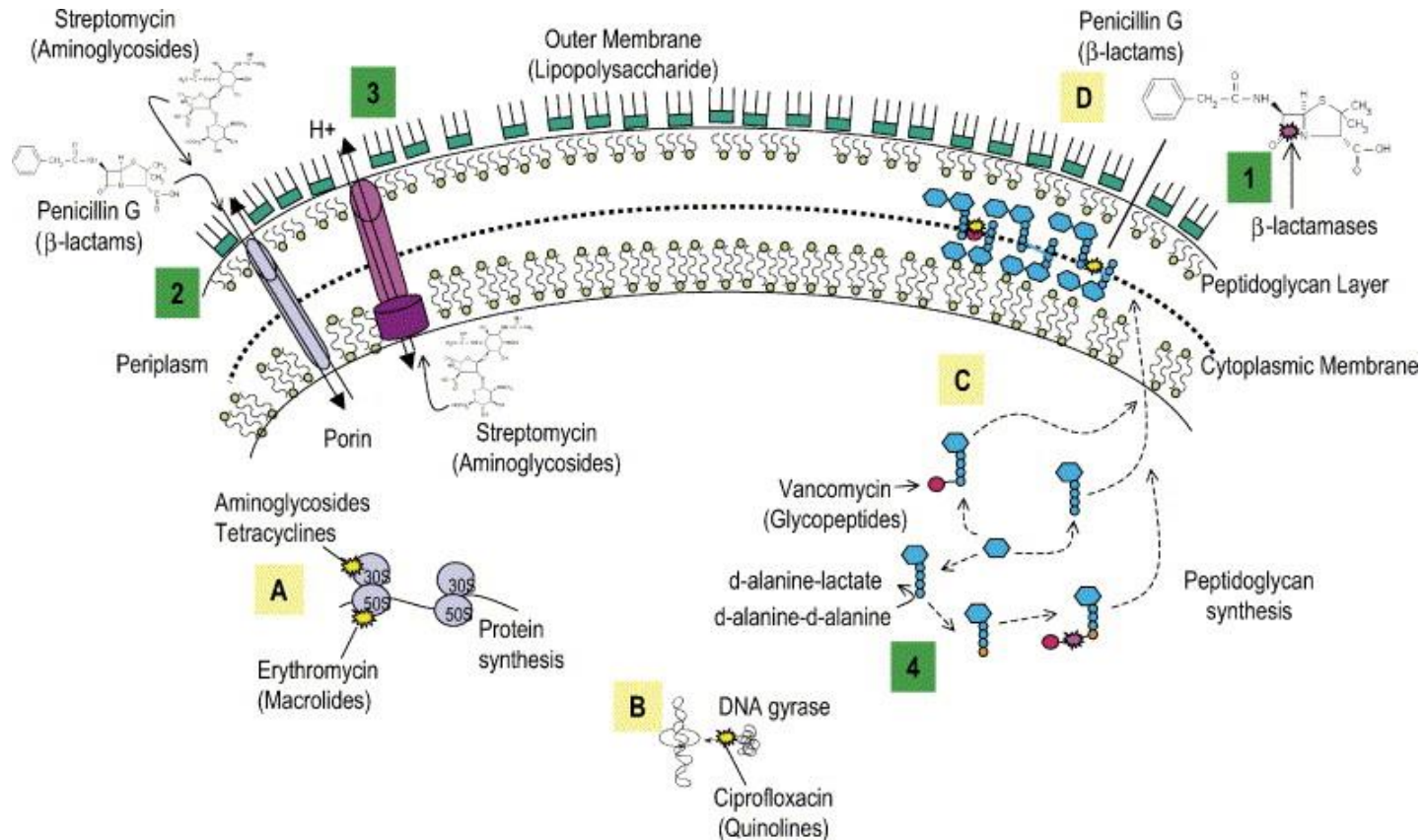
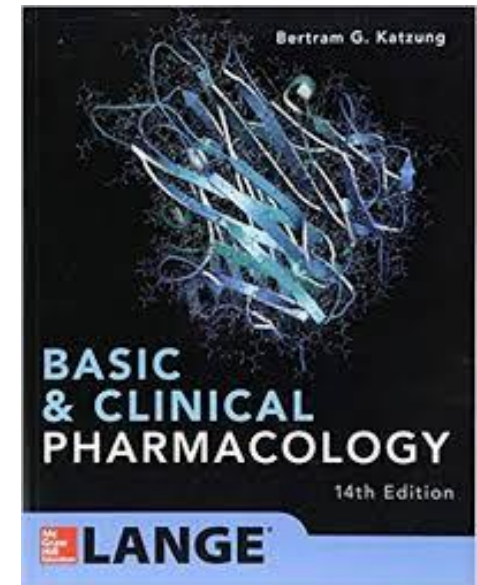
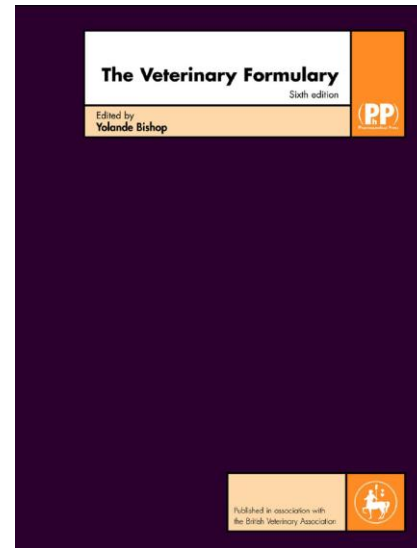
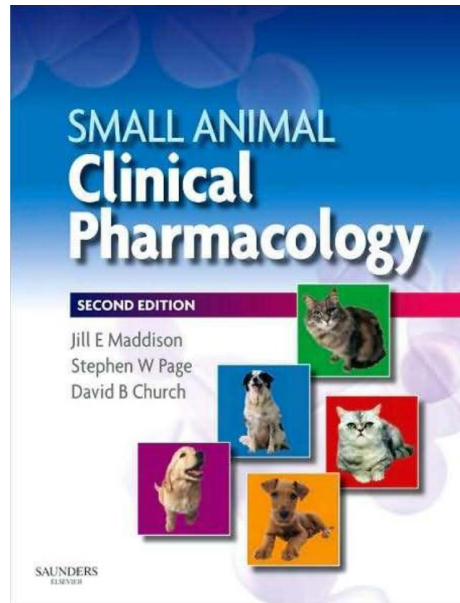
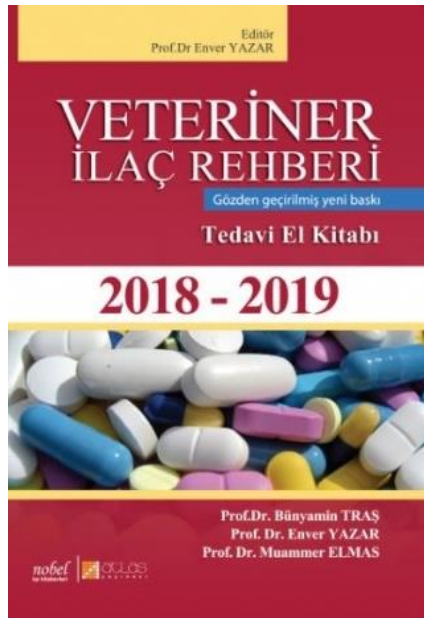
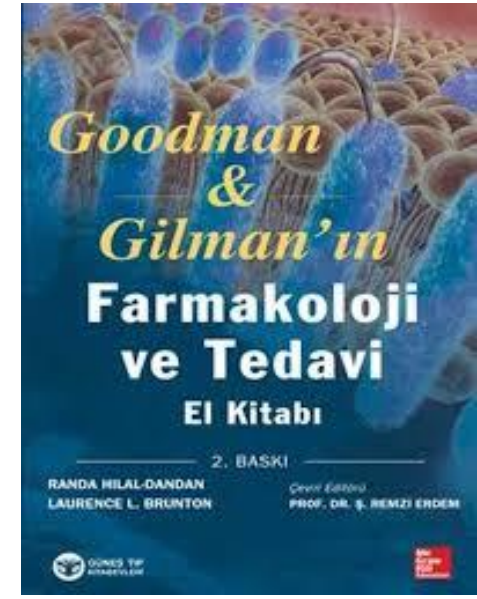
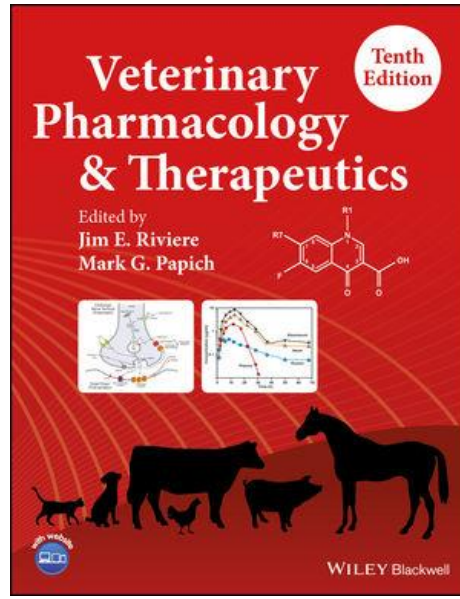
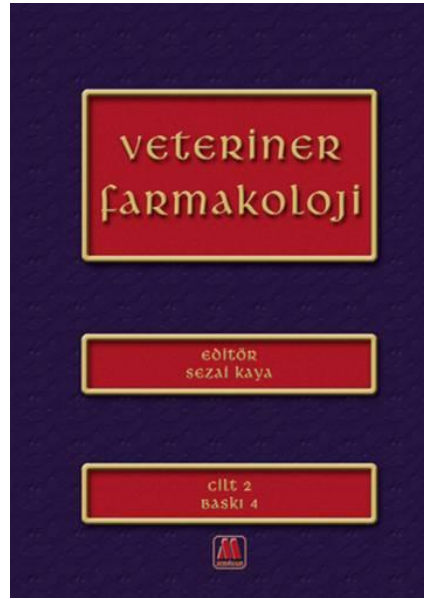


Kemoterapötikler



Kitap önerileri



Kemoterapi nedir?

- Konakçıya zarar vermeksizin veya çok az zarar vererek vücutunda bulunan
 - Bakteri
 - Virüs
 - Protozoa
 - İç ve dış parazitlerin gelişmesini durduran yada öldüren maddelerle yapılan sağaltımdır.

Kemoterapi nedir?

- Neoplastik hücreler de;
 - Çabuk çoğalmaları
 - Vücut için kötü etkiler oluşturmaları ve
 - Normal hücrelerden farklı biyokimyasal özellikler göstermeleri nedeni ile bakterilere benzetilebilir.
- Bu nedenle kanser ve tümör sağaltımında kullanılan maddelerde kemoterapötiklere dahil edilebilir.

Kemoterapi nedir?

- Kemoterapötiklerin konakçıya zarar vermeksizin hedef etkenleri öldürmesi yada gelişmelerini durdurması, hayvan hücreleri ile mikroorganizmalar arasında yapı ve biyokimyasal farklılıklardan kaynaklanır.
- En fazla seçkin etkiye sahip kemoterapötikler penisilinlerdir.
- DNA, mRNA ve protein sentezi üzerinden etkiyen ilaçların seçici etkinliği az olduğu için bazıları sistemik olarak kullanılmayacak kadar zehirlidir.

Kemoterapötiklerin tarihçesi

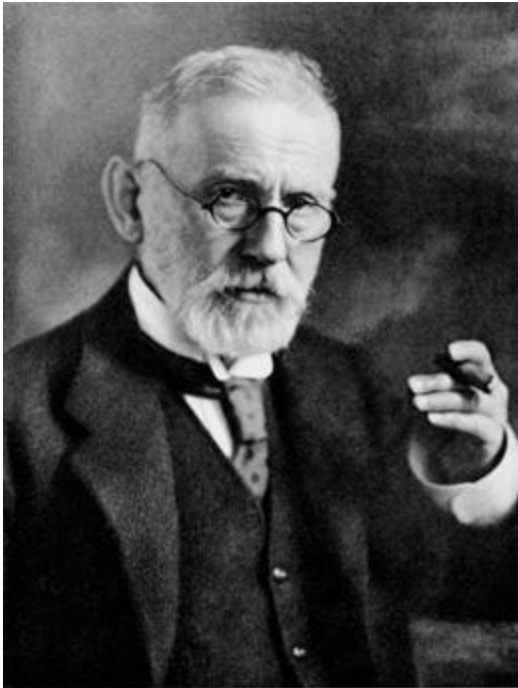
- MO'ların üremeleri sırasında ortama salıverdikleri maddelerle diğerlerinin **üreme** ve **gelişmelerini engelleme** yada öldürmeleri anlamına gelen **antibiyo**z terimini ilk defa **Pasteur** (1871) kullanmıştır.



