

## FLOROKİNOLON GRUBU ANTİBİYOTİKLER

### The antibiotics in the fluorokinolon group

Dr. Rauf AKKAYA\*

#### ÖZET

Bu derlemede İnsan hekimliğinden ve Veteriner Hekimlikte kullanılan yeni kuşak Kinolon grubu ilaçlardan Florokinolon grubu antibiyotikler, etki mekanizmaları, kimyasal yapıları, antibakteriyel spektrumları, farmakokinetikleri, klinik kullanımları, dirençlilik ve yan etkileri incelenmiştir. Kinolonların yapılarına Flor atomu ve Piperazin grubunun eklenmesiyle antimikrobiyel kemoterapide büyük ilerleme oluşmuştur. Bunların başlıcaları Norfloksasin, Ofloksasin, Pefloksasin, Siprofloksasin, Enoksasin, Difloksasin, Danofloksasin, Fleroksasindir. Bakterisit etkili olup, replikasyon, rekombinasyon ve transkripsiyon olaylarında önemli olan bakteriyel DNAjiraz enzimini inhibe ederek DNA sentezini önlediği kabul edilmektedir. Florokinolonların etkisiyle bakteriler bölünmez ve anormal şekilde uzayarak ölürler.

Florokinolonlar güçlü bakterisit etkilidirler, yan etki olasılıkları zayıf ve bakteriyel dirençlilik olguları seyrek. Etki spektrumları geniştir. Gram (-) aerobik patojenlerin çoğuna karşı iyi bir şekilde etkili olup, Gram (+) mikroorganizmalar ve mikrobakteri türlerine karşı da etkili oldukları görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler :** Florokinolon, Antibiyotik

#### SUMMARY

In this review, the modes of effect, chemical structures, antibacterial spectrums, pharmacokinetics, clinical usage, resistances and side effects of the antibiotics in the in the fluorokinolon group, a new generation of kinolon group drugs used in human and veterinary medicine was studied. There has been a great improvement in antimicrobial chemotherapy by the addition of fluor atom and piperazine group to the structure of the kinolons. Norfloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Difloxacin, Danofloxacin, Fleroxacin are principal representatörs of this group. They have bactericid effect and they are regarded as to prevent the DNA synthesis by the inhibition of bacterial DNA

\* Etilik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Md., ANKARA

girase enzyme which has an important rol in the replication, recombination and transcription activities. By the effect of the fluorokinolons, the bacteria do not divide and they elongate abnormally and die.

The fluorokinolons have strong bactericid effect, their side effect probabailities are weak and the cases of bacterial resistance are rare. Their spectrums are wide. They have been found to be quite effective to most of the Gram (-) aerobic pathogens and effective to Gram (+) microorganisms and mycobacterium species.

**Key Words :** Fluorokinolon, Antibiotic

## FLOROKİNOLON GRUBU ANTİBİYOTİKLER

### 1. GİRİŞ

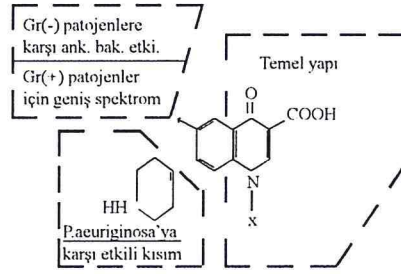
Kinolon grubu ilaçlardan Nalidiksit asit, 1,8-Naphthyridine türevi, 1962`de sentez edildi ve 1964`de klinik uygulamalarda kullanıldı. Özellikle üriner yol infeksiyonlarında (insan hekimliğinde) oral yolla verildi, fakat çabuk bir şekilde dirençlilik kandaki konsantrasyonun düşük seviyede kalması, yüksek oranda ters etki ve toksikasyonla karşılaşıldığından kullanım sınırlandırıldı (1,7,15,21). 1960-1970 arası daha iyi antibakteriyel etkili türevler elde edildi. Bu ilaçlar oksolinikasit, sinoksasin, pipedemidik asit ve miloksasin`i kapsar. Antimikrobiyal kemoterapide en büyük ilerleme, en az bir (1) florine atomu ve piperazinil grubu kapsıyan daha yeni kinolonların senteziyle sağlanmıştır (20,5,2,7,10,11,21). Florokinolon grubu ilaçların kullanılışı, klinik denemelerinden iyi sonuçlar elde edilerek desteklenmiştir. Geçen 10 yılda florokinolonlar en önemli yeni antibakteriyel ajanlar olarak adlandırıldı. Geçen 5 yılda 4 büyük antibakteriyallerin değişik kategorileriyle tanışıldı. Florokinolar, monobactam`lar, augmentad penisilinler ve imipenemler (27).

