

NİTROFURANLARIN FARMAKOLOJİSİ VE TOKSİKOLOJİSİ A. Nazım Özkazanç*

Summary: *The Pharmacology and Toxicology of the Nitrofurane Derivatives.*

In this review was given the recent knowledges on the pharmacology and toxicology of the nitrofurane derivatives. The nitrofurane derivatives are a group of synthethic drugs which possess antimicrobial activity. These derivatives are used in the prophylaxis and treatment in domestic animals diseases.

The nitrofurans vary in toxicity. The toxicity of nitrofurane derivatives are very important in the veterinary medicine.

Özet: *Furanın nitro derivelerinin güçlü antibakteriyel etkilerinin anlaşılmasından sonra, bu grupta yer alan ilaçlar tedavi yönünden hekimlikte büyük bir önem kazanmışlardır. Ayrıca uzun yıllar toksik etkilerden yoksun oldukları kabul edilen bu bileşiklerin, son yıllarda bu ilaçlarla tedavi edilen danalar ve kanatlılarda oluşturdukları bozukluklar ile ve özellikle kanama şeklinde görülen bozukluklar bu bileşiklerin toksik etkilerinden kuvvetli bir şekilde şüphe edilmesine neden olmuştur.*

Veteriner hekimliğinde değişik hayvan türlerinde çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan nitrofurane derivelerinin farmakolojisi ve toksikolojisi hakkında bilgi verilmesinin yararlı olacağı düşünülerek bu yazı hazırlanmıştır.

Giriş

Furan ve furan deriveleri, 1925 yılındanberi antibakteriyel özellikleri açısından çok geniş bir bilimsel araştırmanın konusu teşkil etmiştir. 1944 yılında da furan deriveleri arasında 5 - nitro bileşiklerinin etkili oldukları anlaşılmıştır (6).

* Prof.Dr. Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, Ankara-Türkiye.

Furanın bazı nitro derivelerinin güçlü antibakteriyel etkilere sahip olduklarının anlaşılmasından sonra, tedavi yönünden hekimlikte önemli bir yer almışlardır (3).

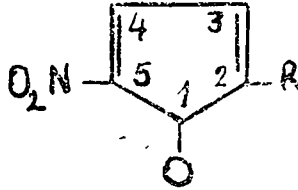
Nitrofuran deriveleri antibakteriyel aktiviteye sahip olan sentetik bir ilaç grubunu oluştururlar (2, 8). Bu derivelerde furan halkasına, 5-nitro radikali ilave olmuştur (2).

Nitrofuranlar, furanın süstitüsyon ürünleridir. 5-nitro radikali antibakteriyel aktivite için gereklidir (8).

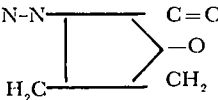
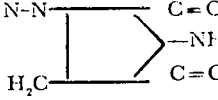
Nitrofuran çekirdeğinin basit oluşu ve fleksibitesi, ERİME, DAYANIKLILIK, TOKSİSİTE ve TERAPÖTİK uygulamaları farklı olan derivelerinin sentezine olanak sağlamıştır (8).

Deriveler arasında en etkili olan bileşiğin, 5-nitro-2-furaldehid-Semicarbazone olduğu saptanmış ve bu bileşiğe NİTROFURAZONE, N.F. (FURACİN) ismi verilmiştir (6).

Nitrofurazon, 5-nitro-2-furaldehid'in sodyum asetatın mevcudiyetinde semikarbazit hidroklorid ile kondanzasyonu sonucu elde edilir (12).



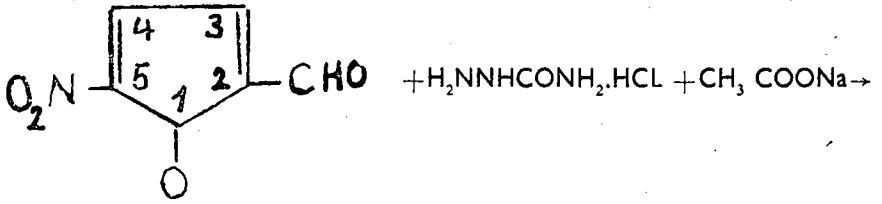
Nitrofuran Çekirdeği

① NİTROFURAZON NİTROFURAZONE, N.F. (FURACİN, FURACİNE) Sistemik olarak kullanılmaz.	- CH=N-NH-CO-NH ₂
② FURAZOLİDON FURAZOLİDONE, N.F. (FUROXONE) Barsak antiseptiği olarak kullanılır.	-CH=N-N- 
③ NİTROFURANTOİN ... NİTROFURANTOİNE, U.S.P. (FURADANTİN) Geniş spektrumlu idrar yolları antiseptiğidir. İnsanlarda beher kilo vücut ağırlığı için Per os: 5 ila 8 mg. kullanılır.	-CH=N-N- 

(6, 15)

N.F. = National Formulary

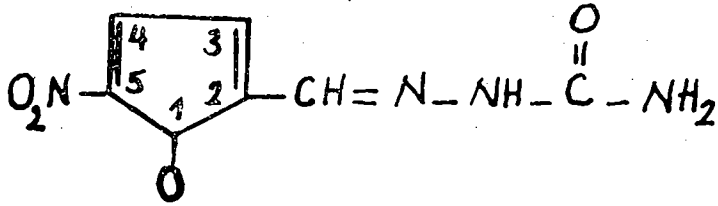
U.S.P. = Amerikan Farmakopesi



5-nitro-2-furaldehid

Semikarbazid
hidroklorid

Sodyum asetat



Nitrofurazon

ANTİBAKTERİYEL SPEKTRUM

(Antibakteriyel Aktivite)

Nitrofuranlar geniş bir aktivite spektrumu olan ilaçlardır (2). Ml. de 10 ila 500 mikrogram miktarı ile gerek gram pozitif ve gerekse gram negatif mikroorganizmalara karşı bakteristatik ve bakterisid etki oluştururlar. Gerçi, bazı bakteriler dayanıklıdır. Örneğin, *Proteus vulgaris*'in birçok suşları ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın bütün suşları gibi.

Nitrofurazonun geniş bir antibakteriyel spektrumu vardır. 1 : 50 bin ila 1 : 75 bin lik konsantrasyonları gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalara karşı bakterisid etkilidir (2). Nitrofuranların aynı zamanda bazı koksidi enfeksiyonlarının kontrolünde değerli oldukları anlaşılmıştır (2). Nitrofurazon, bakteriyolojik alanda *Salmonella* türleri ne karşı aktiviteye sahiptir. Fakat, Furazolidon'dan daha az etkilidir.

Furazolidon, geniş bir antibakteriyel aktivitesi olan bir ilaçtır. Özellikle,

- Clostridia
- Salmonella
- Shigella
- Staphylococci
- Streptococci
- Ve E. coli ye

kaşısı etkilidir (2). Furazolidon keza Eimeria ve Histomonas'a karşı da aktivite gösterr (2). Nitrofuranlar, antifungal ilaç olarakda kullanılmıştır (8).

1947 yılında GREEN ve MUDD'un yaptıkları bir çalışmaya göre Kan, Plazma ve İrinin nitrofuranların atibakteriyel aktivitelerini azalttığı anlaşılmıştır (8).

ANTİBAKTERİYEL ETKİ MEKANİZMASI

Nitrofuranların etki mekanizması bilinmemektedir (13). Muhtemelen enzimatik oksidasyon olayını inhibe ederler (8).