Louis Pasteur (1822-1895)

Kemoterapötiklerin tarihçesi

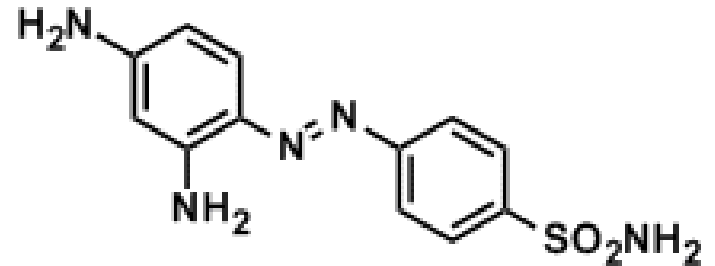
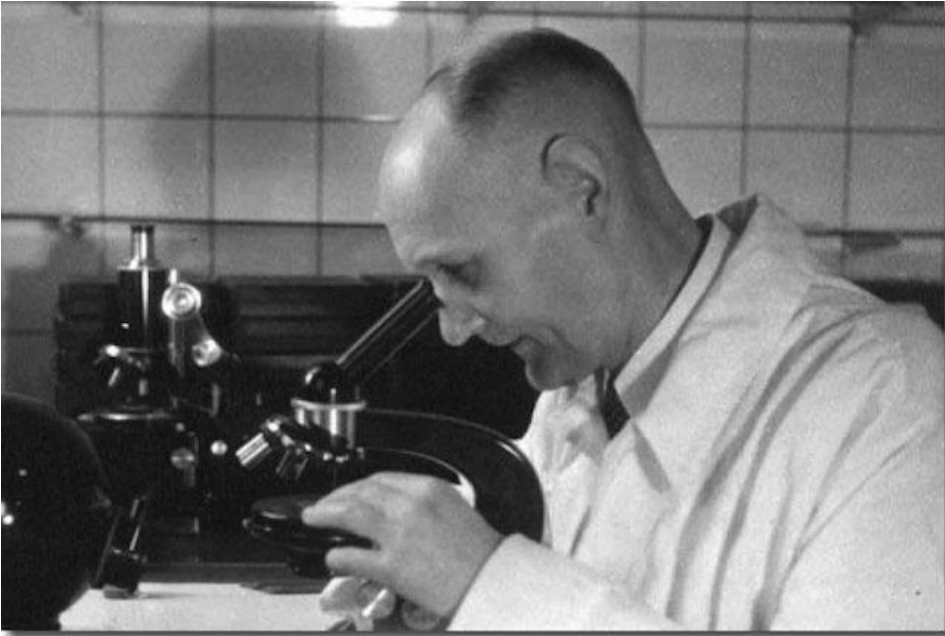
- 19. yy başlarında **Ehrlich** kemoterapötikleri sistemik olarak başarılı bir şekilde kullanmıştır.



Paul Ehrlich (1854-1915)

Kemoterapötiklerin tarihçesi

- Domagk 1932'de azo boyası olan **prontosilini** sıçanlardaki *Streptococcus* enfeksiyonunun sağaltımında başarı ile kullanmıştır.

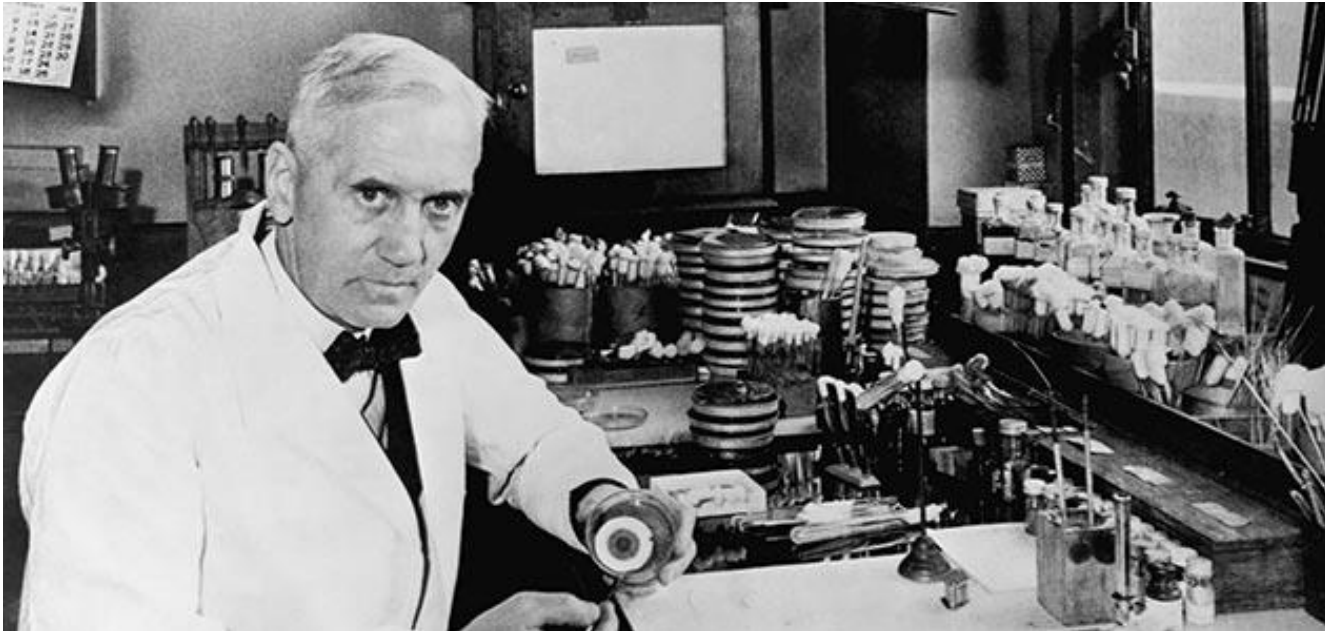


Prontosil

Gerhard Johannes Paul Domagk (1895-1964)

Kemoterapötiklerin tarihçesi

- **A.Fleming'in** 1928'de limon küfü *P.notatum*'un bazı stafilokoklara etkili olduğunu söylemesinin ardından **Florey ve ark.** 1940'da penisilini bularak **kemoterapi devrini** başlatmışlardır.



Alexander Fleming (1881-1955)

Kemoterapötiklerin sınıflandırılması

- Antibiyotikler
- Antelmintikler
- Antiprotozoal ilaçlar
- İnsektisidler
- Mantar ilaçları
- Antiseptik ve dezenfektanlar
- Virüslere etkili ilaçlar
- Kanser sağaltımında kullanılan ilaçlar

Kemoterapötiklerin istenmeyen etkileri

- **Alerjik etki:** Penisilin ve kloramfenikol
- **Karsinojenik etki:** Nitrofuranlar ve imidazoller
- **Teratojenik etki:** Benzimidazol antelmintikler
- **Sindirim florası üzerine etki:** Eritromisin ve spiramisin (at ve gevişenler), tetrasiklinler (atlarda)
- **İlaça karşı duyarlılık:** Tilmikosin, tetrasiklin, levamizol (atlarda), DDT (kuş ve kedilerde) avermektinler (Collie ırkı köpeklerde)
- **Doku ve organ hasarı:** Aminoglikozidler böbrek ve iç kulak, kinolonlar kıkırdak doku vb

Antibiyotikler



Antibiyotik nedir?

- **Bakteri, mantar, aktinomiset** gibi MO'lar tarafından meydana getirilen veya sentetik olarak hazırlanan ve **bakteri üremesini durduran (bakteriyostatik)** veya onları **öldüren (bakterisit)** madde olarak tanımlanır.
- Bakteriler;
 - **Yuvarlak** veya **çubuk** şekilli;
 - **Oksijene** ihtiyaç **duyan** veya **duymayan**,
 - **Gram** boya ile **boyanan (+)** veya **boyanmayan (-)** olarak sınıflandırılabilirler.

Gram-pozitif aeroblar

Koklar

- Salkım - Staphylococci
- Çift - *S.pneumoniae*
- Zincir - *Streptococcus viridans* ve diğer Streptococcus'lar
- Çift ve zincir - Enterococcus sp.

Basiller

- Bacillus sp.
- Corynebacterium sp.
- *Listeria monocytogenes*
- Nocardia sp.

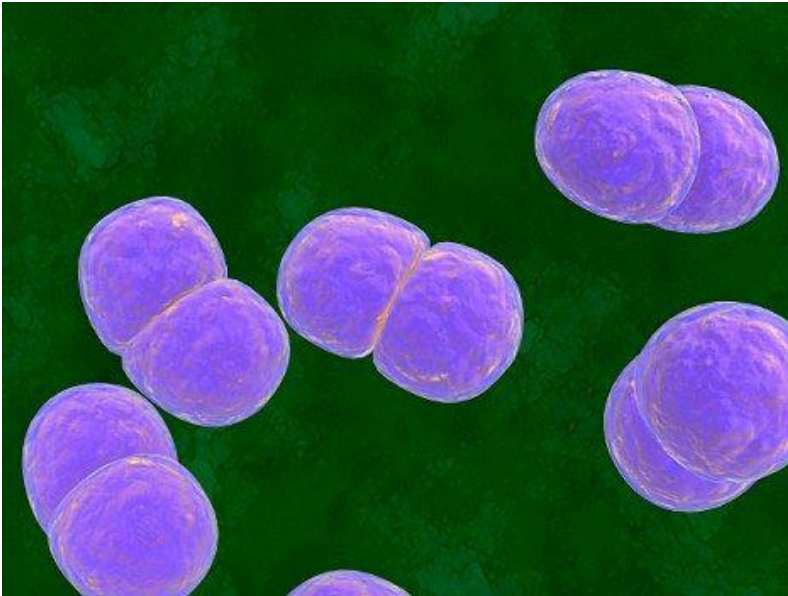


S.pneumoniae

Gram-negatif aeroblar

Koklar

- *Moraxella catarrhalis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Haemophilus influenzae*



Moraxella catarrhalis

Basiller

- *E. coli*,
- *Enterobacter* sp.
- *Citrobacter*
- *Klebsiella* sp.
- *Proteus* sp.
- *Serratia*
- *Salmonella*
- *Shigella*
- *Acinetobacter*
- *Helicobacter*
- *Ps.aeruginosa*

Diğer bakteriler

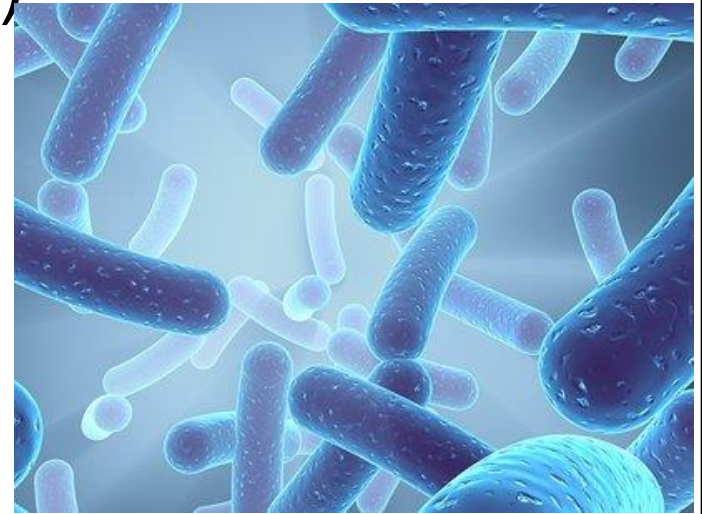
Atipik bakteriler

- *Legionella pneumophila*
- *Mycoplasma pneumoniae* veya *hominis*
- *Chlamydia pneumoniae* veya *trachomatis*

Spiroketler

- *Treponema pallidum* (Syphilis)
- *Borrelia burgdorferi* (Lyme)

