

VETERİNER HEKİMLİKTE KLİNİK KULLANIMA YENİ GİREN ANTİBAKTERİYEL İLAÇLAR : KİNOLONLAR

Abdullah Doğan¹

Ali Bilgili²

Gürdal Dağoğlu³

Quinolones: New Antibacterial Drugs Used in Clinical Veterinary Medicine

Summary: *In this article, a new group of antimicrobial drugs, the quinolones, which have just been put into therapeutic and protective use in veterinary medicine, have been reviewed.*

The antibacterial quinolone drugs have been discussed under the two categories called old and new ones. The old types, comprising nalidixic acid, pipemidic acid, oxolinic acid, rosoxacin etc, have a narrow antibacterial spectrum, resistance develops readily towards them and have many side effects which make them undesirable. The pharmacological properties and clinical uses of the new types of drug which is to replacing the old type have been discussed.

Özet: *Bu derleme kapsamında, veteriner hekimlikte, sağıtıcı ve koruyucu olarak kullanıma yeni girmiş olan kinolon grubu antimikrobial ilaçlar incelendi.*

Kinolon grubu antibakteriyel ilaçlar eski ve yeni tip diye iki grupta incelendi. Nalidiksik asit, pipemidik asit, okslinik asit, rosoksasin vs. gibi eski tip ilaçların etki spektrumlarının dar olması, bunlara karşı kolay rezistans gelişmesi ve yan etkilerinin fazla olması nedenleriyle bunların yerini alacak şekilde sentez edilen yeni tip kinolon grubu antibakteriyel ilaçların farmakolojik özellikleri ile klinik kullanımları hakkında bilgiler verildi.

Giriş

Kinolon grubu antibakteriyel ilaçların ilk üyesi 1963 yılında tedaviye giren nalidiksik asittir. Bu ilaçtan sonra çok sayıda yeni kinolon türevi antimikrobiyel

1: Araş.Gör.Dr., Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

2: Araş.Gör.Dr., Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

3: Araş.Gör.Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji -Toksikoloji Bilim Dalı, Van - TÜRKİYE

ilaçlar sentezlenerek tedaviye sokulmuştur. Kinolon grubu ilaçlar eski tip ve yeni tip kinolonlar (7,13,16) diye iki ana grup altında toplanırlar.

Eski tip kinolonların ilk üyesi nalidiksik asittir. İdrar yolları hastalıklarının sağıtımında önemli bir kullanım alanı bulan bu ilaç kimyasal yapısı itibariyle yeni sentez edilen kinolon grubu antimikrobiyel ilaçların temelini oluşturmaktadır. Tedavide kullanıldığında yan etkilerinin fazla olması ve ilaca karşı bakterilerde hızlı direnç gelişmesi kullanılmasını sınırlamaktadır (17). Eski tip kinolonlardan pipemidik asit *Pseudomonas* türü bakterilere etki etmektedir. Oksolinik asit, piromidik asit, rosoksasin, sinoksasin eski tip kinolonlara örnektir. Bu tip kinolonların olumsuz etkilerinin fazla olması yeni tip kinolonların araştırmasına sevk etmiştir. Norfloksasin, difloksasin, enrofloksasin, flumequin, frloksasin yeni tip kinolon türevi antibakteriyel ilaçlar olup, beşeri ve veteriner hekimlikte kullanım alanları mevcuttur (8,16,17).

Yeni tip kinolon grubu antibakteriyel ilaçların eski tip kinolonlardan üstünlükleri küçük dozlarda güçlü antibakteriyel etki yapmaları, bakteriyel dirençin yavaş olması ve bunun kromozomal nitelikte olması ve geniş spektrumlu olmalarıdır (8,11,16,17,18,19,20,23,26).

