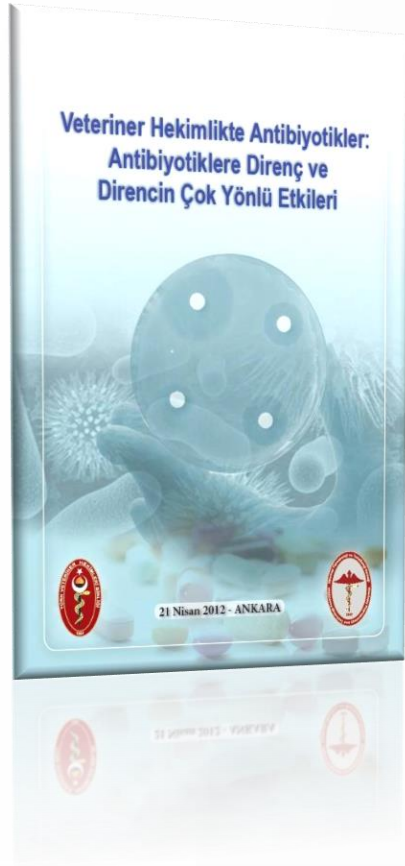
- Yem katkı maddesi
- Nekrotik enteritis (*Cl.perfringens*)

Vankomisin

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



Sağlıklı Hayvan - Sağlıklı Gıda - Sağlıklı Toplum



Prof.Dr. Ender YARSAN