

## Derleme

### VETERİNER HEKİMLİKTE YENİ ANTİBİYOTERAPİ YAKLAŞIMLARI

Murat YILDIRIM\*

Geliş Tarihi : 07.07.2008

Kabul Tarihi : 25.08.2008

#### The New Approach of Antibiotherapy in Veterinary Medicine

**Özet:** Antibiyotiklerle tedavide bakteriyel direnç gelişimi nedeniyle sağaltımı gün geçtikçe zorlaşan enfeksiyonlar yaygınlaşmaktadır. Bakteriyel dirence neden olan olumsuzluk faktörleri arasında yanlış dozaj rejimlerinin (doz, uygulama aralıkları, uygulama yolu gibi) önemli katkısı vardır. Tam bir tedavinin garanti edilmesinin yanında dirençli patojenlerin yayılımı ve seleksiyonunu önleyen akılcı antibiyotik tedavisi, dozaj rejimlerini dikkate almayı gerektirir. Uygulanan doz rejimi ile antibakteriyel etkinin zamana bağlı ilişkisini açıklamaya yönelik olarak antibiyotiklerin farmakokinetik (FK) ve farmakodinamik (FD) özelliklerini birleştiren bir yaklaşım (FK/FD) antibiyoterapi açısından son yılların ilgi çekici konularından biri olmuştur. Bu makalenin amacı antibiyoterapide FK/FD ilişkisinin temellerini ve özellikle veteriner hekimlik pratiği açısından konunun önemini vurgulamaktır.

**Anahtar Kelimeler:** antibiyotik, farmakokinetik, farmakodinamik

**Abstract:** Because of the development resistance to antibiotics; infections, which is treat hardly, become widespread. Unavailable dosage managements (dose, dose interval, route ect.) cause to development of bacterial resistance. Dosage regimen must be considered for rationale antibiotic therapy, which is prevent selection and spread of resistant pathogens so therapy can be guarantee. Nowadays; an approach called PK/PD which combines pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antibiotics and so that explain relationship of antibacterial effect with time by dosage, is the most interesting subject for antibiotherapy. Aim of this article to underline basis of PK/PD relation in antibiotherapy and this subject's importance for veterinary medicine.

**Key Words:** antibiotic, pharmacokinetics, pharmacodynamics

## Giriş

Antibakteriyel ilaçların farmakokinetik özellikleri ile farmakodinamik özelliklerini birlikte yorumlamayı hedefleyen bu makalede öncelikle antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri hakkında kısa bilgiler verilecektir.

### ANTİBAKTERİYEL FARMAKOKİNETİK (FK)

Antibiyotiklerin emilim, dağılım, biyotransformasyon ve atılım özellikleri ile ilgilenen farmakokinetik kavramı çok kısa olarak uygulanan antibiyotiğin doku ve serum düzeylerinin zamana göre değişimi hakkında bilgi verir.

Antibiyotikler uygulandıktan sonra etki bölgesi olan enfeksiyon odağına ulaşmaları için önce sistemik dolaşıma geçmeleri ve sonra etki edeceği enfeksiyon bölgesinde/kanda/serumda bakterilerin MİK'nunun üzerinde konsantrasyonlarda bulunmaları gerekmektedir. Vena içi uygulama dışında bir yolla verilen ilacın sistemik dolaşıma geçen kısmı o ilacın biyoyararlanımı olarak ifade edilir. Antibiyotikler İV bolus olarak verildi ise uygulama bitiminde tam emildiği kabul edilir. Kasiçi ve deri altı uygulandıklarında ise sistemik dolaşıma yani kana geçmeleri zaman almaktadır. Verilen antibiyotiğin serumda ulaştığı en yüksek ilaç konsantrasyonuna,  $C_{max}$ , doruk (tepe) konsantrasyonu, bu konsantrasyona ulaşmak için gerekli süreye de  $t_{max}$  adı verilir. Antibiyotiklerde biyoyaralanım uygulama yoluna, formülasyona, etken maddenin özelliğine, ilaç etkileşimlerine vb birçok faktöre bağlı olarak değişebileceğini dikkate almak gerekir. Klasik örnek, kalsiyum gibi iki ve üç değerli katyonları içeren gıda ve ilaçlar oral yoldan verildiklerinde tetrasiklin ve florokinolonların biyoyararlanımını azaltırlar (9).

