



DERLEME

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2013; 27 (1): 53 - 56
<http://www.fusabil.org>

Veteriner Hekimlikte Yeni Bir Makrolid: Tulatromisin

Burcu GÜL BAYKALIR

Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

Tulatromisin lakton halkasına sahip, geniş spektrumlu, yarı sentetik, makrolid grubu yeni bir üründür. Sığırlarda deri altı ve domuzlarda kas içi 2.5 mg/kg/canlı ağırlık tek doz olarak uygulanmaktadır. Sığırlarda *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus*, *Actinobacillus pleuropneumonia*, *Mycoplasma hyopneumonia* ve *Mycoplasma bovis*'in, domuzlarda *Actinobacillus pleuropneumonia*, *Pasteurella multocida* ve *Mycoplasma hyopneumonia*'nın neden olduğu solunum sistemi hastalıklarının tedavisi ve korunmasında kullanılmaktadır. Bu derlemede, güncel literatürler ışığında tulatromisinin genel ve farmakolojik özellikleri, etki spektrumu, kullanım şekli, dozu, endikasyonu, yan etkileri ve toksisitesi üzerinde durulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Tulatromisin, makrolid, veteriner hekimlik.

A New Macrolide in Veterinary Medicine: Tulathromycin

Tulathromycin is a new product with a lactone ring, a broad spectrum semi-synthetic macrolide. It is administered at a dose of 2.5 mg/kg/bw as single dose subcutaneous in cattle and intramuscular in swine. It is used for the treatment and control of bovine respiratory disease caused *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus*, *Actinobacillus pleuropneumonia*, *Mycoplasma hyopneumonia* and *Mycoplasma bovis* and swine respiratory disease caused *Actinobacillus pleuropneumonia*, *Pasteurella multocida* and *Mycoplasma hyopneumonia*. In this review, general and pharmacological properties of tulathromycin, spectrum of effect, usage, dosage, indication, side effects and toxicity was emphasized in the light of the current literature.

Key Words: Tulathromycin, macrolide, veterinary medicine.

Giriş

1. Genel Özellikleri

Tulatromisin fermentasyon yoluyla elde edilen yarı sentetik makrolid grubu yeni bir antimikrobiyel ajandır (1, 2). Makrolidler lakton halkasına sahip olduklarından bazik karakterdedir ve asit ortamda stabil değildir. Lakton halkasındaki karbon atomu sayısına göre sınıflandırılan makrolidlerden eritromisin ve oleandomisin 14, azitromisin 15, spiramisin ve tilosin 16 karbon atomuna sahiptir. İlk makrolidler (eritromisin 1952) eskiden streptomisinden elde edilmelerine rağmen günümüzde artık yarı veya tam sentetik olarak üretilmektedir.

Kimyasal yapısı: Kimyasal formülü $C_{41}H_{79}N_3O_{12}$, molekül ağırlığı 806.23 g/mol olan beyaz kristalize bir tozudur. Genellikle tuz ve ester şeklinde bulunur ve kullanılır. İlk çıkan makrolidlerden yapısında üç adet bazik amino grubunun bulunmasıyla ayrılır. Bu nedenle kimyasal alt grup triamilid içinde yer almaktadır ve 4. karbon atomundaki üçüncü amino grubu tulatromisinin bazikliğini artırarak ilağın hücre membranına penetre olma yeteneğini artırır (3-6). Kimyasal yapısı Şekil 1' de gösterilmiştir.

Tulatromisin izomer A ve B olmak üzere iki izomer karışımını içermektedir. Bu karışımdaki izomerlerin %90'ı izomer A ve %10'u izomer B halinde bulunmaktadır (7-10).

pH değeri ile ilişkisi: İn vitro aktivitesi ortamın pH değerine bağlıdır. Normalde pH 8 veya altında suda iyi çözünebilmektedir (11). Minimal inhibe edici konsantrasyon (MIC) pH 7.0 ve pH 7.0'nin altında (hafif asidik) pH 7.2 - 7.4'ten önemli derecede daha etkindir. Bu pH fenomeni diğer makrolidler için de geçerlidir. Nötr veya asit pH'da iyonizasyonla molekülün pozitif yüklenmesi artmakta, böylece yayılma kabiliyeti azalmakta ve yağdaki çözünürlüğü düşmektedir (4, 12, 13).

