



Ruminantlarda Tildipirosin Kullanımı

Devran Coşkun¹ , Enver Yazar^{2,*} 

¹Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye
²Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

*Corresponding author : enveyazar@hotmail.com
Orcid No: <https://orcid.org/0000-0002-6508-7245>

Received : 23/03/2020
Accepted : 27/05/2020

Özet: Ruminantlarda solunum sistemi enfeksiyonları ciddi ekonomik kayıp ve ölüm nedenleri arasındadır. Hastalığın etkenleri olarak sıklıkla *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ve *Histophilus somni* bulunur. Ruminantlarda en fazla antibiyotik, solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılır. Solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde farklı antibiyotik grupları kullanılabilir. Bu antibiyotikler arasında amfenikoller, florokinolonlar, sefalosporinler ve makrolidler bulunur. Veteriner hekimlikte makrolid grubu antibiyotik kullanımı özellikle solunum sistemi enfeksiyonları ve ayak enfeksiyonları tedavisinde tercih edilir. Makrolid grubu antibiyotiklerden tildipirosin sadece veteriner hekimlik için üretilmiştir ve sığır ile domuzlarda solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Bu derlemede tildipirosinin ruminantlarda etkinliği, klinikte kullanımı ve yan etkileri hakkında bilgiler verilmeye çalışılmıştır.

Keywords: Tildipirosin, makrolid, ruminant

Use of Tildipirosin in Ruminants

Abstract: Respiratory system infections in ruminants is among the causes of serious economic loss and death. The agents of the disease are often *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Histophilus somni*. In ruminants, antibiotics are mostly used for the treatment of respiratory system infections. Different antibiotic groups can be used in the treatment of respiratory system infections. These antibiotics include amphenicols, fluoroquinolones, cephalosporins and macrolides. In veterinary medicine, macrolide group antibiotics are especially preferred in the treatment of respiratory system infections and foot infections. Among the macrolide group antibiotics, tildipirosin is exclusively used in veterinary medicine and is approved for use in the treatment of respiratory infections in cattle and pigs. In this review, it has been tried to give information about the efficacy, clinical use and side effects of tildipirosin in ruminants.

Anahtar Kelimeler: Tildipirosin, makrolide, ruminant

© EJBCS. All rights reserved.

1. Giriş

Makrolid grubu antibiyotikler, 12 ile 16 üye arasında değişen lakton halkasını içeren atom sayısına göre sınıflandırılır. Veteriner hekimlikte ilk makrolid antibiyotik 1960'lerde kullanılmaya başlanmıştır. 2011 yılında ise 16 üyeli makrolid grubu antibiyotik olan tildipirosinin veteriner hekimlikte kullanımı onaylanmıştır. Tildipirosin gibi yarı sentetik makrolid grubu antibiyotiğin düşük klerense sahip olmaları uzun etkili olmasını sağlamıştır (Pyorala ve ark., 2014). Tildipirosinin sığırlarda C_{max} düzeyinin 0.7 mcg/mL, t_{max} düzeyinin 23 dakika, yarı ömrünün 9 gün olduğu (Menge ve ark., 2012) ve akciğerlerde 3-4 haftaya kadar bulunabildiği bildirilmiştir (Pyorala ve ark., 2014). Sonuç olarak tildipirosinin solunum sistemine hızlı geçtiği ve vücuttan yavaş elimine edildiği ifade edilmiştir (Menge ve ark., 2012).