Bakteri kültürleri veya memclilerin dokusu üzerinde in vitro yapılan araştırmalar göstermiştir ki nitrofuranlar glikoz ve diğer karbohidratların (Pirüvat, Süksinat, Gliserol ve Laktik asid) oksidatif parçalanmalarında araya giren enzimleri inhibe etmektedirler (11).

Nitrofuranlar bakterisid etkilerini, bakteri hücresinde karbonhidrat metabolizmasını inhibe etmek sureti ile oluşturlar (2).

REZİSTANS (TOLERANS) OLUŞUMU

Nitrofuranlara karşı bakteriyel rezistans husule gelir fakat, diğer antibakteriyel ilaçlardaki kadar fazla değildir (8). Çaprazlama rezistans (Cross-Tolerance) 5-nitro-2-furaldehid deriveleri ile (NİTRO-FURAZON ve NİFURALDEZON) husule gelebilir. Fakat, koramfenikol ile çaprazlama tolerans olduğu müşahade edilmemiştir (8).

Nitrofurantoinine duyarlı olan populasyonlar arasında dirençli mutantlar enderdir. Diğer bir deyimle, kliniksel olarak ilaca karşı dirençlilik çok yavaş şekillenir. Diğer antimikrobiyal ajanlarla nitrofurantion arasında çaprazlama tolerans yoktur (13).

Koksidioza karşı, özellikle koruyucu amaçla, uzun süre Nitrofurazon verilmesi halinde bazı koksidi suşları bu ilaca karşı rezistans kazanabilirler (4).

KULLANILAN BAŞLICA DERİVELERİ

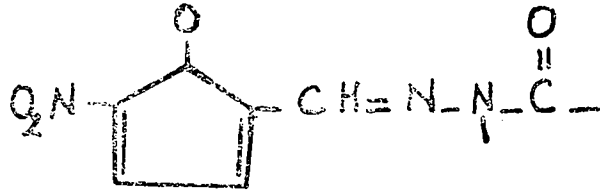
Nitrofuranlar sistemik olarak kullanılan ilaçlar değildir (2). Nitrofuranların hekimlikte antibakteriyel olarak kullanılmaları kullanılış yerlerinin ve ilaç şekillerinin çoğalmasını sağlamıştır. Örneğin, barsak, meme ve genital sistem antiseptiği olarak antibiyotiklerle birlikte birçok hayvan türünde kullanılır (11).

Bu grup ilaçların kullanılış şekli de çok önemlidir. Furazolidon yemlerle karıştırılarak kanatlıların (TAVUK, HİNDİ, DİŞİ SÜLÜN) ve TAVŞANLARIN koksidiozunun, danalarda bazı enfeksiyöz enteritlerin tedavisinde çok kullanılır. Yemle karıştırılan miktarı, 1 tona 50 ile 150 gramdır (11).

Hekimlikte kullanılan başlıca deriveleri aşağıda gösterilmiştir (8, 11).

- 1- NİTROFURAZON
NİTROFURAZONE, N.F.
(FURACİN, FURACİNE, NİTROFURAL)
- 2- NİTROFURANTOİN
NİTROFURANTOİNE, U.S.P.
(FURADANTİN)
- 3- FURALTADON
FURALTADONE
(ALTAFUR)
- 4- FURAZOLİDON
FURAZOLİDONE, N.N.D. (N.N.R.)
(FUROXONE)
- 5- NİTROFURALDEZON, NİTROFURALDEZONE
(FURAMAZONE)

Bu ilaçların antibakteriyel aktiviteleri için gerekli olan kimyasal strüktürleri aşağıda gösterilmiştir (11).

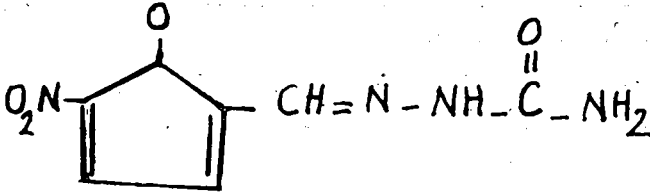


Veteriner hekimliğinde kullanılan ve isimleri yukarıda bildirilen ilaçlar yapılarında bu strüktürü taşımaktadırlar.

En önemli derivelerinden birisi olan FURAZOLİNONE = FUROXONE'nun kullanılmasında husule gelen kaza risklerinden bu kimyasal strüktür sorumludur (11).

1- NİTROFUZZAZON, NİTROFUZZAZONE, N.F.
(FUZZACİN, FUZZACİNE, N.D., NİTROFUZZAL)

Kimyasal strüktür bakımından NİTROFUZZAZON: 5-nitro-furfural dehyde-semicarbazone'dur (2). Sentetik nitrofuranik deviresidir (3). Açık formülü aşağıda gösterildiği gibidir.



Nitrofurazón

Fiziksel Özellikleri

Nitrofurazon, limon-sarı renkte billursel bir toz dur. Isıya dayanıklıdır. 236-240 derecede dekompoze olur. Suda çok az erir (4200 kısım suda 1 kısım). 20 derecedeki 600 kısım alkolde erir (2). Ayrıca 300 kısım propilen glikolde ve 100 kısım karbovaksta (Carbowax moleküler ağırlığı fazla olan bir propilen glikokoldur) çözünür. Klo-roform ve eterde pratik olarak erimez. Doymuş solusyonlarının pH: 6.0 ila 6.5 arasındadır. Hava ile temasta açık-sarı renk koyu kahve rengine dönüşür (3). Bu renk değişiminin herhangi bir toksik etkisi ile ilgisi yoktur (6).

Nitrofurazon, sıkıca kapatılmış, ışık geçirmeyen kaplarda, güneş ışığından ve ısdan korunarak saklanmalıdır (12).

Antibakteriyel Spektrum

Bir dizi gerek gram pozitif ve gerekse gram negatif mikroor-ganizmalara etkilidir. Ayrıca antiprotozoer aktiviteye sahiptir. Bu sonuncu etkisi nedeni ile koksidiozun profilaktik ve terapötik kontrolünde kullanılır. Nitrofurazon Salmonella türlerine karşı Furazolidon dan daha az etkilidir (2).

Sulfonamid ve antibiyotiklere direnç kazanmış mikroorganizmalar Nitrofurazon'a karşı duyarlıklarını muhafaza ederler (12).

Farmakolojik Özellikleri

a- Yara, Yanık, Ülser, Yüzeysel Deri Enfeksiyonları

Enfekte olmuş yaraların yüzeyinde bulunan mikroorganizmaların (gerek gram pozitif ve gerek gram negatif) büyük bir çoğunluğuna

karşı lokal olarak antibakteriyel etkilidir. İrkiltici ve toksik değildir. Dokusal toksisitesi azdır. İyileşmeyi biraz geciktirir. Fakat, derin yaraların tedavisinde kullanılması doğru değildir. Ayrıca, karn boşluğu içinde kullanılması kontr-endikedir (14).

% 0.2 oranında krem içinde veya % 0.2 lik polietilen glikokol ve su içindeki solusyonu açık yaraların tedavisinde cerrahi pansuman şeklinde kullanılır (14).

2. ve 3. derecedeki enfekte olmuş yanıklarda, enfekte ekzemada, imptetigoda, açık kırıklar sonucu husule gelen osteomyelitlerin tedavisinde güzel sonuçlar verir.