Kinolonların kimyasal yapıları sabit olmayıp, bileşiğe göre önemli değişiklikler gösterirler. Nalidiksik asit ve enoksasin bir 1-8 nafridin türevi olmasına karşılık, yeni tip kinolonlardan flumequin, norfloksasin, pefloksasin, ofloksasin, siprofloksasin 4- kinolon türevidir. Yeni tip kinolonlara kısaca 4-kinolonlar ya da yalnızca kinolonlar adı verilmektedir (1,10,20,24,26,30). Ayrıca yeni tip kolonlar yapılarında fluor atomu taşımaları nedeniyle bunlar fluorokinolonlar (18), ya da floksasinler (8) olarak da adlandırılırlar.

Etki Mekanizmaları: Etki mekanizmaları bakteri stoplazmasında bulunan ve replikasyon, transkripsiyon, rekombinasyon olaylarında temel bir rol oynayan DNA-jiraz (Topoizomeraz II) enzimini inhibe ederek DNA sentezini bozma temeline dayanmaktadır (8,9,13,14,21,25,26). DNA-çift zinciri ileri derecede burulmuş ve kıvrılmış durumdadır (7). Burulma sonucu DNA süpersarmal hale geçer ve bu şekilde bakteri hücresi içinde bulunur. Fluorokinolonların etkisiyle bakteriler bölünemez ve anormal şekilde uzayarak ölürler. Ayrıca sibrofloksasin ve ofloksasin'in bakterilerin stoplazma membranını zedeledikleri ve hücre içeriğinin dışarıya kaçmasına neden oldukları da ileri sürülmektedir. Dolayısıyla bu iki kinolon türevi antibakteriyel ilaç daha kuvvetli antibakteriyel etkiye sahiptir. Kinolonların öldürücü etkileri spesifik olarak bakteri hücresinde meydana gelmektedir (7,10,16,17,20,28,30). Kinolon grubu antibakteriyel ajan-

lara **DNA-jiraz enzimini** inhibe etmeleri nedeniyle bunlara **jiraz inhibitörü maddeler** de denilmektedir (10,25).

Etki Şekli ve Rezistans Gelişmesi: Kinolon grubu antibakteriyel ilaçlar bakterisid etkilidirler. Rezistans gelişimi ise eski tip kinolonlardan hızlı ve plazmidler aracılığıyla olduğu halde, yeni tip kinolonlarda yavaş ve kromozomal niteliktedir (5,9,17,28,30).

Antibakteriyel Spektrum: Eski tip kinolonların etki spektrumu dardır. Etki spektrumları dahilinde gram pozitif **Kok'lar**, **Enterokok'lar** ve **Pseudomonas** grubu bakteriler bulunur. Nalidiksik asit 1-20 mikrogram /ml yoğunluklarda, in vitro ortamda, gram negatif bakterilerin gelişmesini engeller. Daha yüksek dozlarda gram pozitif bakterilere'de etkiler. Pipemidik asit **Pseudomonas'lara** etki etmesi nedeniyle tedavide kullanım alanı bulmuştur (10,16,17).

Yeni tip kinolon grubu antibakteriyel ilaçların etki spektrumu oldukça geniştir. Bu grup antibakteriyel ilaçlar özellikle **Stafilokok'lara**, **Enterobakteriase'a**ya, **Yersinia enterokolitika'ya** , **Kamfilobakter** ve **Enterokok'lara** etki etmektedir. Yalnız **Pneumokok'lar** bu ilaçlara karşı orta derecede dayanıklılık gösterirler (4-8mg/lt) (9,23). Siprofloksasin, ofloksasin, enoksasin **Legionella spp.** , **Mikoplasma'lar** ve **Klamidia'lara** karşı yüksek etkinlik gösterirler. Bunlardan ofloksasin ve siprofloksasin **Mikobakterium** bakterilerinin değişik türlerine de etki etmektedir (19). Bu grup antibakteriyel ilaçlar anaerob bakterilere, mantarlara ve virüslara etki etmezler. Norfloksasin, siprofloksasin ve diğer yeni tip kinolonlar 1-5 mikrogram/ml yoğunluklarda gram negatif mikroorganizmalara, **Enterobakteriase'a**ya, **Pseudomonas spp.**, **Neisseria spp.**'lerinde etkimektedir (5, 8,12,13,15,16,21). Gram pozitif bakterileri inhibe etmeleri için gram negatif bakterilere karşı kullanılan dozlarından daha fazlasına ihtiyaç duyulmaktadır. Yeni tip kinolonlar nalidiksik asitten 10-100 kez daha güçlü etkilidirler. Bakterilerin duyarlılıklarına göre sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir (8,11,13,18,21,30):