Tildipirosin (20,23-dipiperidinyl-mycaminosyl-tylonolide) tilozinden türetilen yarı sentetik makrolid grubu antibiyotiktir. İlacın etki spektrumu içinde domuzlarda solunum sistemi enfeksiyonu patojenleri olan *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* ile *Haemophilus parasuis* ve sığırlarda solunum sistemi patojenleri olan *Mannheimia haemolytica*, *P. multocida* ve *Histophilus somni* bulunur. Avrupa Birliği İlaç Ajansı (EMA), Türkiye'de de satışa sunulan tildipirosinin sığır (4 mg/kg, SC) ve domuzların (4 mg/kg, IM) solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde tek doz olarak kullanımını onaylanmıştır. İlaç etkisini bakterilerde ribozomal 50s alt üniteye bağlanarak protein sentezini engelleyerek gösterir. Sığırlarda önerilen dozun 10 katı ve domuzlarda 5 katı uygulamada ciddi toksikasyonlara neden olmadığı ifade edilmiştir. Bu hayvanlarda uygulama sonrası huzursuzluk, enjeksiyon

bölgesinde şişme ve kreatin kinaz düzeyinde artışlar gözlenmiştir (Yazar, 2018; EMA, 2020a; EMA, 2020b). Yapılan araştırmalarda *Pseudomonas aeruginosa* ve *Rhodococcus equi* etkenlerinin yeni nesil makrolidlere de dirençli olabileceği ifade edilmiştir (Anastasi ve ark., 2015; Zhao ve ark., 2018).

Makrolid grubu antibiyotikler veteriner hekimlikte birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (Yazar, 2019). Ancak son yıllarda gıda değeri olan hayvanlarda antibiyotiklerin özellikle metafilaksi ve profilaksi amaçlı kullanımının azaltılması için artan baskılar bulunmaktadır (Windeyer ve ark., 2017). Bu derlemenin devamında tildipirosinin profilaksi, metafilaksi ve tedavi amaçlı olarak kullanımı hakkında çalışmalar sunulacaktır. Ancak veteriner hekimliği dikkate alındığında minimal düzeyde antibiyotik kullanılması gerektiği ve antibiyotiklerin tek tedavi seçeneği olarak düşünülmesinin yanlış olduğu bilinmelidir. Gerçekte aynı işletmede sürekli antibiyotik kullanılması gerekiyorsa, öncelikli olarak yönetim problemleri gözden geçirilmelidir.

2.Sığırlarda Kullanımı

Sığır solunum sistemi enfeksiyonu (BRD, bovine respiratory disease) buzağı, dana ve özellikle besi sığırlarında ciddi enfeksiyon ve ölüm sebebidir (Lubbers ve Turnidge, 2015; Mates ve ark., 2016). *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somni* ve *Mycoplasma* spp. sıklıkla hastalığın etkenleri olarak tanımlanmaktadır (Mates ve ark., 2016; Stanford ve ark., 2020). Ayrıca *Bovine herpesvirus*, *Bovine viral diarrhoea virus*, *Bovine respiratory syncytial virus* ve *Parainfluenza type 3 virus* bulunduğu durumlar kompleks sığır solunum sistemi enfeksiyonu (BRDC, Bovine respiratory disease complex) olarak ta tanımlanır. Aşı uygulamaları pratikte yapılsa da metafilaktik olarak antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Metafilaktik antibiyotik kullanımı, bir hastalık salgını beklenildiğinde hastalığın ortaya çıkmasını önlemek için bir grup hayvana ilaç verilmesi olarak tanımlanır. Pratikte profilaksi ile arasında büyük ayrımlar bulunmamaktadır (O'Connor ve ark., 2018). BRD enfeksiyonlarının önlenmesinde makrolid grubu antibiyotiklerin etkili olabileceği ve tildipirosinin tercih edilebilecek makrolid grubu antibiyotik olabileceği ifade edilmiştir (O'Connor ve ark., 2016; O'Connor ve ark., 2019). Tildipirosinin *M. haemolytica*, *P. multocida* ve *H. somni*'ye karşı etkinliği bildirilmiştir (Mates ve ark., 2016). Besi sığırlarında (*H. somni*, *M. haemolytica*) metafilaksi amaçlı tildipirosin uygulamasının hastalık oranını düşürebileceği ifade edilmiştir (Magalhaes ve ark., 2017). Nakil kaynaklı BRD önlenmesinde tildipirosin veya tildipirosin + fluniks kombinasyonu uygulaması arasında mortalite ve morbidite oranları üzerinde fark olmadığı ifade edilmiştir (Martin ve ark., 2019). Yapılan başka bir araştırmada performans, sağlık ve aktivite açısından tildipirosin veya tildipirosin + fluniks kombinasyonu uygulaması arasında fark olmadığı bildirilmiştir (Martin ve ark., 2020). Ancak BRD etkenlerinin, yeni nesil makrolidlere de direnç geliştirebileceği rapor edilmiştir (Michael ve ark., 2012; Olsen ve ark., 2015).

