

Sığırlarda solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibiyotikler

Hakan GÜRELİ*

Öz: Bu derlemede, sığır yetiştiriciliğinde sıklıkla karşılaşılan ve büyük ekonomik kayıplara neden olan solunum sistemi hastalıklarının (SSH) tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin grup ve bireysel özellikleri irdeelenerek kullanımları hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar sözcükler: Antibiyotik, sığır, solunum sistemi hastalıkları, tedavi.

Antibiotics used in respiratory system diseases in bovines

Abstract: In this review, group and individual properties and the applications of antibiotics used in frequently encountered economically depriving respiratory system diseases in herd industry were discussed.

Key words: Antibiotic, bovine, respiratory system disease, treatment.

Giriş

SSH, besi sığır yetiştiriciliği başta olmak üzere, sığır yetiştiriciliğinin en önemli problemlerinden biridir. Basit üst solunum yolu enfeksiyonlarından ziyade, alt solunum yolu enfeksiyonları ve pnömoniler işletme/üretici açısından iş gücü ve verim kaybının yanında ayrıca, ölümler ve sağaltım masrafları nedeniyle büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır (1, 6, 15). Amerika Birleşik Devletleri'nde SSH'dan dolayı hayvan başına sağaltım masraflarının yaklaşık 15,57 \$ (24) ve yıllık ekonomik kaybın 3 milyar \$'ın üzerinde olduğu bildirilmektedir (2).

Sığırlarda SSH, bazı anatomik ve zoolojik özelliklerinden dolayı diğer türlere göre çok daha yaygın görülmektedir (25, 30).

Sığırların SSH'nın tedavisinde kullanılan antibiyotikler

1. Sülfonamidler ve kombinasyonları

Sülfonamidler sentetik olarak hazırlanırlar. Sistemik olarak kullanılan ilk antibiyotiklerdir. Sülfonamidler tüm doku, vücut boşlukları, idrar, safra ve süt de dahil tüm salgılarda etkili yoğunluğa ulaşabilirler. İnsan ya da hayvan plazmalarındaki 50-150 µg/ml yoğunlukları etkili ve güvenli olarak kabul edilir (7, 20).

Sığırların SSH'nın sağaltımında daha çok sülfonamidlerin diaminopirimidin (DAP) türevleri (trimetoprim, ormetoprim ve baquiloprim) ile 5/1 (5 kısım sülfonamid + 1 kısım DAP türevi) oranında kombine olarak hazırlanmış preparatları kullanılır. Tek başlarına bakterilerde folik asit sentezini engelleyerek bakteriyostatik etki gösteren bu maddeler, kombinasyon halinde folik asit sentezini iki ayrı noktadan keserek bakterisit etki gösterirler. Kombinasyonların etki spektrumları daha geniş ve direnç gelişimi daha azdır. Ülkemizde Sülfonamid-Trimetoprim kombinasyonları (STK) bulunmaktadır (3, 8, 27, 31).

Sülfonamidlerle yapılan sağaltımın etkinliğinde enfeksiyon bölgesinin durumu önemlidir. Enfeksiyon bölgesindeki nekrotik yıkıntılar ortamdaki bakterilere folik asit sağlar ve sülfonamidlerin etkinliğini engeller. Bu nedenle şiddetli solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde sülfonamidler ilk düşünülecek ilaçlar değillerdir (7).

Sülfonamidler ve trimetoprimle kombinasyonları diğer tüm antibiyotiklerle birlikte kullanı-

* Veteriner Hekim, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Öğrencisi, 06510, Ankara

labilir; ancak, prokain, benzokain ve butokain gibi lokal anestetikler ile metiyonin, folik asit, nikotinamid ve kolin ile birlikte kullanılmamalıdır. Prokain penisilin G, prokain içerdiği için birlikte kullanılmamalıdır (31).

2. Beta-laktamlar

Bakterilerde hücre duvarının oluşumunu engelleyerek bakterisit etki gösterirler. Antibakteriyel ilaçlar içerisinde en seçici olanlardır. Etki mekanizmaları ve spektrumları nedeniyle daha çok akut olaylarda ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında tercih edilirler. Fakat diğer bazı antibakteriyellerle birlikte kombine olarak alt solunum yolu enfeksiyonlarının sağaltımında da kullanılabilirler (5, 7).

Beta-laktam antibakteriyeller orokinolon ve aminoglikozitlerle sinerjik, STK ile additif etkileşme gösterirken; tetrasiklin, linkozamid, makrolid ve fenikoller ile antagonist etkileşme gösterirler (31).