Antibakteriyel etkisi SULFONAMİDLER gibi SÜT, IRİN yahut KANİN mevcudiyeti ile etki altına alınamaz.

İlaç önemli bir toksisite husule getirebilir. Özellikle, geniş yüzeysel yaralardan emilirse, hastayı duyarlı kılarak geniş bir allerjik reaksiyonların şekillenmesine neden olur. Güneş ışığına karşı duyarlık (fotosenzitizasyon) bildirilmemiştir (6).

Klinikte kullanılması esnasında rezistant mikroorganizmalar meydana gelmez. Bu özelliğinden ötürü meme yangılarının tedavisi için pomadların yapısına girer. FURALON patent isimli preparatı özellikle, stafilokoklardan ileri gelen mastitis tedavisinde kullanılır. Genital trikomonozun tedavisi için ovüllerin bileşimine sokulur.

b- Koksidioz

Nitrofurazon, kanathların koksidiozdan korunmasında kullanılır. Özellikle, Eimerca tenella'ya karşı uygulanır. Koksidiozun tedavisindeki değeri sulfonamidlere nazaran daha azdır (3). Bu amaç için, yani koksidioz tedavisinde Furazolidon ile birleştirilebilir. Ticarete BİFURAN adı altında preparatı bulunmaktadır (3).

c- Domuzların ve Danaların Gastro-enteritleri

Domuzların ve danaların mide-barsak yangılarında antiseptik olarak kullanılmasından çok güzel sonuçlar elde edilir.

Salmonella cholerasuis enfeksiyonunda, Nitrofurazon yemde % 0.05 konsantrasyonda olmak üzere nekrotik enteritisin kontrolü için domuza 7 gün süre ile verilir. Gruptaki hastalanmış domuzların hepsine aynı tedavi uygulanmalıdır.

KLİNİKSEL UYGULANIŞI

Nitrofurazon, topikal olarak uygulanır. Sistemik kemoterapötik ajan olarak değeri çok azdır (8).

Değişik yollardan kullanılır.

1- Dıştan (Haricen)

Yara ve yanıkların tedavisinde topikal uygulamalar tarzında kullanılır.

Çözeltisi % 0.2 liktir. Çözeltinin hazırlanmasında çözücü (solvent) olarak polietilen glikol kullanılır. pH 5 ila 7 olarak düzenlenir.

Otoklavda 1.5 atmosferde 15 dakika süre ile sterilize edilen ve çözelti ile ıslatılmış gaz bezleri yara üzerine uygulanır. Nitrofurazon, pomad şeklinde keza % 0.2 lik pelte (Gélees) halinde kullanılır. Mastitis tedavisinde pomad şekli tercih edilir.

Trichomonas'a karşı 0.01 gram etken madde kapsıyan ovülleri vaginaya konarak kullanılır.

1.45 gram nitrofurazon 98.55 gram toz üre ile karıştırılır ve elde edilen bu karışım tozdan (FUREA, N.D.) 12 ile 24 gramlık miktarları sonun (plasentanın) çıkmadığı hallerde uterusun içine konur ve iyi sonuçlar elde edilir.

Çamaşırlarda nusule getirdiği sarı lekeler yıkamakla giderilir.

2- İçten (Dahilen) Kullanılması

Nitrofurazon, per os olarak körbarsak ve bazı barsak koksidi enfeksiyonlarının ve domuzların barsak nezlesinin tedavisinde kullanılır (5, 7, 8).

A- Kanatlıların Caecal (Çekum) Koksidiozuna Karşı

Bu amaç için iki şekilde kullanılır.

a- Koruyucu (Profilaktik) Olarak

Civciv yemleri içine, 1 kilogram yeme 0.11 gram miktarında katılır. Bu yem, civcivler 8 haftalık oluncaya kadar kullanılır.

İlaç emülsifiyan (Emülgator) maddelerle suda sulu suspansiyon haline sokulur. Bu galenik ilaç şekline yanlış olarak çözelti (Solusyon) ismi verilmiştir. İlaç içme suyu ile hayvanlara tevzi edilir.

Zamanla ilacın dekompoze olacağı unutulmamalıdır. Çözelti madeni kaplara konulursa etkisiz hale dönüşür.

B- Domuzların Koksidiozuna

Binde 0.44 oranında hamur içinde kullanılır. Bu hamurlu karışımdan hayvanlara 7 gün süre ile verilir.

C- Köpek ve Kedi Koksidiozuna (Isosporose)

Kilogram canlı ağırlık için günde 3 defa, 10 ila 20 mg. miktarında kullanılır. Koksidiler kayboluncaya kadar (5 ila 20 gün süre ile) ilaç uygulanır.

D- Tavşan Koksidiozuna

a- Koruyucu Olarak

Kilogram canlı ağırlık için 0.5 ila 1 gram miktarında kullanılır.

b- Tedavi Edici Olarak

Kilogram canlı ağırlık için 1.5 ila 2 gram miktarında verilir.

Önemli Galenik Preparatlarının Hazırlanması

a- NITROFURAZON POMADI

Nitrofurazone Ointment, N.F.

(Unguentum Nitrofurazoni,
Nitrofurazone soluble dressing,
Sp. Pomada de Nitrofurazona)

100 gramlık Nitrofurazon pomadında 190 mg. dan daha az ve 210 mg. dan daha fazla Nitrofurazon bulunmaz.

Bu pomadın bileşimi aşağıda gösterilmiştir (12).

Nitrofurazone	2 gram
Polyethylene glycol-1540	450 gram
Polyethylen glycol-4000	50 gram
Polyethylen glycol- 300	498 gram
	1000 gram için

Hazırlanması

Poliäten 1540 ve 4000 paslanmaz çelik veya cam bir kap içinde ergitilir. Sonra, 250 gram poliäten glikol-300 karıştırılarak ilave edilir. Isı 70 dereceye ayarlanır. Devamlı karıştırılarak azar azar nitrofurazon ilave edilir. Ve bütün kitle eriyinceye kadar karıştırmaya

devam edilir (yaklaşık 45 dakika). Daha sonra, geride kalan polietilen glikol-300 ilâve edilir ve homojen bir karışım elde etmek için devamlı karıştırılır.

Sarı, opak, mumsu, tereyağ kıvamında bir pomad elde edilir. 1 gram pomad 9 ml. re polietilen glikoller karışımında erir ve berrak bir solüsyon verir.

Pomadın saklanması nitrofurazon gibidir. Daimi direkt güneş ışığından, yüksek ısıdan ve alkali maddelerle temastan sakınılmalıdır.

b- NİTROFURAZON SOLUSYONU

Nitrofurazone Solution, N.F.

(Liquor Nitrofurazoni,

Sp. Solucion de Nitrofurazona)

Her 100 gramında 190 mg. dan daha az ve 210 mg. dan daha fazla etken madde ihtiva etmez.

Bu solüsyonun bileşimi aşağıda gösterilmiştir (12).

Nitrofurazone	2 gram
Polyethylene glycol-1540	325 gram
Polyethylene glycol- 300	325 gram
Octylphenoxy polyethoxyethanol ...	10 gram
(% 33 lük sudaki solüsyonu)	
Su	338 gram
	1000 gram için

Solüsyonun Hazırlanması

Polietilen glikol-1540 ve 300 paslanmaz çelikten veya camdan yapılmış kuru bir kap içine konulur. Bu iki karışım 60 ila 70 derece arasında ısıtılır ve homojen bir karışım elde edilinceye kadar karıştırılır. Sonra azar azar Nitrofurazon ilave edilir. Etken madde tamamen eriyinceye kadar karıştırmaya devam edilir (yaklaşık 30 dakika). Sonra, 10 gramlık % 33'lük sudaki oktilfenoksi polietoksietanol solüsyonu 338 gram suya ilave edilir ve karıştırılır.