Risk grubu olan buzağılara metafilaktik olarak farklı günlerde tildipirosin (4 mg/kg, SC) uygulaması sonrasında BRD oluşumu üzerine olumlu etkiler gösterebileceği ve stratejik olarak uzun etkili antibiyotiklerin metafilaksi amaçlı kullanılabilmesi ifade edilmiştir (Teixeira ve ark., 2017). Buzağılarda naklin olumsuz etkilerinin önlenmesi için yapılan araştırmada metafilaktik olarak 4 mg/kg (SC) tildipirosin uygulamasının canlı ağırlığı kısmen artırabileceği ifade edilmiştir (Hill ve ark., 2018). Tildipirosin ile tulatromisinin buzağılarda BRD hastalığı tedavisinde etkinliğinin karşılaştırıldığı araştırmada iki antibiyotik arasında fark olmadığı, metafilaktik olarak ikisinin de kullanılabilmesi ifade edilmiştir (Theurer ve ark., 2018). Sürü sağlığı açısından buzağılarda ölüm oranını düşürmek için satılan ticari ürünlerden profilaksi amaçlı 1 mL (SC) selenyum + vitamin E, 1 mL (SC) tildipirosin ve 8 mL halofuginon (PO, 6 gün) uygulaması yapılabileceği bildirilmiştir (Eckert ve ark., 2015). Ayrıca buzağılarda gözlenen BRD enfeksiyonlarının tedavisinde tildipirosinin meloksikamla birlikte kullanılabilmesi belirtilmiştir (Pardon ve ark., 2015). Yukarıda ifade edilen tildipirosinin etkileri ile ilgili araştırmaların tersine buzağılarda metafilaktik olarak kullanımının belirgin etkilere neden olamayabileceğini ifade eden araştırma da bulunmaktadır (Berman ve ark., 2017). Buzağılarda yapılan deneysel *M. bovis* enfeksiyonunda tulatromisin ile tildipirosinin etkinliğinin karşılaştırıldığı araştırmada, tulatromisinin daha düşük düzeyde akciğer lezyonları ve mortaliteye neden olduğu belirlenmiştir. Ayrıca tulatromisinin depresyon süresini kısalttığı ve canlı ağırlık artışını daha fazla etkilediği bildirilmiştir. Sonuçta tildipirosinin, tulatromisine *M. bovis* enfeksiyonu açısından üstünlüğünün bulunmadığı ifade edilmiştir (Bartram ve ark., 2016).

Sığırlarda gözlenen digital dermatitis hastalığına spiroket türlerinin (*Treponema* spp.) neden olabileceği ifade edilmiştir (Akköse ve İzci, 2017). Yapılan *in vitro* teste *Treponema* spp. tildipirosine duyarlı olduğu belirlenmiştir (Angell ve ark., 2015).