#### **Florokinoların tek, eşsiz antimicrobial ilaç olarak karakterize edilmesi:**

1. Harika doku geçişleri ile dokulara nüfuz etme yeteneği.
2. Veteriner sahada öneme sahip mikoplazmalara da karşı etkinliği de kapsayan, geniş spektrumlu oluşları.
3. Düşük konsantrasyonda bakterisit etkinlik.
4. Düşük toksisite.
5. Vücut sıvılarında geniş yayılım göstermeleri (9,23,15).

### 2. KİMYASI

Kinolonların kimyasal yapıları sabit olmayıp, bileşiğe göre önemli değişiklikler gösterir. Nalidiksit asit, ilk 4-kinolon olarak klinik kullanıma girmiş



Şekil 1. Kinolonların antibakteriyel etkinliğinde rol oynayan temel yapıları x=Değişik muhtemel yapılar.

olup, kimyasal yapısı itibariyle yeni sentez edilen kinolon grubu ilaçları eski ve yeni tip olarak 2 gruba ayırabiliriz. Nalidiksit asitle beraber oksolinik asit, pipemidik asit, rasoksasin, sinoksasin eski tip kinolonlar olarak bilinmektedir. Yeni tip 4-kinolon türevi olarak Norfloksasin, difloksasin, enrofloksasin, flumequin, ofloksasin, siprofloksasin, danofloksasin kullanılmakta olup, bunlar 6 No.lu konumda flor atomuna sahip oldukları için de florokinolonlar ya da floksasinler diye de bilinirler (6,7,24,25,27,28).

Son 25 yıldır çok sayıda temel olarak 4-kinolon yapısına benzer türev bileşikler elde edilmiştir. Nalidiksik asit ve sinoksasin gibi ilk kinolonlar, yapılarındaki kinolon çekirdeğine nitrojen atomu ilavesi ile daha evvelki köken aldığı bileşiklerden farklıdır. Daha önceki türevlerin etkileri sınırlıdır ve daha yeni bileşikler, onların antimikrobiyel spektrumunu artırmak için araştırıldılar. Daha yeni ilaçlar, birçok bölümleri ile eski tip kinolonlara benzerler. Bunlar kinolon çekirdeğinden türetilmiş olup, nitrojen olmayan halkalarında halojen atomuna sahiptirler. Bunların geniş spektrumlu ajanlar olmasını sağlamak için nitrojensiz halkanın 7 no.lu konumuna ek halka yapısı ilave edildi (5,18,21,26). Nalidiksit asit, etki için hala diğer yeni florokinolonlarda da bulunan 3 önemli eklenti kapsar.

- Konum -1'de (N-1) etil grubu,
- Konum -3'de (C-3) karboksil grubu ,
- Konum -4'de (C-4) O<sub>2</sub> atomu.

Bu kimyasal parçaların 4 kinolon antibakteriyellerin etkileri için gerekli oldukları bulundu. 1,3,4 konumları antibakteriyel etki için gereklidir ve 6,7,8, konumları en etkili şekilde antibakteriyel etkinin oluşmasında katkıda bulunurlar. Konum 7 deki halka yapısı, yüksek etkili olup dokuları daha kolayca geçmelerini sağlarlar. Konum-6'daki fluor atomu etki spektrumu için gereklidir (21,26). C-6'daki fluor grubunun DNA jiraz kompleksinin bağlanışını (engellenişini) 2-17 kat ve hücre geçirgenliğinin 1-70 kat arası artırdığı anlaşılmıştır (C-6'daki hiç bir yapı olmadan yapılan antibakteriyel etkiye göre) (5).