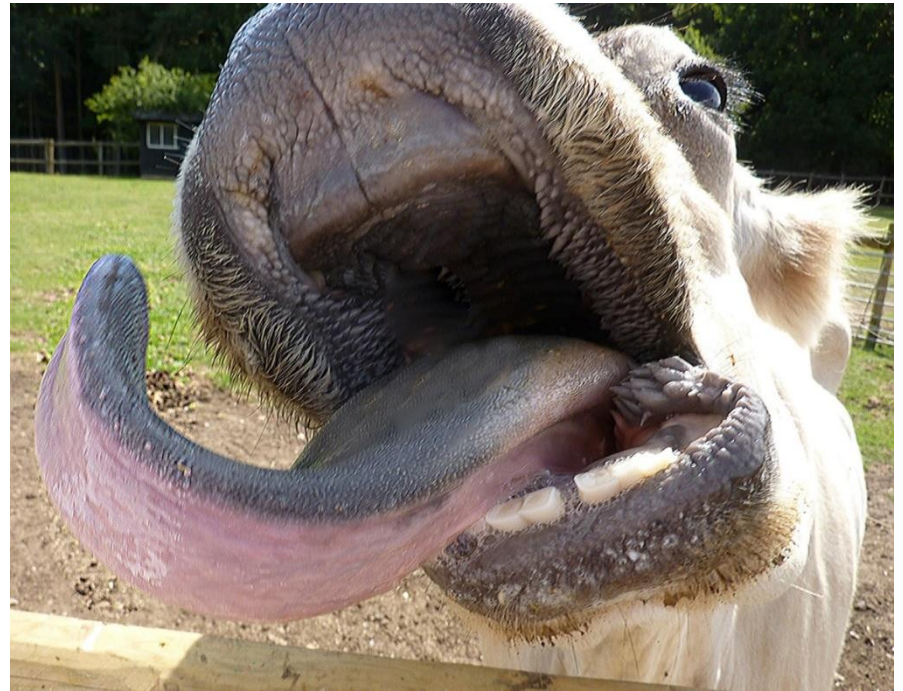
Legionella pneumophila



Bakterilerin enfeksiyon oluşturduğu yerler

Ağız

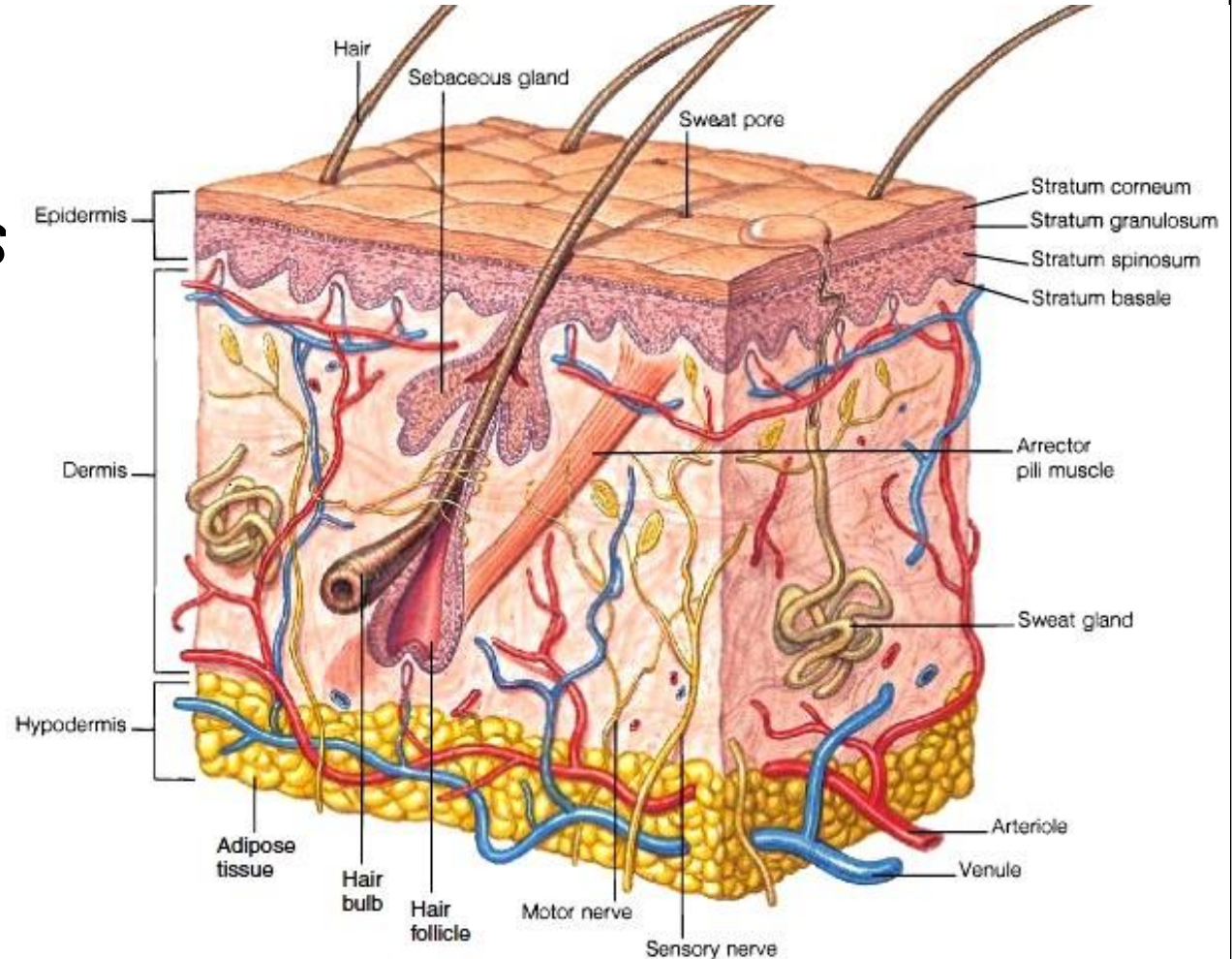
- Peptococcus
- Peptostreptococcus
- Actinomyces



Bakterilerin enfeksiyon oluşturduğu yerler

Deri-Yumuşak doku

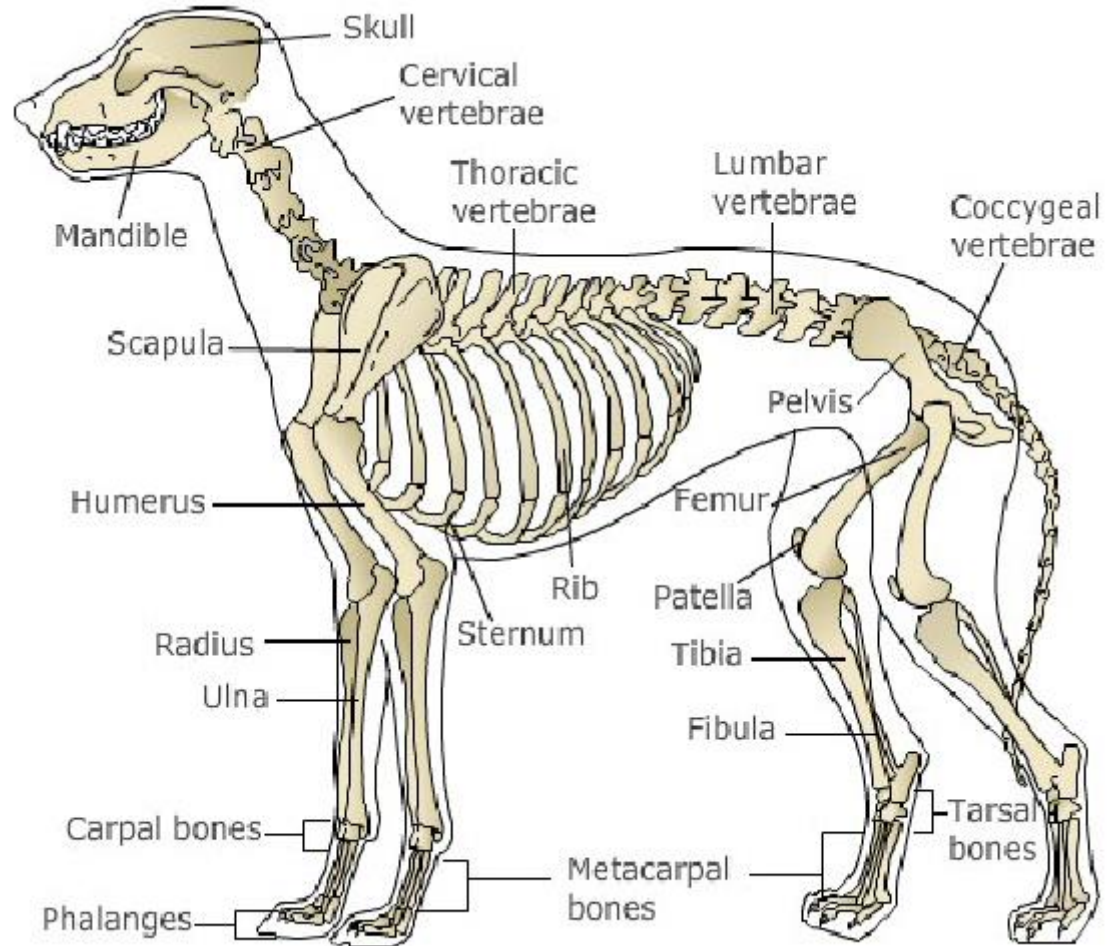
- *S.aureus*
- *S.pyogenes*
- *S.epidermidis*
- *Pasteurella*



Bakterilerin enfeksiyon oluşturduğu yerler

Kemik - Eklem

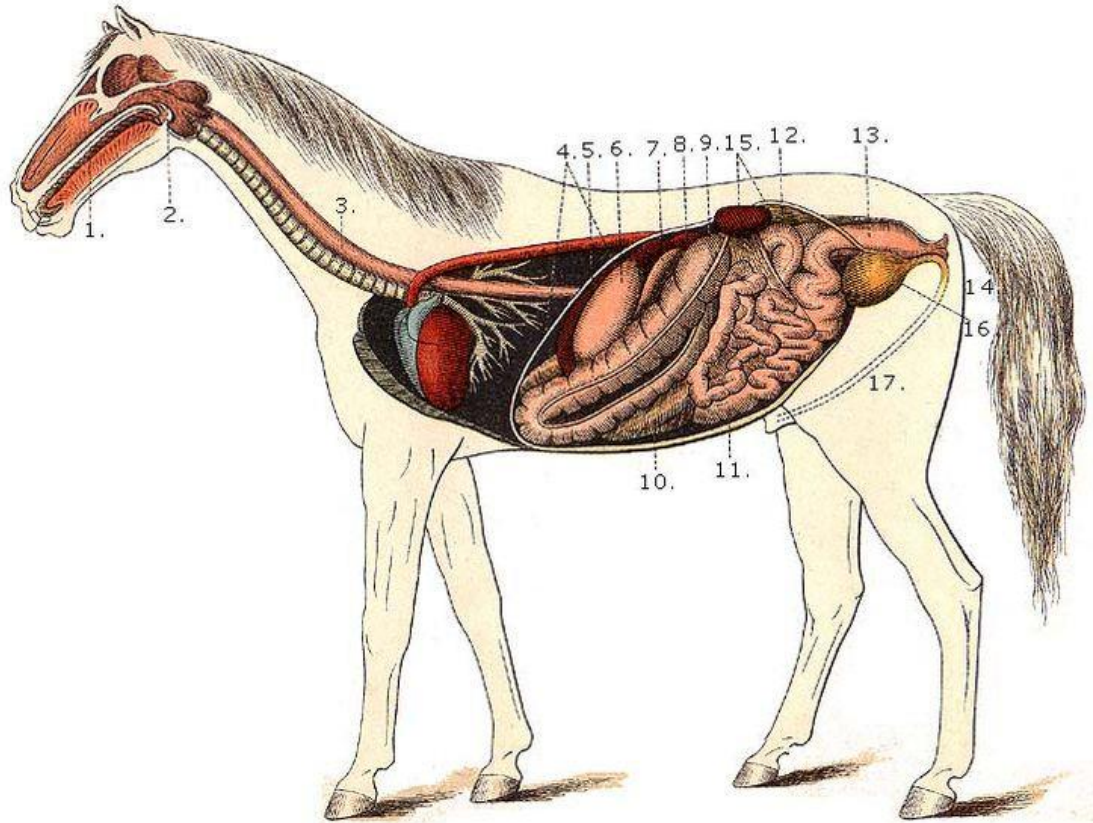
- *S.aureus*
- *S.epidermidis*
- Streptococci
- *N.gonorrhoeae*
- Gram (-) basiller



Bakterilerin enfeksiyon oluşturduğu yerler

Sindirim Sistemi

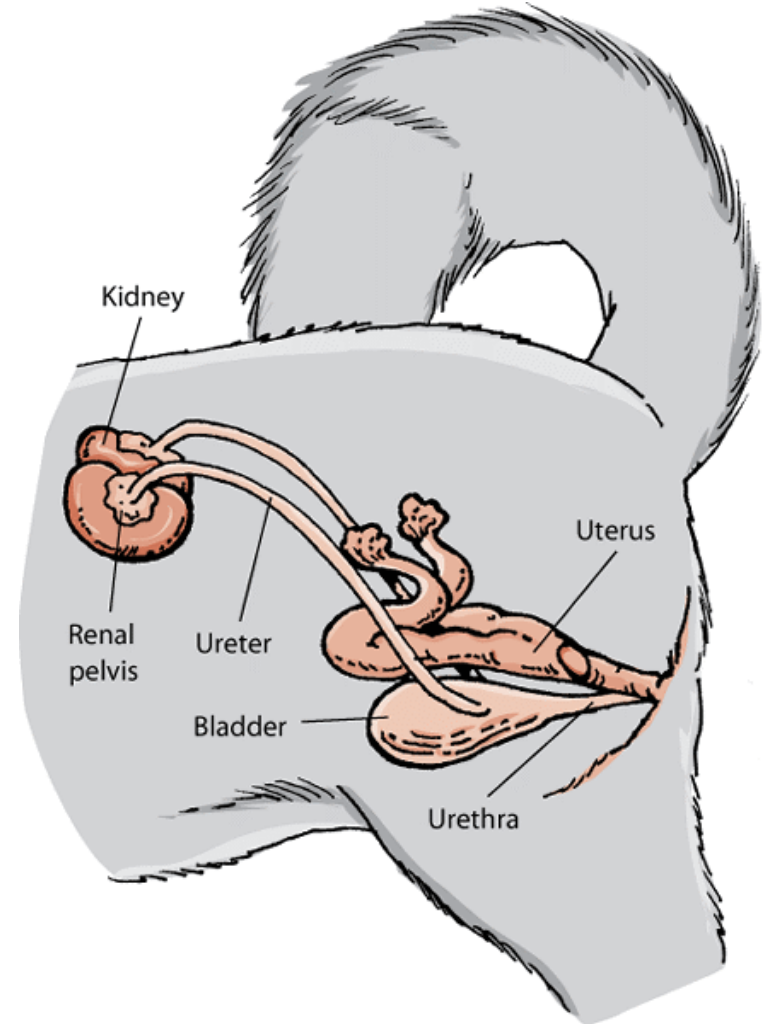
- *E.coli*
- Proteus
- Klebsiella
- Enterococcus
- Bacteroides sp.