3.Koyun ve Keçilerde Kullanımı

Koyunlarda solunum sistemi enfeksiyonunun temel etkenleri olarak *M. haemolytica*, *Bibersteinia trehalosi*, *P. multocida* ve *Mycoplasma ovipneumoniae* türleri bulunur (Wood ve ark., 2017; Politis ve ark., 2019). Bu hastalığın major etkenleri olan *Pasteurella* spp. ve *Mycoplasma* spp. karşı makrolid grubu antibiyotiklerin etkinliği bilinmesine rağmen (Politis ve ark., 2019), tildipirosinin koyunlarda ve keçilerde kullanımı onaylanmamıştır. Koyunlarda gözlenen contagious ovine digital dermatitis (CODD) etiyolojisinde spiroket türünden *Treponema* spp, *Dichelobacter nodosus* ve *Fusobacterium necrophorum* bulunabileceği bildirilmiştir. Keçilerde de ayak enfeksiyonlarında *Treponema* spp. rol alabileceği belirlenmiştir (Akköse ve İzci, 2017). *Treponema* spp. karşı tildipirosinin *in vitro* şartlarda etkili olabileceği belirlenmiştir (Angell ve ark., 2015). Koyun ve keçilerde kullanımı onaylanmamakla birlikte, etiket dışı olarak sığırlarla aynı dozda koyunlarda kullanımı ile bilgiler bulunmaktadır (Raghavan ve ark., 2016). Koyunlarda yapılan çalışmada kreatin kinaz-MB

kütle ve troponin I düzeylerinde artışlar gözlenebileceği ve doza bağlı olarak kardiyoyoksitoseye neden olabileceği ifade edilmiştir (Dik ve ark., 2017; Korkmaz, 2019).

4. Sonuç ve Öneriler

Sığır yetiştiriciliğinde BRD ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır ve sığırlarda en fazla antibiyotik kullanım gerektiren hastalıktır. Tildipirosinin hastalığa neden olan mikroorganizmalar üzerine etkinliği bilinmektedir. Ancak literatürde metafiksisi amaçlı kullanımı ile ilgili fikir birlikteliği bulunmadığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle literatürde kullanımı ile ilgili bilgiler bulunmakla birlikte veteriner hekimlikte tedaviye sunulan son makrolid antibiyotik olduğu düşünüldüğünde kullanımına dikkat edilmelidir. Akılcı antibiyotik (hedef türde, doğru hastalıkta, doğru dozda, doğru süre) kullanımı düşünüldüğünde, sadece tedavide değerlendirilmesi daha doğru olacaktır.

Klinik olarak koyunlarda bir tedavi seçeneği olarak tildipirosinin literatürde bilgileri bulunsa da farmakolojik açıdan ilk seçenek olarak asla düşünülmemelidir. Bu hayvanlarda öncelikli olarak daha alt ürünlerle tedavilere başlamalıdır. Birçok enfeksiyonda küçük ruminantlarda kullanımı onaylanmış tilozin ve/veya oksitetrasiklin gibi antibiyotiklerin oldukça etkili olabileceği unutulmamalıdır. Veteriner pratikte bu ilacın kullanımı hayvanat bahçesi gibi yerlerde bulunan çok özel türlerde özel durumların tedavisinde etiket dışına çıkılması düşünülerek uygulanmalıdır.