2.1. Penisilinler

Penisilinler ilk bulunan ve günümüzde hala yaygın bir şekilde kullanılan, alerjiye neden olmasının dışında tüm ilaçlar arasında en az tehlikeli olarak kabul edilen ilaç gruplarından biridir. Etki spektrumları dar olmasına rağmen günümüzde ana molekül üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda ampisilin, amoksisilin, karbenisilin gibi etki spektrumları geniş çok sayıda yarı-sentetik penisilinler kullanıma sokulmuştur (20).

Sığır SSH'nın sağaltımında penisilin G, penisilin G prokain, penisilin G benzatin, amoksisilin ve ampisilin kullanılır (20, 25). Daha sıklıkla penisilin G farklı bir antibiyotik ile kombine edilerek kullanılır (5). Ayrıca etkisi güçlendirilmiş penisilinler olarak adlandırılan ampisilin + sulbaktam ve amoksisilin + klavulonik asit kombinasyonları da sıklıkla kullanılır. Bu şekilde bakteriler tarafından beta-laktamaz enzimi aracılığı ile oluşturulabilecek direncin önüne geçilmiş ve nispeten etki spektrumları genişletilmiştir (16, 17).

Ampisilin ya da amoksisilin, gentamisin ile birlikte kullanıldığında yeni doğanların bronkopnömonilerinde oldukça etkilidir (31).

2.2. Sefalosporinler

Sefalosporinler geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Etki şekli bakımından Penisilinlere benzerler. Penisilinaza dayanıklı, G (+) ve G (-) bakteriler üzerinde de etkilidirler. Birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü nesil sefalosporinler olmak üzere dört gruba ayrılırlar. Sığırların SSH'nın tedavisinde en yaygın olarak üçüncü nesilden seftiofur ve dördüncü nesilden sefquinom kullanılır (19, 28).

Seftiofur kas içi uygulanmasını takiben kısa sürede (0,5 - 2 saat içinde) maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır. Süte geçmemesi önemli bir özelliğidir (9).

3. Tetrasiklinler

Bu grupta çok sayıda tetrasiklin türevi antibiyotik bulunmaktadır. Etkilerine karşı dirençli bakteri suşları ortaya çıkmış olmasına karşın ülkemizde veteriner hekimlik sahasında özellikle oksitetrasiklin olmak üzere halen sıklıkla kullanılmaktadır (20). Geniş spektrumlu ilaçlardır. Gram (+) ve Gram (-) bakterilere, *klamidia*, *spiroketler*, *aktinomiset* türleri, *mikoplazma* türleri ve *riketsia* türlerine karşı etkilidirler. Bakteriostatik özellikte olmalarına rağmen yüksek dozlarda bakterisit özellik gösterirler (7, 26).

Sığırların SSH'nda uzun etkili (UE) oksitetrasiklinler kullanılmaktadır. UE oksitetrasiklinlerle yapılan sürü tedavisinde eğer ilk 24 saat içinde hasta hayvanların % 5-10'unda herhangi bir düzelme belirtisi yok ise tedaviye tilmikosin ya da orfenikol ile devam edilmelidir (5).

Fötal kemik gelişimini bozduğu için özellikle gebeliğin ikinci yarısından sonra kullanılmamalıdır (31).

4. Makrolidler

Büyük bir laktan halkası ile buna bağlı bir veya birkaç şeker molekülü içeren ilaçlardır (21). Yüksek yağ çözünürlüğüne sahip bazik bileşiklerdir. Doku ve organlara iyi nüfuz etmeleri, hücrelere iyi girmeleri ve yarı ömürlerinin uzun olması bu ilaçların üstün özellikleridir. Bakteriostatiktirler fakat yüksek yoğunluklarda bakterisit etki gösterirler. Dar spektrumludurlar ve Gram (+) bakterilere karşı

daha etkilidirler; ayrıca *mikoplazma* ve bazı *riket-sia* türlerine de etkilidirler. Aminoglikozidlerle ve sülfonamidlerle birlikte kullanılarak etki spektrumları Gram (-)'leri de alacak şekilde genişletilebilir. Solunum sisteminde yüksek yoğunluklarda birikebilme özelliklerinden dolayı eritromisin, tilosin, tilmikosin, tulatromisin ve gamitromisin sığırlarda SSH'nın tedavisinde kullanılır (5, 20, 29, 31).