Bakterilerin enfeksiyon oluşturduğu yerler

Boşaltım Sistemi

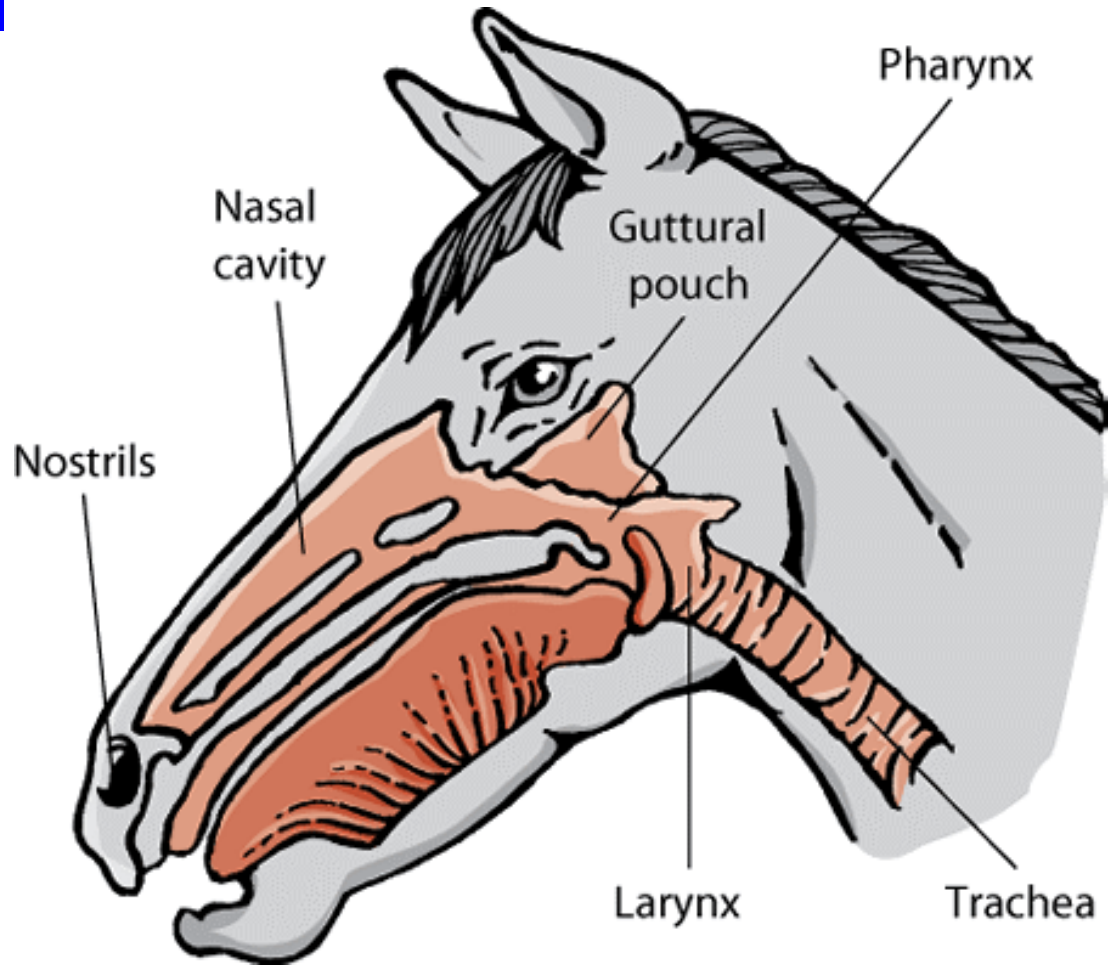
- *E.coli*
- Proteus
- Klebsiella
- Enterococcus
- *Staph.saprophyticus*



Bakterilerin enfeksiyon oluşturduğu yerler

Üst Solunum Yolları

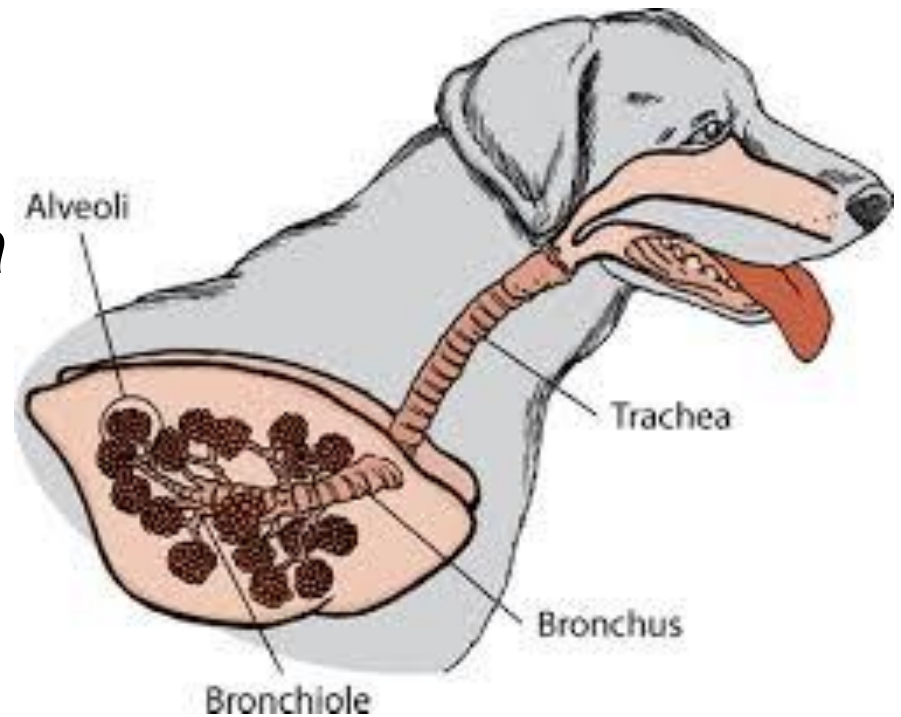
- *S.pneumoniae*
- *H.inflenzae*
- *M.catarrhalis*
- *S.pyogenes*



Bakterilerin enfeksiyon oluşturduğu yerler

Alt Solunum Yolları

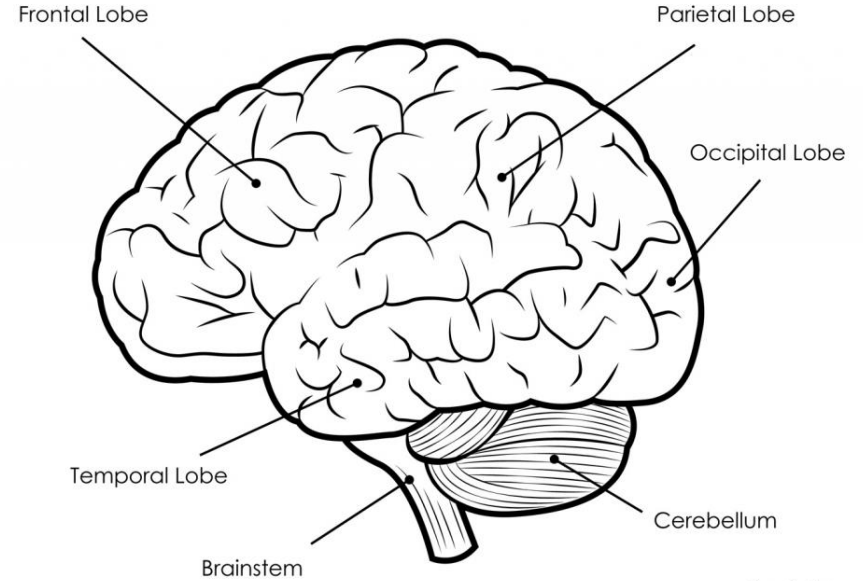
- *S.pneumoniae*
- *H.inflenzae*
- *K.pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*
- Mycoplasma
- Chlamidia
- *S.aureus*
- *P.aeruginosa*
- Enterobacter sp.
- Serratia sp.



Bakterilerin enfeksiyon oluşturduğu yerler

Beyin zarı

- *S.pneumoniae*
- *N.meningitidis*
- *H.inflenzae*
- B grubu Streptokoklar
- *E.coli*
- *Listeria*



Antibakteriyel etkinin değerlendirilmesi

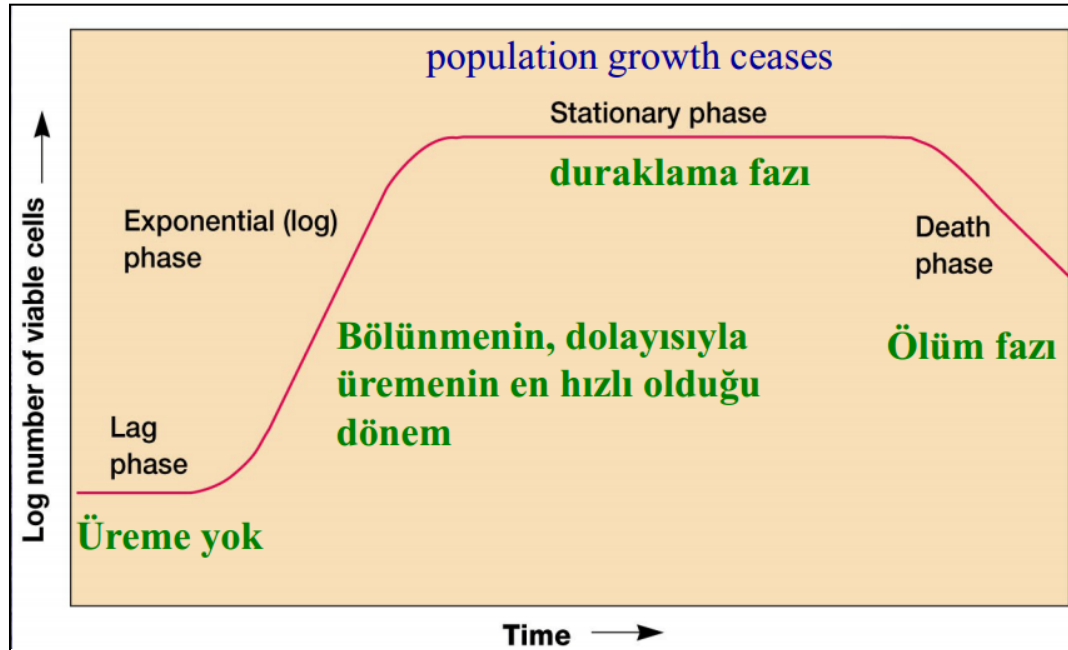
Antibiyotikler

- **Bakteriyostatik:** Bakteri gelişmesini yavaşlatan veya durduranlar ve
- **Bakterisit:** Bakterileri öldürenler olmak üzere başlıca iki gruba ayrılırlar.