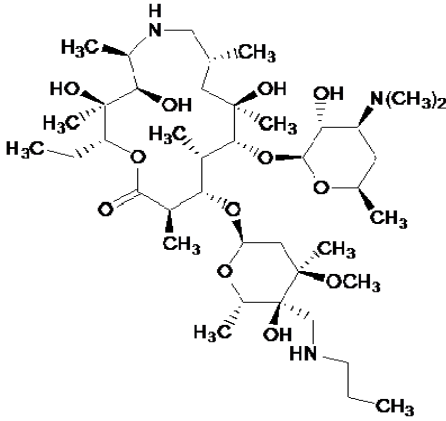
Dayanıklılığı: Kimyasal olarak çok stabil olduğundan hazır enjeksiyon sıvıları oda ısısında 36 ay boyunca saklanabilmektedir. Ayrıca fotostabil (ışığa dayanıklı) olduğundan renksiz kaplarda paketlenmesine izin verilmiştir (1, 11).

Geliş Tarihi : 13.11.2012
Kabul Tarihi : 14.12.2012

Yazışma Adresi
Correspondence

Burcu GÜL BAYKALIR
Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

brcgul@firat.edu.tr



Şekil 1. Tulatromisinin kimyasal yapısı (12, 14)

2. Etki Spektrumu ve Antimikrobiyal Etkinliği

Geniş etki spektrumlu bir ajandır. Genel olarak başta Gram (+) olmak üzere Gram (-) bakteriler, anaeroblar ve mikoplazma gibi hücre duvarı olmayan bakterilere karşı etkilidir (3). İn vitro olarak *Mannheimia* (*Pasteurella*) *haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Histophilus parasuis*'a karşı etkilidir (1).

3. Etki Mekanizması

Hücrede protein sentezi ribozomlarda olur ve protein sentezinde amino asit dizisine ait şifre çekirdekten ribozoma taşınan mRNA'daki şifreye göre kodonlarda gerçekleştirilir. Protein sentezinde önce başlatıcı faktörün etkisiyle, 70S ribozomu 50S ve 30S alt birimlerine ayrılır, mRNA bunlardan 30S alt birimine ve tRNA ise başlatıcı kodona yani 50S alt birimine bağlanır. Sonra alt birimler birleşerek 70S ribozomu protein sentezine hazır hale getirilir. Tulatromisinin etki yeri işte bu ribozomal RNA'ların 50S alt birimidir. Bakterilerde 50S ribozomal alt birime bağlanıp peptidil tRNA'nın bağlanmasını engelleyerek peptid zincirinin uzamasını önler ve böylece protein sentezi engellenir (1, 3, 8, 15, 16). Genel olarak bakteriyostatik etki göstermesine rağmen, yüksek dozda Gram (-)'lere karşı bakterisid etki gösterebilmektedir (11).

4. Direnç

Makrolidlere karşı direnç hızla gelişebilmektedir. Direnç, ribozomal RNA'da veya bazı ribozomal proteinlerde kodlanan genlerdeki mutasyonla; ribozomlara bağlanma yerinin enzimatik modifikasyonu (metilasyonu), genellikle linkozamid ile çapraz direnç oluşumuyla, enzimatik inaktivasyon ile veya aktif bir pompa sayesinde bakteri hücrelerinde makrolidlerin dışarı atılması ile gerçekleşmektedir (1-3, 7, 11, 12, 15, 16).