Tablo 1. Mikroorganizmaların Kinolonlarla Duyarlılıklarına Göre Sınıflandırılması :

A. Duyarlı olanlar

E. coli
Klebsiella pneumonia
Enterobakter spp.

B. Değişik olanlar

Streptococcus pyogenes
Hemolytic streptococ'lar
grup B,C,F,G.

A. Duyarlı olanlar

Citrobakter spp.
 Seratia marceoens
 Shigella spp.
 Salmonella spp.
 Aeromonas spp.
 Yersinia spp.
 Proteus spp.
 Providencia spp.
 Pseudomonas aeruginosa
 Staphylococcus aureus
 S.epidermidis
 Haemophilus spp.
 Neiseria spp.

B. Değişik olanlar

Strep. pneumoniae
 Strep. faecalis

C.Dirençli olanlar

Anaerobik koklar
 Clostridia spp.
 Bacteroides spp.

Farmakokinetik: Yeni kinolon grubu antibakteriyel ilaçların emilimi farklılıklar göstermektedir. Emilmede kinolonların kimyasal yapıları ve sindirim sisteminin içeriği önem taşımaktadır. Alüminyum ve magnezyumlu antasitlerle ağızdan birlikte uygulandığında emilimleri önemli ölçüde azalmaktadır. Nalidik-sik asit, pipemidik asit, sinoksasin, pefloksasin ve ofloksasin'de biyoyararlanım % 80-90 arasında olmasına karşılık, diğer bazı kinolon türevlerinde (oksolin asit, flumequin ve norfloksasin) biyoyararlanım % 50 düzeyinde bulunmaktadır (10,15,16,17,21,26,28). Ağız yolu ile uygulandıktan 15 dakika sonra bakterisidal ilaç yoğunluğuna ulaşılır (5,20).

Eski tip kinolonların dokulara geçmesi yeni tip kinolonlardan daha zayıftır. Genellikle, eski tip kinolon türevleri plazmadan daha az yoğunluklarda dokulara geçerler. Böbreklerden atılırken böbreklerde önemli yoğunluklarda bulunurlar.

Eski tip kinolonların aksine yeni tip kinolonların organizmada dağılımı tedavi açısından oldukça faydalıdır. Dokulara kolaylıkla nüfuz ederek vücuda yaygın bir şekilde dağılırlar (5,20,22,26,29). Yeni tip kinolonlarda doku yoğunlukları, plazma yoğunluğuna ya eşittir ya da ondan fazladır. Kemik, prostat, abse boşlukları gibi diğer antibakteriyel ilaçların çoğunun geçemediği yerlere kolayca girerler. Akciğerlere, bronşiyal mukozalara, pleura eksudatına, prostata, cilde, tonsillere ve kemiklere plazma düzeylerinden daha fazla yoğunluklarda

geçerler. Bütün yeni kinolonların özellikle bronş ve akciğerlerde toplanması, derin solunum yolu hastalıklarında elde edilen başarılı sonuçları çok iyi açıklamaktadır (5,10,17). Enrofloksasin dokulara çok iyi bir şekilde dağılır. Bütün dokulara geçmekle birlikte en yüksek konsantrasyonlarda karaciğer, safra ve böreklerde bulunur. Diğer önemli bir özelliği ise iskelet ve merkezi sinir sisteminde çabucak terapötik yoğunluğa ulaşmasıdır (20,22,29).