*Herhangi bir dokuda oluşan enfeksiyonun tedavisi o dokuya ulaşan antibiyotik konsantrasyonuna ve bu konsantrasyonun ne kadar sürdürülebildiğine bağlıdır.* Sistemik dolaşıma geçen antibiyotiklerin sadece plazma proteinlerine bağlı olmayan serbest kısımları kanı terk edebilir ve enfeksiyonun olduğu dokulara dağılıbilir. Yüksek yağda çözünürlük ve düşük plazma proteinlerine bağlanma dokulara dağılımı artırır. Dokulara penetrasyonun fazla olması o ilacın plazma konsantrasyonunun düşük olması sonucunu getirir. Farmakokinetikte ilaçların dağılımını tanımlayan parametre dağılım hacmidir ( $V_d$ , birimi L/kg'dır). Bu parametre ilaçların yükleme dozlarının hesaplanmasında kullanılır ve ne kadar büyükse ilaç o denli dokulara iyi dağılım gösterir (makrolitler). Dağılım hacmi yüksek ilaçların yükleme dozları da yüksektir. Aminoglikozit antibiyotikler vücut pH'larında kolaylıkla iyonize oldukları için porlar aracılığı ile kan ortamından çıkarak intersitisyel kompartmanda dağılım gösterir, fakat hücrelere penetre olamazlar, bu özellikte olan bir molekülün dağılım hacmi düşüktür (ekstraselüler sıvı). İyon tuzağı<sup>1</sup> da dağılımda rol alabilir; bazik yapıda florokinolonlar iyon tuzağı nedeniyle hücre içi ortamda birikebilirken, asit yapıda penisilinler hücre içinde birikim gösteremezler (9).

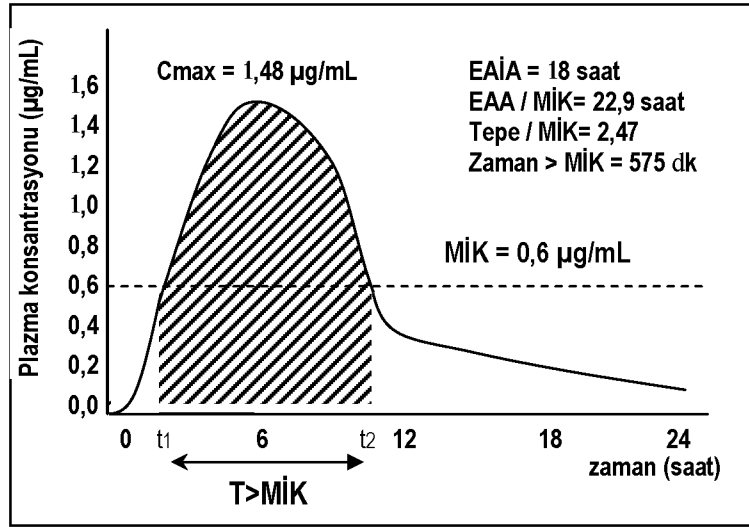
Antibiyotiklerin vücutta etkisiz metabolitlere dönüştürülmesi biyotransformasyon, etkin kısmının atılması ise eliminasyondur. Başlıca eliminasyon

<sup>1</sup> İyon tuzağı: ilaçların asidik iyonizasyon oranları (pKa) vücut pH'larına yakınsa asidik ilaçlar bazik, bazik ilaçlar asidik ortamda birikme eğilimi gösterirler.

\* İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı 34320 Avcılar e-mail: [muratyl@istanbul.edu.tr](mailto:muratyl@istanbul.edu.tr)

organları böbrekler ve karaciğerdir. Bu organların yetmezliklerinde dozların ayarlanması gerekebilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozu sabit tutup uygulama aralıklarını uzatmak aminoglikozitlerde yeğlenir, zira bu ilaçlar konsantrasyona bağımlı aktivite gösterirler. Zamana bağımlı aktivite gösteren  $\beta$ -laktamlarda ise dozu azaltmak ancak uygulama aralıklarına dokunmamak gereklidir.



