

## Monensin ile Vitamin E ve Selenyumun Birlikte veya Ayrı Ayrı Verilmesinin Etlik Piliçlerde Enzim Etkinlikleri ve Histopatolojik Parametrelere Etkileri\*

Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 10 / 10 / 1996

**Özet :** Monensin veteriner hekimlikte, kanatlılarda koksidiyoza karşı ve sığırlarda da gelişmeyi hızlandırıcı madde olarak kullanılan monovalent katyonik yapı ve iyonofor grubu bir antibiyotiktir. Bu çalışmada, etlik piliçlerde normal ve yüksek dozda monensin kullanılması durumunda, vitamin E ve selenyumun ayrı ayrı ve birarada verilmesinin etkileri değerlendirildi.

Bu amaçla 172 adet etlik civciv (Ross PM-3 ırkı) çalışmada kullanıldı. Bu civcivler 15inci güne kadar 2 gruba ayrıldı. Birinci grupta 15 civciv tutuldu ve bu gruba monensin, vitamin E ve selenyum içermeyen yem verildi. Diğerlerine de monensin (110 ppm) ve selenyum (0.1 ppm) içeren yem verildi. Onbeşinci günde söz konusu ikinci grupta yine kendi içinde her grupta 12 hayvan olacak şekilde 12 gruba ayrıldı (Yüksek dozda monensin verilen 3üncü ve 4üncü gruplarda 2 hayvan çalışma sırasında öldü). Çalışmanın 15inci, 20nci, 25inci, 35inci ve 45inci günlerinde, her gruptan kan örnekleri alındı ve serumda AST ve CPK analizleri yapıldı. Onbeşinci günde, 1inci gruptan 3 ve diğer gruptan da 11 civcivden örnekler toplandı 20inci, 25inci, 35inci ve 45inci günlerde bütün gruplardan 3 hayvandan örnek alındı ve MDA seviyeleri karaciğerde belirlendi. Histopatolojik inceleme için kalp kası ve iskelet kası (*M. iliolateralis tibialis pars cranialis*) kullanıldı.

Çalışma sonunda kalp ve iskelet kaslarındaki hasara bağlı olarak serum CPK ve AST seviyelerinde artış tesbit edildi. Yine monensinin lipid peroksidasyona yol açan etkisinin göstergesi olarak karaciğerde malondialdehid düzeyinde artış belirlendi. Histopatolojik yönden de zehirlenmelere bağlı olarak kalp kası ve iskelet kasında dejeneratif bozukluklar tesbit edildi. Vitamin E ve selenyumun birarada kullanılmasının, monensinin istenmeyen etkilerinin azaltılması ve önlenmesinde etkili olduğu belirlendi. Bu maddelerin ayrı ayrı kullanılması durumunda ise özellikle vitamin E'nin etkili olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Monensin, etlik piliç, vitamin E, selenyum, zehirlenme, enzim düzeyleri, histopatolojik bulgular

### Effects on Enzyme Values and Histopathologic Findings with Vitamin E and/or Selenium on Monensin Toxicosis in Broiler Chickens

**Abstract:** Monensin is an ionophore antibiotic, a monovalent cationic substance, used in veterinary practice principally as a coccidiostat in poultry and as a growth promoter in cattle. This study was designed to evaluate the pretreatment of selenium and/or vitamin E and vitamin E + selenium in broilers given normal and high doses of monensin.

For this purpose, 172 broiler chicks (Ross PM-3) were used in the study. These were splitted into two groups up the 15<sup>th</sup> day. In the 15<sup>st</sup> group, 15 of these chicks were maintained and fed without monensin, selenium and vitamin E. Other chicks were fed with monensin (110 ppm), vitamin E (11 ppm) and selenium (0.1 ppm). On the 15<sup>th</sup> day the second group was splitted into 12 groups, each having 12 chicks (In the study, 2 animals died belonging to the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> groups). On the 15<sup>th</sup>, 20<sup>th</sup>, 25<sup>th</sup>, 35<sup>th</sup> and 45<sup>th</sup> day of the study, blood samples were taken from each group and then *aspartate amino transferase* (AST) and *creatine phospho cinase* (CPK) levels analyses in serum. The samples were collected 3 chicks from the first group and 11 chicks from the other group for the 15<sup>th</sup> day; and 3 broilers from all groups for the 15<sup>th</sup>, 20<sup>th</sup>, 25<sup>th</sup>, 35<sup>th</sup> and 45<sup>th</sup> day, and *malondialdehyde* (MDA) analyses in liver. For the histopathological inspections, heart muscle and skeletal muscle (*M. iliolateralis tibialis pars cranialis*) were used.

At the results of this study, the serum AST and CPK levels were increased as according to the heart and sceletal muscle's degeneration. High doses of monensin increased the malondialdehyde level of the liver as a consequence of the lipid peroxidation. As a result

\* Ender YARSAN'ın doktora tezi olarak sunulan bu çalışma, A.Ü. Araştırma Fonu tarafından desteklenmiş (Proje No: 95-30-00-05); 20.06.1996 tarihinde Prof. Dr. Selahattin CEYLAN, Prof. Dr. Yusuf ŞANLI, Prof. Dr. Sezai KAYA, Prof. Dr. İbrahim PİRİNÇLİ ve Doç. Dr. Emine BAYDAN'dan oluşan tez jürisi tarafından kabul edilmiştir.

of the toxication, as histopathologic examinations that heart and skeletal muscles degenerated. Use of the vitamin E and selenium together, decreased undesirable effects of the monensin. Separately use of the vitamin E and selenium indicated that, vitamin E is more efficacy than selenium in the prevention of the hazardous effects.

**Key Words:** Monensin, broiler, vitamin E, selenium, toxicosis, enzyme values, histopathologic findings

## Giriş

Monensin, veteriner hekimlikte kanatlılarda karşılaşılan koksidiyoz olaylarına karşı ve gevişenlerde yemden yararlanmayı artırıcı ve gelişmeyi hızlandırıcı bir madde olarak geniş çapta kullanılmaktadır. Tüm dünyada *Coban* ticari adıyla kanatlılarda ve *Rumensin* ticari adıyla gevişenlerde kullanılan monensin, ülkemizde de Karoban ticari adıyla bilinmektedir. Kanatlılarda koksidiyoz olaylarını önlemek amacıyla kullanılan geniş etki spektrumlu bir maddedir (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). *Streptomyces cinnamomensis* kültürlerinden elde edilen monensin, poliyeter yapılı, tek değerli ve katyonik iyonofor grubu bir maddedir (7, 8, 9, 10, 11).

Monensin'in kanatlı hayvanlar için zehirliliği ihmal edilemeyecek ölçüde yüksektir. Özellikle piliçlere verilmesi aşamasında dikkatli olunması gerekir. Diğer yandan, evcil hayvanlarda meydana gelen zehirlenme olayları, bu bileşiğin yemlerde öngörülenden fazla düzeyde bulunması, rasyonun hatalı hazırlanması veya yüksek yoğunluklarda monensin içeren bir premiksin tüketilmesi sonucu ortaya çıkar (9, 10, 11, 12, 13, 14). Zehirlenme olayları monensin ile diğer ilaçlar arasında meydana gelen geçimsizliklere bağlı olarak da şekillenir (10, 15, 16, 17, 18). Diğer yandan, poliyeter antibiyotikler arasında zehirlenme sıklığına en fazla rastlanan madde de yine monensindir. Zehirlenme olaylarında özellikle kalp ve iskelet kaslarına yönelik dejeneratif bozukluklar ortaya çıkmaktadır (19, 20, 21, 22, 23, 24).