Eritromisin spektrum olarak penisilin G'nin alternatidir (31). Penisilin'e dirençli bakterilere karşı da etkilidir. Özellikle Gram (+) bakterilere etkilidir. Aynı noktaya bağlanmaları nedeniyle linkozamidler ve kloramfenikolle birlikte kullanıldıklarında ters etkileşme yapabilir (20).

Tilosin Gram (+), Gram (-) bakterilere, *spiroketlere*, *klamidialara* ve *mikoplazmalara* karşı etkilidir. *Mikoplazmalara* karşı eritromisinden daha etkilidir (29). Eritromisinle çapraz direnç gösterebilir. Sığırlarda şiddetli sürgüne neden olmaları nedeniyle özellikle ağızdan kullanılmamalıdır (20).

Tilmikosin, tilosinden sentezlenen, uzun etki süreli bir ilaçtır. Antibakteriyel spektrumu tilosine benzerdir; ancak, *Mannhemia haemolytica* ve *Pasteurella multocida*'ya karşı etkinliği daha güçlüdür (12). Özellikle akciğer dokusunda plazmadakinin yaklaşık 50-60 katı kadar daha yüksek yoğunlukta birikebilir. Tek doz halinde verildiğinde bile özellikle akciğer dokusunda 3-4 gün süreyle etkili yoğunluklarda kalır. Tilmikosin'in in vitro post antibiyotik etkisi *M. haemolytica* ve *P. multocida* için gösterilmiştir (20, 22). Deri altı yolla 10 mg/kg dozda kullanılır; bu miktar 30 mg/kg'a kadar çıkarılabilir. Sağaltım için tek uygulama yeterlidir. Damar içi ve kas içi uygulanmamalıdır. Süt sığırlarında kullanılmamalıdır (12). Kesim öncesi bekleme süresi sığırlar için 60 gündür (4). Kloramfenikol, orfenikol, linkozamidler veya diğer makrolid antibiyotikler ile bir arada uygulanmamalıdır (31).

Tulatromisin yarı sentetik yapıda bir makrolid bileşiktir. Gram (-) bakterilere iyi nüfuz eder, hem bakteriostatik hem de bakterisit etki gösterebilirler (14). Sığırlarda *M. haemolytica*, *P. multocida* ve *Histophilus somni* tarafından oluşturulan SSH'nın sağaltımında kullanılır. 20 aylık ve daha büyük yaştaki süt ineklerinde ve laktasyondaki sığırlarda uygulanması önerilmez (11).

Gamitromisin sığırlarda *M. haemolytica*, *P. multocida* ve *H. somni* tarafından oluşturulan SSH'nın sağaltımında deri altı yolla 6 mg/kg dozda kullanılır (13, 31).

5. Fenikoller

Florfenikol, sentetik, yağda eriyen, geniş spektrumlu ve uzun etkili bir antibakteriyel ilaçtır. Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı etkilidir. Sadece veteriner sahada kullanılır. Bakteriostatik etkilidir. Özellikle sığırlarda *M. haemolytica*, *P. multocida* ve *H. somni* tarafından oluşturulan SSH'nın sağaltımında kullanılır (10, 18, 23).

Süt ineklerinde, erkek damızlıklarda, danalarda ve 1 aylığın altında ya da süt emen buzağılarda kullanılmamalıdır (20).

6. Aminoglikozidler

Bakterisit etkili ve dar spektrumlu ilaçlardır. Gram (-) bakteriler ve *Streptokokus*'lar haricindeki bazı Gram (+) bakterilere karşı etkilidirler (7). Bakterilerin içine oksijen bağımlı bir mekanizma ile alınıp protein sentezini engelleyerek etkili olduklarından dolayı anaerobik ya da fakültatif anaerobik (O₂'siz ortamdaki) bakterilere etkisizdir. Debris dokusu, düşük pH, iki değerli mineraller etkilerinin azalmasına neden olur (5, 7). Beta-laktamlar, makrolidler ve linkozamidler ile sinerjik etkileşme gösterirler (31).

Bu grupta bulunan ilaçlar ciddi istenmeyen etkilerinden (ototoksik, nörotoksik, nefrotoksik ve teratojen) dolayı geniş ölçüde kullanılmazlar (20, 32).

Sığır SSH'nda gentamisin, spektinomisin, streptomisin, dihidrostreptomisin kullanım alanı bulmaktadır. Streptomisin ve dihidrostreptomisin'in penisilin G ile hazırlanmış preparatları üst solunum yolu enfeksiyonlarında ve trakeobronşit vakalarında; spektinomisin'in linkomisin ile hazırlanmış preparatları da SSH'nın tedavisinde kullanılır (31).