Kaynaklar

- Akköse M, İzci C 2017. Koyun ve keçilerde digital dermatitis. Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg, 12(1):99-110.
- Anastasi E, Giguere S, Berghaus LJ, Hondalus MK, Willingham-Lane JM, MacArthur I, Cohen ND, Roberts MC, Vazquez-Boland JA 2015. Novel transferable erm(46) determinant responsible for emerging macrolide resistance in *Rhodococcus equi*. J Antimicrob Chemother, 70(12):3184-3190.
- Angell JW, Clegg SR, Sullivan LE, Duncan JS, Grove-White DH, Carter SD, Evans NJ 2015. In vitro susceptibility of contagious ovine digital dermatitis associated *Treponema* spp. isolates to antimicrobial agents in the UK. Vet Dermatol, 26(6):484-487.
- Bartram DJ, Moyaert H, Vanimisetti BH, Ramage CP, Reddick D, Stegemann MR 2016. Comparative efficacy of tulathromycin and tildipirosin for the treatment of experimental *Mycoplasma bovis* infection in calves. Vet Med Sci, 2(3):170-178.
- Berman J, Francoz D, Dubuc J, Buczinski S 2017. A randomised clinical trial of a metaphylactic treatment with tildipirosin for bovine respiratory disease in veal calves. BMC Vet Res, 13(1):176.
- Dik B, Bahcivan E, Faki HE, Uney K 2017. Tildipirosin may cause cardiotoxicity in sheep. Biomed Res, 28(19):8234-8239.
- Eckert E, Brown HE, Leslie KE, DeVries TJ, Steele MA 2015. Weaning age affects growth, feed intake, gastrointestinal development, and behavior in Holstein calves fed an elevated plane of nutrition during the preweaning stage. J Dairy Sci, 98:6315-6326.
- EMA (European Medical Agency) 2020a. https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/tildipirosin-bovine-caprine-porcine-species-european-public-maximum-residue-limit-assessment-report_en.pdf, (erişim tarihi:10.03.20).
- EMA (European Medical Agency) 2020b. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zuprevo-epar-summary-public_en.pdf, (erişim tarihi:10.03.20).
- Hill TM, Quigley JD, Suarez-Mena FX, Dennis TS, Schlotterbeck RL 2018. Case Study: Control of respiratory disease in male Holstein calves with tildipirosin and effect on health and growth from 0 to 4 months of age. Profes Anim Sci, 34:118-123.
- Korkmaz Y 2019. Cardiac safety of macrolide antibiotics, 6th International Conference on Sustainable Agriculture and Environment October 3-5, 2019, City of Konya - Turkey.
- Lubbers BV, Turnidge J 2015. Antimicrobial susceptibility testing for bovine respiratory disease: getting more from diagnostic results. Vet J, 203(2):149-154.
- Magalhaes LQ, Baptista AL, Fonseca PA, Menezes GL, Nogueira GM, Headley SA, Fritzen JT, Alfieri AA, Saut JPE 2017. Use of metaphylactic protocols based on the risk to develop bovine respiratory diseases in feedlot cattle. Ciencia Rural, 47(8):1-6.
- Martin M, Kleinhenz M, Kleinhenz K, Reppert E, Blasi D, Parks T, Baysinger A, Hutcheson J, Coetzee J 2020. Comparison of the effect of tildipirosin administered alone or in combination with transdermal flunixin on the performance, health, activity, and well-being of transported feedlot calves on arrival at the feedlot. Transl Anim Sci, 4:452-459.
- Martin MS, Kleinhenz M, Kleinhenz K, Reppert E, Blasi D, Parks T, Baysinger A, Hutcheson J, Coetzee J 2019. A field study to investigate the effect of Zuprevo administered alone or in combination with banamine transdermal on the health and well-being of transported feedlot calves on arrival at the feedlot. J Anim Sci, 97(Supplement 2):1-6.
- Mates CI, Spinu M, Sandru CD, Pall E, Niculae C, Niculae M 2016. Antimicrobial protocols in bovine respiratory disease complex – a review. Lucrari Stiintifice Medicina Veterinara, 49(3):100-106.
- Menge M, Rose M, Bohland C, Zschiesche E, Kilp S, Metz W, Allan M, Ropke R, Nurnberger M 2012. Pharmacokinetics of tildipirosin in bovine plasma, lung tissue, and bronchial fluid (from live, nonanesthetized cattle). J Vet Pharmacol Ther, 35(6):550-559.
- Michael GB, Eidam C, Kadlec K, Meyer K, Sweeney MT, Murray RW, Watts JL, Schwarz S 2012. Increased MICs of gamithromycin and tildipirosin in the presence of the genes erm(42) and msr(E)-mph(E) for bovine *Pasteurella multocida* and *Mannheimia haemolytica*. J Antimicrob Chemother, 67(6):1555-1557.
- O'Connor AM, Hu D, Totton SC, Scott N, Winder CB, Wang B, Wang C, Glanville J, Wood H, White B, Larson R, Waldner C, Sargeant JM 2019. A systematic review and network meta-analysis of injectable antibiotic options for the control of bovine respiratory disease in the first 45 days post arrival at the feedlot. Anim Health Res Rev, 20(2):163-181.
- O'Connor AM, Wang C, Sargeant JM, White B, Larson R, Wang B, Waldner C, Wood H, Glanville JM 2018. What is the efficacy of metaphylaxis using antibiotics for the prevention of bovine respiratory disease in beef cattle? Veterinary Diagnostic and Production Animal Medicine Reports, 10.
- O'Connor AM, Yuan C, Cullen JN, Coetzee JF, da Silva N, Wang C 2016. A mixed treatment meta-analysis of antibiotic