### 3. ETKİ MEKANİZMALARI

Yeni kinolonlar, fluorine atomu (position-6) ve piperazinil grubunun (position-7) ilavesi ile etkileri geliştirilmiştir. Bu bileşikler nalidik asitten 100 kat veya daha fazla güçlü olduğu bilinmektedir (8, 18, 21). Kinolon grubu ilaçlar bakterisit etkilidirler. Fluorokinolonların etkileri: replikasyon, rekombinasyon ve transkripsiyon olaylarında önemli olan bakteriyel DNA-jiraz enzimini inhibe ederek DNA sentezini önlediği (1, 6, 7, 8, 16, 17, 18, 25, 26) kabul edilmekle beraber hücre ölümüne neden olan tam mekanizmaları henüz anlaşılamamıştır (30). DNA'nın sentezi ve tamiri için gerekli olan DNA jiraz enzimi bakterilerin sitoplazmasında bulunur (30). Florokinolonların etkisiyle bakteriler bölünmez ve anormal şekilde uzayarak ölürlür (4, 6, 26).

Florokinolonlar, 7 pozisyonunda piperazin halkası nedeniyle, pH değişimlerinden etkilenirler. Orantılı olarak pH düştükçe etkileri de düşer. Yani asidik ortamda (pH<7) daha az etkilidirler. bazik pH'da (pH>7.4) etkileri artar (8, 18, 28). Yapılan invitro çalışmalarda da aynı sonuçlar alınmıştır. Fakat difloksasinin asidik ortamda, bazik ortamdaki daha etkili olduğu görülmüştür (8). DNA jiraz muhtemelen hücrenin yaşaması için gereklidir, çünkü jiraz fonksiyonlarında küçük bir fonksiyon azalması bakterisit etki oluşturabiliyor. Bakteriyel DNA jiraz enzim, gyr-A geni tarafından şifre edilen 2 tane  $\alpha$  Alt bölüm ve gyr-B geni tarafından şifre edilen 2 tane  $\beta$ -alt bölümünden meydana gelir. Bu alt bölümler, özellikle  $\alpha$  alt bölümü, antimikrobiyel ajanlar için hedef proteindir. Her iki alt bölüm, bu enzimin etkisini tamamlaması için gereklidir.  $\alpha$ -ön alt bölümü, DNA jirazın parçalarının yeniden birleşmesi ve ayrılması için önemlidir ve bu fonksiyon 4-kinolon grubu antibiyotiklerce seçkin olarak önlenir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda memeli topoisomeraseslerinin bu antibiyotikler tarafından engellenmelerine yüksek derecede dirençli oldukları anlaşılmıştır. Çünkü memeli hücreleri, bakteriyel DNA jiraz benzeri bir enzime sahip olmalarına rağmen, supercoiling (süpersarmal) etkileri yoktur ve bunun için florokinolonlar tarafından önlenemezler. Florokinolonlar memeli hücrelerine yönelik değildir (4, 8, 26)

Yapılan çalışmalarda DNA sentezinin 4-kinolonlar tarafından önlediği gösterilmesine rağmen, ilaç için istenen metabolik şartlarda bakterisit etki hala belirsizdir. Sınırlanmış RNA ve protein sentezi şartları altında, DNA sentezi Nalidiksik asit tarafından herhangi şekilde bakterinin yaşama kabiliyetinin kaybolması olmadan, önlenemez. O da gösteriyor ki, DNA sentezinin ilaçlarca önlenmesi onun bakteriyel etkisinden ayrılmış olabilir. Bir görüşe göre hücre bölünmeleri olmaksızın, hücre hacminin artışı nedeniyle 4-kinolonların bakterileri öldürmeleridir. Bu öldürücü dengesiz büyüme E. Coli kültürlerinde 4-kinolonlarla yapılan tedavide görülmüştür. Diğer bir ihtimal ise, kinolon grubu ilaçlar

bakteriyal kromozonların çoğalması için gerekli olan yeni DNA bölümlerinin katılımını önlér. Bu parçalar sabit olmayabilir ve çekirdeğin etkisi nedeniyle azaltılabilir. Bundan dolayı yeni sentez edilen DNA kopyalarının kısa süreli ve geçici oluşundan dolayı azalabilir, fonksiyonel DNA sentezi azalabilir (4, 6, 8, 26, 28).

Florokinolonların bakterisit etkisi için ve DNA sentezinin önlenmesi için, yeni RNA ve protein sentezi gereklidir. RNA ve protein sentezi önlendiği zaman, filamentasyon olmaz ve ölüm de olmaz. DNA sentezi florokinolonlarca engellenmesine çok duyarlıdır fakat yüksek konsantrasyonlarda RNA ve protein sentezi de ayrıca önlenbilir. Bundan dolayı bu ilaçlar kendilerinin öldürücü bakterisit etkilerini antogonize edebilirler ve bakteriyostatik etki ortaya çıkar. Yani ilacın konsantrasyonu önemlidir. Muhtemelen 90 mg/kg`a kadar etkinlikleri artar. Daha sonra ise azalır. Böyle bir etki bütün kinolon grubu antibiyotiklerde görülür (18, 20, 26, 27, 28).

