

NORFLOKSASIN'İN KAZ PALAZLARINDA BAZI DOKULAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Abdullah DOĞAN*, Kadir ÖZCAN**

Die Wirkung von *Norfloksasin* Über das Manche Gewebe in Gansjungen

Zusammenfassung : In dieser Arbeit wurde die Wirkungen von *Norfloksasin* über die manche Gewebe der Gansjungen untersucht.

In der Forschung wurde 30 Gansjungen verwendet, die 3 Tage alt ist. Die jungen Gänse wurde 6 gruppe geteilt. Alle Gruppen wurde 5 Tieren entstanden. Gruppen 1, 2 und 3 wurde als Kontrolle verwendet. Zur ersten Gruppe wurde 5 Tage oral 1 ml NaCl % 0.9 zur zweiten Gruppe wurde 10 Tage oral 1 ml NaCl % 0.9 und zur dritten Gruppe. 15 Tage oral 1 ml NaCl % 0.9 verabreicht. Zur vierten Gruppe wurde 5 Tagelang, zur fünften Gruppe wurde 10 Tagelang und zur sechsten Gruppe 15 Tagelang 10 mg/kg oral *Norfloksasin* verabreicht. Alle jungen Gänse wurde nach 30 Tagen eutonazie gemacht. Die Proben von Cartilago, Leber und Nieren der Tieren wurde als Makroskopie und Histopatologie untersucht. Gewebe (Leber und Nieren) von Tieren im 6 Gruppen wurde degeneretion beobachtet.

Özet : Bu çalışmada *norfloksasin*'in kaz palazlarında bazı dokular üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışmada üç günlük 30 adet kaz palazı kullanıldı. Hayvanlar her grupta 5 adet olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Birinci gruba ağız yoluyla 5 gün, ikinci gruba aynı yolla 10 gün ve üçüncü gruba 15 gün süreyle aynı yolla 1 ml serum fizyolojik verildi. Dördüncü gruba 5 gün, beşinci gruba 10 gün ve altıncı gruba 15 gün süreyle 10 mg/kg dozda oral yolla *norfloksasin* verildi. Hayvanlar 30 günde kesme yöntemi ile ötonazi edildi. Hayvanlardan alınan kıkırdak, karaciğer ve böbrekler makroskopik ve histopatolojik yönden incelendi. 6. gruptaki hayvanların karaciğer ve böbrek dokularında dejenerasyonlara rastlandı.

Giriş

Mikrobiyel hastalıkların tedavisini sağlamak için 19. yüzyılın sonlarına doğru ortaya çıkan kemotorapi bilimi hızla gelişerek günümüzde bu amaçla kullanılan çok sayıda ilacın piyasaya sürülmesine neden olmuştur. Bunlar çeşitli gruplara ait ilaçlardır (19, 26).

* KAÜ Veteriner Fakültesi, Farmakoloji Bilim Dalı, Kars.

** KAÜ Veteriner Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı, Kars.

Kinolon grubuna ait ilaçların ilk üyesi olan nalidiksik asit 1963 yılında piyasaya sürülmüştür. Özellikle idrar yolu enfeksiyonlarında başarı ile kullanılmış olan bu ilacı o zamanlarda oksolinik asit, pnomidik asit, rosoksasin ve sinoksasin gibi nalidiksik asit türevleri izlemiş ve tedavide bunlardan yararlanılmıştır (16, 19, 23, 27, 34). Bu ilaçlara eski tip kinolonlar adı verilmektedir. Bu ilaçların en önemli dezavantajı ilaçlara karşı hızlı direnç gelişmesidir. Bu grup ilaçların yan etkilerini ortadan kaldırmak ve olumsuzluklarını giderek tedavide kullanılmalarını sağlamak ve etki spektrumlarını genişletmek amacıyla yapılan çalışmalar neticesinde yeni tip kinolonlar, florokinolonlar veya 4 - kinolonlar adı verilen ilaçlar sentezlenmiştir. Bu ilaçlar arasında *ofloksasin*, *pefloksasin*, *amifloksasin*, *fleroksasin*, *norfloksasin*, *enfloksasin*, *siprofloksasin*, *danofloksasin*, *lemofloksasin*, *difloksasin* ve *temofloksasin* sayılabilir. Bunların önemli bir kısmı beşeri hekimlikte ve her kısmı da veteriner hekimlikte kullanım alanı bulmuştur (12, 13, 23, 27, 31, 34).