Yukarıda hazırlanışı bildirilen polietilen glikokoller karışımı 45 dereceye kadar soğutulur ve oktilfenoksi polietoksietanol-su karışımı 45 dereceye kadar soğutulan karışım üzerine azar azar ilave edilir. Devamlı karıştırılır. Homojen bir karışım elde edilir ve süzülür.

Solüsyon açık renkli, berrak, bir bakıma visköz, hafif özel kokulu bir sıvıdır. Su ile her oranda karışır.

Solusyonun saklanması nitrofurazon gibidir. Nitrofurazonun kullanıldığı hallerde kullanılır. Direkt güneş ışığından, yüksek ısıdan ve alkali maddelerle temastan sakınılmalıdır.

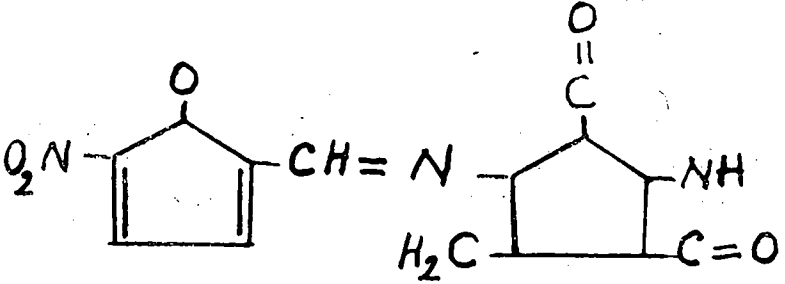
2- NİTROFURANTOİN

NİTROFURANTOİNE, U.S.P.

(FURADANTİN, FURADANTİNE, FURADOİNE, N.D.)

Kimyasal türktür bakımından NİTROFURANTOİN:

N - (5 - nitro - 2 - furfurylidéne) - 1 - aminohydantoine'dir.



Nitrofurantoin

(N.N.R. = New Non Official Remedies)

Fiziksel Özellikleri

Sarı renkli, hafif kokulu, acı lezzetli bir tozdur. Pratik olarak eter ve suda erimez (8). Hava ile temasta esmerleşir. 258 ile 262 derecede demoze olur (18).

Antibakteriyel Aktivite (Spektrum)

Çok geniş spektrumu olan ilaçtır. Nitrofurantoin:

- Gram pozitif
- Gram negatif
- Escherichia coli
- Staphylococcus aureus
- Staphylococcus albus
- Streptococcus pyogenes
- Ve Aerobacter aerogenes'lere

karşı etkilidir. Virüs ve şampiyonlara karşı etkisi yoktur (3, 8).

Asağıdaki mikroorganizmalar çok dayanıklıdır fakat, bazan karnivorların sidik sistemi kanallarından bu mikroorganizmalar eradike edilirler. Örneğin, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus faecalis* ve *Proteus spp.* (8).

Nitrofurantoin'e duyarlı olan populasyonlar arasında dirençli mutantlar nadirdir. Diğer bir deyimle, kliniksel olarak ilaca karşı dirençlilik çok yavaş bir şekilde şekillenir. Diğer antimikrobiyal ajanlarla Nitrofurantoin arasında çaprazlama bir tolerans yoktur (13).

EMİLMESİ, METABOLİZMASI VE ATILMASI

Nitrofurantoin, gastro-intestinal kanaldan çabuk ve tam bir emilmeye uğradığı için, barsak kanalındaki bakteriyel flora üzerine az etki eder.

Emilen ilaç, kan serum proteini ile tam olarak bağlanır ve kanda antibakteriyel bir etki husule gelmez. Bu nedenle Nitrofurantoin'in sistemik etkisi yoktur.

Per os yahut İ.V. yolla kullanılmasından sonra, yaklaşık olarak % 40 ila 50 si idrar ile organizmadan atılır (8). Nitrofurantoin, böbrek tübüllerinde taşıyıcı proteinlerden ayrılır ve sidik içerisine geçer (13). Bu nedenle değerli bir idrar yolları antiseptiğidir (1, 3, 6, 16). Ortalama günlük dozları ile idrardaki konsantrasyonu ml. de 200 mikrograma ulaşır. İdrardaki maksimal seviyesi ml. de 300 ila 400 mikrogram olabilir. Böbrek intersitisyel dokusunda belirgin bir Nitrofurantoin konsantrasyonunun bulunduğu iddia edilmiştir (13).

İlacın geri kalan kısmı organizma içinde yıkılanır (8). Organizma içinde kahve renkli bir maddeye çevrilir ve idrarı boyar. Dışkı çokaz miktarda ihtiva eder (6).

Endikasyonu

- 1- Meme yangısı, özellikle koli basiller yangıları
- 2- Koli basiller septisemiler
- 3- İdrar yolları enfeksiyonları
- 4- Genital sistem enfeksiyonları
- 5- Bronkopnömoni

Klinikte Kullanılması

Nitrofurantoin, küçük hayvanlarda ÜRİNER SİSTEM antiseptiği olarak kullanılır. Antibiyotiklere cevap vermeyen bu sistemin

ciddi enfeksiyonlarında çoğunluk etkilidir. Asid reaksiyonlu idrarda presipite olur. İdrarın pH. sı 5 şe indirgenince Nitrofurantoin presipite olmadan idrarı aşırı derecede doymuş hale getirir ve karnivorlarda bu şekilde maksimal bir antibakteriyel etkiye erişilir.

Fraksiyonel dozlar halinde kullanılmalıdır. Arzu edilen kliniksel bir cevabın elde edilebilmesi için günde 4 defa uygulanmalıdır. Fakat, 2 haftadan fazla kullanılmamalıdır (8).

Nitrofurantoin, böbrek yetersizliği bulunan hastalara asla verilmemelidir (13).

Kullanılış Yolu

a- Derin Adale içi Enjeksiyon

İdrar yolları enfeksiyonlarında bu yolla kullanılır. Mikroorganizmaların tabiatına ve duyarlılıklarına göre, ner 12 saatte bir olmak üzere beher kilogram canlı ağırlık için 5 ila 25 mg. hesap edilerek günlük doz halinde kullanılır. Bu dozun üstündeki miktarı köpekte kusturucu etki husule getirir. SOLUFURAX patent isimli enjektabl preparatı vardır.

b- Per Os (Ağız Yolu)

Nitrofurantoin, oral kullanılınca bakteriyostatik kan seviyesi husule gelmez. Mevcut deliller karşısında, sistemik enfeksiyonlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir (10).

Köpeklerde per os olarak idrar yolları enfeksiyonlarında ve bronkopnömonide kullanılır. 10 ila 50 yahut 100 mg. lık komprimelerinden yararlanır.

Kedilerde sistit tedavisinde 8 gün süre ile, kilogram canlı ağırlık için 2.5 ila 4 mg. hesap edilerek uygulanır.

c- Lokal Olarak

Meme yangılarında, 1 ml. de 0.05 gram etken madde bulunan suspansiyonundan 5 ila 10 ml. re meme içi enjeksiyon şeklinde uygulanır.