Şekil 1: 0.6  $\mu\text{g/mL}$ 'lik MİK için FK/FD parametrelerin hesaplanması. Eğri altındaki inhibitör alan (EAI A) t1 ve t2 arasındaki taraflı kısımdır. Doz 5 mg/kg'dır (11).

Figure 1: Calculation of the PK/PD parameters for MIC 0.6  $\mu\text{g/mL}$ . Area Under the Inhibitor Curve (AUC) considers the AUC between t1 and t2 (hatched area). Dose was 5 mg/kg (11).

### ANTİBAKTERİYEL FARMAKODİNAMİ (FD)

Antibiyotikler konakçının bazı fizyolojik fonksiyonları üzerine değil, konakçıda yerleşmiş bulunan enfeksiyon etkeni bakterilere karşı etkinlik gösterirler. Antibiyotiklerin etkinliği sağlıklı bir denekte ortaya konamaz, ancak deneysel enfeksiyon oluşturularak veya var olan bir enfeksiyon semptomlarının ortadan kalkması ile belirlenebilir. İlginç bir şekilde *antibiyoterapide gerçek klinik başarının enfeksiyon etkeninin tamamıyla vücuttan arınmasına bağlı olmadığı bilinmektedir*. Beşeri

hekimlikte akut otitis media'lı çocuklarda % 87 oranında klinik bir iyileşmenin, bakteriyolojik kür % 100 olduğunda, % 71 oranında iyileşmenin ise ancak kürün % 27 olması durumunda oluşabileceği umulmaktadır (11). Veteriner hekimlik açısından domuzlarda deneysel kolibasiloz enfeksiyonunda 0.5-65 mg/kg arasında 4 farklı dozda seftiofur denenmiş ve mortalite açısından dozlar arasında belirgin bir farklılık bulunamamıştır (12). Doz-etki ilişkisi açısından bakteri saçılımının önemli bir parametre olduğu belirtilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde dozlar arasında etkinliği karşılaştırabilmek için denek sayısının çok artırılması gerektiği belirtilmiştir (Polyanna fenomeni). Bakteriyolojik kür açısından en iyi dozaj rejimini bulmaya yönelik duyarlı klinik etkinlik parametrelerin eksikliği, yetersizliği nedeniyle (Polyanna fenomeni) sağlıklı hayvanlardan elde edilen farmakokinetik bilgilerden ve antibiyotiklerin bakteri üzerine in vitro etkilerinden hareketle veya deneysel enfeksiyon modelleriyle FK/FD yaklaşımını kullanarak antibiyoterapinin klinik başarısı hakkında çıkarımda bulunmak zorunlu bir seçenek olarak görünmektedir (11).

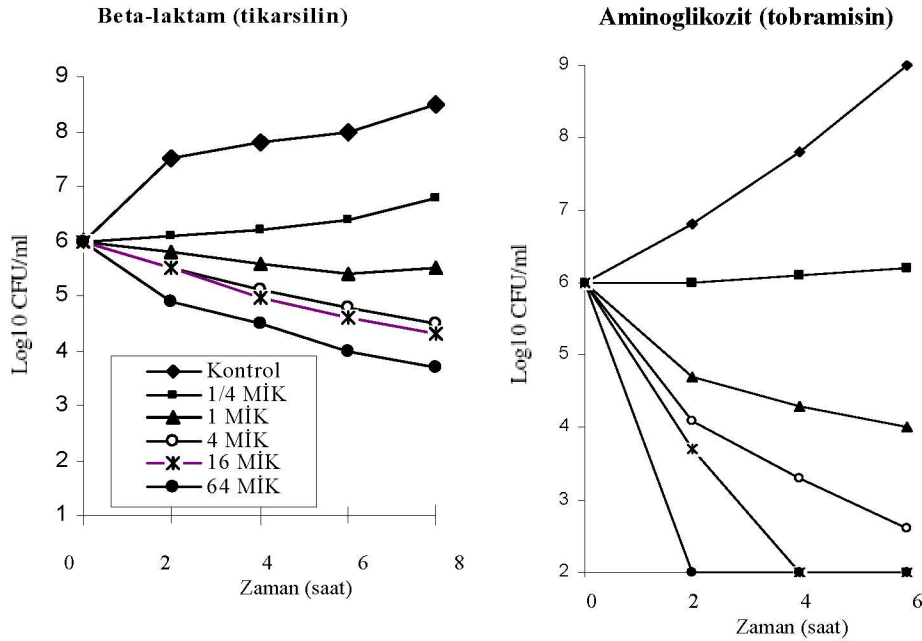
Antibiyotiklerin farmakodinamik özellikleri mikrobiyolojik metodolojiden yararlanılarak ortaya konulur. Kısaca antibakteriyel ajan ile bakteri etkileşimini belli zaman diliminde inceleyerek ilaç konsantrasyonlarındaki değişimlerin bakteri üremesine ve ölümüne olan etkisi antibakteriyel FD'nin ilgi alanına girer. FD'de amaç antibiyotik konsantrasyonundaki artış ile bakterilerin ölüm hızı ve boyutu arasındaki ilişkinin ortaya konmasıdır. MİK, bakterilerin üremesinin inhibe edildiği en düşük antibiyotik konsantrasyonu olarak ifade edilir ve MİK'nun altındaki konsantrasyonlarda antibiyotiklere maruz kaldıklarında bakterilerin direnç geliştirebildikleri bilinmektedir.