Biyoyararlanımda olduğu gibi, kan proteinlerine bağlanma bakımındanda kinolon türevleri arasında az çok farklılıklar vardır. Tablo'2 de de görüldüğü gibi, en yüksek oranda nalidiksik asit bağlanmaktadır; bunun oranı % 97'dir. Buna karşılık yeni sentezlenen kinolon grubu antibakteriyel ilaçlar daha düşük konsantrasyonlarda kan proteinlerine bağlanırlar. Ortalama bir değer vermek gerekirse bu % 6-40 arasında değişmektedir (15,17,20,21,26).

Kinolon grubu antibakteriyel ilaçlara ait farmakokinetik özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir (10,20,21,28,29).

Kinolon grubu antibakteriyel ilaçların metabolize edilme oranları bireylere göre değişmektedir. İdrarla rosoksasin'in %4-5'i, nalidiksik asit ve perfloksasin'in %9-10'u, sinoksasin'in % 9-10'u, sinoksasin'in % 60'ından fazlası değişmeden atılmaktadır. Norflaksasin, enoksasin ve spirofloksasin ise orta derecede metabolize edilirler. Metabolizmaları faz 1'de hidroksilasyon, N-dealkilasyon, N-oksidasyon, piperozin halkasının oksidatif yıkımı, faz 2'de ise glukuronik asit ile birleşme, N-asetilasyon, sulfokonjugasyon tepkimeleri ile gerçekleştirilmektedir (10,15,16,20,21,22,26).

Bu ilaçlar vucuttan başlıca idrarla atılırlar, az da olsa safra aracılığıyla da çıkarılırlar (5,26,29). Atılma özellikleride ilaçlara göre farklılıklar gösterir. Yeni tip kinolonların atılımı nalidiksik asite göre oldukça yavaştır. Yarılanma ömürleri büyük bir çoğunluğunda ortalama 3-6 saat arasında değişmektedir. Norfloksasin'de 3.5, perfloksasin'de 8 saattir. Böbrek yetersizliği eliminasyon yarı ömürlerini önemli ölçüde uzatmaktadır. Bu gibi durumlarda eliminasyon yarı ömürleri sinoksasin'de 1.1-3 saatten 12 saate, ofloksasin'de 5-6 saatten 30-50 saate kadar uzadığı tespit edilmiştir (10,16,17,20,28).

Klinik Kullanımları: Nalidiksik asit idrar yolları hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (16,17). Kinolonlar veteriner hekimlikte özellikle *Mycoplazmaların* neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanım alanı bulurlar (13,27).

Siprofloksasin veteriner hekimlikte 11-23 mg/kg dozlarında köpeklerin yumuşak doku hastalıklarının tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. En düşük

etkin yoğunlukları dokulara geçen yoğunluklardan daha düşük olması yumuşak doku hastalıklarının tedavisini mümkün kılmaktadır. Uygulamadan 12 saat sonra bile serumda ve doku sıvılarında *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus intermedius*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumonia* gibi bakterileri öldürecek düzeylerin çok üzerindeki yoğunluklarda bulunmaktadır (5,29). Kedilerde de kullanılmaktadır. Siprofloksasin mide-bağırsak hastalıklarında, solunum yolları ve uriner kanal hastalıklarının tedavisi amacıyla sığırlara 2.8 mg/kg damar içi yolla ve oral uygulanmaktadır (21). *Staphylococcus* endokardit'te, *Pseudomonas meningitis*'de, *Pneumonia osteomyelitis*'de kullanılmaktadır (18).