Ters (Aksi) Etkiler

A- Direkt Toksikite

İlacın per os kullanılmasında :

- Anoreksi
- Mide bulantısı
- Ve Kusma

başlıca ve sık sık görülen yan etkilerdir. Bu etkiler çok ender olarak ilacın damarîçi enjeksiyonunda da görülebilir. Nöropati ve hemolitik anemi (G 6 PD yetersizliği) enderdir.

B- ALLERJİK Reaksiyonlar

Çeşitli deri kızarıklıkları, Pulmoner infiltrasyon ve diğer duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (13).

Elverişli Preparatları (13).

- | | | |
|-------------------|-------|----------------------------------|
| 1- Tabletleri | | 50 ve 100 mg.lık |
| 2- Suspansiyon | | 25 mg/5 ml.de |
| 3- Enjektabl İ.V. | | 180 mg/20 ml.de
(Şişe içinde) |

Nitrofurantoin'in sodyumlu tuzunun solusyonu damarîçi kullanılır. Günlük olarak 360 ila 540 mg. miktarı birkaç gün daimi enfüzyon şeklinde İ.V. enjeksiyon tarzında kullanılır. Damarîçi kullanılan ilacın bile sistemik antimikrobiyal etkisi yoktur, fakat bu yol hastayı ağır gastro-intestinal bozukluklardan kurtarır.

3- FURALTADON, FURALTADONE

(ALTA Fur, VALSYN, SOLUVAL, N.D.)

Kimyasal strüktür bakımından FURALTADON: 5-morpholino-methyl-3-(5-nitro-furfurylidenamino)-2-oxalidinone'dur.

Orta derece antibakteriyel aktivite spektrumu olan bir ilaçtır. Fakat, gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalara karşı çok etkili bir maddedir (3, 8).

Sindirim kanalından az emilir. İlacın metabolik distribüsyonu bilinmemektedir. Çokaz miktarda idrarda görülür.

İnsanlarda per os alınmasından sonra, bazı önemli arzu edilmeyen etkileri görülmüştür (8).

Mastitislere karşı meme için enjeksiyon tarzında kullanılır. Danaların septisemisinde, danaların göbek bağı yangısında (umbilicus), piliçlerin hepatitlerinde, domuz yavrularının diarelerinde per os yolla kullanılır.

Bu ilaçla tedavi edilen ineklerin sütleri son enjeksiyondan 48 saat sonra insan besisi maddesi olarak kullanılmalıdır (9).

Hayvanlardaki toksikolojik bilgiler, bu ilacın yararlı olup olmadığının belirlenmesinde yararlı olacaktır (8).

4- *FURAZOLIDON, FURAZOLIDONE, N.N.D.* (FUROXONE)

Furazolidon da bir nitrofuran derivativesidir. Kimyasal strüktür bakımından:

N-(5-nitro-2-furfurylidene)-3-amino-2-oxalidone'dur.

Fiziksel Özellikleri

Sarı renkli, tillüsel bir tozdur. Öğütölmüş kuru yem ile karıştırılarak kullanılır.

Etkisi

Sindirim kanalında enfeksiyon husule getiren Salmonella türlerine (spp.) karşı etkilidir.

Furazolidon Piliçlerde, Hindilerde ve Domuzlarda sindirim sisteminin çeşitli enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir (8).

Etki Mekanizması

Furazolidon'un etki mekanizmasını, Koenzim-A'nın asetilasyonu ve diğer enzimleri blok ederek oluşturduğu bilinmektedir (8).

Kullanılması

Furazolidon başlıca kanatlıların patolojisinde endikedir. Aşağıdaki hallerde kullanılır.

1- *Koksidioz (Coccidiose)*

Özellikle, Nitrofuril ile birleştirilerek BIFURAN patent ismi ile Eimeria tenella'ya karşı koruyucu olarak kullanılır. Yem ile karıştırılır (1000 kısım için 0.11 oranında). Devamlı olarak kullanılır. Yemc B ve K vitaminleride ilave edilmelidir. Duodenal koksidilere daha az etkilidir.

Tedavi amacı için, bir kısım yeme 0.4 miktarında ilave edilerek kullanılır.

2- *Salmonelloz (Salmonellose)*

Furazolidon'un en önemli özelliği, S. pullorum-gallinarum ve kanatlıların diğer salmonella'ları üzerine olan etkisidir. Örneğin, S. typhi murium.

Doğumdan önceki ve doğumdan sonraki enfeksiyonla nusule gelen genç civcivlerdeki ölüm yüzdesini azaltmak için, pullorose'la yapılacak savaşmada değerli bir ilaçtır. Bu amaç için, 1 ton rasyon içine 100 ile 400 gram Furazolidon katılır. Bu rasyon 4 hafta süre ile hayvanlara yedirilir.

Ticarette bulunan hazır rasyonlarında, 1 tonuna ancak 200 gram etken madde katılmasına izin verilmiştir. Eğer daha yüksek dozdaki yemin kullanılması arzu edilirse, bu veteriner hekimin reçetesi üzerine hazırlanmalıdır.

3- Mikoplazmoz (*Mycoplasma*)

1 kilogramlık rasyona 50 ila 100 mg. etken madde katılır. Bu rasyon, solunum yolları mikoplazmozunda koruyucu olarak kullanılır. Ayrıca enfeksiyöz sinovit tedavisinde iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (3).

Önemli Durum

Furazolidon kaz ve ördeklerde kullanılmamalıdır. Özellikle, bu türlerde ilacın toksisitesi fazladır. Buna karşılık, diğer türlerde bütün salmonellozlara karşı ve domuzların gastro-intestinal hastalıklarında kullanılır. Kilogram canlı ağırlık için 30 ila 40 mg. olarak hesap edilir ve rasyona katılır (3).

5- NIFURALDEZON, NIFURALDEZONE (FURAMAZONE)

Kimyasal yapı bakımından NIFURALDEZON:

N-(5-nitro-2-furfurylidene)-semioxamazone'dur.

Fiziksel Özellikleri

Sarı renkli, billüresel bir tozdur. suda çok az erir.

Antibakteriyel Aktivite

Koli basillerine karşı spesifik bakterisid özelliği vardır. 100 ml. de 2 mg. lık konsantrasyonları in vitro olarak bazı gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel etkiye sahiptir (8).

Emilmesi

Barsak mukozasından çok az emilir. Bu nedenle sistemik konsantrasyona erişemez. Bu az absorpsiyon enteritlerin tedavisinde kullanılmasına olanak sağlar.

Danaların ve domuz yavrularının enteritlerinin tedavisinde kullanılmak üzere komprime halinde hazırlanarak piyasaya çıkarılmıştır. DİAFURAX patent isimli preparatı vardır. Ticarete bulunan bu komprimenin bileşimi aşağıda gösterilmiştir (3).

Nifuraldezone	1 gram
Salicylate basique de bismuth ...	0.25 gram
Phenol-sulfonate de zinc	0.25 gram
Salicylate de phenyl	0.050gram
Excipient	Q.S.

Bir komprime için

İlaç, sindirim kanalındaki mikroorganizma üzerine temas yolu ile etkili olur.