Antibakteriyel etkinin değerlendirilmesi

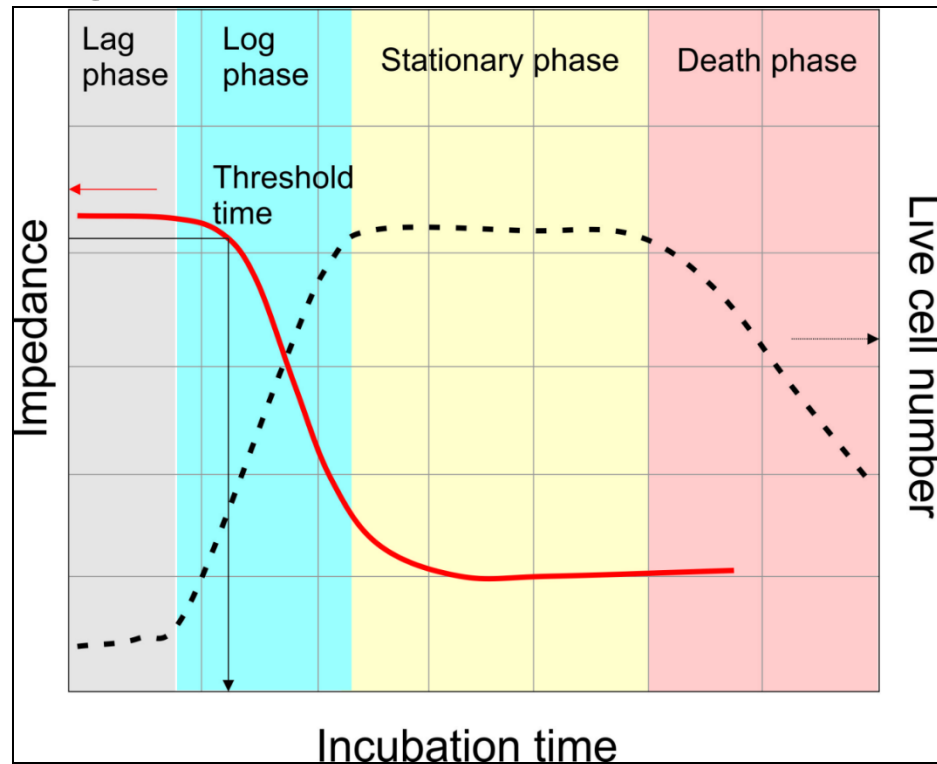
Bakterilerin üremesi birbirini izleyen

- Yavaş gelişme dönemi
- Hızlı gelişme - üreme dönemi ve
- Dinlenme dönemi olarak üç evreden oluşur.



Antibakteriyel etkinin değerlendirilmesi

- Antibiyotikler **hızlı gelişme dönemi öncesi** verildiklerinde bakteriler üzerinde **en güçlü etkinliklerini** gösterirler.



Başlıca bakteriyostatik ilaçlar

- Tetrasiklinler
- Makrolidler
- Fenikoller
- Sülfonamidler
- Kinolonlar

Başlıca bakterisit ilaçlar

- Beta-laktamlar
- Nitrofuranlar
- Aminoglikozidler
- Polimiksinler
- Novobiosinler

Antibakteriyel etkinin değerlendirilmesi

- Bakterisit ilaçlar **düşük** yoğunlukta **bakteriyostatik** etkinlik gösterirken;
- Bakteriyostatik ilaçların ancak bazıları **birlikte kullanıldığında** (**sülfonamid-trimethoprim**) bakterisit etki oluşturabilirler.

Antibiyotiklerin etki spektrumu

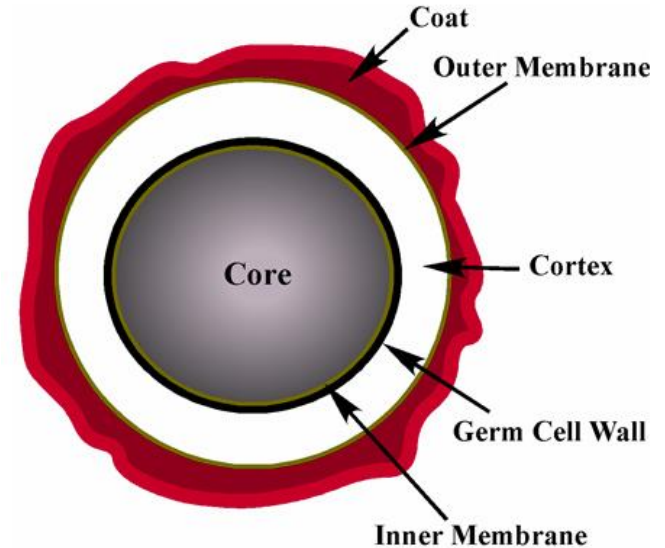
- Bir antibiyotiğe duyarlılık gösteren bakterilerin tamamına o ilacın antibakteriyel spektrumu adı verilir.
- Etki spektrumlarına göre antibiyotikler
 - Dar etki spektrumlu
 - Geniş etki spektrumlu olarak ikiye ayrılır.
- Bunların arasında geçiş oluşturanlara genişçe etki spektrumlu antibiyotikler de denilebilir.

Antibiyotiklerin etki spektrumu

	Bakteri	Mikoplazma	Riketsiya	Klamidya	Protozoa
Aminoglikozidler	+	+	-	-	-
Beta-laktamlar	+	-	-	-	-
Fenikoller	+	+	+	+	-
Linkozamidler	+	+	-	-	+
Makrolidler	+	+	-	+	-
Tetrasiklinler	+	+	+	+	-
Pleuromutilinler	+	+	-	+	-
Kinolonlar	+	+	+	+	-
Sülfonamidler	+	+	-	+	+
Trimetoprim	+	-	-	-	-

Antibiyotiklerin etki spektrumu

- Etki spektrumu ortamdaki ilaç yoğunluğuna göre değişebileceğinden; ilacın normal dozlarda verilmesi sonrası vücut sıvı ve dokularındaki antibiyotik yoğunluğundan etkilenen bakteri türlerinin sayısı olarak da tanımlanabilir.
- Bakteri sporları yapılarındaki dipikolinik asit vb maddeler sayesinde antibiyotiklerin girişine engel olup, bunlardan etkilenmezler.



Antibiyotiklerin etki gücü

Antibiyotiğin etki gücü kendisine duyarlı bakterilerde;

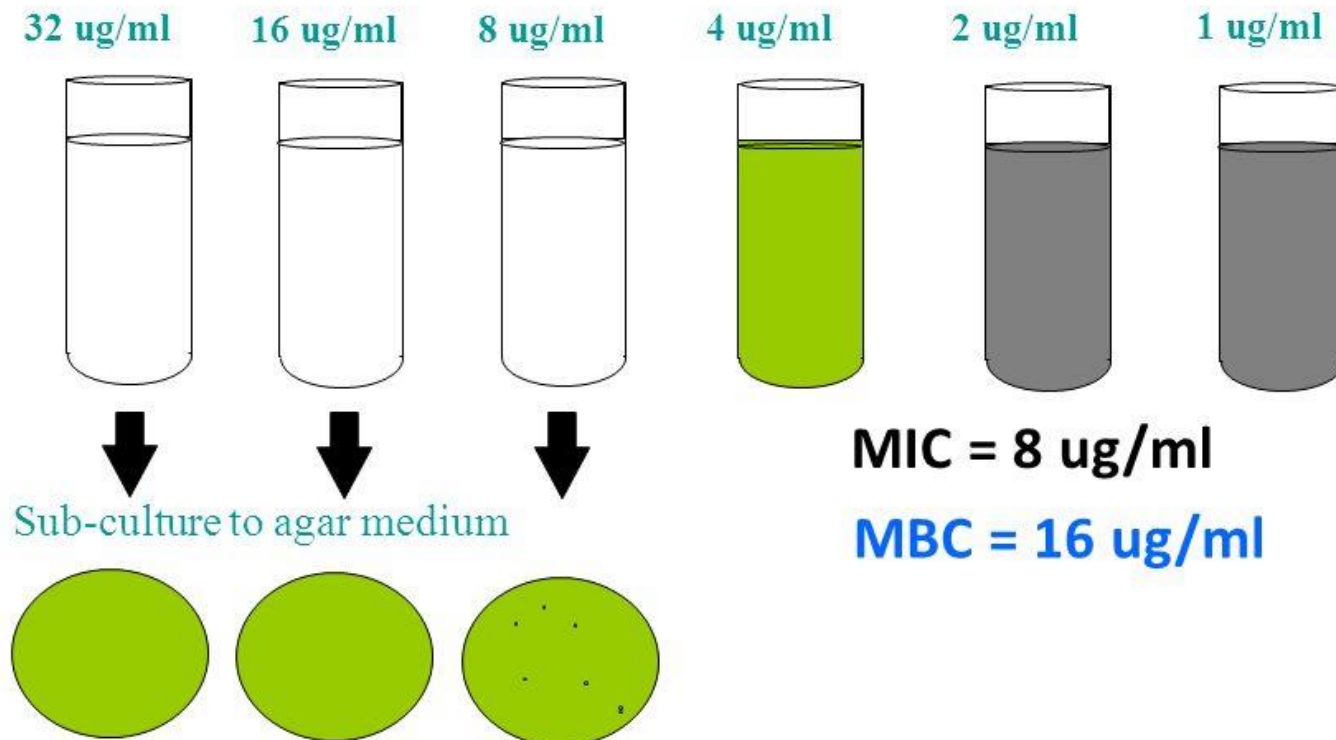
- Gelişmeyi durdurucu-engelleyici
- Öldürücü yoğunluklarına göre iki şekilde incelenir.

En küçük etkili – öldürücü yoğunluk (EKEY - EKÖY) (MIC - MBC)

Minimal Inhibitory Concentration (MIC)=the lowest concentration of drug capable of preventing bacterial growth

VS.

Minimal Bactericidal Concentration (MBC)=the lowest concentration of chemotherapeutic agent that kills bacteria



En küçük etkili yoğunluk (EKEY, MIC)

- Antibiyotiğin etki spektrumundaki bir bakterinin gelişmesini durdurduğu en küçük yoğunluğudur.
- Log_2 tabanında seyreltilen antibiyotik tüp veya agardaki bakterilerin üremesini engellemesinin görülmesi ile hesaplanır.
- Duyarlılığın tespitinde en çok EKEY₅₀ ve EKEY₉₀ değerleri kullanılır.
- Antibiyotik emilimi sonrası kanda ve etki yerlerinde EKEY'den yüksek miktarda bulunur.
- Ancak bu düzeyi ne kadar süre koruduğu antibakteriyel etkinlik açısından önemlidir.

En küçük öldürücü yoğunluk (EKÖY, MBC)

- Yoğun bakteri kültürleri seri şekilde seyreltilen antibiyotiğe katılır.
- Başlangıçta katılan kültür 1×10^5 ten 1×10^2 'ye inmişse öldürücü etkinlik gerçekleşmiştir.
- Bakterisit ilaç kullanırken **direnç** sorunu ile karşılaşılabilir.
- Bu nedenle bakterisit etkinliğin belirlenmesinde antibiyotiklerin bakterileri öldürücü etkileri ile bakteriyostatik etkileri arasında **yoğunluk oranının yüksek** olması istenir (**$EKÖY/EKEY \geq 32$**).

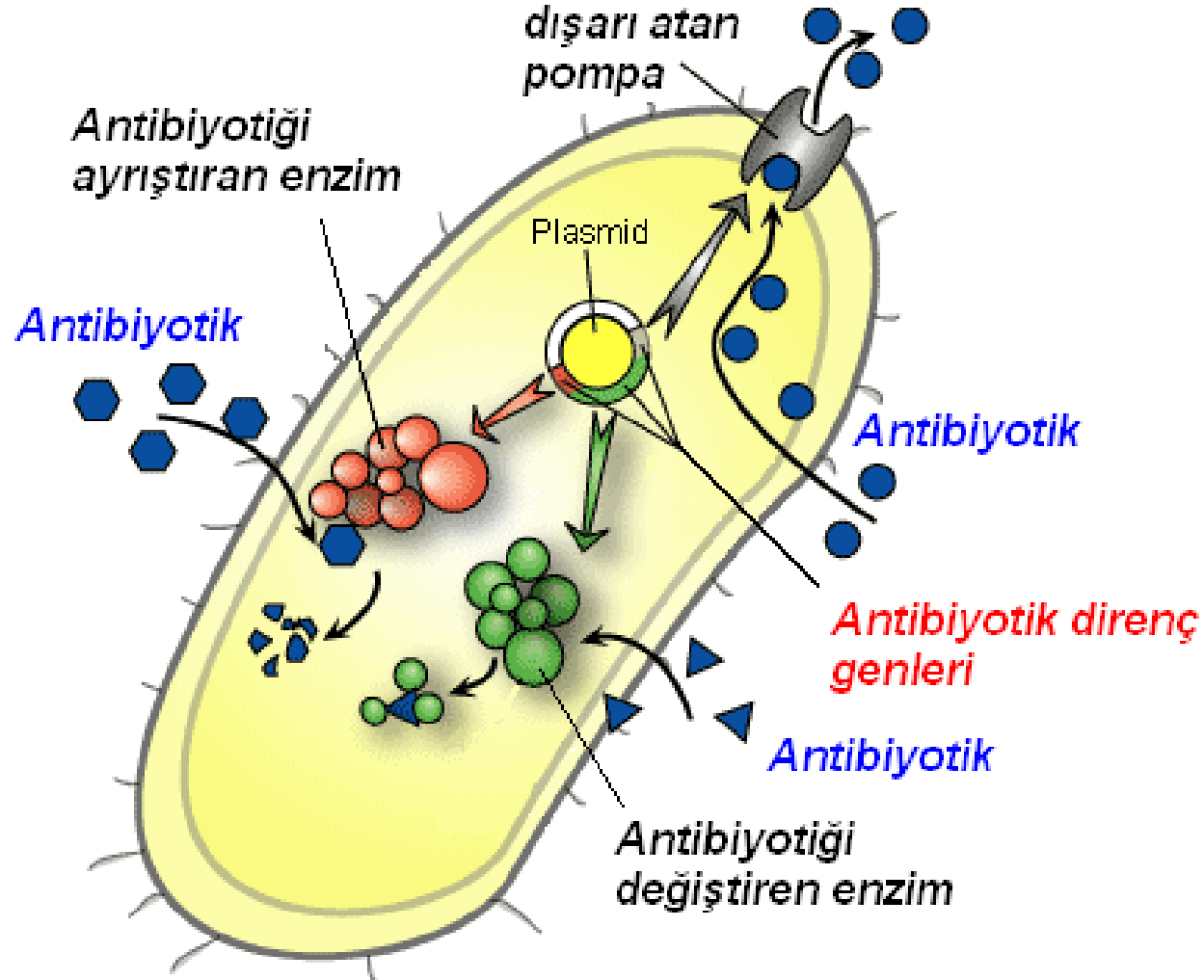
Antibiyotik sonrası etki

- Antibiyotiğin plazma ilaç yoğunluğunun **EKEY'in altına inmesi sonrası** bakteri gelişme ve üremesinin **engelleme süresidir**.
- Bu durum genellikle
 - **Kinolonlar** ve **aminoglikozidlerde görülürken**;
 - **Penisilinlerde** ya **görülmez** yada çok kısadır.