Enrofloksasin (Baytril) domuzların MMA-sendromunda başarı ile kullanılır. Bu hastalığa karşı 5 mg/kg dozda uygulanması ile Trimetoprim/sülfonamid kombinasyonuna göre daha başarılı sonuçlar alınmıştır (2,17). Alabalıkların *Aeromonas salmonicida* enfeksiyonunda 10 mg/kg uygulandıktan sonra serum ve kandaki enrofloksasin yoğunlukları HPLC ile tespit edilmiştir. Buna göre uygulamadan 12 gün sonra kan serumunda tespit edilememiş, kasta ise 60 gün sonra 3 ppb değerinde bulunmuştur (14). Enrofloksasin dirençli bakterilerce oluşturulan solunum yolu, genito-üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Pyoderma, osteomyelitis ve gram negatif bakteriler tarafından oluşturulan septisemileri tedavi etmektedir (5). Tavuk ve hindilerin *Mycoplasma*, *Colisepticemia*, *Corysa contagiosa avium*, *Haemophilus paragallinarum*, *Pasteurellosis*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Erysipelothrix*, karışık bakteriyel ve viral hastalıklarda görülen sekonder enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Oral ve parenteral yolla verilebilir. 8-10 mg/kg dozunda veya 50 ppm oranında içme suyu ile kanatlılara 3-5 gün süreyle verilmektedir. Ayrıca kanatlılarda CRD enfeksiyonlarına karşı da kullanılır. Sığırların mastitisinde iki gün % 2.5'lik solüsyon meme başından verildiğinde tedavi sağlar. Ağızdan da sistemik hastalıklara karşı uygulanmaktadır (2,3,4,5,13,21,27).

Flumequin veteriner hekimlikte *Salmonella* türleri ve *E.coli*'nin neden olduğu sığırların, domuzların ve kanatlıların gastrointestinal sistem hastalıklarının sağıtımında kullanılır (21).

Norfloksasin domuz yavrularının enzeotik pneumonisinin tedavisinde iyi sonuç verir (12). Köpeklerin deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus intermedius* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonların

Tablo 2: Kinolon grubu bazı antibiyotiklere ait farmakokinetik özellikler

Adı	Piyasa adı	% Emilim	Plazma Proteinlerine Bağlanma %	Oral dozdan sonra plazma yarılanma ömrü		48 saat içerisinde vücuttan atılımı			
				Doz(mg)	Yarılanma ömrü(saat)	Total	Dışkı	Ana madde	Metabolit
Nalidiksik Asit	Nogram (Vagasit)	80-90	93-97	1000	1.5-2	76-104	5	12-20	60-80
Oxolin asit	Nidantin	5	75-85	750	2.5-3	36-90	12-33	9-20	15-30
Piramidik asit	Septural	-	10	1000	-	-	-	5-15	-
Pipemidik asit	Deblaston	80-90	30	1000	3	98.8	-	90	6
Sinoksasin	Cinobactin	90	43	1000	1.1-3	92	-	50-60	30-40
Rosoksasin	Winyron	iyi	70	300	3.4	95	10	4-5	80
Norfloksasin	Barazan	35-45	14	400	4-6	-	-	20-35	7-9
Siprofloksasin	Cibrobay	60-80	19-40	100	3.8-4.7	88-94	32	30-50	11-12
Orfloksasin	Tarivid	90-95	6-10	100	5.5	-	4	90-95	5
Enoksasin	Gyramid	87	40	200	3.4-4.7	87-90	10-16	-	-
Pefloksasin	Peflacin	95-100	26-30	400	7-15	-	-	-	-

Kaynaklar:(5,15,16,20,21)

sağıtımı amacıyla köpeklere ağızdan 22 mg/kg/gün dozunda uygulanır. Tavşanların deneysel meninjitisini tedavi etmektedir (5,15,18,28).

Bir üçüncü nesil kinolon grubu antimikrobiyel ilaç olan danofloksasin'in *Pasteurella haemolitica* ve *P. multocida* izole edilmiş danaların akut pneomisinin tedavisi amacıyla 1.25 mg/kg dozda 3-5 gün süreyle uygulanmasından başarılı sonuçlar alınmıştır (11).

Kısaca kinolon grubu antibakteriyel ilaçların kullanım alanlarını şöyle sırayabiliriz: Böbrek ve idrar yolları, üreme kanalı, solunum yolları, sindirim sistemi yumuşak doku ve deri hastalıkları, bakteriyel prostatitis, osteomyelitis ve osteitis gibi kemik hastalıkları (5,8,10,15,16,17,18,19).