Yeni tip kinolon grubu ilaçların eski tip kinolonlara olan üstünlükleri küçük dozlarda antibakteriyel etkinlik yapmaları, geniş spektrumlu olmaları, bakteriyel direncin kromozomal nitelikte olması ve dolayısıyla yavaş direnç gelişmesidir (23, 27, 34).

Florokinolon'ların ilk temsilcisi *flumekuin*'dir. Flor atomu taşımaları, bu ve diğer bileşiklerin antibakteriyel etki gücünü önemli ölçüde artırmıştır. Karbon 6'da bulunan flor atomu *florokinolon*lara gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalara kolay girişi ve dolayısıyla yüksek antibakteriyel etkinliği kazandırmıştır (12, 13, 14).

Norfloksasin ve diğer yeni tip kinolonlar, sindirim kanalından değişik oranlarda emilmektedirler. Emilim hızında antibiyotiklerin kimyasal yapısı ve sindirim kanalının içeriği önemli derecede etkili olmaktadır. Bu grup ilaçlar alüminyum ve magnezyumlu antasitlerle birlikte uygulanacak olursa biyoyararlanımları önemli ölçüde düşmektedir. Kinolon grubu antibiyotiklerin biyoyararlanımı % 30 - 100 arasında değişir. Biyoyararlanım *norfloksasin*'de % 30 - 40 olduğu halde *flumekuin*'de % 50, *siprofloksasin*'de % 50 - 70, *enfloksasin*'de % 80 - 100 arasındadır. Oral uygulamadan 15 dakika sonra kanda antibakteriyel yoğunluğa ulaşırlar. Uygulamadan 1 - 3 saat sonra ise plazmada maksimum yoğunluğa ulaşırlar. Plazma proteinlerine bağlanma oranları oldukça düşüktür (% 10 - 30). Dokulara kolay nüfuz ederek bütün organlara yayılırlar. Dokulardaki yoğunluğu plazma yoğunluğuna eşit ya da ondan daha fazladır. Kemik, prostat ve apse gibi boşluklara kolay geçerler. Organizmada biyotransformasyon reaksiyonları etkisinde kaldıktan sonra safra ve idrar yolu ile organizmayı terk ederler (13, 14, 19, 23, 27, 35, 36).

Bakterilerde DNA - jiraz (Topoizomeraz II) enziminin etkinliği engelleyerek DNA'nın sentezinin ve kalıbının çıkarılmasını önler. DNA - jiraz enzimi iki alfa ve iki de beta olmak üzere dört alt birimden oluşmuştur. Bunlardan beta alt birimi novobiosin, komermisin gibi nükleik asitlerin sentezini engelleyen ilaçların etki noktalarını oluşturduğu halde alfa alt birimi *florokinolon*'ların etki yeridir. Ayrıca *florokinolon*'lardan *ofloksasin*, *siprofloksasin* gibilerinin stoplazma membranını zedeleyerek hücre organellerinin dışarıya kaçmasına sebep olduğu bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir. Bakterisit etkilidirler (13, 14, 23, 27).

Antibakteriyel spektrum eski tip kinolonlarda dar olduğu halde yeni tip kinolonlarda oldukça geniştir. Gram (+) koklara, Enterokoklara ve *Pseudomonas*'lara etki ederler (7, 8, 14, 27).

Norfloksasin mikoplazma enfeksiyonlarının tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle kanatlı hayvan hastalıklarının sağtımında kullanılmakta ve bu amaçla piyasada preparatı bulunmaktadır (21). *Norfloksasin* CRD - *E. coli* kompleks, kolibasilloz, civcivlerde göbek iltihabı, artrit, enterit, sepsisemi, *E. coli* enteriti tavuk tifosu, pullorum, paratifo, arizona enfeksiyonları, kolera, koriza, stafilakoksik sinovit, dermatit, hindilerde rhinotrakeit, vibrio hepatit, pseudomonas enfeksiyonları, özel bir sebebi bulunmayan enteritler, idrar ve üreme kanalı enfeksiyonları ve viral hastalıklar sırasında karşılaşılan ikincil bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanır (7, 8, 10, 14, 16, 25, 34). Piyasada % 100 oranında *norfloksasin* nikotinat taşıyan preparatları vardır. İçme suyuna 175 mg/l olacak şekilde katılarak 3 - 5 gün süreyle tavuklara verilir. İlaç solüsyonları günlük olarak taze hazırlanabilir ve 48 saat süreyle suluklarda bırakılabilir. Bu sürenin sonunda ilaçlı su yeniden hazırlanmalıdır.