DOZU:

TOZ: Kg. canlı ağırlık için günde 0.02 gram

KOMPRİME: Yukarıdaki komprimeden 50 kg. için 1 komprime

Biraraya Getirme

Nifuraldezon, Nitrofurural ve üre ile birleştirilir. GYNO-FURAX patent isimli preparatı ticarete bulunur. Bu bileşim, doğum sonrası, sonun çıkmadığı nallerde ve genital sistem hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Komprimeler direkt olarak uterus içine 48 saat ara ile günde iki defa olmak üzere yerleştirilir.

VETERİNER HEKİMLİĞİNDE NİTROFURANLARIN TOKSİKOLOJİSİ

Giriş

Nitrofuran derivelerinin özellikle, FURAZOLİDONE (FUROXONE) nun koksidiyozlara ve enfeksiyon amillerine karşı yaygın bir şekilde kullanılması ve ayrıca besin katkı maddeleri tarzında uygulanışları her geçen gün veteriner hekimliğinde büyük bir önem kazanmasını sağlamıştır.

Uzun zamandanberi toksik etkilerden yoksun oldukları kabul edilen bu bileşiklerin, son yıllarda tedavi edilen dana ve kanatlı hayvanlarda oluşturdukları bozukluklar ve hele kanama şeklinde beliren bozukluklar bu bileşiklerin toksik etkilerinden kuvvetli bir şekilde şüphe edilmesine yol açmıştır.

Zehirlenme nedenleri (toksik dozlar ve zehirlenmenin husule geliş şartları) diğer bir deyimle nitrofuranların toksisitesi değişik olduğundan herbir nitrofuran derivesi tek tek gözden geçirilecektir.

NITROFURAZON, NITROFURAZONE (FURACİNE)

En tehlikeli derivelerinden olan nitrofurazonun toksik dozları aşağıda gösterildiği gibidir.

LD-50 (LETAL DOZ-50)

PER OS :

RAT Kilogram canlı ağırlık için 400-500 mg.

KÖPEK .. Kilogram canlı ağırlık için 2.2 mg. lık tek bir doz intra müsküler kullanılıncsa zehirlenme belirtileri husule getirebilir (kusma ve diare gibi).

DANA Kilogram canlı ağırlık için 30 mg. lık dozları devamlı olarak gıda içinde verilirse ölümü provoke eder.

Civciv Kilogram canlı ağırlık için 150-200 mg. lık tek bir doz zehirlenme belirtilerini provoke eder (aşırı duyarlık ve konvulziyonlar).

Nitrofurantoin ve Furaltadon da aynı nevi toksisiteye sahiptir fakat, toksisite daha az bir düzeydedir.

Nitrofurantoinin en belirgin toksik etkisi perifer sinirler üzerinde ortaya çıkar. Sinir liflerinde demiyelinizasyon ve dejenerasyon yapar (17).

Tedavideki kaza riskleri nedeni ile nitrofuranların insan hekimliğinde kullanılması çok azalmıştır (11).

FURAZOLIDON, FURAZOLIDONE (FUROXONE)

Kısa süreli kullanılmasında çok az bir toksisiteye sahiptir. Çünkü, gastro-intestinal kanaldan çok zayıf bir şekilde emilir.

LD-50 (LETAL DOZ-50)

PER OS :

RAT 4000 mg/kg.

TAVŞAN

Tolere edilebilir maksimal doz.

Per os: 2200 mg/kg.

Bu dozlar, niçin uzun zamandanberi Furazolidon'un toksik etkilerden yoksun olduğunun kabul edilmişinde geçerli olmuştur. Bununla beraber, KAZ ve ÖRDEKLERİN özel bir duyarlık gösterdiklerinin belirtilmesi yararlı olacaktır. Furazolidon bu türlerde kullanılmaz. Bu duyarlık, diğer nitrofuran deriveleri için de geçerlidir.

Almanyada yapılan çalışmalar ile, furazolidon tarafından oluşturulan kronik zehirlenme riskleri saptanmış bulunmaktadır. Bu entoksikasyon, başlıca HEMORRAJİK SENDROM ile ifade edilir. Kasaplık danalarda çok iyi tanınmıştır. Nedeni aplasie medullaire'dir.

HOFMANN ve arkadaşlarının danalar üzerindeki deneysel çalışmalarına göre: kilogram canlı ağırlık için 4 ila 8 mg. lık dozların inek sütü, yahut süt yerine geçen besin içinde verilmesinden 60 ila 140 gün sonra Diathes hemorrhagique belirtilerinin provoke edilmekte olduğu öğrenilmiştir. Benzer şekildeki bulgular diğer araştırmacılar tarafından da elde edilmiştir.

100 kilogramına 10 gram etken madde katılan süt (bu konsantrasyon genellikle kullanılır) ve özel bir rasyon ile, günlük olarak 3 kg. süt verimi besinini alan 150 kilogramlık bir dananın bir günde absorbe ettiği FUROXONE miktarları kilogram canlı ağırlık için 2 mg. dir. Bu doz tehlikeli dozlara oldukça yakın bulunmaktadır. Diğer taraftan, diğer besin katkı maddelerinin, özellikle Kloramfenikolün kemik lifi üzerine benzer etkili olduğu söylenebilir.

ZEHİRLENME ŞEKİLLERİ

Zehirlenme şekillerinin farklılığı nedeni ile zehirlenme esnasında görülen kliniksel tablo çok farklı olur. İki zehirlenme şekli ayırt edilebilir.

1- Sinirsel Şekil

Hayvanlarda (Danalar ve Köpekler) ilacın direkt olarak kullanılması esnasında, özellikle besin içinde bulunan ilacın danalar ve kanatlılarda kullanılması ile oluşan zehirlenme şeklidir.

2- Hemorrajik Sendrom

Furazolidon kullanılması ile danalarda oluşan kronik entoksikasyonda husule gelen Syndrome hemorrhagique'tır.

Zehirlenme şekillerinin ayrı ayrı anlatılması konunun daha kolay anlaşılmasını sağlayacaktır.

1- *Sinirsel Zehirlenme Şekli*

Tedavi esnasında yüksek dozların kullanılması ile çok çabuk oluşan bir zehirlenmedir.

Belirtileri

KÖPEK

Santral sinir sistemi depresyonu, kusma, bazan aşırı duyarlık belirti olarak görülür.

DANA

Konvulziyonlar, aşırı eksitasyon ve körlük önemli belirtileri teşkil eder.

KANATLILAR

İlacın yem maddesi içindeki aşırı dozajı sonunda kanatlılarda sinirsel şekildeki zehirlenmeler oldukça sık görülmektedir. Dozun uygulanışından sonra zehirlenme çabuk meydana gelir. Belirli olarak aşağıdaki bozukluklar görülür (5, 7, 11).

- Depresyon, yahut konvulziyonlarla birlikte eksitasyon.
- Ayaklarda ve kanatlarda aşırı gerilme, opistotonus, uçuşta düzensizlik.
- 2 ila 3 gün içinde ölüm şekillenir.
- Bazı arizi zehirlenmelerde, özellikle ördek palazlarında hiçbir belirti görülmeden ölüm şekillenir.
- Aksine subakut zehirlenme olaylarında kliniksel belirtiler belirgin bir şekilde görülmez.
- Toksik etkiler, yumurta veriminin ve yumurtadan civciv almanın azalması gibi hallerin ortaya çıkması ile anlaşılır. Aynı şekilde büyümenin yavaşlaması önemli bir belirtidir.