Monensinin diğer etkileri de şu şekildedir: sığırlarda akut akciğer ödemi ve anfizemine karşı, yine sığırlarda tetaninin önlenmesi, laktat, asetat ve butirat miktarlarını azaltarak propiyonat miktarının yükseltilmesi, sağılan ineklerde ketozisin önlenmesi, sığırlarda asidozisin önlenmesi ve sindirim sistemi bozukluklarının düzenlenmesi olayları (10, 11, 12, 14, 19, 25).

Zehirlenme sonucu ortaya çıkan klinik bulgular türlere göre değişmekle beraber genellikle şu şekildedir; iştahsızlık, ishal, zayıflama, hareketlerde azalma, sürekli yatma isteği, bacaklarda halsizlik ve ataksi durumu, huzursuzluk, terleme, kusma, poliüri, yumurta veriminde azalma, anormal tüylenme ve gelişme geriliği (21, 26, 27, 28, 29, 30, 31). Monensinle zehirlenmelerde klinik-patolojik bulgular

olarak, enzim etkinliklerindeki değişikliklerde önemlidir. Zehirlenme olaylarında özellikle iskelet kaslarında ve kalp kasında dejeneratif bozukluklar ile nekroz olayları ortaya çıkar. Buna bağlı olarakda AST, CPK gibi, kaslara yönelik hasarın belirleyicisi konumunda olan enzimlerin seviyelerinde değişimler gözlenir (24, 32, 33, 34, 35, 36). Diğer taraftan monensinin zehirleyici özellikleri, hücre zarlarındaki doymamış yağ asitlerinin peroksit türevlerine dönüşmesi şeklinde açıklanan lipid peroksidasyon olayı ile ilgilidir. Monensinle zehirlenmelerde lipid peroksidasyon olayı teşvik edilmekte ve bunun göstergelerinden olan MDA seviyesinde artışlar şekillenmektedir (14, 37).

Monensin ile meydana gelen zehirlenmelerde sağaltım daha çok destekleyici uygulamalara yöneliktir, bugün için sağaltımda özel bir antidot yoktur (11, 14, 21, 33, 38, 39). Yapılan çalışmalarda (36, 40, 41, 42) bu grup antibiyotiklerin, özellikle monensin zehirleyici etkisine karşı vitamin E ve selenyum sağaltıcı amaçla denenmiş ve sonuçta gerçekte bu maddelerin koruyucu yönde etkili olabileceği ortaya çıkmıştır. Bu olaylarda vitamin E ve selenyumun etkisi söz konusu iyonofor antibiyotiğin hücre zarlarına yönelik olumsuz etkisini önlemesiyle ilgilidir.

## Materyal ve Metot

**Biyolojik Materyal :** Çalışmada, A.Ü. Veteriner Fakültesi Deneme, Uygulama ve Araştırma Çiftliğinden alınan 172 adet Ross PM-3 ırkı et-tipi civciv kullanıldı. Çalışma sırasında, belirli dönemlerde (15, 20, 25, 35 ve 45inci günlerde) alınan doku (kalp, iskelet kası ve karaciğer) ve kan (serumları ayrılarak, kanın serum kısmı kullanıldı) örnekleri biyolojik materyal olarak kullanıldı.

**Kimyasal Maddeler:** Karoban (premik, Kartal Pınar Kimya, % 20'lik); Evit (toz premiks, Tempe, 30.00 mg/kg); Sodyum selenit (toz, Doğu İlaç Firması); AST Enzim Kit'i (Teco Diagnostics, Kolorimetric enzim kiti); CPK Enzim Kit'i (Stanbio CK Kolorimetric Enzim Kit'i); Glacial asetik asit (Merck: 56); 2-Tiyobarbitürik asit (Sigma: T-5500); Malondialdehid (Sigma: T-9889); Formaldehid (% 40'lik, Yerli); Ksilol (Birpa); Katı parafin (Birpa ve Merck: 7162); Etil alkol (Birpa); Sülfürik asit (Merck: 713); Nitrik asit (Merck: 443); Perklorik asit (Merck: 520); Hidroklorik asit (Merck: 314).

**Cihazlar:** Spektrofotometre (Shimadzu, UV-1202, UV-VIS); Eppendorf santrifüj cihazı (Eppendorf 3200); Homojenizatör (Virtis, Model 23); Derin dondurucu (Uğur Decby); Spektrofotometre (Premier Plus, Otomatic Photometer, Stanbio Laboratory); pH-Metre (WTW Messgerät pH-METER Mod. pH 390); Vorteks karıştırıcı (Biobak/VM 20); Su banyosu (Heraeus, ısı ayarlı); Hidrür sistemli Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi (Shimadzu Atomic Absorbition/ Flame Emission Spektrofotometer AA-670. Hidrür Sistemi; Nippon Jarrel Ash Hyd-2); Kjeldal Ünitesi; Hassas Terazı.

**Hayvan grupları:** Bu çalışma kapsamında kullanılan civcivler, ilk gün Gumboro aşısı yapılmış olarak alındı. Civcivlere ilk gün % 5'lik olarak hazırlanan şekerli su (ortama uyumlarının sağlanması ve mekonyum'un atılması amacıyla) verildi. Buldukları odanın ısı ilk gün 32°C'ye ayarlandı. Daha sonra, ısı kademeli olarak azaltıldı. Civcivler ilk günden itibaren 15inci güne kadar ilkinde, 15, diğerinde 155 adet civciv bulunan 2 gruba ayrıldı. İlk grupta bulunan 15 civcive vitamin E, selenyum ve monensin içermeyen etlik civciv yemi verildi. Diğer civcivlerin hepsine, ortak olarak hazırlanan ve 10 mg/kg vitamin E (Evit, Tempe 30.000 mg/kg), 0.1 mg/kg selenyum (sodyum selenit, DİF) ve 110 ppm monensin (Karoban, premiks, Kartal Kimya, % 20'lik) içeren etlik civciv yemi verildi. Onbeşinci günden itibaren söz konusu 2nci grup yine kendi içinde 12 gruba (alt gruba) ayrıldı ve toplam 13 grup oluşturuldu. Yüksek dozda monensin verilen 3üncü ve 4üncü gruplarda ölüm oluşabileceği düşüncesiyle hayvan sayısı fazla tutuldu. Buna göre, kontrol olarak tutulan ve ilaç ile koruyucu madde

Grup 1	Monensin, vitamin E ve selenyum içermeyen grup.
Grup 2	110 ppm monensin katılmış; vitamin E ve selenyum içermeyen grup.
Grup 3	220 ppm monensin katılmış; vitamin E ve selenyum içermeyen grup.
Grup 4	330 ppm monensin katılmış; vitamin E ve selenyum içermeyen grup.
Grup 5	220 ppm monensin + 33 ppm vitamin E katılmış; selenyum içermeyen grup.
Grup 6	220 ppm monensin + 0.5 ppm selenyum katılmış; vitamin E içermeyen grup.
Grup 7	220 ppm monensin + 33 ppm vitamin E + 0.5 ppm selenyum katılmış grup.
Grup 8	330 ppm monensin + 33 ppm vitamin E katılmış; selenyum içermeyen grup.
Grup 9	330 ppm monensin + 0.5 ppm selenyum katılmış; vitamin E içermeyen grup.
Grup 10	330 ppm monensin + 33 ppm vitamin E + 0.5 ppm selenyum katılmış grup.
Grup 11	110 ppm monensin + 33 ppm vitamin E katılmış; selenyum içermeyen grup.
Grup 12	110 ppm monensin + 0.5 ppm selenyum katılmış; vitamin E içermeyen grup.
Grup 13	110 ppm monensin + 33 ppm vitamin E + 0.5 ppm selenyum katılmış grup.

uygulanmasına göre oluşturulan gruplar aşağıda sıralandı.