#### 4. ANTİBAKTERİYEL SPEKTRUM

Florokinolonlar güçlü bakterisit etkilidirler. Yan etki olasılıkları zayıf ve bakteriyel dirençlilik olguları seyrekler. Etki spektrumları geniştir. Florokinolonların seçkin özelliklerinden biri de Pseudomonas Türleri ve benzer Gr (-) enterobakterilere karşı etkili olmalarıdır (5, 12, 15, 20).

**1. Gr (-) bakteriler :** Tüm florokinolonlar Gr (-) aerobik patojenlerin çoğuna karşı iyi bir şekilde etkilidirler. Bu kapsamda olmak üzere Enterobakter, salmonella, serratiæ, shigella, proteus, klebsiella, yersinia, Haemophilus, influenza, providencia, Neisseria gonorrhoeæ, N. meningitidis, V. Cholerae, Legionella gibi ajanlar sıralanabilir (2, 8, 12, 21, 28). Florokinolonların, oral verililişini takiben önemli etkileri, Gr (-) bakterileri (aerobik olarak üreyenler) önlemeleridir. Fecal (dışkı) enterobakterileri çoğalmayı önlemeleri nedeniyle, bakteriyel sindirim sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılırlar. Florokinolonların enterobacteriaceæ`ya olan etkileri aminoglikozid ve yeni cephalosporinlere karşı dirençli olan türlerini de kapsamaktadır (11, 15, 14, 17, 19, 21). Florokinolonlar ayrıca çeşitli antibiyotiklere (multiple) dirençli olan Gr (-) basillere karşı etkilidirler. Bunlar Peniciline dirençli N. gonorrhoeæ, ve Betalaktam-s ile aminoglikozidlere dirençli Haemophilus influenza`ya Haemophilus duceyi gibi dirençli Gr (-) lere etkiler (6, 15, 16, 20, 24).

**2. Gr (+) Bakteriler :** Florokinolonlar genelde Gr (+) mikroorganizmalardan Staphy. aureus, Corynebakteriumlar, Mycoplasma türleri, Chlamydia türleri, mycobacteria türleri ile streptokokların bazılarına karşı oldukça etkilidirler (2, 8, 12, 24, 28). Streptokoklar, Staphilokoklardan daha az duyarlıdırlar. Bu

bileşikler arasında klinik kullanımda, yalnızca siprofloksasin ve ofloksasin streptokokların büyük çoğunluğuna etkilidirler. MIC derişimleri 2 µg/ml'dir ya da daha az (21) olup, streptokoklara Norfloksasin ve amifloksasin'in 4-8 µg/ml dozu etkilidir (8).

**3. Mycobacteriler :** Siprofloksasin çeşitli mycobakterilere (*M. tuberculosis*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. marinum* ve *M. xenopi*) etkilidir. *M. avium*'a karşı etkileri hücre içi olarak çok düşüktür (20, 21) MIC değerleri 12,5 µg/ml ve daha yüksek boyutlardadır. Ofloksasin *M. tüberkülozis*'e ve *M. kansasii*'ye karşı etkilidirler. Her ikisinin MIC<sub>90</sub> değerleri 1 µg/ml dolayındadır (19, 21).

**4. Anaerobik Bakteriler :** Anaerobiklerin birçoğu bu gruptan ilaçlara dirençlidir ya da orta derecede duyarlıdır. Ofloksasin, difloksasin, orta derecede bir çok fisobakteri, bakteriyodesoralis ve ureyaliticus, peptokokkus türlerine etkilidirler. Diğerleri daha az etkilidirler. *Clostridium difficile* dahil olmak üzere *Clostridium* ve *B. fragilis* genelde dirençlidir. *Bacteroides fragilis*'e karşı az da olsa difloksasin, ofloksasin, florokinolon türevleri etkilidirler. *Candida Albicans*'a karşı hiçbir etkileri yoktur (8,10, 19, 21).