Bu grup ilaçların uygulanmasından sonra her ilaçta görüldüğü gibi yan etkilere rastlamak mümkündür. Bu yan etkilerin başında ışığa bakamama, uyarı, depresyon, kramplar gelir. Allerjik reaksiyonların gelişmesi sonucu pruritis, glossitis gözlenir. Kan basıncında düşme, lökopeni, trombositopeni, agranülositozis plazmada karaciğer enzim düzeyler ininyükselmesi dikkati çeker (10, 23, 27).

Florokinolonlar üzerinde yapılan çalışmalarda böbreklerde patolojik değişiklikler, gözde katarakt oluşumu, genç rat ve köpeklerde eklem bozukluklarının görüldüğü bildirilmiştir (4).

Enrofloksasin'le yapılan bir çalışmada gözde katarakt ve böbreklerde patolojik değişiklikler gözlenmemesine rağmen yüksek dozlarda eklemlerde bozukluklar ortaya çıktığı belirtilmiştir (2). *Siprofloksasin* ile yapılan ayrı

bir çalışmada böbreklerde bozukluk, gözde katarakt oluşumu ve olgunlaşmamış eklemlerde hasar tesbit edilmiştir (32).

Hayvanlarda *norfloksasin*'in 10 mg/kg dozda 5, 10, 15 gün süreyle uygulandığında karaciğer, kıkırdak ve böbrek dokularında patolojik değişikliklerin görülüp görülmediği bu çalışmada amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada hayvan materyali olarak toplam 30 adet 3 günlük Fransız beyaz kazı ırkı palazlar kullanıldı. Kaz palazlarının seçiminde cinsiyet ayrımı yapılmadı. Hayvanlar tel kafesler içerisinde standart yem ile beslendiler. Su ve yem ad libitum olarak verildi.

Deneyde kullanılan toplam 30 adet kaz palazı 5'erli gruplar halinde 6 gruba ayrıldı. Tablo 1'de bu durum gösterilmiştir.

Tablo 1 — Kaz Palazlarının Sınıflandırılmaları.

Grup	n	İlaç	Doz	Süre	Kesim Günü
1	5	Serum fizyolojik	1 ml	5	30
2	5	»	1 ml	10	30
3	5	»	1 ml	15	30
4	5	<i>Norfloksasin</i>	10 mg/kg	5	30
5	5	»	»	10	30
6	5	»	»	15	30

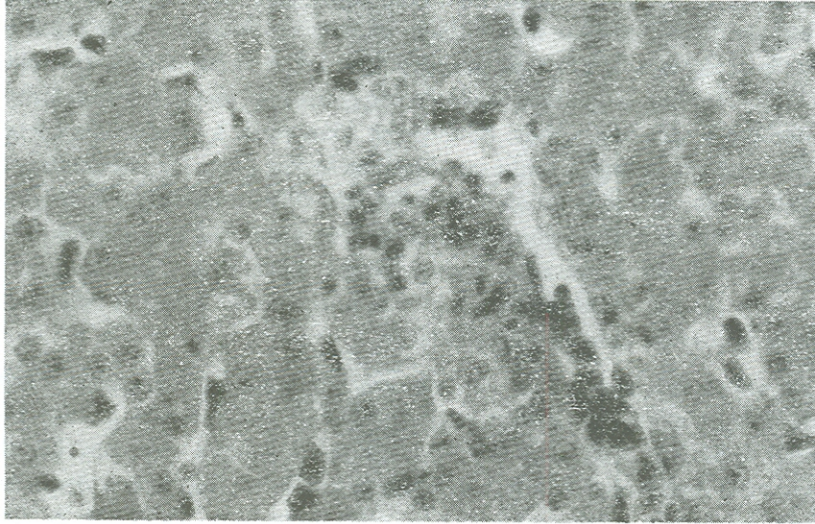
Mikrotom, araştırma mikroskobu, fotoğraf makinası vb.