Antibiyotiklerin farmakodinamik aktiviteleri 2 başlık altında vurgulanmaktadır (4).

Antibiyotiklerden bir kısmı bakteri üzerine etkilerini konsantrasyona bağlı olarak diğer bir kısmı ise zamana bağlı olarak göstermektedir. Konsantrasyona bağlı etkinlik gösteren antibiyotiklerde bakterisidal aktivite doza, dolayısıyla etki yerindeki AB konsantrasyonuna bağlıdır. Bu grupta aminoglikozidler, florokinolonlar yer almaktadır. Bazı antibiyotiklerde ise, ilaç konsantrasyonları MİK değerinin birkaç kat artırılması durumunda dahi, bakterisidal aktivitenin artmadığı görülmüştür. Bu antibiyotiklerde bakteri ölümü konsantrasyona değil zamana bağlıdır. Zamana bağlı öldürme özelliği olan bu antibiyotikler arasında  $\beta$ -laktamlar ve bazı makrolidler yer almaktadır.

Antibiyotik konsantrasyonları MİK altına düştükten sonra yani sub-inhibitör konsantrasyonlarda da antibiyotiklerin bakteri üremesi üzerine çeşitli etkileri vardır. Bunlar PAE (post antibiyotik etki) ve PALE (post antibiyotik lökosit etki artışı) 'dir. Bu iki kavram doğrudan konakçının immun sistemi ile ilişkilidir. İmmüdepres hayvanlarda bu parametreler ve bunların olası klinik yararından söz etmek anlamlı değildir. İn vitro olarak antibiyotik konsantrasyonunun MİK altına düştükten hemen

sonra bakteriyel üremenin başlamadığı ve belli bir süre baskılandığı gözlenmiştir. Diğer bir anlatımla, antibiyotik düzeyi MİK'nun altına düştükten sonra bakterilerin çoğalmaya başlamasına dek geçen zamana PAE adı verilmektedir. PAE, ilaç gruplarına, bakteri özelliklerine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Tüm antibakteriyel ilaçlar duyarlı stafilokok ve streptokoklara karşı kısa süreli (1-2 saat) PAE'ye sahipken, Gram negatif bakterilerde protein sentez ve nükleik asit inhibitörleri daha uzun süreli bir PAE'ye sahiptirler. Aminoglikozidler, florokinolonlar, makrolidler, kloramfenikol ve rifampisin uzun PAE'ne sahip antibiyotikler olarak kabul edilirler. Beta-laktamlar Gram negatiflere karşı belirgin PAE göstermezler. Antibiyotiklerin zamana veya konsantrasyona bağımlı olarak öldürme kinetikleri ve PAE süreleri, doz rejimlerinin belirlenmesinde faydalı olabilir (7, 10).



**Şekil 2:** MİK'nun 1-64 katı konsantrasyonlarda aminoglikozit tobramisin ve  $\beta$ -laktam tikarsilin'e maruz bırakılmış *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 suşunun zaman ölüm eğrileri (2).