Danofloksasin sığır solunum yolu hastalıklarına neden olan önemli bakteriyel ve mikoplazmal patojenlerde dahil olmak üzere geniş bir Gr (-) ve Gr (+) bakteri ve mikoplazma türlerine karşı etkili 3. kuşak florokinolondur (9, 31).

**Tablo 1.** Florokinolon'ların Antimikrobiyal spektrumları.

1. Duyarlı olanlar	2. Değişik olanlar	3. Dirençli olanlar
<i>E.coli</i>	<i>Strep. pyogenes</i>	Anaerobik koklar
<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Strep pneumoniae</i>	<i>Clostridia</i> spp.
<i>Enterobakter</i> spp.	<i>Str. faecalis</i>	<i>Bakteroides</i> spp.
<i>Citrobakter</i> spp.	Hemolytic streptokok.	
<i>Sevratia marcescens</i>	Grup B, C, F, G	
<i>Shigella</i> spp.		
<i>Proteus</i> spp.		
<i>Providencia</i> spp.		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i>		
<i>S. epidermidis</i>		
<i>Haemophilus</i> spp.		
<i>Neisseria</i> spp.		
<i>Campylobakter</i> spp.		
<i>Branhamella catarralis</i>		

Not : Neer, T.M. (1988) JAVMA (lit 15) den özetlenmiştir.

## 5. FARMAKOKİNETİK

Geniş spektrum ve yüksek geliştirilmiş potansiyel sergileyen florokinolonlar, vücut dokularında daha iyi absorbe edilmekte ve iyi bir şekilde dağılım kinetiği sergilerler. Florokinolonların serum konsantrasyonları farklıdır. Bu farklılık gastro-intestinal emilim ve kinolonların farklı kimyasal yapılarından ileri gelmektedir (5, 6, 15, 26, 29). Kan ilaç derişimleri, uygulanan doz düzeyine paralel artışlar gösterebilir. Daha yüksek dozlarda bazen önemli bir artış göstermeyebilir. Norfloksasin, siprofloksasin, temofloksasin gibi. Florokinolonlar proteinlere düşük derecede bağlanırlar ve amphoteric (asit-bazik ortamda etkili olmaları) özelliği dolayısıyla, hızlı erime ve absorbtion kabiliyetine sahiptirler. Bunun için dokulara yayılışları çok iyidir (13, 20, 27, 29).

Florokinolonların serum proteinlerine bağlanmaları bütün ajanlar için %50'den azdır. Daha eski kinolonlarda ise bu yüksektir. Nalidiksik asit de %90'dan büyüktür. Florokinolonlar hızlı oral absorbtion gösterirler, özellikle tüm duyarlı bakteriyel patajenlerde üriner ilaç konsantrasyonunu, önemli derecede. MIC'nu geçer. Gr (-) org.ın çoğunda ve birçok Gr (+) organizmalar için kazanılan serum ve doku konsantrasyonu. MIC'nun üzerindedir ve serum yarı ömürleri uzun olup, doz aralıklarının 8-12 saat ya da daha fazla olmasını sağlar. Bu etkileyici mikrobiyolojik ve farmakolojik özellikleriyle ilgili olarak hayvanda doku ve yumuşak doku infeksiyonlarında etkilidirler (12, 13, 15, 18, 29).

Fluorokinolonlar başıca idrarla atılırlar. Böbrekten atılma glomerular süzme ve tubular sekresyonla gerçekteşir (11, 12). Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, Florokinolonların 24 saat içinde aktif ilacın, oral yolla verilenin %40'ı, İ.V. olarak verilen ilacın % 75'i idrarla geri elde edilmiştir. Emilme hızlıdır ve 1 saat içinde serumdaki pik seviyesi 1-2 mg/ml. dir. İlacın dokulara geçişi olup, prostat ve safra, akciğer ve spermadaki konsantrasyonu yüksek bulunmuştur (12,20,21).