#### Metotlar

Her grup için hazırlanan yem karışımlarındaki etkin madde miktarları (selenyum, vitamin E ve monensin

yönünden) analiz edilerek, karışımın homojenliği kontrol edildi. Bunun için, selenyum analizi hidrür sistemli AASp kullanılarak yaş kütleştirme metodu ile (43), vitamin E analizi spektrofotometrik yöntemle (44) ve monensin analizi de spektrofotometrik olarak (45) yapıldı. Yine, karışımın homojenliğini kontrol etmek için, alınan yem örneklerinde metabolik enerji ve ham protein analizi de yapıldı. Aspartat Amino Transferaz (AST) ve Kreatin fosfo kinaz enzim analizleri kolorimetrik şekilde Spektrofotometrik olarak enzim kitleriyle ölçüldü. Malondialdehit analizi ise tiyobarbitürik asit yöntemi ile spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi (46).

Patolojik incelemede ise; kalp kası ve iskelet kasından (*musculus iliolateralis tibialis pars cranialis*) alınan doku örnekleri % 10'luk tamponlu formol içerisinde tesbit edilip Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Orada hazırlanan parafin bloklar 5-6 mikron kalınlığında kesilerek rutin olarak *hematoksilen-eosin* ile boyandı ve ışık mikroskobunda incelendi.

#### Bulgular

Aspartat amino transferaz, CPK, MDA yönünden elde edilen değerler ile histopatolojik bulgular Tablo (Tablo 1, 2 ve 3'te) ve Şekiller (Şekil 1-7'de) halinde gösterildi.

Tablo 1. Bütün gruplara ait AST düzeyleri (IU/L olarak).

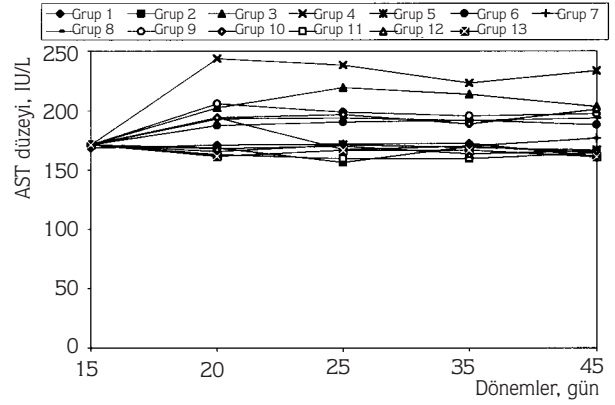
Günler	15	20	25	35	45
Gruplar	$\bar{x}$ S $\bar{x}$ (Enalt-enüst)	$\bar{x}$ S $\bar{x}$ (Enalt-enüst)	$\bar{x}$ S $\bar{x}$ (Enalt-enüst)	$\bar{x}$ S $\bar{x}$ (Enalt-enüst)	$\bar{x}$ S $\bar{x}$ (Enalt-enüst)
1	168.73±29.29 (144.3-201.2)	170.97±47.75 (116.2-2033.9)	171.93±43.03 (125.7-210.8)	172.40±33.28 (147.5-210.2)	161.27±32.03 (137.1-218.1)
2	171.12±15.84 (142.10-191.0)	168.53±37.28 (137.3-209.8)	156.27±35.14 (119.2-189-1)	169.83±30.95 (139.2-201.1)	164.50±14.65 (141.2-198-2)
3	171.12±15.84 (142.10-191.0)	202.47±22.34 (185.6-227.8)	219.27±39.21 (174.0-242-6)	213.50±55.64 (149.4-249.3)	203.43±33.38 (166.4-231.2)
4	171.12±15.84 (142.10-191.0)	243.80±9.68 (233.5-252.7)	238.23±20.48 (214.6±250.7)	223.20±14.82 (206.1-232.3)	233.53±23.61 (207.8-254.2)
5	171.12±15.84 (142.10-191.0)	165.33±20.83 (142.7-183.7)	171.27±40.39 (147.8-217.9)	168.90±53.37 (107.3-201.2)	166.53±37.62 (131.8-206.5)
6	171.12±15.84 (142.10-191.0)	187.63±49.27 (133.9-230.7)	190.37±8.22 (181.2-197.1)	191.87±11.65 (181.2-204.3)	188.03±26.28 (158.1-207.3)
7	171.12±15.84 (142.10-191.0)	194.30±28.64 (161.3-212.7)	167.30±22.40 (145.0-189.8)	170.07±37.48 (128.1-201.3)	176.70±36.76 (144.2-216.6)
8	171.12±15.84 (142.10-191.0)	193.07-4.63 (189.2-198.2)	194.00±28.37 (162.2-216.7)	191.50±26.29 (171.2-221.2)	193.63±14.28 (182.1-209.6)
9	171.12±15.84 (142.10-191.0)	206.00±34.19 (175.4-242.9)	198.63±27.45 (171.2-226.1)	195.50±27.15 (167.1-221.2)	197.33±16.39 (184.2-215.7)
10	171.12±15.84 (142.10-191.0)	194.20±29.14 (162.2-219.2)	196.63±19.65 (184.4-219.3)	188.70±13.57 (174.2-201.1)	201.00±15.31 (189.2-218.3)
11	171.12±15.84 (142.10-191.0)	162.93±19.35 (141.2-178.2)	159.60±34.96 (124.3-194.2)	159.60±34.96 (152.3-183.2)	164.50±14.65 (151.2-180.2)
12	171.12±15.84 (142.10-191.0)	168.20±32.40 (131.2-191.5)	170.17±16.69 (151.2-182.6)	163.43±27.70 (134.2-189.3)	165.97±26.53 (138.3-191.2)
13	171.12±15.84 (142.10-191.0)	161.40±33.59 (133.3-198.6)	166.63±21.89 (147.9-190.7)	166.53±20.78 (148.2-189.2)	161.00±28.66 (133.9-191.0)

Tablo 2. Bütün gruplardaki CPK değerleri (IU/L olarak).