Kaz palazlarında ilaçlar 3. günden itibaren oral yolla uygulandı. Bir, iki ve üçüncü gruba serum fizyolojik verildi ve kontrol olarak tutuldu. 4, 5 ve 6. gruba 10 mg/kg dozda *norfloksasin* sırasıyla 5, 10 ve 15 gün süreyle verildi. Hayvanların hepsi 30. güne kadar ad libitum olarak beslendiler. 30. günde hayvanlar kesilerek ötonazi edildi. Palazlara otopsi yapılarak bütün organlar makroskopik olarak gözden geçirildi. Kıkırdak gelişimlerini izlemek amacıyla *Articulatio genus* ve *tarsi*'den alınan kıkırdak parçaları, karaciğer karaciğer ve böbrek numuneleri % 10'luk formalin solüsyonu içerisine kondu. Mikroskopda incelemek için hazırlandı.

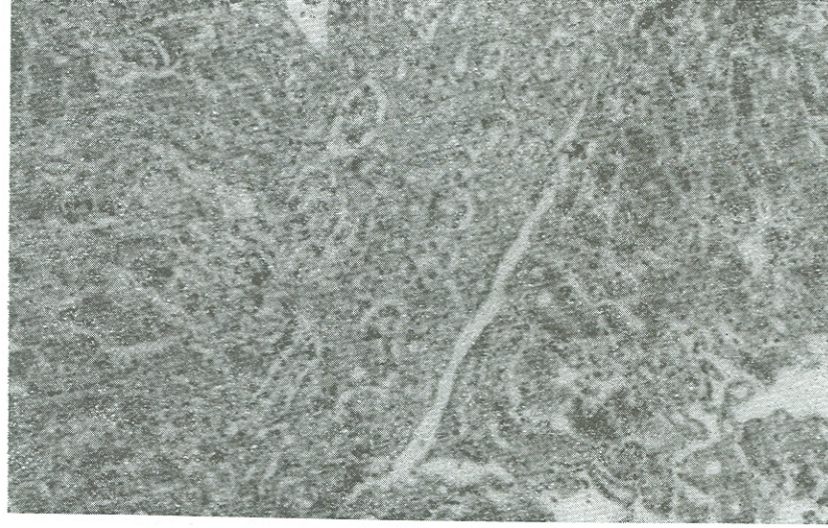
Histolojik kesit işlemleri Erzurum Hayvan sağlığı Araştırma enstitüsünde Van Gieson (6) yöntemine göre yapıldı. Kesitler önce parafin bloklara alındı. Daha sonra mikrotomda 5 - 6 mikron kalınlığında kesitler alınarak lam üzerine kondu H.E. boyası ile boyanarak araştırma mikroskobu altında her bölge ayrı ayrı incelendi ve doku kesitlerinin resimleri çekildi.

B u l g u l a r

Yapılan araştırmada doku kesitleri detaylı bir şekilde incelendi. Kontrol gruplarından alınan numunelerin hiçbirinde patolojik değişikliklere rastlanmadı. Deneye alınan ve sırasıyla 5 ve 10 gün süreyle *norfloksasin* verilen grup 4 ve 5'deki numunelerde de aynen kontrol gruplarında olduğu gibi herhangi bir patolojik değişiklik saptanmadı. Ancak 15 gün süreyle *norfloksasin* verilen grup 6'daki palazların kıkırdak dokusunda herhangi bir patolojik değişiklik gözlenmezken, böbrek tubulus epitellerinde ve karaciğerde, hepatositlerde parankim dejenerasyonu tesbit edildi. Aşağıda Şekil 1 ve 2'de sırasıyla karaciğer ve böbrekte meydana gelen değişiklikler görülmektedir.



Şekil 1 — Grup 6'ya ait bir palazın karaciğer kesiti.
Hepatositlerde parankim dejenerasyonu (H.E. $\times 400$).



Şekil 2 — Grup 6'ya ait bir palazın böbrek kesiti.
Böbrek tubulus epitellerinde parankim dejenerasyonu (H.E. $\times 100$).

Tartışma ve Sonuç

Antibiyotikler bugün tedavi, koruyucu ve anabolizan amaçlarla kullanılmaktadır (16). Antibiyotik, arsenik, diğer ilaç ve kimyasal maddeleri taşıyan yemlerle beslenen hayvanların et, süt ve yumurta gibi ürünlerinde canlıların sağlığını tehlikeye düşürebilecek boyutlarda kalıntılara rastlanmaktadır (15, 17). Mikroorganizmalarda direnç gelişimini teşvik eden bu kalıntılar hem tedaviyi olumsuz yönde etkileyerek ekonomik kayıplar oluşturmakta hem de canlının sağlığını tehlikeye düşürmektedir (19). Bu sakıncaları ortadan kaldırmak amacıyla bugün çok sayıdaki ülkede antibiyotik uygulanan hayvanlar hemen kesime gönderilmemekte ve yasal bekletme süreleri konarak bu sürelere uyulmaktadır. Ayrıca kalıntı düzeylerine sınırlamalar getirilerek tolerans düzeyinden fazla miktarda antibiyotik kalıntısı içeren besinlerin tüketilmesine izin verilmemektedir.