Antibiyotiklere direnç

- **Bakteriyel direnç:** bakterilerin antibiyotikler tarafından etkilenmemesi olarak tanımlanabilir.
- **Klinik olarak bakteriyel direnç** ise; bir antibiyotiğin **sağaltım dozlarında** plazmada oluşturmuş olduğu etkili ilaç yoğunluğu (**EİY**) düzeyinde **duyarlı** olduğu bilinen **bakteri** türü veya suşlarının **yaşayabilme** ve **üremeleri** olarak isimlendirilir.
- **Direnç:**
 - **Doğal** (yapısal) ve
 - **Kazanılmış** direnç olarak ikiye ayrılır.

Antibiyotiklere direnç



Doğal direnç

- Bakterilerin yapısı ile ilgilidir. bu durum;
 - Antibiyotiğin **bakteriye girememesi** yada
 - Bakterilerde **etkileyeceği mekanizmaların olmaması** sonucu görülür.
- Bazı bakteriler antibiyotiklere
 - **Gelişme** ve **üreme** dönemlerinde **duyarlı** iken;
 - **Durgunluk** dönemlerinde **direnç** gösterebilirler.

Kazanılmış direnç

- Bakteriler ilaçla **ilk** temasa geçtiklerinde **duyarlılık** gösterirken **tekrarlanan** temas ve temas **süresi uzadıkça direnç geliştirme** durumudur.
- Kazanılmış direnç
 - Bakterilerin genetik yapısında **mutasyon** veya
 - Ortamdan **direnç faktörlerini almaları** ile gerçekleşir.
 - Bu durumda direnç bakteriye **R-faktörü** ile dışarıdan alındığı için **aktarılabilir direnç** olarak da adlandırılır.

Kazanılmış direnç

Mutasyonal direnç:

- Bakterilerde mutasyon sonucu oluşan direnç tek veya çok sayıda temas sonucu meydana gelebilir. **streptomisin tipi direnç** olarak adlandırılan bu dirençte sağaltıma başlandıktan **2-3 gün gibi kısa bir sürede** direnç ortaya çıkar.
- Bakterilerde çok aşamalı mutasyona bağlı direnç durumu **penisilin tipi dirençte** olduğu gibi **yavaş ama derecesi giderek artan şiddette** gerçekleşir.

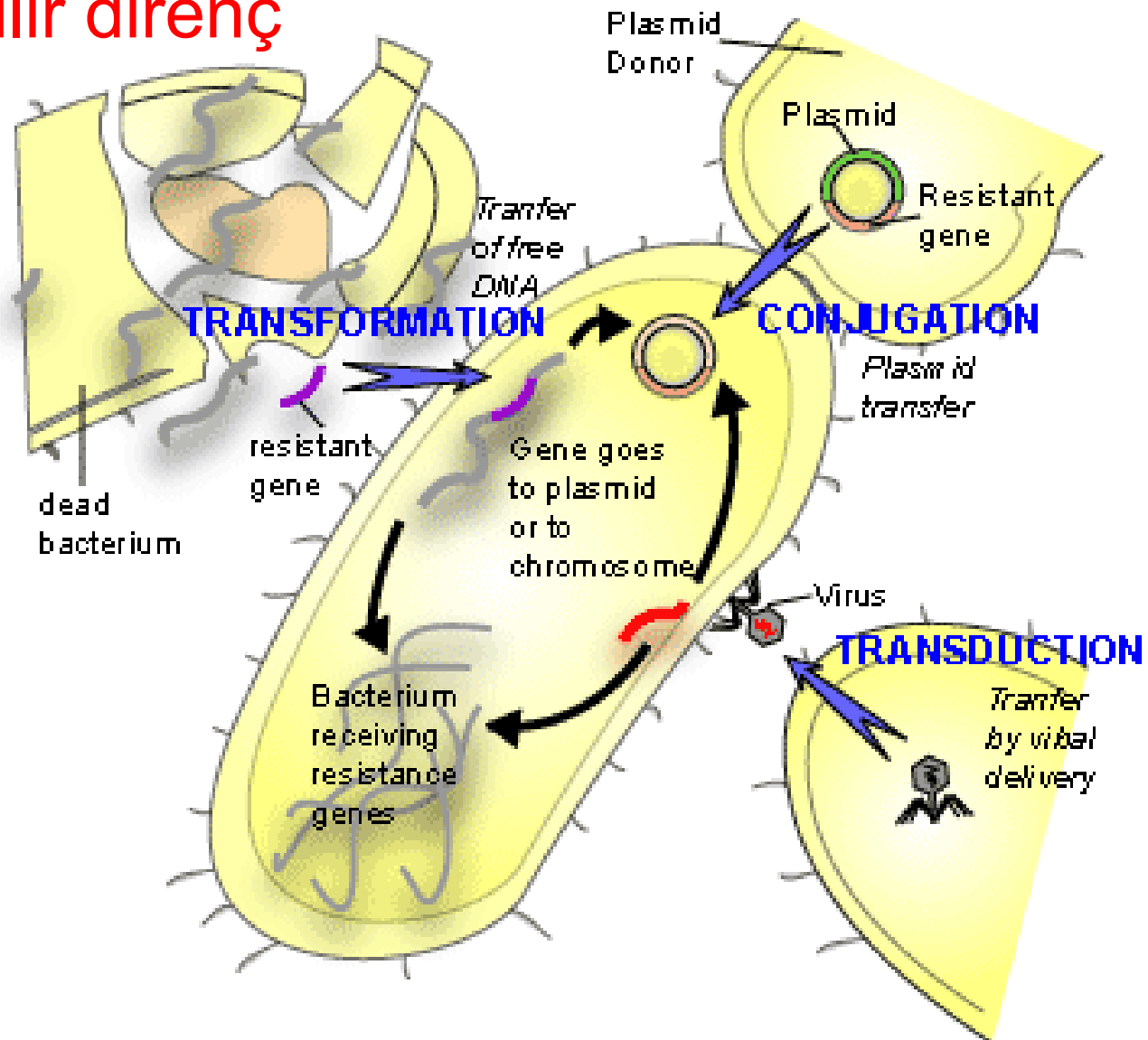
Kazanılmış direnç

Aktarılabilir direnç:

- Bakteriler gelişme ve üremelerine uygun olmayan ortamlarda **genetik bilgilerini paylaşabilme** yeteneği taşırlar. genetik materyalin taşınması;
- **Transdüksiyon: Bakteriyofajlar** aracılığı ile
- **Transformasyon:** Dirençli bakterilerin **parçalanması** ile ortaya çıkan R-faktörlerini diğer bakterilerin alması ile
- **Konjugasyon:** duyarlı ve dirençli bakterilerin aralarında oluşan **plazma köprüsü** ile oluşur.

Kazanılmış direnç

Aktarılabılır direnç



Direncin önlenmesi için yapılması gerekenler

- İlaçlar **yeterli dozda** ve **sıklıkta**; mümkün olduğunca **kısa süre** kullanılmalıdırlar.
- **Sağaltıcı** etkinliği **yüksek** olan **baktesit** antibiyotikler **koruyucu amaçla** yem katkı maddesi olarak **kullanılmamalıdır**.
- **Sinerjistik** etkili **antibiyotik karışımları** birlikte kullanılarak özellikle **uzun süreli** sağaltımlarda etkilerine karşı direnç önlenabilir.

Direncin boyutu ve önemi

- Veteriner hekimlikte antibiyotiklerin yaygın şekilde kullanımı sonucu
 - *Salmonella*
 - *E.coli* ve
 - *Staph.aureus* gibi dirençli bakteriler ortaya çıkmıştır.
- Bu dirençli suşlar
 - Bir yandan kendilerine etkili antibiyotiklerin sağaltımdaki yararlılığını azaltırken
 - Diğer yandan insan ve hayvanlarda kolayca üreyip hastalıklara sebep olurlar.

Rezerv antibiyotik

Sağaltımda son derece etkili antibiyotiklerin;

- Yeni nesil sefalosporinler
- Florokinolonlar ve
- Vankomisin gibi

kolay ve ucuz ilaçlara duyarlı bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlarda kullanılmayıp; direnç sorunu ile karşılaşılmması için etkilerine gerçekten ihtiyaç duyulması durumlarında kullanılmasıdır.

Antibiyotik karışımları

- 1'den çok etkenin işe karıştığı durumlarda
- Büyük dozlarda ilaç verilmesi gerektiğinde istenmeyen etkileri azaltmak amacı ile
- Sağaltımın başarısı için aynı yönde etkinin istenildiği durumlarda
- Dirençli suşların ortaya çıkmaması için
- Süper enfeksiyonların önlenmesi için
- Özel etkeni bilinmeyen akut hastalıklarda ve
- Bazı özel hastalıklarda kullanılır.

Antibiyotik karışımları

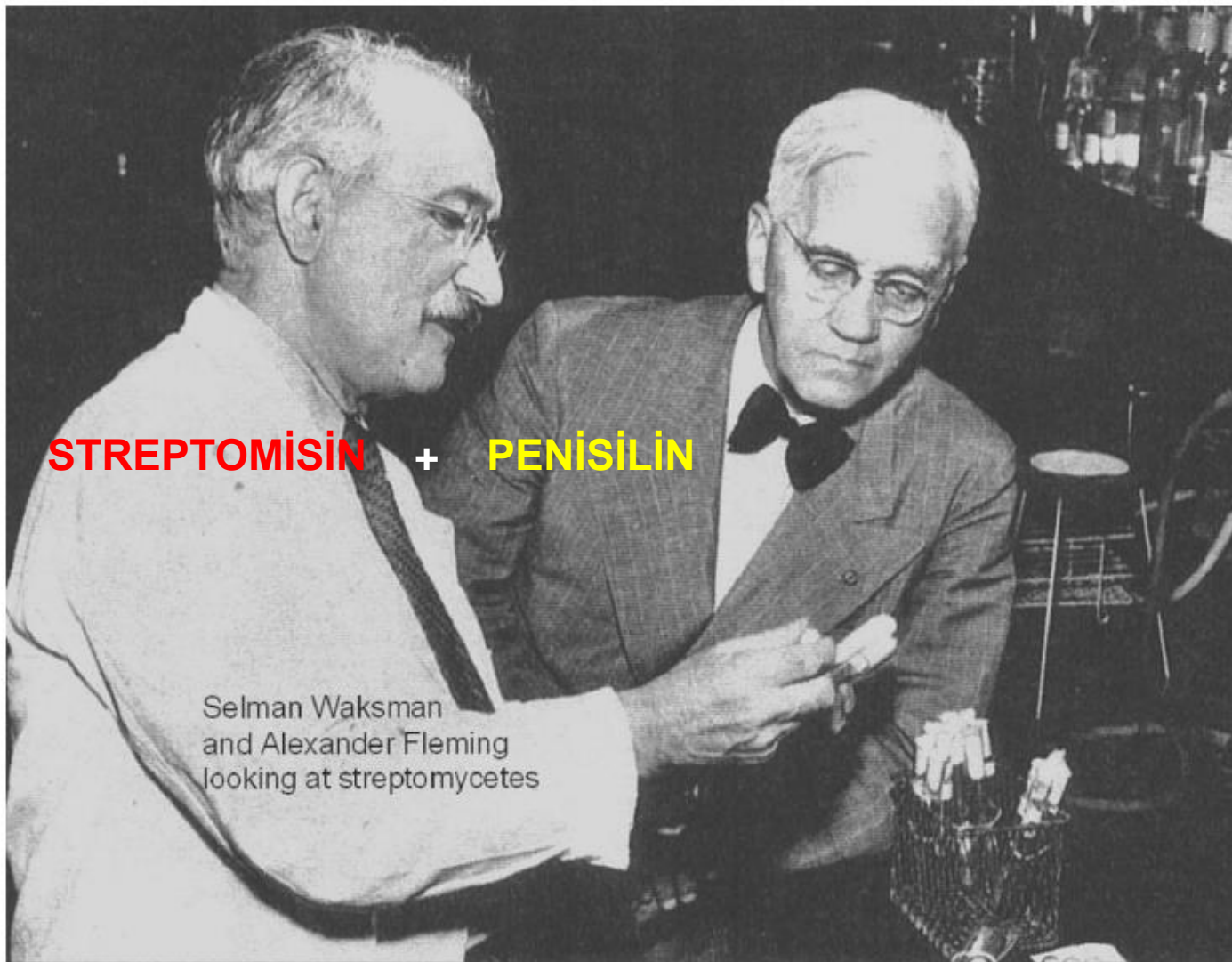


Figure 1.1. The founders of the antibiotic era: Selman Waksman (discoverer of streptomycin) and Alexander Fleming (discoverer of penicillin).