7. Linkozamidler

Etki şekli ve spektrumları bakımından makrolidlere benzerler. Sığırlarda ciddi yan etkilere neden olduklarından dolayı kullanılmaları pek tavsiye edilmez. Bu gruptan linkomisin'in spektinomisin ile hazırlanmış ticari preparatları sığırların SSH'nın tedavisinde kullanılır (20, 31).

8. Florokinolonlar (Kinolonlar)

Geniş spektrumlu ilaçlardır. Özellikle Gram (-) aerobik bakterilere; ayrıca, *Mikoplazma* türleri ve bazı Gram (+) bakterilere (*St. lokokus* türleri) karşı etkilidirler (31). Oksijensiz ortamda ve anaerobik bakterilere karşı etkisizdirler. Önemli doku ve organlardaki yoğunlukları plazmadakinden daha yüksektir. Yarı ömürleri uzundur. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanırlar (7, 20).

Florokinolonlar beta-laktamlarla sinerjik, makrolidler ve fenikoller ile antagonist etkinlik gösterirler (31).

Özellikle yavrular ve gelişmekte olan hayvanlarda, kıkırdak dokunun gelişmesini ve böylece eklemlerin yapısını bozabilirler. Bu yüzden gelişme ve büyüme dönemindeki hayvanlarda ve gebelerde kullanılmaktan kaçınılmalıdır (7, 20).

SSH'da enro oksasin, dano oksasin ve sipro oksasin kullanılmaktadır. Dano oksasin akciğer dokusuna enro oksasinden daha iyi geçer (20).

Sonuç

Sığır yetiştiriciliğinde SSH çok önemli bir sorundur. Tedavilerinde ise antibiyotiklerin kullanımı kaçınılmazdır. Veteriner sahada sığırların SSH'nda kullanılacak birçok antibiyotik seçeneği vardır. Bunların hangilerinin kullanılacağını ise etkinlik, kurallar ve maliyet belirler.

Kaynaklar

1. Anon (2008): *Bovine respiratory disease*. Erişim: http://www.extension.org/pages/Bovine_Respiratory_Disease , Erişim Tarihi: 09.07.2009
2. Anon (2009a): *Evolving pathogens, targeted sequences, and strategies for control of bovine respiratory disease*. Erişim: <http://209.85.129.132/search?q=cache:rJ9VdbbV7s4J:www.cals.ncsu.edu/saaesd/infobook/Impact%2520Example%2520-%2520NC107.doc+respiratory+cattle+beef&cd=6&hl=tr&ct=clnk&gl=tr> , Erişim Tarihi: 24.06.2009
3. Anon (2009b): *Ruhsatlı veteriner ilaçları*. Erişim: <http://www.kkgm.gov.tr/genel/birimfaal.html>, Erişim Tarihi: 07.07.2009
4. Anon (2009c): *Veteriner ilaç kalıntı arınma süreleri*. Erişim: <http://www.kkgm.gov.tr/genel/birimfaal.html>, Erişim Tarihi: 07.07.2009