Bu çalışmada hayvanlara *norfloksasin* ağız yolu ile verilmiştir. Sindirim kanalı içeriğinin kinolon grubu antibiyotiklerin emilmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Çok sayıda yapılan çalışmada sindirim kanalında magnezyum, kalsiyum ve alimunyumlu antasitlerin bulunması *norfloksasin* ve *siprofloksasin*'in emilimini azalttığı tesbit edilmiştir (18, 22, 24, 26, 28, 29, 30, 31). Bu sebeple bütün deney grupları standart diyetle beslenerek, antasit veya diğer herhangi bir ilaç uygulanmasından kaçınılmıştır (33).

Norfloksasin, *enrofloksasin* ve diğer kinolon grubu antibiyotiklerin beşeri ve veteriner hekimlik alanında önemli kullanım yerleri mevcuttur. Özellikle son yıllarda kullanımı önemli derecede artmıştır. Bu antibiyotik gram (+) mikroorganizmalara etki etmesinin yanısıra gram (-) ve mikoplazmalara karşı da yüksek derecede etki etmektedir (23, 25, 27). Bu özellikleri nedeniyle sindirim sistemi ve solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde özellikle kullanım alanı bulmuştur. Kinolon grubu antibiyotiklerin son yıllarda çok sayıda türevinin sentezinin yapılarak piyasaya çıkarılmış olması son yıllarda üzerinde çalışmalar yapılan önemli ilaç grubunu oluşturmuştur. Etki spektrumları, etki şekilleri ve tedavide kullanılmaları ile ilgili olarak çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan bir tanesi *M. tuberculosis*'e karşı etkinliklerinin araştırılmasıdır. *Ofloksasin* ve *siprofloksasin*'in tüberküloz etkeni üzerine etkili olduğu tesbit edilmiştir (3).

Enrofloksasin ve diğer kinolonlara karşı her ne kadar rezistans gelişmesinin zor olduğu bildirilse de yaygın kullanımda rezistans olaylarına rastlanılmaktadır. İspanyasa *E. coli* ve *K. pneumoniae* üzerinde yapılan denemelerde rezistans gelişiminin yüksek düzeylerde ortaya çıktığı tesbit edilmiştir (1, 14).

Tedavi, koruyucu ve anabolizan amaçla antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması doğrudan uygulanan canlıların sağlığını tehlikeye düşürmektedir. Antibiyotiklerin yan etkileri normal uygulama esnasında hemen ortaya çıkabilmesinin yanısıra bazılarının yan ve toksik etkileri uygulamadan çok sonra ortaya çıkabilmektedir (1, 5, 23, 27).

Kinolon grubu antibiyotiklerin uygulanması ile mide - bağırsak kanalındaki olumsuzluklar nedeniyle kusma ve sancı gibi belirtilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (19, 23, 27, 34). Merkezi sinir sistemi belirtileri, allerji, ödem, kan dokusu üzerine toksik etkileri sonucu taşikardi, lökopeni, *trombositopeni* gözlenmiştir (5).

Bu antibiyotiklerin böbrek tubuluslarında patolojik değişiklikler meydana getirdiği rapor edilmiştir (4, 5, 32).

Yüksek dozlarda (100 mg/kg/gün) uygulanan *florokinolon*'ların böbrekler üzerine toksik etkili olduğu bildirilmiştir. Bu özellikle *ofloksasin*, *enoksasin* ve *pefloksasin* türevi kinolonlarda belirgin olarak ortaya çıkar (5). *Siprofloksasin* 80 mg/kg/gün verildiğinde böbrek tabuluslarında bozuklukların görüldüğü tesbit edilmiştir. Ayrıca *siprofloksasin*'in yüksek dozlarda böbrek, göz ve genç hayvanların eklemlerinde olumsuz etkiler meydana getirdiği bildirilmiştir (25, 32).