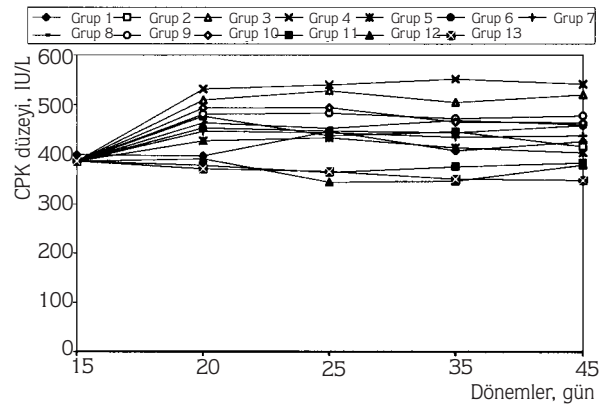
Günler	15	20	25	35	45
Gruplar	$\bar{X}$ $S\bar{X}$ (Enalt-enüst)	$\bar{X}$ $S\bar{X}$ (Enalt-enüst)	$\bar{X}$ $S\bar{X}$ (Enalt-enüst)	$\bar{X}$ $S\bar{X}$ (Enalt-enüst)	$\bar{X}$ $S\bar{X}$ (Enalt-enüst)
1	399.37±190.28 (189.0-560.0)	397.4±216.7 (172.0-605.0)	446.4±196.5 (252.0-645.0)	407.5±152.3 (253.9-558.4)	426.4±60.4 (382.4-495.2)
2	386.3±74.1 (221.4-527.2)	477.2±42.4 (430.2-512.6)	437.9±156.5 (280.3-593.3)	446.3±40.7 (401.2-480.2)	415.8±187.5 (213.0-583.3)
3	386.3±74.1 (21.4-527.2)	509.3±15.7 (492.3-523.1)	527.5±130.0 (412.1-668.3)	504.8±234.1 (239.0-682.0)	519.7±49.3 (482.4-575.6)
4	386.3±74.1 (221.4-527.2)	531.3±26.1 (512.3-561.1)	539.3±59.6 (501.6-608.0)	551.0±62.0 (488.4-612.3)	540.6±135.7 (386.6-642.9)
5	386.3±74.1 (221.4-527.2)	427.4±149.9 (292.4-588.7)	433.5±123.9 (312.3-560.0)	414.0±200.0 (187.0-562.0)	403.6±102.5 (287.4-481.3)
6	386.3±74.1 (221.4-527.2)	453.3±176.1 (301.0-646.0)	444.7±245.6 (243.0-718.0)	444.0±224.0 (186.0-593.0)	458.7±110.9 (334.6-548.3)
7	171.12±15.84 (221.4-527.2)	194.30±28.64 (358.2-568.6)	167.30±22.40 (349.6-581.4)	170.07±37.48 (425.3-442.5)	176.70±36.76 (190.0-583.0)
8	386.3±74.1 (221.4-527.2)	463.83±134.97 (330.2-600.0)	453.00±48.41 (402.2-498.6)	468.93±48.90 (421.4-519.1)	459.7±104.8 (342.4-544.3)
9	386.3±74.1 (221.4-527.2)	481.03±36.93 (450.8-522.2)	483.43±102.87 (399.8-598.3)	472.23±69.46 (393.0-522.6)	478.0±100.6 (393.2-589.2)
10	386.3±74.1 (221.4-527.2)	493.6±108.16 (422.1-618.0)	494.20±68.7 (451.1-573.4)	465.50±32.54 (441.8-502.6)	463.7±35.8 (422.8-489.1)
11	386.3±74.1 (221.4-527.2)	378.3±24.9 (352.1-401.6)	363.8±171.3 (180.1-519.2)	375.4±152.9 (215.1-519.6)	383.0±63.0 (341.5-455.5)
12	386.3±74.1 (221.4-527.2)	391.4±196.0 (242.0-613.0)	344.6±112.7 (216.4-428.1)	346.4±149.5 (178.1-464.1)	378.4±49.5 (343.1-434.8)
13	386.3±74.1 (221.4-527.2)	371.0±235.0 (201.0-639.0)	365.6±141.9 (248.1-523.3)	350.3±60.97 (312.2-408.2)	347.8±139.8 (203.1-482.1)

Tablo 3. Bütün gruplardaki MDA düzeyleri (nmol/g olarak).

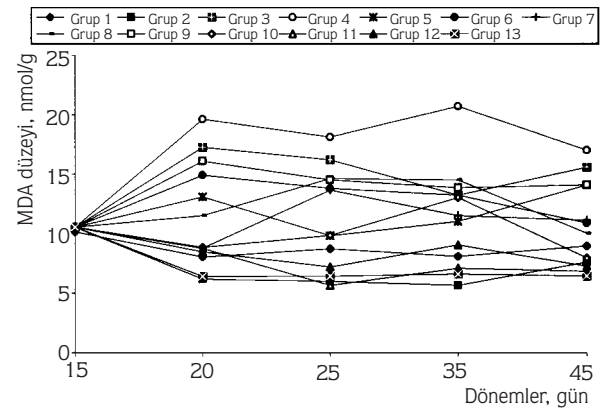
Günler	15	20	25	35	45
Gruplar	$\bar{X}$ $S\bar{X}$ (Enalt-enüst)	$\bar{X}$ $S\bar{X}$ (Enalt-enüst)	$\bar{X}$ $S\bar{X}$ (Enalt-enüst)	$\bar{X}$ $S\bar{X}$ (Enalt-enüst)	$\bar{X}$ $S\bar{X}$ (Enalt-enüst)
1	10.15±4.96 (5.48-15.36)	8.042±1.718 (6.201-9.603)	8.72±2.49 (6.92-11.56)	8.11±1.96 (6.40-10.24)	8.96±2.31 (7.04-11.52)
2	10.535±2.447 (7.682-13.442)	6.174±1.399 (4.560-7.042)	6.00±2.03 (4.56-8.32)	5.680±1.021 (4.560-6.560)	7.63±2.85 (5.12-10.72)
3	10.535±2.447 (7.682-13.442)	17.28±2.56 (14.72-19.85)	16.22±3.75 (13.44-20.49)	13.23±3.53 (10.88-17.28)	15.58±4.50 (10.88-19.85)
4	10.535±2.447 (7.682-13.442)	19.63±9.11 (13.44-30.09)	18.13±6.74 (10.88-24.21)	20.70±3.91 (17.28-24.96)	17.02±3.43 (14.72-20.96)
5	10.535±2.447 (7.682-13.442)	13.08±3.27 (10.88-16.85)	9.82±5.59 (5.12-16.00)	11.03±5.68 (6.20-17.28)	14.08±6.50 (7.04-19.85)
6	10.535±2.447 (7.682-13.442)	14.91±5.04 (9.84-19.92)	13.79±6.12 (7.04-18.97)	13.23±6.05 (6.40-17.92)	10.88±6.11 (7.04-17.92)
7	10.535±2.447 (7.682-13.442)	8.78±4.46 (4.56-13.44)	13.66±4.72 (8.32-17.28)	11.51±2.58 (8.92-14.08)	11.10±3.75 (8.32-15.36)
8	10.535±2.447 (7.682-13.442)	11.52±2.31 (9.60-14.08)	14.64±2.80 (12.16-17.68)	14.51±5.13 (9.60-19.85)	10.03±1.96 (8.32-12.16)
9	10.535±2.447 (7.682-13.442)	16.09±3.96 (12.16-20.09)	14.51±4.63 (11.52-19.85)	13.87±1.96 (12.16-16.00)	14.08±6.68 (9.60-21.77)
10	10.535±2.447 (7.682-13.442)	8.84±3.66 (5.12-12.44)	9.84±5.92 (5.84-16.65)	13.02±3.75 (10.24-17.28)	7.975±1.431 (6.403-9.201)
11	10.535±2.447 (7.682-13.442)	8.75±3.16 (5.12-10.88)	5.668±1.198 (4.841-7.042)	7.088±1.351 (5.761-8.462)	6.83±2.42 (5.12-9.60)
12	10.535±2.447 (7.682-13.442)	8.47±2.54 (5.56-10.24)	7.23±3.13 (4.20-10.44)	9.056±1.423 (7.682-10.523)	7.28±2.03 (5.84-9.60)
13	10.535±2.447 (7.682-13.442)	6.428±0.601 (5.841-7.042)	6.45±1.99 (4.48-8.46)	6.615±1.611 (5.121-8.322)	6.454±1.284 (5.212-7.682)



Şekil 1. Bütün gruplardaki AST seviyeleri.