LEZYONLAR (OTOPSİDE)

a- Makroskopik Bulgular

- 1- Kataral bir enterit ve böbreklerde, menenjlerde keza baş kemiklerinde belirgin bir hiperemi.

- 2- Ödemler ve özellikle akciğer bölgesinde venöz bir konjessiyon çok sık bildirilmiştir. Bu durum kalp dejenerasyonu ve dilatasyonuna bağlı olarak çok karakteristiktir.
- 3- Orta süreli kullanma ile şekillenen zehirlenmelerde kalp bozuklukları çok belirgindir.
- 4- Furokson'dan ileri gelen zehirlenmelerde kuagüle olmamış kan ile, hemorrajik lezyonlar gözlemlenebilir.

b- *Mikroskopik Bulgular*

- 1- Karaciğerin trabeculaire loblarında değişiklik.
- 2- İnterstisyel dokuda ödem.
- 3- Kapillarlarda dilatasyon.
- 2- *Danalarda Hemorrajik Sendrom*

Furazolidon ile deneysel olarak oluşturulan kronik zehirlenmelerde, HOFMAN (1974) ve HAYASHİ (1976) tarafından daha önce saptanan klinik belirtiler sahada gerçekleştirilmiştir (11).

Belirtiler

İlacın kullanılmasından 30 ila 50 gün sonra aşağıdaki belirtiler görülmüştür.

- 1- Mukozar düzeyinde görülen peteşiler daha sonra rezorbe edilmişlerdir (Örneğin, Göz, Vagina, Palpebra nictitans mukozası gibi).
- 2- Bazan bilateral (iki taraflı) katarakt.
- 3- Kanlı fekal materyal.
- 4- Deride lezyon olunca uzun süren kanama.
- 5- Genel zafiyet.

Kullanılan dozları takiben ölümün gelişmesi az çok çabuk husule gelir.

- a- Beher kilogram vücut ağırlığı için 8 mg. lık dozla ölüm 1 ayda oluşur.
- b- 4 mg/kg. doz için gerekli süre 4 aydır.
- c- Ölüm sekonder mikrobik hastalık (örneğin, bronkopnömoni) ile hızlandırılmış olunur.

Lezyonlar (Otopside)

Görülen lezyonları iki grup halinde incelemek yararlı olacaktır.

a- *Makroskopik Bulgular*

Anemi ile birlikte purpura tipindeki hemorrajik lezyonlar en belirgin tablodur.

- ⊙ Bütün organ ve dokuların yüzeyinde ekimoz ve peteşiler (interkostal çizgili adalelerde, endokard-miyokard-epikard üzerinde, akciğerler üzerinde, gastro-intestinal kanalda, derialtı konjonktif dokusu üzerinde). Ayrıca, ender olarak peteşiler menenjerler, timus bezi, sidik kesesi ve safra kesesinde de görülür.
- ⊙ Ülserler, bazan çok belirgin bir madeni para büyüklüğünde Omasus (kırkbayır) da yahut barsak (kolonda) müşahade olunabilir.

b- *Mikroskopik Bulgular*

Görülen bulguların başlıcaları şunlardır.

- ⊙ Belirgin ve yaygın Steatose hepaticque.
- ⊙ Histopatolojik lezyonlar (kemik iliği ile ilgili) çok karakteristiktir. Hemapoetik hücrelerde önemli bir azalma ile birlikte medüller hipoplasi, çoğunluk medüller paranzimada ödem yahut kanama, yahut yağlı dokularda yağlanma.
- ⊙ *Hematolojik gözlemler*

Bu bozukluklar (bir aplasi medüller karakteristiktir) kronolojik olarak gözlemlenebilir.

- Kan plaketerinde kuvvetli bir azalma (Thrombopenie), paketlere ait kan pıhtı oluşumunun ağırlaşması nedeni ile kanama süresinde artma.
- Lökosit sayısında azalma (Leucopenie), özellikle granülositlerde azalma (Granulopenie).
- Gelişmekte olan eritrosit sayılarında azalma.
- Karaciğerin hastalanması nedeni ile kuagülasyon zamanında artma.

*DIAGNOZ (TANI, TEŞHİS)**A- SINIRSEL ZEHİRLENMELER**Kanatlılarda*

Diagnoz yem düzeyinde (Nitrofuranların dozajı) yahut tedavide kullanılan miktarlarının araştırılmasına dayanmaktadır.

Ayrımsal diağnoz, kanatlıların diğçer sinirsel bozuklukları da gözönüne alınarak yapılmalıdır.

1 aydan önceki yaşta, beslenme ile ilgili olan ENCEPHALOMALACİE (vitamin E karensi) ile karıştırlmasından sakınılmalıdır. Bu hastalıkta ödemik lezyonlar ve nemorraji ile birlikte beyin yumuşaması vardır. Ayrıca, kanatlıların virütik ensefalomiyelitleri ile karıştırlabilir. Bu hastalık, histolojik muayenede visseral lenfosit infiltrasyonunun görülmesi ile kolaylıkla teşhis edilir. Kısa bir süre sonra, virütik ensefalomiyelit ancak geçici bir paralizi husule getirir, fakat FURAZOLİDON ile husule gelen zehirlenme ile MARECK hastalığını (kronik şeklini) karıştırmaktan sakınılmalıdır. MARECK hastalığı çok yavaş bir şekilde gelişir ve bazan periferik sinirlerde dikkate değer bir hipertrofi bulunabilir.

1 yaşından yukarı diğçer bütün yaşlarda NEWCASTLE hastalığı ile karıştırlılmaktan sakınılmalıdır. Zira, bu virüsün bazı suşları nörotropturlar ve ancak sinirsel bozukluklar husule getirirler. *Bu hastalıkta ölüm yüzdesi çok yüksektir.* NEWCASTLE hastalığında diağnoz virolojik yöntemlerle (gerek direkt virüsün izolesi gerekse indirekt, serolojik testlerle) yapılır.

B- DANALARDAKİ HEMORRAJİK SENDROM

1- Canlı hayvanlar üzerinde hemorrajik belirtilerin belirmesi ve hematolojik testlerin yapılması (kanama zamanı, kan formülü, globül sayısı) ile sağlanır.

2- Otopsi Bulguları

Hemorrajik purpura ve diğçer lezyonların gözlemlenmesi ile yapılır. Süt danalarında diğçer purpuralar çok nadirdir.

ZEHİRLENMENİN ETKİ MEKANİZMASI

Bakteri kültürleri veya memelilerin dokusu üzerinde in vitro yapılan çalışmalar Nitrofuranların GLİKOZ ve diğçer KARBONHİDRATLARIN oksidatif parçalanmalarında araya giren enzimleri inhibe ederek oluşturduklarını göstermiş bulunmaktadır (11). Bu nusus nitrofuranların antibakteriyel etki mekanizmasını açıklamakla beraber, glikozun sinirsel dokudaki öneminden ötürü, zehirlenmelerde sinirsel belirtilerin en belirgin belirtiler olmasının da açıklanması için aynı derecede dikkat nazarına alınmasını sağlamıştır. Fakat, FURAZOLİDON tarafından oluşturulan HEMORRAJİK SEND-

ROM bu mekanizma ile açıklanamaz. Muhtemeldirki, QUEİNNEC ve arkadaşlarının 1975 yılında yaptıkları çalışmalarında da gösterildiği gibi, bu tür bozukluklar bu bileşiğin mutajenik kudreti ile ilgilidir. İn vitro olarak yapılan çalışmalarda kromozomik anomalilerin şekillenmesi çok düşük yoğunluklarda bile ortaya çıkmış bulunmaktadır (Kloramfenikol benzeri etki gibi).