**Figure 2:** Time-kill curves of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 with exposure to tobramycin, and ticarcillin at concentrations from one-fourth to 64 times the MIC (2).

PAE süresince bakterilerin, lökosit fagositik aktivitesine daha duyarlı oldukları gözlenmiş ve buna postantibiyotik lökosit zenginleşmesi adı verilmiştir (PALE). PAE süresi uzun olan antibiyotiklerle temastan sonra bakteriler lökositlere maruz kaldığında, bu antibiyotiklerin daha uzun süre etkinlik gösterme eğiliminde oldukları bilinmektedir.

Bütün bu bilgiler ışığında antibiyotikler konsantrasyona veya zamana bağlı sidal etkinlik gösterenler ve uzun veya kısa PAE'ye sahip olanlar şeklinde gruplandırılabilir (Tablo 1).

**Tablo 1:** Farklı antibiyotiklerin etkinliğini belirleyen FK/FD parametreler (7)

Antimikrobiyal	FK/FD parametre	Optimum doz rejimi
Beta- laktamlar	MİK üzerindeki zaman	Serum düzeyi sürekli MİK üzerinde olmalı
Aminoglikozitler	Tepe konsantrasyon	Tepe serum düzeyi > MİK'in 8-10 katı olmalı
Vankomisin	EAA	Yüksek serum düzeyi, doz aralıkları boyunca MİK'den büyük yoğunluklara gerek olmayabilir
Florokinolonlar	EAA; Tepe konsantrasyon	Tepe serum düzeyi >MİK'in 10-12 katı veya $EAA_{2,4}/MİK >125$ olmalı
Makrolitler	MİK veya MBK üzerindeki zaman	Yüksek serum düzeyi, doz aralıkları boyunca MİK'den büyük yoğunluklara gerekebilir
Linkosamidler	MİK üzerindeki zaman	Yüksek serum düzeyi, doz aralıkları boyunca MİK'den büyük yoğunluklara gerekebilir

Üstte sözü edilen FD ve FK parametreler tek başlarına sınırlı bir anlam ifade ederken bu parametreler harmanlandığında yeni bir yaklaşım, FK/FD, ortaya çıkmaktadır. Antibiyotiklerin FK ve FD özelliklerinin kombine edilmesi ile tedavide başarı oranı hakkında çıkarımlar yapmak en azından deneysel olarak mümkündür.

FK/FD yaklaşımını  $\beta$ -laktam antibiyotikleri örnekleyerek açıklamaya çalışalım.  $\beta$ -laktam antibiyotiklerin istenen bakteri ölümünü yapabilmeleri için zamannın önemli olduğu diğer bir anlatımla  $\beta$ -laktamların dozlarında yapılan artış ile bakteri ölüm hızı arasında bir ilişki olmadığı, doz ne kadar artırılırsa artırılınsın bakteri ölümünün doza değil zamana bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu FD parametre  $\beta$ -laktamların FK parametreleri ile birleştirildiğinde antibiyotik konsantrasyonlarının MİK'nun üzerinde kaldığı süre önem kazanır. Kısaca  $\beta$ -laktamlar için  $t > MİK$  değeri (terapötik zaman) çok önemlidir. Şekil 2,  $\beta$ -laktam antibiyotiklerde konsantrasyonu artırmanın bakteri

ölüm hızına etki etmediği ve bakteri ölümü için zaman gerektiği, aminoglikozitlerde ise konsantrasyon ve ölüm hızı arasında doğru orantı olduğu görülebilir (2).

Aminoglikozitler gibi konsantrasyona bağlı bakteri ölümüne neden olan antibiyotiklerde ise en önemli FK/FD parametre  $C_{max}$  / MİK oranıdır. Bu oran ilaçların tepe konsantrasyonları ( $C_{max}$ ) ile EAA'ları arasında doğru orantı olduğundan EAA/MİK oranı şeklinde de ifade edilebilir. Ayrıca ilacın yarı ömrü uzadığında  $C_{max}$ /MİK oranı yerine EAA/MİK oranı önem kazanır. Diğer bir deyişle MİK üzerindeki konsantrasyonun ne kadar sürdürüldüğü aminoglikozitler için önemlidir. Aminoglikozitlerde tepe konsantrasyonu ne kadar yüksekse o oranda etkin antibiyotiklerdir (3).