Yan Etkileri: Mide-bağırsak kanalındaki olumsuzluklar sonucu iştahsızlık, kusma, sancı görülebilir. Merkezi sinir sistemine etki etmesi sonucu da görme bozuklukları, ışığa bakamama, uyarı, depresyon, kramplar ortaya çıkar. Işığa karşı allerji sonucu deride eritemler ve duyarlılık tepkimeleri nedeniyle pruritis, glossitis ve ödem görülebilir. Dolaşım sistemi üzerine de olumsuz etkileri vardır. Kan basıncının düşmesi, taşikardi, leukopeni, trombositopeni ve agranulitoza neden olur. Böbrek tubuluslarında bozukluk oluşturur. Plazmada karaciğer enzimlerinin (Transaminaz ve Alkalen fosfataz) düzeylerini çoğaltır (10,15,16,17,26). Bunların dışında en önemli yan etkileri kıkırdaklar üzerinde ortaya çıkar. Büyüme dönemindeki genç hayvanların eklem kıkırdaklarında erezyonlar ve ülserler oluşturur. Bu durum daha sonra arthropathia deformans'a dönüşmektedir (10,15,17,26,28).

Difloksasin 3-4 aylık köpeklere 300 mg/kg/gün dozunda 5-7 gün süreyle verilirse femur, humerus ve tibial artiküler epifysial kıkırdaklarda lezyonlar gelişmektedir (6,17).

Ağızdan ofloksasin 1000-3000 mg/kg dozda immature ratlara verilirse iskeletlerinin eklem kıkırdaklarında nekrozların oluştuğu tesbit edilmiştir (6).

Köpeklerde norfloksasin 50-300 mg/kg dozda ağızdan 20 hafta uygulanacak olursa kıkırdaklarda erezyonlar oluşmaktadır (29).

Bazı kinolonlar, örneğin pefloksasin uzun süreli tedavide (Köpeklere 8 ay 200 mg/kg/gün peros) gözde dönüşümsüz katarakt oluşturmaktadır (10).

Kinolonlar duyarlı bireylerde, gebelerde, ayrıca çok gençlerde kıkırdak lezyonu oluşturması nedenleriyle uzun süre kullanılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Altreuther, P.(1987): *Data on Chemistry and Toxicology of Baytril. Veterinary Medical Review.*, 2: 87 -90.
2. Bauditz, R. (1987): *Results of Clinical Studies with Baytril in Calves and Pigs. Veterinary Medical Review.*, 2: 122-130.
3. Bauditz, R. (1987): *Results of Clinical Studies with Baytril in Dogs and Cats. Veterinary Medical Review.*, 2: 137-141.
4. Bauditz, R.(1987): *Results of Clinical Studies with Baytril in Poultry. Veterinary Medical Review.*, 2: 130-137.
5. Boothe, D.M. (1990): *The Practical Aspects of Treating Bacterial Infections in Cats. Veterinary Medicine.*, pp: 884-904.
6. Burkhardt, J.E., Hill, M.A., Carlton, W.W. and Kesterson, J.W. (1990): *Histologic and Histochemical Changes in articular Cartilages of Immature Beagle Dogs. Dosed with Difloxacin, a Fluoroquinolone. Vet. Pathol.*, 27: 162-170.
7. Castora, F.J., Vissering, F.F. and Simpson, M.V.(1983): *The effect of Bacterial DNA gyrase inhibitors on DNA synthesis in Mammalian Mitochondria. Biochimica et Biophysica Acta.*, 740: 417-427.
8. Fernandes, P.B. (1988): *Mode of Action, and In vitro and In vivo Activities of the Fluoroquinolones. J. Clin. Pharmacol.*, 28:156-168.
9. Foerster, D. (1987): *Visualization of the Bactericidal Action of Baytril by Microphotography. Veterinary Medical Review.*, 2: 100-104.
10. Forth, W.(1984): *Algemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 5. auflage. Billiographischen-Institut Meinheim. 654-662.
11. Grimshaw, T.R., Giles, C.J., Cooper, A.C. and Shanks, D.J.(1990): *The efficacy of danofloxacin in the therapy of pneumonia associated with Pasteurella species in housed calves. Dtsch. Tierärztl. Wschr.*, 97: 509-552.
12. Hannan, P.C.T.(1990): *Treatment of experimental enzootic pneumonia of the pig by norfloxacin or this 6-chloro analogue. Research in Veterinary Sci.*, 39:203-210.
13. Hannan, P.C.T., O'Hanlon, P.J. and Rogers, N.H. (1989): *In vitro evaluation of various quinolone antibacterial agents against veterinary mycoplasmas and porcine respiratory bacterial pathogens. Research in Veterinary Science.*, 46: 202-211.
14. Hartman, S., Friedrich, A. Baum, F. und Goetze, L.(1990): *Arzneimittelrück stande im lebensmittel fisch. Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 97 : 293-296.