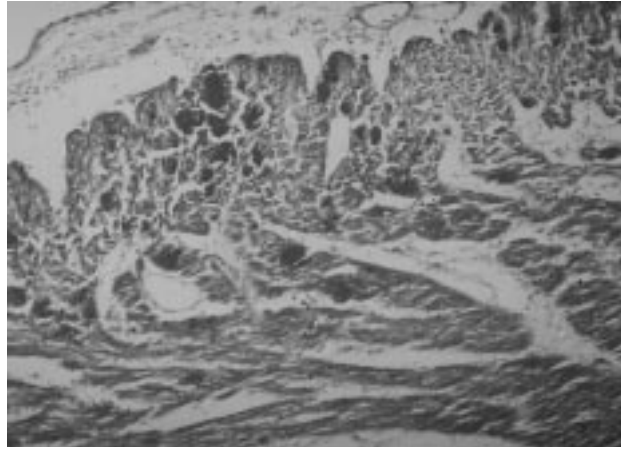
Şekil 2. Bütün gruplardaki CPK seviyeleri.



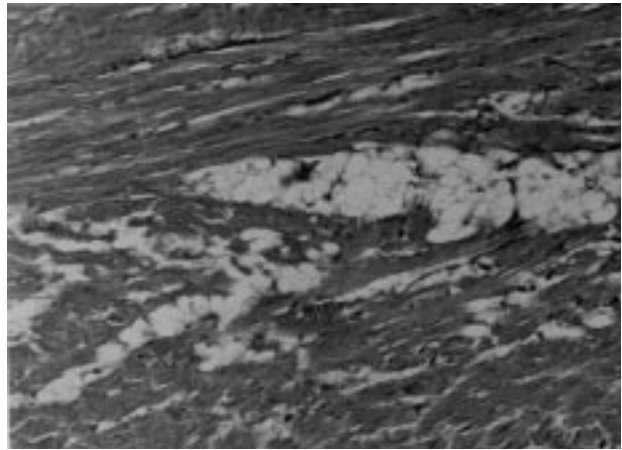
Şekil 3. Bütün gruplardaki MDA seviyeleri.

**Patolojik bulgular:** Bu çalışma sırasında, 15, 20, 25, 35 ve 45'inci günlerde her gruptan iki hayvanın kalp kası ve iskelet kası (M. iliolateralis tibialis pars

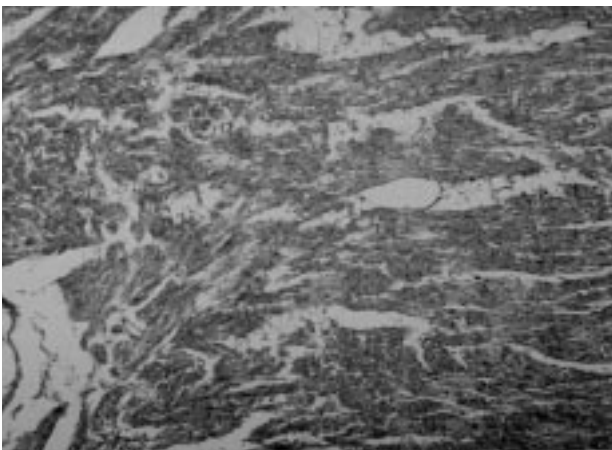
cranialisi) alınarak histopatolojik yönden incelendi. Onbeşinci günde yapılan değerlendirmede 1inci grupta herhangi bir histopatolojik bozukluk tesbit edilemezken, 110 ppm monensin verilen grupta, kalp kasında damarlarda hiperemi, damar endotellerinde şişme, interstisyel ödem, fokal mikrohemorajiler, heterofil ve mononükleer hücre infiltrasyonları, iskelet kasında da mononükleer hücre infiltrasyonları ve dejeneratif bozuklukları görüldü. Monensinin yüksek dozlarda verildiği 3üncü ve 4üncü gruplarda ve özellikle ölüm meydana gelen hayvanlarda, zehirlenme sonucu ortaya çıkan dejeneratif bulgular daha fazla şekillendi. Bu bozukluklar başlıca kalp kası hücrelerinde iyi boya almama, vakuolleşme, bazılarında yağlanma ve şişkinlik gibi dejeneratif bulgular ile damarlarda hiperemi, damar endotellerinde şişme, interstisyel ödem, fokal mikrohemorajiler, fokal mononükleer ve bazı durumlarda da heterofil hücre infiltrasyonları ve kas hücre çekirdeklerinde proliferasyon, iskelet kasında ise, şişkinlik, pembe-homojen görünüm, interstisyel ödem ve bazı kas iplikcikleri arasında mononükleer hücre infiltrasyonları belirlendi. Bu genel bulgular, 15inci günden itibaren diğer grupların da oluşturulmasıyla beraber, özellikle 20inci ve 25inci günlerde, başta 3üncü ve 4üncü gruplar olmak üzere fazla oranda, diğer gruplardan da 1, 5, 6, 8, 9 ve 10'da yukarıda sayılan histopatolojik bozukluklar görüldü. Otuzbeş ve 45inci günlerde ise, histopatolojik bulgularda belirgin bir azalma tesbit edilmiş ve bozukluk tesbit edilen diğer gruplarda beraber 3üncü ve 4üncü gruplarda da gerek iskelet ve gerekse kalp kasında lezyonlarda azalma oldu. En belirgin histopatolojik bulgular zehirlenme sonucu ölüm meydana gelen hayvanlarda gözlemlendi. Çalışma sonunda elde edilen histopatolojik bulgular, Şekil 4-7'de gösterildi.



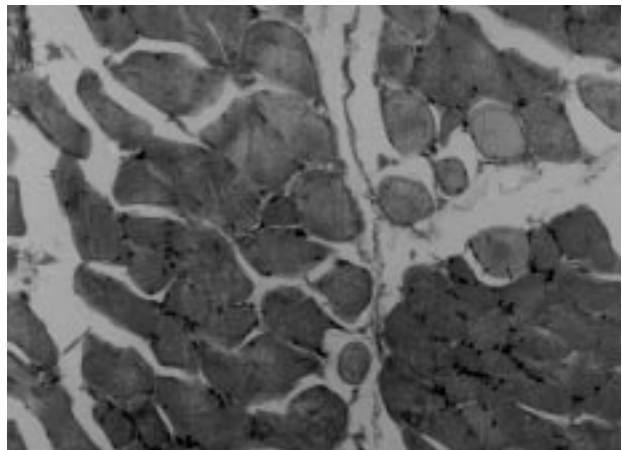
Şekil 5. Kalp kasındaki hiperemi ve kanama alanları (H.E x 125).



Şekil 6. Kalp kasındaki yağlanma alanları (H.E x 125).



Şekil 4. Kalp kasındaki dejeneratif bozuklukların (infiltrasyon alanları, hücreler arası boşluklar ve yağlanmaların) toplu halde görünüşü (H.E x 125).



Şekil 7. Iskelet kasında dejeneratif bozukluklar (vakuolleşmeler, iyi boya alamama ve infiltrasyon alanları gibi) (H.E x 310).