Bu çalışmada 5 ve 10 gün mg/kg, dozda *norfloksasin* uygulanan gruplarda böbreklerde herhangi bir bozukluk gözlenmezken aynı dozda 15 gün süreyle *norfloksasin* verilen palazların böbrek tubuluslarında dejenerasyonlara rastlanmıştır.

Benzer bir çalışmayı *enrofloksasin* ile Bauditz (9) adlı araştırmacı yapmıştır. 120 mg/kg dozda 14 gün süreyle *enrofloksasin* verilen köpeklerin böbrek tubuluslarında patolojik değişiklikler tesbit etmiştir. Ayrıca aynı dozlarda uygulandığında histamin salınımına bağlı olarak pseudo - allerjik reaksiyonlar gözlenmiştir. Bu sonuçlarda doz yüksekliğinin hayvan türünün ve uygulama süresinin göz önüne alınması gerekir.

Kinolonlar üzerinde yapılan çok sayıda çalışmada karaciğer üzerine olumsuz etki yaptıkları gözlenmiştir. Kanda karaciğer kökenli enzimlerin (transaminaz, alkalenfosfataz vb.) düzeyi yükselir (19, 20).

Karaciğer üzerinde yapılan çalışmalarda direkt bir toksisite bildirilmesine karşın karaciğer enzimlerinin plazma düzeylerini yükselttiği bazı çalışmalarda tesbit edilmiştir (20, 23). Bu çalışmada kontrol ve 4, 5, gruplarda olumsuz bir bulguya rastlanmazken, 6 gruptaki palazların karaciğerinde dejenerasyonlara rastlandı.

Florokinolon'ların yüksek dozlarda uzun süre uygulanmasından sonra bazı hayvan türlerinde özellikle köpeklerde artiküler kartilgaoda dejenerasyonlar yaptığı tesbit edilmiştir (5).

Kıkırdak gelişimi ile ilgili olarak özellikle köpekler üzerinde farklı tip kinolon türevi antibiyotikle ile çalışılmıştır. Barkhardt ve ark. (11) yaptıkları bir çalışmada 3 - 4 aylık köpeklere 300 mg/kg/gün dozunda 5 - 7 gün süreyle verildiğinde humerus, femur ve tibial artiküler epifizeal kıkırdaklarda lezyonlar geliştiğini tesbit etmiştir. Araştırmada normal tedavi dozundan bir kaç kat miktarlarda ilaç kullanılmıştır. Yine aynı araştırmacı *ofloksasin*'i 1000 - 3000 mg/kg dozda immature ratlara vermiş ve kıkırdakta lezyonlar tesbit etmiştir. Verilen bu doz *ofloksasin*'in tedavi dozunun kat kat üzerindedir.

Bu çalışmada ise *norfloksasin*'in tedavi dozu kullanılmış ve en fazla 15 gün süreyle uygulanmıştır. Çalışmada 3 günlük kaz palazlarında kıkırdak dokusu başta olmak üzere karaciğer ve böbrek dokularında *norfloksasin*'in toksik etkilerinin olup olmadığı araştırılmış ve kıkırdak dokusunda uygulanan doz ve sürelerde kontrol grupları başta olmak üzere hiçbir grupta olumsuz etkiler gözlenmemiştir.

Bazı kinolon türevi antibiyotiklerin örneğin *pefloksasin*'in çok uzun süreli tedavide 200 mg/kg/gün peros 8 ay verildiğinde gözde katarakt oluş-

turduğu bildirilmektedir. Bu nedenle bu grup antibiyotiklerin göz üzerine olumsuz etkileri hatırdan çıkarılmamalıdır. Diğer yeni kinolonlarda bu yönde bir etki bildirilmemesine rağmen yukarıda bildirilen nedenden dolayı kinolonlar hastalıklarda (örn, göz hastalıkları) 4 haftadan daha uzun süre kullanılmamaları tavsiye edilmektedir (19).

Yukarıda bildirilen çalışma sonuçları, bu çalışma bulguları ile mukayese edildiğinde doz, zaman ve hayvan türü farklılığı dikkat çekmektedir. Özellikle doz yükseldiği ve ilaç farklılıkları önem arz etmektedir.