15. Hooper, D.C. and Walfson, J.S. (1985): *The Fluoroquinolones: Pharmacology, Clinical Uses, and Toxicities in Humans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 28(5): 716-721.
16. Katzung, B.G. (1989): *Quinolones. Basic and Clinical Pharmacology*. Prentice-Hall International Limited, London. pp:607-609.
17. Kayaalp, S.O.(1987): *Fluorokinolonlar*. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji*. Cilt 1. s: 769-773.
18. Neer, T.M.(1988): *Clinical Pharmacologic Features of Fluoroquinolone Antimicrobial Drugs* J.A.V.M.A., 193 (5): 557-580.
19. Neu, H.C. (1987): *New Antibiotics: Areas of Appropriate Use*. *The Journal of Infectious Diseases*., 155(3): 403-415.
20. Neuman, M. (1988): *Clinical Pharmacokinetics of the Newer Antibacterial 4-Quinolones*. *Clinical Pharmacokinetics*. 14: 96-121.
21. Nouws, J.F.M., Mevius, D.J., Vree, T.B., Baars, A.M. and Laurensen. (1988): *Pharmacokinetics, renal clearance and metabolism ciprofloxacin following intravenous and oral administration to calves and pigs*. *The Veterinary Quarterly*., 10(3): 156-163.
22. Scheer, M.(1987): *Concentration of Active Ingredient in the Serum and in Tissues after Oral and Parenteral Administration of Baytril*. *Veterinary Medical Review*., 2: 104-119
23. Scheer, M. (1987): *Studies on the Antibacterial Activity of Baytril*. *Veterinary Medical Review*., 2: 90-100
24. Schöning, G. und Plonait, H. (1990): *Metaphylaxe und Therapie des MMA-Syndroms der Sauen mit Baytril*, *Dtsch. Tierärztl. Wschr.*, 97: 5-10
25. Shen, L.L., Kohlbrenner, W.E., Weigl, D. and Baranowski, J. (1989): *Mechanism of Quinolone Inhibition of DNA Gyrase* . *Journal of Biological Chemistry*., 264(5): 2973-2978.
26. Stein, G.E. (1988): *The 4-Quinolone Antibiotics: Past, Present, and Future*. *Pharmacotherapy*., 8(6): 301-314.
27. Stipkovits, L.(1988): *Studies on the Efficacy of Baytril in Chicks after Experimental Infection with Mycoplasma gallisepticum and E. coli*. *Veterinary Medical Review*., 59(2): 103-108.
28. Walker, R.D., Stein, G.E., Budsberg, S.C., Rosser, E.J. and Mac-Donald, K.H.(1989): *Serum and tissue fluid norfloxacin concentrations after oral administration of the drug to healthy dogs*. *Am. J. Vet.Res.*, 50 (1): 154-157.

29. Walker, R.D., Stein, G.E., Hauptman, J.G., MacDonald, K.H., Budsberg, S.C. and Rosser, E.J. (1990): *Serum and tissue cage fluid concentrations of ciprofloxacin after oral administration of the drug to healthy dogs*. *Am. J. Vet. Res.*, 51(6): 896-900.

30. Wolfson, J.S. and Hooper, D.C. (1985): *The Fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectra of Activity In vitro*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 28: 581-586.