Antibiyotik karışımları

1. grup: Genel etkili bakterileri öldürenler

- Aminoglikozidler
- Polimiksinler
- Basitrasin
- Nitrofuranlar

2. grup: Özel etkili bakterileri öldürenler

- Penisilinler
- Sefalosporinler
- Novobiosin
- Vankomisin
- Ristosetin

Antibiyotik karışımları

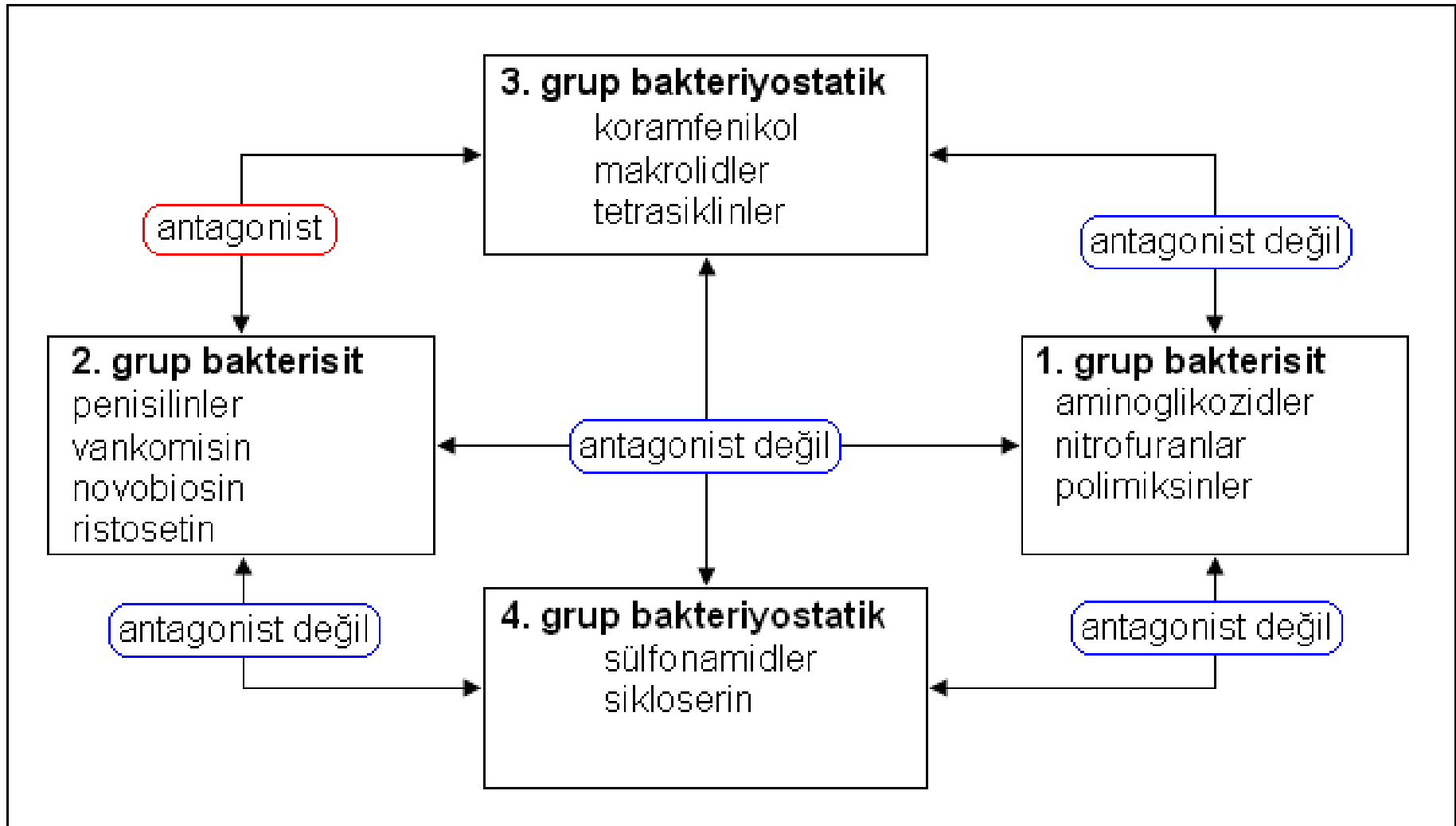
3. grup: Çabuk etkili bakteriyostatikler

- Tetrasiklinler
- Makrolidler
- Fenikoller

4. grup: Yavaş etkili bakteriyostatikler

- Sülfonamidler
- Sikolserin

Antibiyotik karışımları



Antibiyotik karışımları

Bu sınıflandırmaya göre;

- 1. grup ilaçlar diğerleri ile karıştırıldığında bakterisit etki baskındır ve bazen sinerjizm olur.
- 2. grup ile 3. grup karıştırıldığında bakteriyostatik etki baskındır ve 2. grubun etkisi engellendiği (antagonizm) için bu karışıma başvurulmaz.
- 2. ve 4. grup karıştırıldığında bakterisit etki baskındır. Bazen sinerjizm oluşabilir.
- 4. gruptakiler diğer grupların hepsiyle kullanılabilir.

Antibiyotik karışımlarının klinik kullanımı

- Karışık bakteriyel hastalıklar
- Özel etkeni bilinmeyen akut hastalıklar
- Özel hastalıklar
- Süper enfeksiyonun önlenmesi
- İstenmeyen etkilerin azaltılması

Karışık bakteriyel hastalıklar

- Karın içi, akciğer, beyin apseleri, kan ve üreme kanalı enfeksiyonlarında 1'den fazla etken olaya karışır.
- Etki spektrumunu genişletmek amacı ile böyle durumlarda antibiyotik karışımlarına başvurulur.

Özel etkeni bilinmeyen akut hastalıklar

- Bu durumda **en muhtemel etkenlere** karşı etkili antibiyotik karışımları seçilir.

Özel hastalıklar

- *Strp. fecalis*: Penisilin + streptomisin
- *Strp. viridans*: Penisilin + streptomisin
- *Staph. aureus*: Penisilin + aminoglikozid
- *Ps. aeruginosa*: Karbenisilin (yada tikarsilin) + aminoglikozid
- *Brusella*: Tetrasiklin + streptomisin
- *Pasteurella*: Ampisilin + sulbaktam
- *R.equi*: Eritromisin + rifampin
- *Enterobactericia*: Metisilin vd beta laktamlar
- *Mantarlar*: Amfoterisin B + flusitozin, rifampin, tetrasiklin

Süper enfeksiyonun önlenmesi

- Geniş spektrumlu ilaçların kullanımı sırasında **mikroflora arasındaki dengenin bozulması** sonucu süperenfeksiyon oluşabilir.
- Bu durumda **mantarların üremesine** karşı **antimikotik** ilaçlar kullanılabilir.
- Süper enfeksiyon **mantarlardan ileri gelmiyorsa** **vankomisin** ve **metronidazol** kullanılabilir.

İstenmeyen etkilerin azaltılması

- **Mantar enfeksiyonlarına** karşı **amfoterisin B** ile **fulsitozin** birlikte kullanıldığında; amfoterisin B'nin **böbrekler üzerinde** istenmeyen **etkileri** azalır.
- **Sülfadiazin, sülfadimidin ve sülfamerazin** karışımları tek tek verilme durumlarına göre **böbreklere yönelik** istenmeyen **etkileri** oldukça azalır.
- *Pseudomonas*'a etkili **kloramfenikol** ve **polimiksin-B** karışımları **polimiksinlerin** istenmeyen etkilerini önemli ölçüde azaltır.

Antibiyotik sağaltımda dikkat edilecek kurallar

- Hastalığın **tanısı** en **kısa sürede** yapılıp, sağaltıma **en uygun ilaç** seçilmelidir.
- Bakterilerin hangi ilaca duyarlı olduklarının tespiti için **antibiyogram testi** yapılmalıdır.
- **Bağışıklık** sistemi **yetersiz** olduğu durumlarda öncelikle **bakterisit** ilaçlar seçilmelidir.
- Sağaltımdan başarılı sonuç olmak için **etkili kan yoğunluğu** sağlamak amacı ile başlangıçta antibiyotikler **hücum dozlarında** verilmelidir.

Antibiyotik sağaltımda dikkat edilecek kurallar

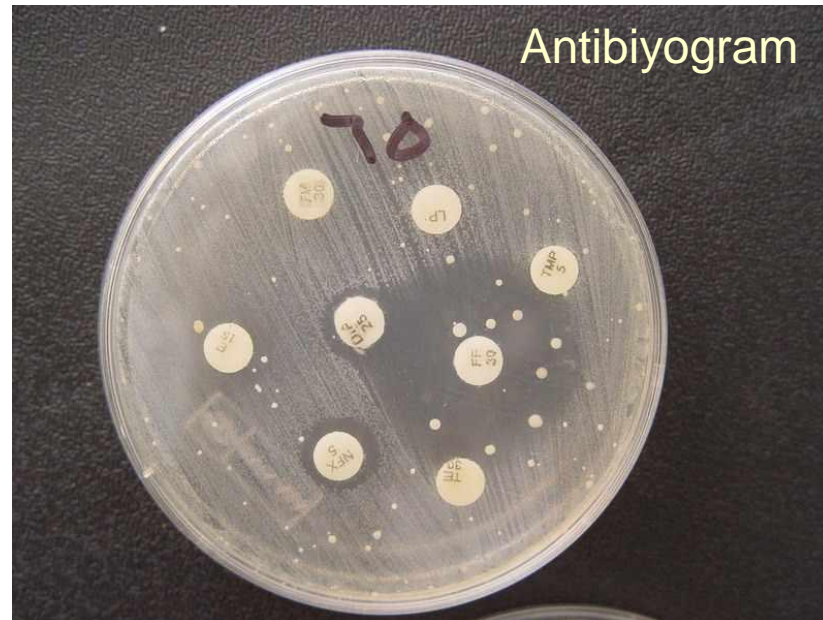
- Sağaltımın 2-3. günlerinde iyileşme durumu dikkati çekmezse başlangıçta yapılan antibiyogram sonucuna göre, başka gruptan bir ilaçla tedaviye devam edilmelidir.
- Direnç oluşumunu engellemek amacıyla hayvanın ateşinin düşmesi ve genel durumunun d zlemesinden sonra en az 2-3 gün daha sağaltıma devam edilmeli ve etkenler tamamen vücuttan uzaklaştırılmalıdır.

Antibiyotik sağaltımda dikkat edilecek kurallar

- Sistemik-akut olaylarda etkili kan yoğunluğunu kısa sürede oluşturmak amacıyla emilim yerlerinden kolay emilip kana geçen preparatlar kullanılmalıdır.
- Tek etkenin izole edildiği enfeksiyonlarda mümkünse tek ilaç, birçok etkenin işe karıştığı durumlarda antibiyotik karışımları kullanılmalıdır.
- Kusma ve sürgünde parenteral yol tercih edilmelidir.

Antibiyotik sağaltımda dikkat edilecek kurallar

- İlaçların metabolizmasıyla görevli **karaciğer** ve genel atılım organı **böbreklerin yetmezlik durumlarında ilaçlar** dikkatli **seçilmelidir**.
- **in vitro** etkili ilaçların **in vivo** etkileri açısından **farmakokinetikleri** göz önünde bulundurulmalıdır.



Antibiyotiklerle + Glukokortikoidlerin kullanımı

- Ağır gram negatif hastalıklarda bakteriyel toksinlerden kaynaklanan septik şoklarda,
- Akyuvarlardan salgılanan lizozimlerin salıverilmesini ve doku hasarının önlenmesi gerektiği durumlarda,
- Beyin iltihabı ile birlikte beyin ödeminin olduğu durumlarda antibiyotikler GK'lerle birlikte kullanılırlar.