TEDAVİ VE PROFİLAKSİ

İlk iş, hayvanları ilaçların toksik etkisinden uzak tutmaktır. Tedavi iki şekilde uygulanır.

a- *İlacın İndivüüel (bireysel) Kullanılmasında Husule Gelecek Zehirlenme*

Alkali maddelerin kullanılması ile, ilacın böbrekler yolu ile eliminasyonunu hızlandırmakla yapılır. Bunun için % 0.14'lük sodyum bikarbonat solusyonu ve % 10 luk glikoz solusyonu perfüzyon tarzında kullanılır.

b- *Topluca (Sürü Halinde) Husule gelen Zehirlenme*

İlaçlı yem verilmesine son verilir. Sinirsel belirtilerin reverzibil olmasından, toksik ajanın baskı altına alınması hayvanın eski haline dönüşünü (yani iyileşmesi) için yeterlidir. Özellikle danalar bakımından.

Tedavi için spesifik bir antidot yoktur. Karaciğer ve böbrek bozuklukları için semptomatik tedavi yapılmalıdır. Sinirsel bozukluklar için tranquilizan ilaçlar ve B¹ vitamini (Tiamin) kullanılarak tedavi yapılmalıdır.

B¹ vitamini, Thiamine tedavisinin en enteresan kısmını temsil eder. Zira, enerji metabolizmasında araya giren KOENZİM DEKARBOKSİLİZ gibi (Özellikle, Pyruvate'in asetil Koenzim-A ya dönüşünü sağlayan ve KREBS SIKLUSUNDA Süksinil Koenzim-A'nın sentezini sağlayan) enzimler gibi araya girer.

B¹ vitamini günde 1 mg/kg. dozda kullanılır. Danalarda sinirsel belirtiler bulunması esnasında daha yüksek dozlarının (500 mg/gün) kullanılması gerekir. Ve bu doz 3 gün süre ile intravenöz yolla kullanılır.

Danadaki hemorrajik sendromun tedavisi aldaticıdır. Çünkü, medüller bozukluklar kliniksel belirtilerden önce teessüs etmektedir.

En etkili tedavi, taze kanın transfüzyonudur. Bu şekilde, belirtilerin belli olduğu andaki kanda yetersiz olan ERİTROSİT, BÜTÜN KU-AGÜLASYON FAKTÖRLERİ ve KANIN ŞEKİLLİ ELEMENTLERİ sağlanmış olunur.

HOFMANN, danadaki purpuranın profilaksisinde FURAZOLİDON'un yeme ilave edilmemesini tavsiye etmiş ve bu yöntem 1975 yılında FRANSADA kabul edilmiştir. Fakat, Fransada Salmonellose'un yeniden artması karşısında 18 ay sonra (ilacın bahsedilen sakıncasına rağmen) yararlı etkisi nedeni ile yeniden kullanılmasına başlanılmıştır.

Hemorrajik Sendromun belirmesinde FURAZOLİDON tek neden değildir. Bu bozukluğa diğer ilaçlar da neden olabilir. Örneğin KLORAMFENİKOL gibi (11).

Literatür

- 1- **Bacq, Z.M., et Coll.** (1961): *Pharmacodynamie Biochimique*. Deuxieme Edition. Masson et Cie Eduteurs a Paris p. 470.
- 2- **Brander, G.C., and Pugh, D.M.** (1977): *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. Third Edition, Bailliere Tindall, p. 1-536 (p.398-399, 454 ve 478).
- 3- **Brion, A., et Fontaine, M.** (1973): *Vade-Mecum du Vétérinaire*. Treizieme Edition, Vigot Freres Editeurs, p. 1-832 (p. 230-233).
- 4- **Ceylan, S.** (1979): *Veteriner Farmakoloji*. Ank. Üniv. Vet. Fak. Yayınları: 355, Ders Kitabı: 253, Ank.Üniv.Basımevi, Ankara, s. 1-249 (s. 186, 187, 188).
- 5- **Clarke, E.G.C., Clarke, M.L.** (1975): *Veterinary Toxicology*. First Edition, Bailliere Tindall, p. 1-438 (p. 155-156 ve 160).
- 6- **Dipalma, J.R.** (1965): *Drill's Pharmacology in Medicine*. Third Edition, McGraw-Hill Book Company, p. 1-1488 (p. 1296-1297).
- 7- **Garner, R.J.** (1963): *Veterinary Toxicology*. Second Edition. The Williams and Wilkins Company. p.1-447 (p. 171-172).
- 8- **Jones, L.M.** (1965): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Third Edition (Seventh Printing), Iowa State University Press, Ames Iowa, p. 1-1037 (p. 548-550).
- 9- **Joussellin, W.** (1973): *Repertoire de Principes Actifs et Specialites Veterinaires*. Association Technique Agricole, 149, Rue de Bercy, 75012 Paris, p. 1-309 (p. 90).

- 10- **Kaymakçalan, Ş., Kayaalp, S.O., Kiran, B.K.** (1976): *Tıbbi Farmakoloji. Prensipler ve Kavramlar*. III. Baskı. Ank. Üniv. Tıp Fak. Yayınları, Sayı 336, Ank. Üniv. Basımevi, Ankara. Çeviri. s. 1-829 (s. 667 ve 718)
- 11- **Keck, G., et Laval, A.** (1978): *Toxicologie des Nitrofuranes en Medecine Veterinaire*. Notes des Toxicologie Veterinaire, Vol. 2, No. 4, Mars 1978, p. 181-188. Ecole National Veterinaire de Lyon. Centre National d'informations Toxicologique Veterinaires.
- 12- **Martin, E.W., Cook, E.F., Leuallen, E.E., Osol, A., Tice, L.F.** (1961): *Remington's of Pharmacy*. Twelfth Edition. Mack Publishing Company, p. 1-1866 (p. 1127, 1128, 1137, 1138, 1199, 1202, 1205)
- 13- **Meyers, F.H., Jawetz, E., Goldfien, A.** (1970): *Review of Medical Pharmacology*. Lange Medical Publication. Los Altos, California, p.1-663 (p. 50t-506).
- 14- **Osol, A., and FARRAR, G.E.** (1955): *The Dispensatory of the United States of America*. 25 th. Edition. J.B. Lippincott Company, p. 1-2139 (p. 1997).
- 15- **Özkazanç, A.N.** (1973): *Genel ve Özel Farmakoloji*. Ank. İkt. Ticari İlimler Akademisi, Eczacılık Yüksek Okulu, Bizim Büro, Ankara, s. 1-375 (s. 232-234).
- 16- **Ruckebusch, Y.** (1977): *Physiologie Pharmacologie Therapeutique Animales*. Maloine S. A. Editeur, p. 1-424 (p. 368-370).
- 17- **Şanlı, Y.** (1981): *Veteriner Farmakoloji Ders Notları*. Kemoterapötik İlaçlar. Elazığ, 1980-1981, s. 1-159 (s. 156-159)
- 18- **von Oettingen, W.F.** (1958): *Poisoning. A Guide to Clinical Diagnosis and Treatment*. Second Edition. W.B. Saunders Company, p.1-627 (p.457 ve 458).

Yazı 31 Temmuz 1981 günü alınmıştır.