5. Farmakolojik Özellikleri

Emilim ve Dağılımı: 2.5 mg/kg tek doz sığırlara derialtı ve domuzlarda kas içi enjeksiyonu sonrası

uygulama yerinden hızlı ve tam olarak emilmektedir. Vücutta büyük oranda yayıldığı için iyi bir dağılım göstermektedir (1, 8, 17). Akciğerdeki konsantrasyonu plazmadaki konsantrasyonundan daha yüksektir. Bu da akciğerde nötrofil ve alveolar makrofajlar içinde tulatromisinin biriktiğini göstermektedir (1, 2, 8, 11, 15). Fakat akciğerde bulunan enfeksiyon yerinde in vivo tulatromisin konsantrasyonu tam olarak bilinmemektedir. Sığırlarda plazma maksimum konsantrasyonu (C_{max}) yaklaşık 0.5 µg/mL, domuzlarda 0.6 µg/mL, maksimum konsantrasyona ulaşma süresi (t_{max}) sığır ve domuzlarda 30 dakika, plazma proteinlerine bağlanma oranı %40'dır (1). Damar içi uygulama sonrası dağılım hacmi sığırlarda 10-11 L/kg (2, 10) domuzlarda ise 13.2 L/kg'dır. Sistemik biyoyararlanımı sığırlarda derialtı uygulamadan sonra %90, domuzlarda kas içi uygulamadan sonra %88'dir (2, 3, 17).

Akciğer dokusundaki yarılanma ömrü uzundur (domuzlarda 6 gün, sığırlarda 8 gün). Maksimum konsantrasyona ulaştıktan sonra vücuttan atılımı oldukça uzun süre almaktadır. Plazmadaki eliminasyon yarı ömrü sığırlarda 90 saat, domuzlarda 91 saattir (1, 8, 17).

Metabolizma ve Atılımı: Tulatromisinin metabolizması çok stabildir (12-14). Tüm hayvanlarda düşük düzeyde metabolize edilir ve esas olarak değişmemiş ilaç halinde atılır. Aynı şekilde karaciğer ve safradaki en önemli bileşiği de değişmemiş ilaç şeklindedir. Hayvan doku numuneleri ve atılma ürünlerinde metabolitlerin sadece %10'u N-demetilasyon veya N-oksidasyona uğrayarak metabolize olmaktadır (3). Atılımı yavaş fakat tamdır (11). Dışkı ve idrarda ayrıca safra ve insan tüketimine sunulabilen diğer dokularda genellikle (%90) değişmemiş son ürün olarak bulunur. Domuzlarda 23 gün içinde uygulanan dozun yaklaşık 2/3'ü dışkı ve 1/3'ü idrarla atılır. Sığırlarda atılım biraz daha yavaş olmaktadır. Verilen dozun yaklaşık %70'i 47 gün içinde atılır, bunun da yaklaşık %40'ı idrarda, %32'si dışkıda bulunur (1, 3, 8).

6. Endikasyonu

Sığırlarda *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*), *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae* ve *Mycoplasma bovis*'in neden olduğu solunum sistemi hastalıklarının tedavisi ve korunmasında kullanılmaktadır (2-4, 11, 12, 18-23). İn vitro olarak tulatromisin, tilmikosine dirençli *Pasteurella multocida*'ya etkili *Moraxella bovis*'in neden olduğu sığırların enfeksiyöz keratokonjunktivitisi'nin tedavisinde kullanılmaktadır (24).

Domuzlarda *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* ve *Mycoplasma hyopneumoniae*'nin neden olduğu solunum sistemi hastalıklarının tedavisi ve korunmasında kullanılmaktadır (2-5, 12, 17, 20, 25, 26).