Florokinolonlarda, daha eski kinolonların aksine doku yoğunlukları plazma yoğunlukları eşitir ya da daha fazladır. Diğer antibakteriyel ilaçların geçemediği yerlere girerler. Kıkırdak, kemik, prostat, abse boşlukları, akciğerlere, tonsillere ve kemiklere plazma düzeylerinden daha fazla yoğunluklarda geçerler. Solunum yolu hastalıklarında başarılı olmaları florokinolonların bronş ve akciğerlerde toplanmasıyla ilgilidir. Buralardaki konsantrasyonlar serum konsantrasyonunu geçer (6, 20, 22). (Danofloksasin sığırlarda S.C. ve İ.M. inj. sonra, ilacın akciğer dokusundaki ortalama pik düzeyleri, plazmadaki düzeyinin 4 katını aşar) (9). Enoksasin ve pefloksasin hariç Serebrospinal sıvıya geçiş etkinlikleri düşüktür ve florokinolonlar makrofaj ve polinükleer lokositlere geçerek konsantre olurlar. Özellikle köpeklerde Enoksasin kan-beyin engelini çok iyi şekilde geçerler (6, 20, 19).

Danofloksasin solunum sisteminde çok etkili olup, yapılan bir çalışmada Danofloksasinin akciğer doku, nasal sekresyonda ve bronşial mukosa ve sekresyonda 1-4 saat içinde en yüksek konsantrasyona ulaşmıştır ve i.m.-s.c inj. dan sonra ilacın akciğer dokusundaki ortalama pik düzeylerinin, plazmadaki düzeylerini 4 kat aştığı tespit edilmiştir. Bronşial mukosada 3 kat, bronşial sekresyonda 1 kat ve nasal sekresyonda 0,5 kat plazmadan daha fazladır (9,31). Tablo 2'ye bakacak olursak tüm florokinolonlar yeterince uzun yarı ömre sahiptirler.

## KLİNİK KULLANIM

Florokinolonlar, genital, idrar yolları, Gastrointestinal safra yolu ve solunum sistemi infeksiyonları için etkilidirler. Üriner yol infeksiyonlarında Norfloksasin, Siprofloksasin, Ofloksasin, (%92-100) etkilidirler. Özellikle insanlarda akut sistitis, urethritis, gonokokkal infeksiyonlarda tek doz ve Chlamydial urethritislerde 7 gün süreyle oral olarak sağtılabilir, tedavi edilirler. (Özellikle siprofloksasin), Cystic fibrosisin oral yolla tedavisinde kullanılırlar (11, 12, 14, 23). Siprofloksasin değerli bir bakterisit etkili Kemobiotik olup, solunum, idrar yolları ve gastro-intestinal alanlar için önemlidir. Streptokokal ya da pneumokokal pneumoniler hariç, pneumoni olaylarında ve solunum sistemi infeksiyonlarının tedavisinde kullanılırlar (6, 11, 12, 19, 21). Siprofloksasinin solunum yolu, gastro-intestinal sistem ve üriner sistem enfeksiyon i.v. yoldan dozu sığırlarda 2,80 mg/kg., domuzlarda 3.06 mg/kg'lık dozları etkili olup, plazma ve doku konsantrasyonu iyi olur. Multiple dozaj genelde gastro-intestinal hastalık tedavisi için ve enfeksiyonların nüksünü önlemek için florokinolonlarda önerilir (Baytril'de gösterilmiştir) (6, 11, 14, 19, 23). Köpeklerin yumuşak doku infeksiyonunda Norfloksasin ve siprofloksasin etkili olup, Siprofloksasinin 11-23 mg/kg dozu başarılıdır (6, 26, 30). Enrofloksasinde siprofloksasine benzer

**Tablo 2.** İlk kinolon türevi Nalidiksik asite ve diğer fluorokinolonlara ait Farmakokinetik özellikler

Adı	Piyasa Adı	% Emilim	Plazma proteinlerine bağlanma	Oral dozdan sonra yarılanma ömrü		48 saat içinde vücuttan atılımı			
				Doz (mg)	Yarılanma ömrü (saat)	Total	Dışkı	İdrar	
								Ana madde	Metabolit
Nalidiksik Asit	Nogram	80-90	93-97	1000	1,5-2	76-100	5	12-20	60-80
Norfloksasin	Barazan	35-45	14	400	4-6	-	30	30-35	6-9
Siprofloksasin	Cibroday	60-80	19-40	100	3,8-4,7	88-94	32	30-50	11-12
Ofloksasin	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	-	1
Pefloksasin	Pellacine	97-100	26-30	400	7-15	-	-	-	5

Kaynaklar : (6, 21, 18)



antimikrobiyel spektrum gösterir. Enrofloksasinin veteriner sahada etkili şekilde kullanılmaktadır. Dirençli bakterilerce oluşturulan solunum yolu, genito-üriner sistem infeksiyonlarında etkilidir. Gr (-) bakterilerce oluşturulan septisemiler, pyoderma, osteomyelitis ve endocarditisleri tedavi etmektedir. 5 mg/kg`lık dozu, domuzların MMA sendromunda başarılıdır. Tavuk ve hindilerin mycoplasma, coliseptimismi CRD, pasteurollosis, salmonella, staphylokokkus karışık viral ve bakteriyel hastalıklarda, sekonder enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Oral ve parenteral doz 8-10 mg/kg canlı ağırlık veya 50 ppm oranında içme suyuna 3-5 gün katılır (6, 19, 28, 30).