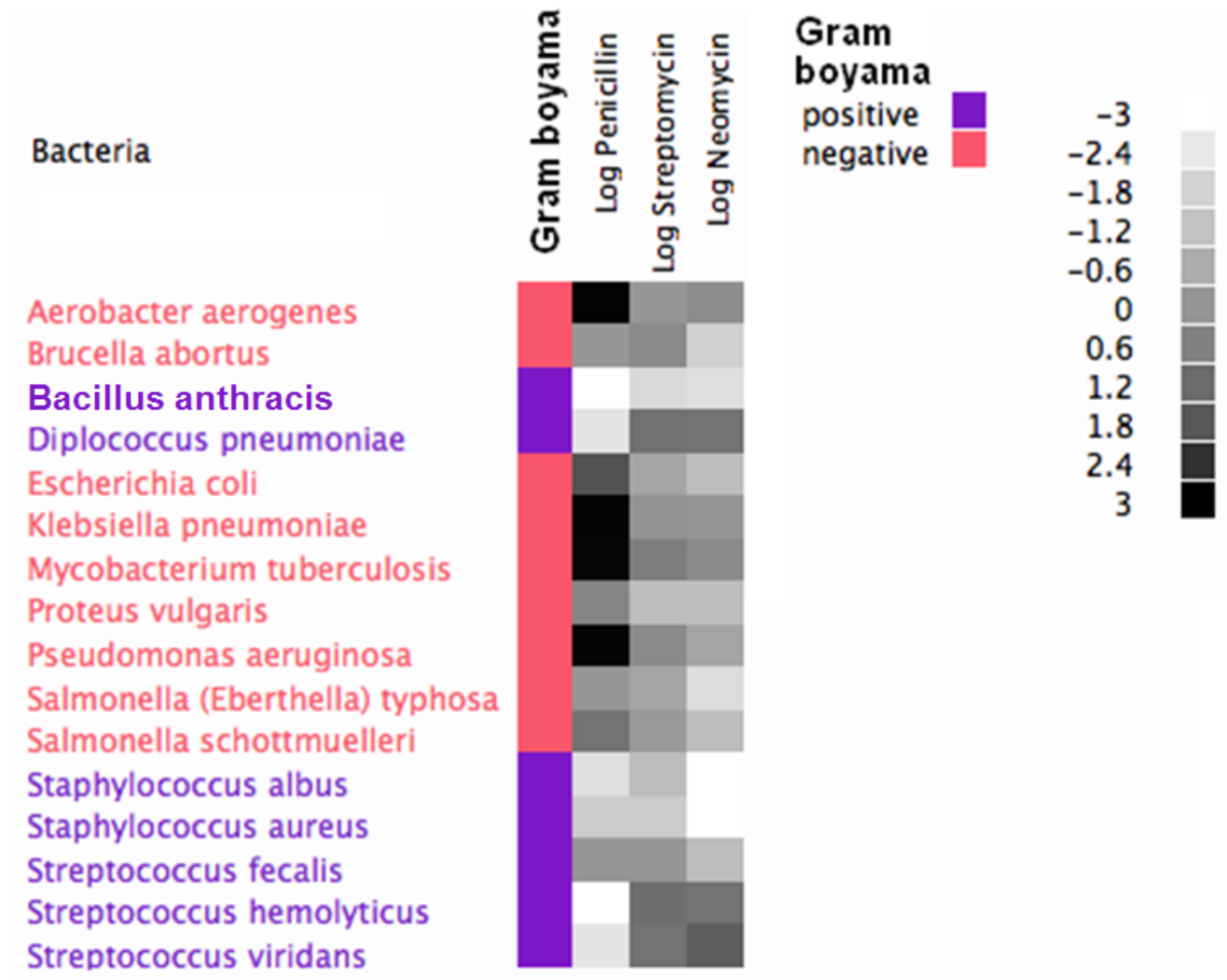
Antibiyotik kullanımını etkileyen faktörler

- Etkili kan yoğunluğu
- Doku döküntüleri ve irin
- Verilme yolları ve emilme
- Atılma yolları
- Çevre faktörleri
- Bağışıklık sistemi
- Hücre içine yerleşen bakteriler

Etkili kan yoğunluğu

- Antibiyotiklerin kanda ve etki gösterecekleri dokularda yeterli yoğunluğa ulaşabilmesi **veriliş yolu** ve ilacın **formülasyonuna** bağlıdır.
- Bu nedenle antibiyotikler **akut olaylarda hücum** dozda **parenteral** yolla verilirler.
- Sağaltıma **daha sonra uzun etkili şekli** ile **ağızdan** veya **parenteral** yolla devam edilir.

Etkili kan yoğunluğu



Doku döküntüleri ve irin

- Ortamda irin, eksudat vb maddelerin bulunması durumunda **aminoglikozidler**, **polimiksinler** ve **sülfonamidlerin** etkisi **azalır**.
- Hematomlarda **Hb penisilin** ve **tetrasiklinleri** bağlayarak etkilerini **azaltır**.
- İrinin **pH'sı asidik** olduğundan **aminoglikozid**, **makrolid** ve **linkozamidlerin** etkisi **azalır**.
- **Anaerob** apselerde **aminoglikozid** ve **kinolonlar** **etki gösteremezler**; **penisilin** ve **sefalosporinler** ise apsedan **etkilenmezler**.

Verilme yolları ve emilme

- Sindirim sistemindeki **kalsiyum tetrasiklinlerin**, **iki değerli iyonlar florokinolonların** emilimini engeller.
- **Tok** karnına **linkomisin**in emilimi % 90 azalır.
- Emilimi etkileyen **vücuttaki doğal engeller**:
 - **Bağırsak** engelli
 - **Seroz** zarlar
 - **Plasenta**
 - **Göz** SIVISI
 - **Kan beyin** engelli
 - **Meme** bezi

Atılma yolları

- Antibiyotiklerin başlıca atılma yolları **böbrekler** ve **safradır**.
- Sistemik olarak kullanılan antibiyotiklerin buralarda **yerel etkilerinden** de yararlanılması söz konusudur.
- **Böbrek** ve **karaciğer yetmezliği durumunda ilaç seçimi** ve **doz ayarlaması** atılma yolları açısından son derece önemlidir.

Çevre faktörleri

- Gevişenlerde rumen florasına olumsuz olarak etki eden tetrasiklinler, makrolidler, linkozamidler kullanımları sonrası ishallere yol açarlar.
- Atlarda tetrasiklinler (bütün yollarla) ve amoksisilin klavulonik asit (parenteral) karışımı, kalın bağırsak mikroflora dengesini bozarak ölüme kadar giden süperenfeksiyonlara sebep olur.
- Penisilinler kobay, tavşan ve hamsterlerde aynı sebeplerden dolayı kullanılmamalıdır.
- Tavşanlar linkomisine oldukça duyarlıdır.

Çevre faktörleri

- Eritromisin, linkomisin, tilosin ve klindamisin atlarda sindirim kanalında ölümcül **süper enfeksiyonlara** yol açabilirler.
- Zayıf da olsa **gevişenlerde** de benzer etki oluşturabileceklerinden **dikkatli** kullanılmalıdırlar.

Bağışıklık sistemi

- Antibiyotikler özellikle **koksidiyozun** sağaltımında **bağışıklığı uyarabilecek** ölçüde vücutta etkenin kalması için **uygun dozda** verilirler.
- **Bağışıklık yetmezliği** durumunda **bakterisit** antibiyotikler kullanılır.

Hücre içine yerleşen bakteriler

- Salmonella, Brusella, Mikobakteri, Toksoplazma gibi MO'lar hücre asalaklarıdır.
- Bunların sağaltımında hücre içerisine girebilen
 - Koramfenikol
 - Rifampin
 - Etambutol ve
 - Florokinolon gibi ilaçlar tercih edilmelidir.

Antibiyotiklerle sağaltımda başarısızlık

- Tanı doğru **konmamış** olabilir.
- Bakteri seçilen **ilaca dirençli** olabilir.
- Önceden duyarlı bakteri, antibiyotiğe **kazanılmış tipte direnç** geliştirmiş olabilir.
- Antibiyotiğe dirençli **bakteri** ortamda bulunan **maya** ve **mantarlarla süperenfeksiyona** yol açabilir.
- Yangı, doku döküntüleri, irin vb nedenlerle ilaç **hastalık odağına iyi nüfuz etmeyebilir**.
- Bakteriyostatik ilaç kullanımında **bağışıklık sistemi** yeterince **etkili olamayabilir**.

Antibiyotiklerle sağaltımda başarısızlık

- Vücut pH'sı, oksijenlenmesi antibiyotiğin etkisini değiştirebilir. Örneğin aminoglikozidlerin asidoz durumunda etkileri zayıflar.
- Uygulama yolu yanlış seçilmiş olabilir.
- Uygulama dozu yetersiz olabilir.
- Antibiyotikler ve kullanılan diğer ilaçlar arasında ters etkileşimler olabilir.
- Destekleyici uygulamalar yetersiz olabilir.

Antibiyotiklerin istenmeyen etkileri

İlaç alerjisi

- Penisilinler ve sülfonamidler başta olmak üzere antibiyotikler IgE'nin aracılık ettiği hafif alerjiden anafilaktik şok ve ölüme sonuçlanabilecek tip-I alerjik tepkimeye yol açabilirler.

Antibiyotiklerin istenmeyen etkileri

Organ ve dokulara etkiler

- Sinirsel bozukluklar:
 - Aminoglikozidler işitme ve denge organında bozukluklara yol açarlar.
- NM kavşaklarda uyarı geçişinin engellenmesi:
 - Aminoglikozidler, linkozamidler ve polimiksin.
- Mide ve bağırsak bozuklukları:
 - Süperenfeksiyonlar bunlar arasında sayılır.

Antibiyotiklerin istenmeyen etkileri

Organ ve dokulara etkiler

- **Böbrek bozukluğu:**
 - Aminoglikozidler başta olmak üzere polimiksinler, basitrasin, amfoterisin B ve az da olsa sülfonamidler böbrek hasarı yaparlar.
- **Karaciğer hasarı:**
 - Eritromisin, novobiosin, izoniazid, klortetrasiklin ve kloramfenikol karaciğer hasarına yol açar.
- **Kemik iliğinin baskı altına alınması:**
 - Kloramfenikol uzun süre kullanımında kemik iliğini baskılayarak **aplastik anemiye** yol açar.

Antibiyotiklerin istenmeyen etkileri

Endotoksik şok:

- Gram (-) bakteri enfeksiyonlarında birden yüksek dozda antibiyotiklerin verilmesi bakterilerin hızla parçalanmasına ve açığa çıkan endotoksinler toksemiye neden olur.

Antibiyotiklerle diğer ilaçların etkileşimi

Aminoglikozidler

- Sefaloridin, furosemid, sefalotin, polimiksinler: böbrekler üzerine istenmeyen etkiler.
- Polimiksinler, anestezikler, kürar: nöromusküler kavşaklarda uyarı geçişinin aksaması

Amfoterisin B

- Aminoglikozidler: sinirler üzerinde istenmeyen etkiler

Kloramfenikol

- Barbitüratlar, kumarin türevleri: anestezi ve kanama süresinde uzama

Antibiyotiklerle diğer ilaçların etkileşimi

Eritromisin

- Teofilin serumda teofilin yoğunluğunda artma

Grizeofulvin

- Dikumarol pıhtılaşma engelleyici etkide azalma

Linkomisin

- Kaolin-pektin emilmede azalma

Monensin

- Tiamulin sinirler üzerinde zehirli etki

Polimiksinler

- Aminoglikozidler böbreklere zehirli etki, NM kavşaklarda uyarı geçişinde bozulma

Antibiyotiklerle diğer ilaçların etkileşimi

Rifampin

- Teofilinin klirensinde hızlanma
- Kumarin türevleri: BT'lerinin hızlanması ve pıhtılaşmayı önleyici etkinin azalması
- Propranolol etkisinde azalma

Sülfonamidler

- Kumarin türevleri kanama süresinde uzama

Antibiyotiklerle diğer ilaçların etkileşimi

Siprofloksasin

- **Teofilin**: serumda teofilin yoğunluğunda **artma**

Tetrasiklinler

- **Barbitüratlar** anestezi süresinde **uzama**
- **Fe, Ca, Mg**: tetrasiklinlerin emiliminde **azalma**

Atılma organlarının yetmezliğinde ilaç seçimi

Karaciğer yetmezliğinde sakıncalı ilaçlar

- Kloramfenikol,
- Eritromisin,
- Linkozamidler,
- Rifamisinler,
- Sefoperazon,
- Sefolotin,
- İzoniazid,
- Minosiklin,
- Nafsilin,
- Doksisiklin,
- Kloksasilin ve
- Dikloksasilin

Atılma organlarının yetmezliğinde ilaç seçimi

Böbrekten atılıp istenmeyen etkileri az olan ilaçlar

- Yukarıdakilerin haricindeki penisilinler,
- İzoniazid,
- Sülfizoksazol,
- Sülfametoksazol

Atılma organlarının yetmezliğinde ilaç seçimi

Böbrekten atılıp istenmeyen etkilere yol açanlar

- Aminoglikozidler,
- Yukarıdakiler hariç tetrasiklinler,
- Polimiksinler,
- Nalidiksik asit,
- Nitrofurantoin,
- Sefaloridin ve
- Kinolonlar