7. Kullanım Şekli ve Dozu

Genel olarak tulatromisin uygulaması antibiyogram sonucuna göre yapılır. Sığırlarda deri altı yolla 2.5 mg/kg/canlı ağırlık tek doz olarak uygulanmaktadır. 300

kg'dan daha ağır sığırların tedavisi sırasında doz bir bölgeye 7.5 mL'den daha fazla uygulanmayacak şekilde bölünmelidir (7). Domuzlarda kas içi 2.5 mg/kg/canlı ağırlık tek doz olarak uygulanmaktadır (3, 8, 27). 80 kg'dan daha fazla olan domuzların tedavisinde doz bir bölgeye 2 mL'den fazla uygulanmayacak şekilde bölünmelidir (2). Hayvanlar hastalığının erken safhasında tedavi edilmeli ve uygulamadan sonraki 48 saat içinde sonuç değerlendirilmelidir (1, 7). Solunum yolu hastalıklarının semptomları hala mevcut ise iyileşinceye kadar diğer antibiyotiklerle tedavi değişimi tercih edilmelidir.

8. Yan Etkileri

Lokal yan etki olarak sığırlarda deri altı uygulanmasını takiben enjeksiyon yerinde 30 güne kadar kalıcı olabilen şişkinlik ve ağrı oluşabilmektedir. Erişkin domuzlarda ise kas içi uygulamadan sonra böyle bir reaksiyon görülmemektedir. Tulatromisin aşırı duyarlılığa yol açabilmektedir. Gebe hayvanlarda, sütü insan tüketimine sunulan laktasyondaki ineklerde ve süt emen buzağılarda kullanılmamalıdır (2, 3, 8).

9. İlaç Etkileşimleri

Linkozamid ve kloramfenikol ile aynı anda uygulanmamalıdır (28, 29). Her üç ilaçta ribozomlarda 50S alt birime bağlanır. Dolayısı ile bağlı bir antibiyotik diğerlerinin bağlanma yerini hacimce doldurmaktadır. Aynı anda uygulama etkinin azalmasına yol açmaktadır. Makrolidlere karşı duyarlı olan hayvanlarda da kullanılmamalıdır (2, 3, 7).

10. Toksisitesi

Akut Toksisite: Rat ve köpeklerde yapılan toksisite çalışmaları tulatromisinin oral yolla tek doz uygulanmasından sonra hafif, damar içi uygulanmadan sonra ise orta derecede bir toksisite saptandığını göstermiştir (8). Oral yolla uygulandığında letal doz köpekte 1000 mg/kg'dan, ratlarda 2000 mg/kg'dan daha yüksektir. Köpekte 100 mg/kg doz kusma gibi hafif gastrointestinal bozukluklara neden olmaktadır. Sığırlarda önerilen dozun 3, 5, 10 misli verilmesinden sonra enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlara bağlı olarak geçici huzursuzluk, baş sallama, tepinme ve kısa süreli iştahsızlık gözlenmektedir. Altı aylık sığırlarda tavsiye edilen dozun 5-6 misli (12.5-15 mg/kg) uygulanmasıyla kardiyotoksik etkisine bağlı olarak hafif derecede miyokardial dejenerasyonların görüldüğü bildirilmiştir (1, 7). Genç domuzlarda önerilen dozun 3-5 misli uygulanması halinde enjeksiyon yerindeki lokal

reaksiyonlarla ilişkili olarak geçici bağıрма ve huzursuzluk gözlenir. Enjeksiyon arka ekstremitelere yapılırsa topallıkta gözlenebilmektedir (9).

Subkronik ve Kronik Toksisite: Bir ay süresince 10, 50, 200 mg/kg günlük oral tulatromisin uygulaması ratlarda karaciğer enzimlerinin artışına, karaciğer ağırlığının azalışına ve monosit ile eozinofillerin artışına neden olmaktadır. Görülebilir herhangi bir toksik etkiye yol açmayan en küçük miktar (NOEL) 10 mg/kg/gün'dür. 90 günlük verim için NOEL 5 mg/kg/gün'dür. Köpekte oral olarak günlük 5, 10, 15 ve 50 mg/kg'lık doz bir ay verildikten sonra karaciğer enzimlerinin yükselmesi, serum proteinlerinin azalması, böbrek ağırlığının artışı ve sporadik olarak yumuşak dışkı görülür (8).