Sığırların mastitisinde ilk gün % 2,5`lik solusyon memeden uygulandığında tedavi eder. Ağızdan sistemik hastalıklara karşı kullanılır (6). Danofloksasin, sığırların solunum sisteminde etkilidir. Sığırların akut pneumonik pasteurollosisde 1,25 mg/kg`lık ortalama dozu kullanır. (3 günden az bir sürede sonuçlanır) Oxytetrasiklinlerle karşılaştırırsa, danofloksasinin etkinliği, tedavi süresinin kısa, daha yüksek cevap oranı ve 2. tedaviye ihtiyacın az olmasıyla anlaşılır (19). Norfloksasin veteriner hekimlikte, köpeklerin deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Köpeklerde Ecoli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumonia`nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde köpeklere ağızdan 22 mg/ kg dozunda uygulanır (6).

Florokinolonlar kemiklere çok iyi şekilde geçerler. 500 mg siprofloksasinin oral verilmesini takiben kemiklerde ortalama konsantrasyon 1 mg/kg bulunmuştur. Bununla ilgili olarak osteomyelitisde çok etkilidirler. Brusella ve mikobakteriyel infeksiyonlarda etkilidir. Deneysel olarak tavşanların meningitisinde pefloksasin etkili olmuştur. Deri yaralarının tedavisinde etkene bağlı olarak sonuç verirler. Streptokok ve anaeroblardan ileri gelmiyorlarsa çok başarılı olabilir (5, 12, 20, 22). Pefloksasin, tavşanlarda deneysel meninjit olaylarında etkilidir (8). İnsan hekimliğinde; hastalara oral olarak florokinolonların uygulanması, parenteral yapıları göre daha güvenli ve etkilidir. Çünkü siprofloksasin, üriner yol infeksiyonlarında trimetoprim-sulfamethoxazole dirençli bakterilerin tedavisinde etkilidir (10, 20, 23). Enterobakterilere karşı siprofloksasin, enrofloksasin, Norfloksasin, etkili olup, bunlar Aminoflikozid ve cephalo-sporinlere dirençlidirler (16). Üriner yol infeksiyonlarında Norfloksasin, ciprofloksasin, ofloksasin % 92-100 etkilidir.

## 7. DİRENÇLİLİK

Bütün kinolon türevi antibakteriyellere karşı dirençli mutant suşlar gözlenmiştir. Fakat genelde eski kinolonlarda, yeni kinolonlardan daha yüksektir. Florokinolonlarda dirençlilik bakteriyel kromozomlar vasıtasıyla yavaş şekilde

meydana gelmektedir. Eski tip kinolonlarda dirençlilik hızlı ve plazmidler aracılığıyla da olabilmektedir (6, 21, 26, 29). 1. ve 2. kuşak kinolonlar arasında çapraz dirençlilik bulunmamıştır. Florokinolonlar arasında düşük insidanslı ve mutasyon oranı düşük olsa da çapraz dirençliliğin olduğu bildirilmiştir (18).

## 8.YAN ETKİLERİ

Florokinolonlar harika güvenilirliğe sahiptir. Genelde yan etkiler hafif olarak Norfloksasin, ofloksasin, enoksasin ve pefloksasinle ilgili olarak tespit edilmiştir. İnsanlarda bulantı, kusma, ishal, anorexia gibi gastro-inestinal sistemle ilgili şikayetler, tedavi edilenlerin %2-8' de görülmüştür (10, 12, 15, 20). Genç hayvaların, özellikle köpek, at ve tavşanlarda eklem kıkırdaklarında erozyon ve hasara neden olduğu saptanmıştır (1, 3, 27, 29, 30).

## LİTERATÜR:

1. **BALL, P.** (1989) : Adverse reactions and interactions of fluoroquinolones. Clinical and investigative medicine Vol. 12(1): 28-34.