- treatment options for bovine respiratory disease - An update. *Prev Vet Med*, 132:130-139.
- Olsen AS, Warrass R, Douthwaite S 2015. Macrolide resistance conferred by rRNA mutations in field isolates of *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. *J Antimicrob Chemother*, 70(2):420-423.
- Pardon B, Alliet J, Boone R, Roelandt S, Valgaeren B, Deprez P 2015. Prediction of respiratory disease and diarrhea in veal calves based on immunoglobulin levels and the serostatus for respiratory pathogens measured at arrival. *Prev Vet Med*, 120:169-176.
- Politis AP, Vasileiou NGC, Ioannidi KS, Mavrogianni VS 2019. Treatment of bacterial respiratory infections in lambs. *Small Rumin Res*, 176:70-75.
- Pyorala S, Baptiste KE, Catry B, van Duijkeren E, Greko C, Moreno MA, Pomba MC, Rantala M, Ruzauskas M, Sanders P, Threlfall EJ, Torren-Edo J, Torneke K 2014. Macrolides and lincosamides in cattle and pigs: Use and development of antimicrobial resistance. *Vet J*, 200(2):230-923.
- Raghavan B, Erickson K, Kugadas A, Batra SA, Call DR, Davis MA, Foreyt WJ, Srikumaran S 2016. Role of carriers in the transmission of pneumonia in bighorn sheep (*Ovis canadensis*). *Biol Open*, 5(6):745-755.
- Stanford K, Zaheer R, Klima C, McAllister T, Peters D, Niu YD, Ralston B 2020. Antimicrobial resistance in members of the bacterial bovine respiratory disease complex isolated from lung tissue of cattle mortalities managed with or without the use of antimicrobials. *Microorganisms*, 8(2):E288.
- Teixeira AGV, McArt JAA, Bicalho RC 2017. Efficacy of tildipirosin metaphylaxis for the prevention of respiratory disease, otitis and mortality in pre-weaned Holstein calves. *Vet J*, 219:44-48.
- Theurer ME, Fox JT, Bryant LK, Nickell LS, Hutcheson JP 2018. Treatment efficacy of tildipirosin or tulathromycin for first treatment of naturally occurring bovine respiratory disease in a commercial feedlot. *The Bovine Practitioner*, 52(2):154-159.
- Windeyer MC, Timsit E, Barkema H 2017. Bovine respiratory disease in pre-weaned dairy calves: Are current preventative strategies good enough? *Vet J*, 224:16-17.
- Wood ME, Fox KA, Jennings-Gaines J, Killion HJ, Amundson S, Miller MW, Edwards WH 2017. How respiratory pathogens contribute to lamb mortality in a poorly performing bighorn sheep (*ovis canadensis*) herd. *J Wildl Dis*, 53(1):126-130.
- Yazar E 2018. Veteriner İlaç ve Aşı A'dan Z'ye, Nobel tıp yayınevi, İstanbul, Türkiye.
- Yazar E, 2019. Kemoterapötikler, in: Veteriner İlaç Rehberi ve Tedavi El Kitabı, Ed: Yazar E, Nobel tıp kitabevi, İstanbul, Türkiye.
- Zhao Y, Guo L, Li J, Fang B, Huang X, 2018. Molecular epidemiology, antimicrobial susceptibility, and pulsed-field gel electrophoresis genotyping of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from mink. *Can J Vet Res*, 82(4):256-263.