## Tartışma ve Sonuç

**Enzim Etkinlikleri Yönünden Değerlendirme:** Sığırlar ve atlar başta olmak üzere memeli hayvanlarda ve özellikle kanatlılarda normal etkinlikte önemli dalgalanmalar söz konusudur. Bu nedenle, enzimatik etkinlik için normal değer kavramı pek tutarlı olmamaktadır, çünkü çok sayıda faktör (analiz metodu, yaş, kızgınlık dönemi, çevre ısısı ve iklim, kas faaliyetleri, günler ve saatler gibi) sonuç üzerinde etkili olmaktadır (47).

Çamaş ve ark. (48) tarafından normal ve kas distrofilii koyunlarda yapılan bir çalışmada kan serumlarında, total protein, protein fraksiyonları, kreatinin, CPK, AST ve SGPT düzeyleri tesbit edilmiştir. Normal kuzularda elde edilen AST değerleri  $106.14 \pm 6.36$  U/ml ve kas distrofisi olan kuzularda bulunan değerler ise  $317.73 \pm 17.52$  U/ml olarak saptanmıştır. Yine, serumda CPK değerlerini normal hayvanlarda  $76.73 \pm 5.62$  mU/ml ve hastalarda  $555.91 \pm 60.14$  mU/ml olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre araştırmacılar, kaslara yönelik bir hasar meydana geldiğinde bu enzimlerin seviyesinde istatistiki yönden de önemli artışların olduğu sonucuna varmışlardır.

Horovitz ve ark. (31) tarafından yapılan bir çalışmada, çeşitli dozlardaki monensinin tavuklarda doku ve kandaki enzim düzeylerine etkileri değerlendirilmiştir. Monensin 0, 100, 200, 300 ve 400 ppm düzeylerinde verilerek, serum ve çeşitli dokulardaki (karaciğer, iskelet kası ve kalp kası) enzimatik etkinlikler tesbit edilmiştir. 0 ve 400 ppm'lik gruplardaki AST düzeyleri karaciğer, kalp kası ve iskelet kasında, U/g protein olarak; 380-535, 1.730-1.170, 280-340; CPK seviyesi ise yine karaciğer, kalp kası ve iskelet kasında, sırasıyla 233-230, 12.900-2.270, 44.000-53.500 olarak belirtilmiştir. Plazma CPK seviyesi ise, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, 300 ppm monensin verilen grupta 8 kat ve 400 ppm monensin verilen grupta da 3 katı bir artış kaydedilmiştir. Yine bu çalışmada AST etkinliğinde monensin verilmesinden 5 gün sonra önemli bir artışın olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar, kalp kasında AST ve CPK seviyesinde önemli azalmaların olduğunu, ancak bu dokuda meydana gelen hasarın sonucunda, özellikle bu iki enzimin plazmaya geçerek buradaki seviyelerinin arttığını göstermektedir.

Nizamoğlu ve ark. (49) tarafından yapılan bir çalışmada ise, kuzuların beyaz kas hastalığında erken tanı amacıyla serumda vitamin E, AST, CPK ve laktat dehidrojenaz seviyeleri araştırılmıştır. Akkaraman kuzular üzerinde yapılan bu çalışmada vitamin E

yönünden meydana gelen değişimler istatistiki yönden önemli bulunmazken, enzimler yönünden önemli artışların olduğu gözlenmiştir. Sağlıklı hayvanlarda CPK değeri  $45.75 \pm 3.09$  U/L iken, hastalarda  $464.72 \pm 117.19$  U/L olarak ve AST düzeyi de sağlıklı hayvanlarda  $48.55 \pm 2.18$  U/L iken, hastalarda  $253.69 \pm 45.64$  U/L olarak tesbit edilmiştir. Bu sonuçlar CPK ve AST seviyelerindeki artışların, beyaz kas hastalığında da olduğu gibi, kaslara yönelik bir hasarın belirleyicisi olduğunu göstermektedir.

Khan ve ark. (24)'nın yaptıkları bir çalışmada, etlik piliçlere ağız yoluyla verilen monensin ve selenyumun bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelere etkileri değerlendirilmiştir. Monensin 400 mg/kg canlı ağırlık hesabıyla ağız yoluyla tek doz halinde kullanılmış, bununla beraber yine yüksek dozlarda yalnızca selenyum (15 mg/kg) ve vitamin E (200 mg/kg) + selenyum karışımları, verilerek etkileri incelenmiştir. Yirmidört saat sonunda serum AST seviyesi yönünden yapılan analizlerle IU/L olarak şu değerler bulunmuştur: yalnızca selenyum verilen grupta  $206 \pm 132$ , selenyum+monensin verilen grupta  $521 \pm 160$ , selenyum+vitamin E verilen grupta  $151 \pm 0.32$ , selenyum+vitamin E+monensin verilen grupta  $260 \pm 0.50$ , sadece monensin verilen grupta  $550 \pm 0.67$  ve kontrol olarak tutulan grupta  $143 \pm 0.39$ ; ikinci hafta sonunda yapılan analizlerde yine aynı gruplarda sırasıyla şu değerler bulunmuştur:  $163 \pm 0.38$ ,  $447 \pm 190$ ,  $179 \pm 0.22$ , bu grupta sonuç tesbit edilememiştir,  $334 \pm 0.0$  ve  $167 \pm 0.21$ .

VanVleet ve ark. (36) yaptıkları çalışmada, sığırlarda monensin ile meydana gelen zehirlenmelerde vitamin E ve selenyumun koruyucu yöndeki etkilerini incelemişlerdir. İki grup halinde yapılan çalışmada, birinci gruba 50 mg/kg canlı ağırlık yöndeki etkilerini incelemişlerdir. İki grup halinde yapılan çalışmada, birinci gruba 50 mg/kg canlı ağırlık hesabıyla ağız yolundan monensin verilmiştir. Monensin verilmeden önce 24üncü ve 72inci saatlerde selenyum+vitamin E karışımı (0.25 mg selenyum + 17 IU  $\alpha$ -tokoferol/kg canlı ağırlığa) kas içi yolla uygulanmıştır (A grubu). İkinci gruptaki hayvanlara ise iki kez izotonik tuzlu su enjekte edilmiştir (B grubu). Sonuçlar, klinik, klinik-patolojik ve patolojik yönlerden değerlendirilmiştir. Serum AST seviyelerinde A grubunda 0 ve 1inci günlerde az da olsa bir artış görülmüştür. Yine aynı dönemlerde serum CPK etkinliğinde de ılımlı bir artış şekillenmiştir. Çalışma sonunda, özellikle ölüm meydana gelen hayvanlarda ölüm olayı şekillenmeden önceki 1 gün içerisinde serum AST ve CPK seviyelerinde artışların olduğu tesbit edilmiştir. Bununla beraber, perakut olarak ölüm şekillenen hayvanlardan % 30-40'ında serum enzim etkinliklerinde artış şekillenmiştir.

Bu olay çizgili kas hasarının meydana geldiği zehirlenmenin erken döneminde, sarkoplazmik enzimlerin dolaşıma salınmasıyla açıklanmıştır.