Reprodüksiyona Etkisi: Rat ve tavşanlarda yapılan laboratuvar çalışmalarında herhangi bir teratojenik etkiye neden olmadığı gösterilmiştir (3, 8). Ancak, sığır ve domuzlarda gebelik ile laktasyon döneminde uygulanabilirliği tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir (1, 2).

Karsinojen ve Nörotoksik Etki: Tulatromisin genotoksik, karsinojen veya nörotoksik etki göstermemektedir (8).

İnsan Toksikolojisi: Tulatromisin sadece veteriner hekimlik için geliştirildiğinden insanlarda toksikolojik veriler mevcut değildir. Fakat insanlarda kullanılan azitromisine çok benzemektedir. Toksikolojik kabul edilebilir günlük alım rat ve köpeklerde 5 mg/kg/gün 90 günlük toksisite çalışmalarının NOEL'ine ve 100 güven faktörüne göre 0.05 mg/kg/gün olarak belirlenebilmektedir (8).

Gıdalarda Kalıntı Uyarısı: İlaç uygulamasından sonra 49 gün geçmeden sığırlar kesime sevk edilmemelidirler (2). Sütü insan tüketimine sunulan laktasyondaki ineklere ve doğumuna 2 aydan az kalan düve ile ineklere uygulanmamalıdır (1, 7). Aksi takdirde besinleri tüketen canlılarda özellikle de insanlarda ilaç kalıntısının yol açacağı direnç gelişimi görülebilir.

11. Uygulayıcının Alması Gereken Önlemler

Tulatromisinin gözle teması irritasyona neden olmaktadır (2). Bunun sonucunda iriste yangı, konjunktivitis ve korneada opaklaşma gözlenebilmektedir (1). Kaza ile göze temas ederse göz bol miktarda su ile hemen yıkanmalıdır (7). Tulatromisin deri ile teması duyarlılığa neden olabilir (8).

Kaynaklar

1. Anon. "Draxxin (tulathromycin) injectable solution". http://www.draxxin.com/PAHimages/compliance_pdfs/US_EN_DR_Compliance.pdf/ 02.01.2009.
2. Anon. "Annex I- Summary of product characteristics". <http://www.ema.europa.eu/> 05.11.2012.
3. Brown SA. Tulathromycin Solution for Parenteral Injection for Treatment of Swine and Bovine Respiratory Disease. <http://www.fda.cvm/Documents/Brown.ppt/> 02.01.2009.
4. Anon. "Food and Drug Administration (FDA). Tulathromycin solution for parenteral injection for treatment of bovine and swine respiratory diseases. Maryland (USA), 2004". <http://www.fda.gov/> 05.01.2009.
5. Hart FJ, Kilgore RW, Meinert TR, et al. Efficacy of tulathromycin in the treatment of respiratory disease in pigs caused by Actinobacillus pleuropneumoniae. J Vet Rec 2006; 158: 433-436.