2. **BELLİDO, F. and PECHERE J.C** (1989) : Laboratory Survey of Fluoroquinolone Activity. Reviews of infectious diseases Vol. 11(5) : 917-924.

3. **BÜRKSHARDT, J.E., HİLL M.A. CARLTON, W.M., and KESTERSON J.W.** (1990) : Histologic and Histo Chemical Changes in Articular Cartilages of immature Beale dogs dosed with Difloxacin, Fluoroquinolone. Vet. Pathol. 27 : (162-170).

4. **CASTORA, J.F., VISSERING, F.F, and SİMPSON, V.M.,** (1983) : The effect of bacterial DNA gyrase inhibitors on DNA sunthesis in mammalian mitochondria Biochemica et Biophysica Acta. 740: (417-427).

5. **CHU, D.T.W. and FERNANDES, P.B.** (1989) : Structure-Activity Relationships of the Fluoroquinolones. Antimicrobial agents and Chemotherapy Vol. 33(2): 131-135.

6. **DOĞAN, A., BİLGİLİ, A. ve DAĞOĞLU, G.** (1991) : Veteriner Hekimlikte kullanıma yeni giren antibakteriyel ilaçlar : Kinolonlar. Y.Y.Ü. Vet. Fak. Derg. 2(1-2) : 141-151.

7. **DOUDAR, M. S. and SNODGRASS, W.R,** (1989) : Potential Role of Floroquinolones in Rediatric infections. Reviews of infections disease. Vol : 11-6.

8. **FERNANDES, P.B.** (1988) : Mode of action, and invitro and invivo activities of fluoroquinolones. J.Clin Pharmacol. 28: 156-168.

9. **GİLES, C.J. GRİMSHAW, W.T.R, SHANKS, D.J., SMİTH, D.G.** (1991) : Kapalı Ahırlarda yetiştirilen besi sığırlarında akut bakteriyel pnömoni vakalarının tedavisinde danofloxacinin etkinliği. *Veterinary Record* 128: 296-300.
10. **HOOPER, C.D., and WOLFSON S.J.**(1989) : Treatment of Genitourinary Tract infections with Fluoroquinolones. Clinical Efficacy in Ganital infections and Adverse Effects. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*. Vol: 33 (10) : 1662-1667.
11. **HOOPER, D. C, WOLFSON-J.S.** (1985) : The Fluoroquinolones: Pharmacology, Clinical uses, and Toxicities in Humans. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. Vol. 28 (5) : 761-721.
12. **JAMES, D.G.,** (1989) : The Fluoroquinolones, Therapeutic Focus. *The British Journal of Clinical Practice*. 43 (2).
13. **MONTAY, G. and GAILLOT, J.** (1990) : Pharmocokinetics of Fluoroquinolones in hepatic failure. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 26.
14. **MURRAY, B.E.** (1989) : Impact of Fluoroquinolones on the Gastro intestinal Flora, *Reviews of infektions diseases* Vol. II.
15. **NEER, T.M.** (1988) : Clinical pharmacologic features of fluoroquinolone antimicrobial drugs *JAVMA* Vol. 193 (5).
16. **NEA, H.C.** (1987) : New Antibiotics. Areas of Apprapriate use. *The journal of infections diseases*. Vol. 155 (3): 403-415.
17. **NEU, H.C.** (1989) : Synergy of fluoroquinolones with other antimicrobial agents. *Reviews of infections disease*. Vol. 11 (5).
18. **NEUMAN, M.** (1988) : Clinical Pharmacokinetics of the Newer antibakteriyel 4-quinolones. *Clinical Pharmacokinetis*. Vol: 14:96-121
19. **NOUWS, J.F.M., NEVİNS, D.J., UREA, T.B, BAARS, A.M., and J. LAURENSEN.** (1988) : Pharmacokinetics, renal clearance and metabolism of cipnofloxacin following intravenous and oral administration to calves and pigs. *The veterinary quarterey* Vol. 10 (3).
20. **OATES, J.A, WOOD, A.J.J.** (1991) : Fluoroquinolone antimicrobial agents. *The New England Journal of Medicine* Vol. 324 (6).
21. **PATON, J.H, and REEVES, D.S.** (1988) : Fluoroquinolone Antibiotics. *Microbiology, Pharmacokinetiks and Clinical use. Drugs* . 36: (193-228).