Sonuç olarak, normal dozlarda 3 günlük kaz palazlarına 5 ve 10 gün süreyle verilen *norfloksasin*'in kıkırdak, karaciğer ve böbrekler üzerine herhangi bir toksik etki yapmadığı, ancak 15 gün süreyle aynı dozda verilenlerde kıkırdak dokusunda herhangi bir patolojik değişiklik gözlenmezken, karaciğer ve böbreklerde dejenerasyonlar oluşturduğu söylenebilir. Bu sebeple genç hayvanlarda *norfloksasin*'in uzun süre kullanılması az da olsa bir risk taşımaktadır.

Literatür

1. Alarcon, T.P., Lopez - Brea, M., Piddock, L.J.V. (1993) : *High - Level Quinolone Resistance Amongst Clinical Isolates Escherichia Coli and Klebsiella pneumoniae from Spain*, J. Antimic. Chemother. **32**, 605 - 609.
2. Altreuther, P. (1987) : *Data on Chemistry and Toxicology of Baytril*. Vet. Med. Rev. **59**(2), 87 - 89.
3. Aysev, A.D. (1993) : *Ofloxacin ve Ciprofloxacin'in Mycobacterium Tuberculosis Stüflarına Karşı in Vitro Etkileri*. Mikrobiol. Bült. **27**, 31 - 35.
4. Azoulay - Depuis, E., Bedos, J.P., Vallee, E., Pocidallo, J. (1991) : *Comparative, Activity of Fluorinated Quinolones in Acute and Subacute Streptococcus Pneumonia Models : Efficacy of Temafloxacin*. J. Antimic. Chemother. **28**, 45 - 53.
5. Ball, P. (1989) : *Adverse Reactions and Interactions of Fluroquinolones*. Clin. Invest. Med. **12**(1), 28 - 34.
6. Bancroft, L.D., Cock, H.C. (1984) : *The Connective Tissues*. Manuel of Histological Techniques. Edinburg.
7. Barry, A.L., Fuchs, P.C. (1993) : *Selection of A Fluoroquinolone - Class Disk for Susceptibility Tests*. Am. J. Med. **94**, 175.
8. Barry, A.L., Fuchs, P.C. (1991) : *Anti - Staphylococcal Activity of Temafloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin and Enoxacin*. J. Antimic. Chemother. **28**, 695 - 699.
9. Bauditz, R. (1987) : *Result of Clinical Studies with Baytril in Dogs and Cats*. Vet. Med. Rev. **59**(2), 137 - 140.
10. Behr, K., Friederichs, P., Hinz, K.H., Lüders, H., Siegmann, O. (1988) : *Klinische Erfahrungen mit dem Chemotherapeuticum Enrofloxacin in Hühner und Putenherden*. Tierarztl. Umschau. **43**, 507 - 515.