5. Aplay M (1999): *Respiratory disease therapeutics*. 462–471. In: Howard JL, Smith RA (Ed), *Current Veterinary Therapy Food Animal Practice*. W.B. Saunders Company, USA
6. Bagley CV (1997): *Bovine respiratory disease*. Erişim: http://extension.usu.edu/les/publications/factsheet/AH_Beef_04.pdf. Erişim Tarihi: 02.07.2009
7. Bishop YM (1996): *The Veterinary Formulary*. 3rd Ed., London
8. EMEA (1995): *Sulphonamides (2) summary report*. The european agency for the evaluation of medicinal product. Erişim: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/002695en.pdf> , Erişim Tarihi: 07.07.2009
9. EMEA (1996): *Ceftiofur summary report (1)*. Erişim: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/ceftiofur.pdf> , Erişim Tarihi: 07.07.2009
10. EMEA (1999): *Florfenicol summary report (3)*. Erişim: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/058999en.pdf> , Erişim Tarihi: 11.07.2009
11. EMEA (2002): *Tulathromycin summary report (1)*. Erişim: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/084202en.pdf> , Erişim Tarihi: 10.07.2009
12. EMEA (2009a): *Tilmicosin summary report (1)*. Erişim: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/Tilmicosin1.pdf> , Erişim Tarihi: 09.07.2009
13. EMEA (2009b): *Zusammenfassung der merkmale des tierarzneimittels anhang I*. Erişim: <http://www.emea.europa.eu/vetdocs/PDFs/EPAR/zactran/V-129-PI-de.pdf> , Erişim Tarihi: 08.07.2009
14. Evans NA (2005): *Tulathromycin: an overview of a new triamile antibiotic for livestock respiratory disease*. *Vet. Ther.* 6(2), 83–95
15. Friton GM, Cajal C, Ramirez-Romero R (2005): *Long-term effects of meloxicam in the treatment of respiratory disease in fattening cattle*. *Vet. Rec.* 156, 809–811
16. Gifford Glen A, Andrew A, Potter A, Babiuk (1988): *Clinical and pathological evaluation of sulbactam/ampicillin for treatment of experimental bovine pneumonic pasteurellosis*. *Can. Vet. J.* 29, 142–148
17. Grimshaw WT, Colman PJ, Weatherley AJ (1987): *The efficacy of sulbactam-ampicillin in the therapy of respiratory disease associated with ampicillin resistant Pasteurella species in housed calves*. *Vet. Rec.* 121(17), 393–406
18. Hoar BR, Jelinski MD, Ribble CS, Janzen ED, Johnson JC (1998): *A comparison of the clinical efficacy and safety of orfenicol and tilmicosin for the treatment of undifferentiated bovine respiratory disease of cattle in western Canada*. *Can. Vet. J.* 39, 161–166
19. Hornis RE, Kotarski SF (2002): *Cephalosporins in veterinary medicine – ceftiofur use in food animal*. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2(7), 717–731

20. **Kaya S** (2007): *Antibiyotikler*. 329–469. Alınmıştır: S Kaya (Ed), Veteriner Farmakoloji, Cilt 2, 4. Baskı. Medisan Yayınevi, Ankara
21. **Merck** (2008): *Respiratory diseases of cattle*. Merc Veterinary Manual. Erişim: <http://www.merckvetmanual.com> , Erişim Tarihi: 02.07.2009
22. **Modric S, Webb AI, Derendorf H** (1998): *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tilmicosin in sheep and cattle*. J. Vet. Pharmacol. Ther. **21**(6), 444–452
23. **Shin SJ, Kang SG, Nabin R, Kang ML, Yoo HS** (2005): *Evaluation of the antimicrobial activity of orfenicol against bacteria isolated from bovine and porcine respiratory disease*. Veterinary Microbiology. **106**, 73–77
24. **Snowder GD, Van Vleck LD, Cundiff LV, Bennet GL** (2006): *Bovine respiratory disease in feedlot cattle: Environmental, genetic, and economic factors*. J. Anim. Sci. **84**, 1999–2008
25. **Şanlı Y** (1996): *Antibiyotikler*. 719–1047. Alınmıştır: Y Şanlı (Ed), Veteriner Klinik Farmakoloji ve İlaçla Sağaltım İlkeleri. 3. Baskı. Özkan Matbaacılık. Ankara
26. **Usluer G** (2007): *Tetrasiklinler ve Kloramfenikol*. ANKEM Derg. **21**(Ek 2), 45–51
27. **USP** (2007a): *Potentiated sulfonamides*. Erişim: www.usp.org/pdf/EN/veterinary/potentiatedSulfonamides.pdf , Erişim Tarihi: 07.07.2009
28. **USP** (2007b): *Cephalosporins*. Erişim: www.usp.org/pdf/EN/veterinary/cephalosporins.pdf , Erişim Tarihi: 07.07.2009
29. **USP** (2007c): *Macrolides*. Erişim: www.usp.org/pdf/EN/veterinary/macrolides.pdf , Erişim Tarihi: 08.07.2009
30. **Veit HP, Farrel RL** (1978): *The anatomy and physiology of the bovine respiratory system relating pulmonary disease*. Cornell Vet. **68**(4), 555–581
31. **Yazar E** (2009): *Antibiyotikler*. 17–37. Alınmıştır: E Yazar (Ed), Veteriner İlaç, 3. Baskı, Nobel Matbaacılık, İstanbul
32. **Yamazhan T** (2007): *Sulfonamidler ve Aminoglikozidler*. ANKEM Derg. **21**(Ek 2), 52–56

Geliş Tarihi: 10.06.2009 / Kabul Tarihi: 07.10.2009

Yazışma Adresi:

Veteriner Hekim Hakan GÜRELİ
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 06110,
Dışkapı/ANKARA
Gsm: 0505 362 78 73
E-posta: hakan_gureli@hotmail.com