VanVleet ve ark. (34) tarafından yapılan bir çalışmada, domuzlarda monensin zehirlenmesinde klinik, klinik-patolojik ve patolojik değişiklikler değerlendirilmiştir. on hayvan üzerinde yapılan çalışmada, monensin 40 mg/kg miktarında tek doz halinde ağız yoluyla verilmiştir. Birinci günde, 40 mg/kg monensin verilen grupta serum AST ve CPK etkinliğinde önemli artışlar şekillenmiştir. İki ve dördüncü günlerde de, ilk döneme göre daha az olmak üzere, artışlar kaydedilmiş; 8 ve 16ncı günlerde ise artışlar en aza inmiştir. Kreatin fosfokinaz enzimi yönünden yapılan değerlendirmede ise, en yüksek artış 2nci ve 4üncü günlerde meydana gelmiştir (toplam CPK etkinliğinin % 80-95'i iskelet kasından köken alan tipindedir). Söz konusu enzimlerin serum düzeylerinde meydana gelen artışlar, kaslara yönelik etkilerle orantılı şekilde artmaktadır. Araştırmacılar monensin ile meydana gelen zehirlenmelerde, bu enzimlerin (kassel kökenli enzimlerin) seviyelerinin belirlenmesinin çizgili kas hasarı bakımından önemli ipuçları vereceğini belirtmişlerdir.

Geor ve ark. (32)'nin yaptıkları bir çalışmada ise, monensinin sığırlar üzerindeki zehirliliği değerlendirilmiştir. AST ve CPK enzimi düzeylerinde önemli artışların olduğu; bu artışların da monensinin iskelet kası ve kalp kasındaki etkilerinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır.

VanVleet ve ark. (35) tarafından yapılan bir çalışmada, sığırlarda akut monensin zehirlenmesinin klinik, klinik-patolojik ve patolojik değişiklikleri incelenmiştir. 25 mg/kg dozda monensin verilen grupta 0, 1, 2 ve dördüncü günlerde, 40 mg/kg monensin verilen grupta da 0, 1, 2, 4, 7, 8, 9 ve 11inci günlerde değerlendirmeler yapılmıştır. Yüksek dozda monensin verilmesiyle özellikle 2-11inci günler arasında serum AST ve CPK enzimleri yönünden önemli artışlar kaydedilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, sığırlarda monensin ile meydana gelen zehirlenmelerde, kalp ve iskelet kaslarındaki bozuklukların belirleyicisi konumunda olan bu iki enzimin seviyelerinde artışların meydana geldiği sonucuna varılmıştır.

Sályi ve ark. (37) tarafından yapılan bir çalışmada etlik piliçlerde monensin ile meydana gelen akut zehirlenme olaylarında lipid peroksidasyon olayı değerlendirilmiştir. Üç haftalık piliçlere 150 mg/kg dozda ağız yolundan monensin verilmiş ve 0, 4, 20, 44 ve 68inci saatlerdeki değişiklikler gözlenmiştir. Karaciğerde MDA yönünden yapılan değerlendirmelerde

20, 44 ve 68inci saatlerde önemli ( $P<0.001$ ) değişiklikler tesbit edilmiştir. Plazmada yapılan analizlerde 4, 44 ve 68inci saatlerde MDA seviyesinde bir artış meydana gelmişse de, bu artışlar istatistiki yönden önemli görülmemiştir. Çalışma sonunda, monensin ile meydana gelen akut zehirlenmelerde, özellikle karaciğerde MDA seviyesinde önemli artışların olduğu, kan ve iskelet kasındaki artışların ise önemli olmadığı ifade edilmiştir.

Pikul ve ark. (50) tarafından yapılan çalışmada da, tavuklarda toplam lipidler, yağ kompozisyonu ve malonaldehid yoğunluğu, karaciğer, kalp, yağ doku ve plazmada değerlendirilmiştir. tiyobarbitürik asit tepkimesi ile yapılan analizler sonucunda, karaciğerde  $16.2\pm 1.09$ , kalpte  $20.6\pm 0.94$ , yağ dokuda  $0.25\pm 0.01$  ve plazmada  $18.7\pm 1.75$   $\mu\text{g/g}$  miktarda malonaldehid bulunduğu hesaplanmıştır.

Kanatlılar dışında ratlarda (51) ve farelerde (52) yapılan çalışmalarda, tiyobarbitürik asit tepkimesi ile analizler sonucunda karbontetraklorür ve T-2 toksinin etkisiyle lipid peroksidasyon olayının arttığı tesbit edilmiştir.

Buraya kadar verilen literatür bilgilerden de anlaşılacağı gibi monensin ile zehirlenme olaylarında lipid peroksidasyon olayının durumu fazlaca incelenmemiştir. Lipid peroksidasyon olayı sonucunda açığa çıkan MDA seviyesinin tesbit edilmesi çoğunlukla tiyobarbitürik asit tepkimesi ile gerçekleştirilmektedir (50, 51, 53, 54, 55, 56). Özellikle kanatlılarda enzimatik değerlerin son derece değişkenlik göstermesi (47), lipid peroksidasyon olayı içinde geçerlidir; bu sebeple, yukarıdaki literatürlerde elde edilen sonuçlar birbirinden çok fazla değişkenlik içindedir. Yapılan bu çalışmada da elde edilen bulgular, oluşturulan alt gruplar halinde kendi arasında değerlendirildi. Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre monensinin 110 ppm düzeyinde verildiği grup 2'de MDA seviyesi, nmol/g olarak,  $5.680\pm 1.021\pm 2.85$  arasında, 110 ppm monensin ile beraber vitamin E ve selenyum'un birlikte ve ayrı ayrı verildiği grup 11, 12 ve 13'de ise MDA düzeyi,  $5.688\pm 1.198-9.056\pm 1.423$  arasında bulundu. İkiyüz yirmi ppm monensin verilen grup 3'te;  $13.23\pm 3.53-17.28\pm 2.56$  ve bu miktarda monensin ile beraber vitamin E ve selenyumun da birlikte verildiği grup 5, 6 ve 7'de MDA seviyesi;  $8.78\pm 4.46-14.91\pm 5.04$  olarak tespit edildi. Yine, 330 ppm miktarında monensin verilen grup 4'te MDA düzeyi  $17.02\pm 3.43-20.70\pm 3.91$  arasında ve bu miktarda monensin ile beraber vitamin E ve selenyumun da verildiği grup 8, 9 ve 10'da ise bu seviye  $7.975\pm 1.431-16.09\pm 3.96$  olarak belirlendi. Bu arada gerek monensin ve gerekse vitamin E ve selenyumun

verilmediği grup 1'de MDA düzeyi  $8.042 \pm 1.718 - 8.96 \pm 2.31$  arasında bulundu. Bütün bu değerlendirmelerin ışığında gruplar arasındaki karşılaştırmaların yapılması sonucunda, grup 1, 2, 3 ve 4 arasında 20, 25, 35 ve 45inci günlerde istatistiki yönde önemli farklılıklar tespit edildi. Monensinin yüksek dozda verildiği 3üncü ve 4üncü gruplarda ölen birer hayvanda (sırasıyla 11inci ve 7nci günlerde) MDA seviyesi  $62.153$  ve  $82.152$  nmol/g olarak belirlendi. Grup 4 ile beraber değerlendirildiğinde bu durum monensinin artan dozlarının lipid peroksidasyon olayını önemli ölçüde artırdığı şekilde bir sonucu ortaya çıkarmıştır. Bütün bu değerlendirmelerden sonra, monensinin artan dozlarının lipid peroksidasyon olayı üzerinde önemli rolünün olduğu ve bu olayı teşvik ettiği, vitamin E ve selenyumun özellikle birarada verilmesinin ise bu olayı önemli oranda azalttığı sonucuna varıldı.