6. Carrie DF, Jennifer KB, Cheryl GZ, et al. Anti-inflammatory benefits of antibiotic-induced neutrophil apoptosis: tulathromycin induces caspase-3-dependent neutrophil programmed cell death and inhibits NF- κ B signaling and CXCL8 transcription. *Antimicrob Agents Ch* 2011; 55: 338-348.
7. Anon. "Draxxin". www.pfizer.com.tr/pfizer/tr/UploadedPdf/308.pdf/ 26.12.2008.
8. EMEA. "Committee for Veterinary Medicinal Products: Tulathromycin-Summary Report (2). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London (GB), 2004". <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/089404en.pdf>/ 26.12.2008.
9. EMEA. "Committee for Veterinary Medicinal Products: Tulathromycin-Summary Report (1). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London (GB), 2002". <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/084202en.pdf-2008-11-25/> 26.12.2008.
10. Gáler D, Hessong S, Beato B, et al. An analytical method for the analysis of tulathromycin, an equilibrating triamilide, in bovine and porcine plasma and lung. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 2179-2191.
11. Evans NA. Tulathromycin: an overview of a new triamilide antibiotic for livestock respiratory disease. *J Vet Ther* 2005; 6: 83-95.
12. Norcia LJ, Silvia AM, Santoro SL, et al. In vitro microbiological characterization of a novel azalide, two triamilides and an azalide ketal against bovine and porcine respiratory pathogens. *J Antibiot (Tokyo)* 2004; 57: 280-288.
13. Retsema JA, Brennan LA, Girard AE. Effects of environmental factors on the in vitro potency of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 834-842.
14. Letavic MA, Bronk BS, Bertsche CD, et al. Synthesis and activity of a novel class of tribasic macrocyclic antibiotics: the triamilides. *J Bioorg Med Chem Lett* 2002; 12: 2771-2774.
15. Anadon A, Reeve-Johnson L. Macrolide antibiotics, drug interactions and microsomal enzymes: Implications for veterinary medicine. *J Res Vet Sci* 1999; 66: 197-203.
16. Chambers HF. Antimicrobial agents - Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, (Editors). *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th Edition, New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division 2001: 1239-1271.
17. Benchaoui HA, Nowakowski M, Sherington J, Rowan TG, Sunderland SJ. Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin in swine. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; 27: 203-210.
18. Booker CW, Abutarbush SM, Schunick OC, et al. Evaluation of the efficacy of tulathromycin as a metaphylactic antimicrobial in feedlot calves. *J Vet Ther* 2007; 8: 183-200.
19. Godinho KS, Keane SG, Nanjiani IA, et al. Minimum inhibitory concentrations of tulathromycin against respiratory bacterial pathogens isolated from clinical cases in European cattle and swine and variability arising from changes in in vitro methodology. *J Vet Ther* 2005; 6: 113-121.
20. Godinho KS. Susceptibility testing of tulathromycin: interpretative breakpoints and susceptibility of field isolates. *J Veterinary Microbiology* 2008; 129: 426-432.
21. Nickell JS, White BJ, Larson RL, Blasia DA, Renter DG. Comparison of short-term health and performance effects related to prophylactic administration of tulathromycin versus tilmicosin in long-hauled, highly stressed beef stocker calves. *J Vet Ther* 2008; 9: 147-156.
22. Perrett T, Abutarbush SM, Wildman BK, et al. A comparison of florfenicol and tulathromycin for the treatment of undifferentiated fever in feedlot calves. *J Vet Ther* 2008; 9: 128-140.
23. Skogerboe TL, Rooney KA, Nutsch RG, et al. Comparative efficacy of tulathromycin versus florfenicol and tilmicosin against undifferentiated bovine respiratory disease in feedlot cattle. *J Vet Ther* 2005; 6: 180-196.
24. Lane VM, George LW, Cleaver DM. Efficacy of tulathromycin for treatment of cattle with acute ocular *Moraxella bovis* infections. *J Am Vet Med Assoc* 2006; 229: 557-561.
25. Nanjiani IA, McKelvie J, Benchaoui HA, et al. Evaluation of the therapeutic activity of tulathromycin against swine respiratory disease on farms in Europe. *J Vet Ther* 2005; 6: 203-213.
26. Nutsch RG, Rooney KA, Weigel DJ, Kilgore WR, Skogerboe TL. Efficacy of tulathromycin injectable solution for the treatment of naturally occurring swine respiratory disease. *J Vet Ther* 2005; 6: 214-224.
27. Venner M, Kerth R, Klug E. Evaluation of tulathromycin in the treatment of pulmonary abscesses in foals. *J Vet* 2007; 174: 418-421.
28. Kapusnik-Uner JE, Sande MA, Chambers HF. Antimicrobial agents: tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, and miscellaneous antibacterial agents In: Hardman JG, Limbird LE. (Editors). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th Edition, New York: McGraw-Hill 1995: 1123-1153.
29. Spoo JW, Riviere JE. Chloramphenicol, macrolides, lincosamides, fluoroquinolones and miscellaneous antibiotics. In: Adams HR. (Editor). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ames (USA): Iowa State University Press 1995: 820-855.