Antibakteriyel farmakodinamideyer alan PAE'nin uzun yada kısa oluşu da oldukça önemlidir. PAE süresi bilinmeyen antibiyotikler için  $C_{max}$ /MİK veya  $t > MİK$  oranları, FK parametreler ve MİK değerinden doğrudan hesaplanır.

Deneyel hayvan enfeksiyon çalışmalarında EAA<sub>24</sub>/MİK oranlarının 30'dan az olması mortalitenin % 50'den fazla olmasına neden olmuş, oysa bu değer 100 veya 100'den büyük olduğunda hiç ölüm oluşmamıştır. Belirtilen "100" değeri 24 saatten fazla sürede MİK'in 4 katı kadar serum konsantrasyonuna sahip olmaya eş gelmektedir (yani,  $4 \times 24 = 96$ ) (4). Veteriner florokinolon danofloksasin, buzağı, koyun, keçi gibi ruminant türlerinde deneyel bir enfeksiyon modelinde denenmiş ve bakteristatik, bakterisidal ve tam bakteri eliminasyon için EAA<sub>24</sub>/MİK oranlarının artması gerektiği gösterilmiştir. Total bakteri eliminasyonu için; bakterisidal etki için gereken EAA<sub>24</sub>/MİK oranlarının 1,5-2 kat fazlası gerekmektedir (1, 6). Zamana bağlı öldüren ve ancak uzun PAE'si olan ilaçlar için ise (tetrasiklinler) EAA/MİK değeri etkinliği kestirmek için kullanılabilir (5).

MİK'nun tanımı gereği bu düzeyin altındaki antibiyotik konsantrasyonlarında bakterilerin üremesinin baskılanmaması gerektiği anlaşılmalıdır. Ancak, hayvanlarda yapılan çalışmalar, yeterli antimikrobik aktivite için ilaç kullanım süresince (tüm doz aralıkları) antibiyotik düzeylerinin MİK değeri üzerinde kalmasının gerekli olmadığını göstermiştir. Birçok  $\beta$ -laktam antibiyotik için kullanım süresinin (doz aralıklarının) % 20-40'ında MİK üzerinde yoğunluğu sürdürmek hayvanlarda sadece *in vivo* bakteriyostatik etki sağlayabilmektedir. Bakteri sayısında en yüksek azalma oluşturabilmek için, ilaç düzeylerini, kullanım süresinin % 60-70'inde MİK üzerinde sürdürmek gerekmektedir (5). Bunu daha kesin olarak ifade etmek gerekirse 12 saatte bir uygulanan bir  $\beta$ -laktam antibiyotiğin etki yerindeki MİK üzerindeki konsantrasyonunu 12 saat değil, 7.2-8.4 saat sürdürmek bakteri sayısında maksimum azalma için yeterlidir.

Veteriner hekimlikte antibiyotik kullanımında FK/FD yaklaşımının uygulanması yaygın değildir. Ancak beşeri hekimlikte tedavide başarı için bu yaklaşımın kullanılması gereken durumlar vardır (4). Bunlar; ilaç doz rejiminin yenilenmesi ve bazı ilaçların formülasyonlarının yenilenmesidir.

*Doz rejimlerinin yenilenmesi:*

$\beta$ -laktamlar sürekli İV infüzyon şeklinde verildiklerinde MİK üzerinde konsantrasyonlarını sürdürebilirler. Doz rejimi değiştirilmesinin faydalarını gösteren klinik çalışma fazla değildir. Bu şekilde kullanılan ilaç miktarı azaltılabilir. Bir çalışmada, eşit terapötik etkinlik sağlamak için günlük 3-4 g seftazidim İV infüzyonla verilerek aralıklı 6 g verilene eşit sonuç alınmıştır.

Aminoglikozit kullanımı gerektiren bazı enfeksiyonlarda başarı için Tepe/MİK oranının 8-10 olması gerektiği bildirilmiştir. Günde 1 kez uygulama bunu karşılama bakımından yeterli bulunmuş ve ayrıca ilacın nefro- ve oto-toksisitesini azaltabileceği belirtilmiştir. Fakat günde 1 kez uygulamanın tüm endikasyonlarda yeterli olmayabileceği belirtilmiş ve deneyel endokardit çalışmalarında günde birden fazla uygulamanın bakteri sayısında daha büyük azalmalar oluşturduğu vurgulanmıştır.