11. Burkhard, J.E., Hill, M.A., Carlton, W.W., Kesterson, J.W. (1990) : *Histologic and Histochemical Changes in Articular Cartilages of Immature Beagle Dogs. Doses With Difloxacin, A Fluoroquinolone*. Vet. Pathol. **27**, 162 - 170.
12. Chu, D.T.W., Fernandes, P.B. (1989) : *Structure - Activity Relationships of the Fluoroquinolones*. Antimic. Agent Chemother **33**(2), 131 - 135.
13. Doğan, A., Bilgili, A., Dağçlı, G. (1991) : *Veteriner Hekimlikte Klinik Kullanıma Yeni Giren Antibakteriyel İlaçlar : Kinolonlar*. Y.Y.Ü. Vet. Fak. Derg. **2**(1/2) 141 - 151.
14. Doğan, A., Liman, B.C., Aydın, F., Şahin, M., Otlı, S., Şeyda, T. (1995) : *Enrofloxacin, Eritromisin ve Oksitetrasiklin - Neomisin Etken Madde Esasına Dayanan Bazı Preparatların Kazlarda Entero Bakteri Sayısı ve E. Coli'de Direnç Gelişimi Üzerine Etkileri*. Vet. Hek. Der. Derg. **66**(3), 53 - 58.
15. Doğan, A., Liman, N., Liman, B.C., Zengin, H. (1994) : *Arseniğin Kaz Yumurtalarında Embriyotoksik Etkisinin Araştırılması*. Vet. Bil. Derg. **10**(1/2), 130 - 133.
16. Dupont, H.L. (1991) : *Use of Quinolones in the Treatment of Gastrointestinal Infections*. Eur. J. Clin. Microbiol Infect. **10**(4), 325 - 329.
17. Ellenbroek, L. (1991) : *Zum Microbiologischen Nachweis der Chindoncarbonsäurederivate Enrofloxacin Ciprofloxacin und Flumequin*. Fleischwirtschaft **71**(2), 187 - 189.
18. Ethan, R., Segev, S. (1987) : *Drug Interaction of Ciprofloxacin with Other non Antibiotic Agents*. Am. J. Med. **82**(Suppl. 4A), 119 - 123.
19. Forth, W. (1989) : *Algemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 4. Auflage Bibliographisches Institut, Mannheim.
20. Galtier M., Bressoile, F., Coussage, J.E., Gomeni, R., Joubert, P., Geny, F., Dubois, A., Raffanel, C., Saissi, G., Eledjan, J.J. (1993) : *Multiple Dose Pharmacokinetics of Pefloxacin in Patient With Hepatocellular Deficiency*. Clin Pharmacokinetics. **25**(5), 415 - 423.
21. Goldstein, E.C.J. (1987) : *Norfloxacin : A Fluoroquinolone Antibacterial Agent*. Am. J. Med. **82**, 3 - 17.
22. Hart, L.L., Middleton, R.K., Wanders, D.L. (1991) : *Significance of the Ciprofloxacin - Antacid Interaction DICP*. Annal Pharmacother. **25**, 473.
23. Hooper, D.C., Wolfson, J.S. (1990) : *Fluoroquinolone Antimicrobial Agent*. Drug Therapy. **324**(6), 384 - 394.
24. Janknegt, R. (1990) : *Drug Interaction with Quinolones*. J. Antimic. Chemother **26**(Suppl. D), 7 - 29.
25. Jordan, F.T.W., Gilbert, S., Yavari, C.A. (1989) : *Effects of Baytril, Tylosin and Tiamulin on Avian Mycoplasmas*. Avian Pathol. **18**, 659 - 673.
26. Kara, M., Hasinoff, B.B., McKay, D.W., Campbell, N.R.C. (1991) : *Clinical and Chemical Interaction Between Pilon Preparations and Ciprofloxacin*. B.J. Clin. Pharmac. **31**, 257 - 261.
27. Kayaalp, S.O. (1987) : *Fluorokinolonlar*. Tıbbi Farmakoloji. Cilt 1. s. 769 - 773.
28. Lomaestro, B.M., Bailie, G.P.L. (1991) : *Quinolone - Cation Interaction : A Review*. Ann. Pharmacother. **25**, 1249 - 1258.
29. Lomaestro, M.B., Bailie, G.R. (1991) : *Effect of Staggered Dose of Calcium on the Bioavailability of Ciprofloxacin*. Antimic. Agent Chemother. **35**(5), 1004 - 1007.
30. Nix, D.E., Wiston, J.H., Ronald, B., Distlerath, L., Williams, V.C., Norman, A. (1990) : *Inhibition of Norfloxacin Absorption by Antacids*. Antimic. Agents. Chemother. **34**(3), 432 - 435.

31. Okhamafe, A.O., Akerele, J.O., Chukuka, C.S. (1991) : *Pharmacokinetic Interaction of Norfloxacin with Some Metallic Medicinal Aents*. Int. J. Pharmaceut. **68**, 11 - 18.
32. Schlüter, G. (1987) : *Ciprofloxacin : Review of Potential Toxicologic Effects*. Am. J. Med. **82**, 91 - 93.
33. Stein, G.E. (1991) : *Drug Interactions With Fluoroquinolones*. Am. J. Med. **91**(Suppl. 6A), 81 - 86.
34. Stein, G.E. (1988) : *The 4 - Quinolone Antibiotics : Past Present and Future*. Pharmacotherapy. **8**(6), 301 - 304.
35. Walker, R.D., Stein, G.E., Budsberg, S.C., Rosser, E.J., McDonald, K.H. (1989) : *Serum and Tissue Fluid Norfloxacin Concentration of After Oral Administration of the Drug to Healty Dogs*. Am J. Vet. Res. **50**(1), 154 - 157.
36. Walker, R.D., Stein, G.E., Hauptmann, J.G., McDonald, K.H., Budsberg, S.C., Rosser, E.J. (1990) : *Serum Tissues Cage Fluid Concentrations of Ciprofloxacin After Oral Administration of the Drug to Healty Dogs*. Am. J. Vet. Res. **5**(5), 896 - 900.