*Yeni formülasyon veya yeni antibakteriyellerin geliştirilmesi*

Amoksisilin – klavulidik asit karışımında ilaç oranları 5-10:1'dir. İnsanlarda  $\beta$ -laktamaz salgılayan bakteri suşlarının neden olduğu enfeksiyonlarda kullanım amacıyla MİK üzerinde konsantrasyonun sürdürüldüğü süreleri kapsayacak şekilde 14:1 oranında amoksisilin – klavulidik asit içeren bir formülasyon tasarlanmıştır.

FK/FD parametrelerin enfeksiyonların tedavisinde güncel kullanıma sokulması beşeri hekimlikte hastane bazında da denenmiştir. İtalya'da 4 farklı hastanede ciddi enfeksiyonlarda FK/FD analizi yapılarak hastaların sağkalımında % 50'den fazla artış elde edildiği, bu yaklaşımla hastanede kalış süresini belirgin olarak kıaldığı, tedavide başarısızlık oranını ise yarıya yakın azaldığı gösterilmiştir (8).

## S o n u ç

Beşeri hekimlikte yeni yeni uygulama alanı bulan FK/FD yaklaşımı veteriner pratikte henüz emekleme aşamasındadır. Veteriner hekimlik açısından antibiyotik tedavisinde başarı için dikkate alınması gereken birçok faktör yanında antibiyotik seçiminde ve uygulanmasında FD/FK faktörlerin de göz önünde bulundurulması gereklidir.

**Kaynaklar**

1. **Aliabadi, F. S., Lees, P.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of danofloxacin in serum and tissue fluids of goats following intravenous and intramuscular administration. *American Journal of Veterinary Research*, 2001, 62; 1979–1989
2. **Craig, W.A., Ebert, S.C.:** Killing and regrowth of bacteria in vitro: A review. *Scand J Infect Dis suppl*, 1991; 74: 63–70.
3. **Craig, W.A.:** Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men, *Clin Infect Dis.*, 1998; 26(1):1-12.
4. **Craig, W.A:** Pharmacodynamics of Antimicrobials: General Concepts and Applications. In Nightingale, C.H., Murakawa, T., Ambrose, P.G. (Eds): *Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice*. Marcel Dekker Inc. USA. 2002; 1-22.
5. **Korten V, Mülazımoğlu L.:** Farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerin önemi, “Arman D, Ulusoy S (editörler): Enfeksiyon Hastalıkları Tedavi Dizisi: Alt Solunum Yolu enfeksiyonlarının Tedavisi”, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004; 15-24.
6. **Lees, P., Aliabadi, F. S.:** Rational dosing of antimicrobial drugs: animals versus humans. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002; 19: 269–284.
7. **Prescott, J.F., Walker, R.D. (2004):** Principles of antimicrobial drug selection and use. In Prescott, J.F., Baggot, J.D., Walker, R.D. (Eds.): *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Iowa State University Press Ames, 2004; 93-96.
8. **Scaglione, F.:** Can FK/FD be used in everyday clinical practice. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2002; 19: 349-353.
9. **Şener, S.:** Veteriner Genel Farmakoloji. İ.Ü.Yayın No:4481. Dilek Ofset, İSTANBUL, 2004; 102-105.
10. **Şener, S. :** Veteriner Farmakoloji. İ.Ü.Yayın No:4671. İstanbul Üniversitesi Basımevi, İSTANBUL, 2006; 1-58.
11. **Toutain, P.L., Del Castillo, R. E., Bousquet-Mélou, A.:** The pharmacokinetic–pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Research in Veterinary Science*, 2002; 73: 105-114.
12. **Yancey, R. J., Evans, R. A., Kratzer, D. D., Paulissen, J. B., Carmer, S. G.:** Efficacy of ceftiofur hydrochloride for treatment of experimentally induced colibacillosis in neonatal swine. *American Journal of Veterinary Research*, 1990; 51: 349–353.