Çalışma sonunda AST enzimi yönünden elde edilen değerler Tablo 1'de toplu halde verilmiştir. Buna göre özellikle 3üncü ve 4üncü gruplarda, monensinin artan dozlarına bağlı olarak, serum AST seviyesinde artışlar meydana geldi. Yine, bu artışlar başta 9uncu grup olmak üzere, 8 ve 10uncu gruplarda da tesbit edildi. Dokuzuncu grupta 20nci günde yüksek olan AST seviyesi daha sonraki dönemlerde, az da olsa, bir düşme gösterdi. Çalışma sonunda 110 ppm miktarında monensin uygulanan grupta AST seviyesi IU/L olarak  $156.27 \pm 35.14 - 168.53 \pm 37.28$  arasında, 110 ppm monensin ile beraber vitamin E ve selenyumun ayrı ayrı ve birarada verildiği grup 11, 12 ve 13'te ise  $159.60 \pm 34.96 - 170.17 \pm 16.69$  olarak tesbit edildi. İkiyüz yirmi ppm monensin verilen grup 3'te AST değeri IU/L olarak,  $202.47 \pm 22.34 - 219.27 \pm 39.21$ ; bu düzeydeki monensin ile beraber vitamin E ve selenyumun ayrı ayrı ve birlikte verildiği grup 5, 6 ve 7 de  $165.33 \pm 20.83 - 194.30 \pm 28.64$  olarak bulundu. Üçyüz otuz ppm monensin verilen grup 4 te ise AST düzeyi IU/L olarak,  $223.20 \pm 14.82 - 243.80 \pm 9.68$ ; 330 ppm monensin ile beraber vitamin E ve selenyum verilen grup 8, 9 ve 10 da ise AST seviyesi  $188.70 \pm 13.57 - 206.0 \pm 34.19$  şeklinde belirlendi. Gruplar arasında yapılan değerlendirmede ise istatistiki yönden önemli bir fark tesbit edilmedi. Grup 3 ve 4'te ölen hayvanlarda AST seviyeleri ise  $210.9$  ve  $294.3$  IU/L olarak bulundu. Çalışma sonunda elde edilen sonuçların, mevcut literatür verilere göre değerlendirilmesi sonucunda, monensinin yeme yüksek düzeylerde katılarak uygulanması ile (220 ve 330 ppm'lik) serum AST seviyesinde yükselme (kaslarda oluşan hasara bağlı olarak) meydana getirdiği; ancak, özellikle vitamin E ve selenyumun birlikte verilmesinin

ve daha az olarakta, sırasıyla, vitamin E ile selenyumun ayrı ayrı verilmesinin kaslardaki hasarın engellenmesine paralel olarak bu artışlarda azalmalara yol açabileceği sonucuna varıldı.

Serum CPK enzimi yönünden elde edilen bulgular Tablo 2'de gösterildi. Serum CPK enzimi yönünden de, yine özellikle 3üncü ve 4üncü gruplarda, diğer gruplarla karşılaştırıldığında, önemli artışların meydana geldiği gözlemlendi. Bu çalışma sonucunda 110 ppm monensin verilen grup 2'de CPK düzeyleri IU/L olarak,  $415.8 \pm 187.5 - 477.2 \pm 42.4$  arasında, 110 ppm monensin ile beraber vitamin E ve selenyumun ayrı ayrı birarada verildiği grup 11, 12 ve 13'te ise  $344.6 \pm 112.7 - 391.4 \pm 196.0$  arasında tesbit edildi. İkiyüz yirmi ppm monensin verilen 3üncü grupta CPK seviyesi  $504.8 \pm 234.1 - 527.5 \pm 130.0$ ; 220 ppm monensin ile birlikte vitamin E ve selenyumun ayrı ayrı ve beraber verildiği grup 5, 6 ve 7'de ise  $403.6 \pm 102.5 - 458.7 \pm 110.9$  olarak bulundu. Üçyüz otuz ppm monensin verilen grup 4'te CPK değeri,  $531.3 \pm 26.1 - 551.0 \pm 62.0$  arasında; bu düzeyde monensin ile beraber vitamin E ve selenyumun ayrı ayrı ve birlikte verildiği grup 8, 9 ve 10 da ise  $459.7 \pm 104.8 - 494.20 \pm 68.76$  olarak tesbit edildi. Bununla beraber, 7, 10 ve 13üncü gruplarda 35inci günde  $p < 0.05$  düzeyinde bir önemlilik olduğu belirlendi. Grup 3 ve 4'te, ölen hayvanlarda CPK düzeyleri 1054 ve 1232 olarak tesbit edildi.

Özellikle kalpte ve daha az oranda iskelet kaslarında yerleşen bir enzim olan CPK'nın serum düzeylerindeki bu artışlar, monensinin artan dozlarının etkisi ile bu bölgelerde bir hasar oluştuğunun göstergesi olarak değerlendirildi. Mevcut literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında, zehirlenme görülen gruplardaki serum CPK seviyelerinin artması normal olarak kabul edildi. Vitamin E ve selenyumun ayrı ayrı ve birlikte verildiği gruplarda ise, bu maddelerin koruyucu yöndeki etkileriyle (özellikle birlikte verilmeleri, vitamin E'nin tek başına verilmesi ve daha az oranda da selenyumun etkisi) serum CPK düzeyinin, yüksek düzeylerde monensin verilen gruplara göre daha düşük olduğu belirlendi. Bu durum, söz konusu gruplarda bu maddelerin etkisiyle monensinin kaslara ve kalbe yönelik zehirleyici etkilerinin azalmasıyla açıklandı.

*Patolojik Bulguların Değerlendirilmesi:* Monensinin yüksek dozlarda kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkan zehirlenme olaylarında patolojik bulgular özellikle kalp kası ve iskelet kasında meydana gelmektedir.

**Wages ve Ficken (57)** tarafından yapılan bir çalışmada, monensin ile beslenme sonucunda hindilerde iskelet kasında meydana gelebilecek değişiklikler



değerlendirilmiştir. Yemleriyle birlikte 85, 88 ve 106 g/ton hesabıyla verilen monensinin etkileri, klinik belirtiler ve mikroskopik bulgular şeklinde kaydedilmiştir. İskelet kasları olarak *M.iliotibialis lateralis*, *M.iliotibialis cranialis*, *M.iliofibularis*, *M.flexor cruris lateralis* ve *M.latissimus dorsi* incelenmiştir. Mikroskopik değişiklikler olarak, iskelet kaslarında multifokal akut miyofibriller dejenerasyon ve nekroz alanları ile küçük alanlar şeklinde mineralizasyon sahaları tesbit edilmiştir. Heterofilinler, makrofajların, lenfosit ve plazma hücrelerinin bulunduğu yaygın infiltrasyon alanları görülmüştür. Bu değişiklikler bütün gruplar için aynı oranda tesbit edilmemiş, gruplar arasında lezyonlar görülmesi yönünden farklılıklar bulunmuştur.

**Wagner ve ark. (58)** yaptıkları bir çalışmada ise, 0, 121 ve 242 mg/kg dozda verilen monensinin etkilerini 50 günlük normal bir besleme periyodu içinde etlik civciv ve piliçlerde denemişlerdir. Mikroskopik olarak hemen hemen bütün gruplarda, damarlarda hiperemi, fokal ve multifokal heterofil ve lenfosit infiltrasyonu, epikartta fokal olarak gözlenen kalınlaşmalar meydana gelmiştir.

**Umemura ve ark. (59)** tarafından yapılan bir çalışmada da, etlik civciv ve piliçlerde monensinin ve tiamulinin etkileri histopatolojik yönden değerlendirilmiştir. Çalışmada 36 adet 7 günlük etlik civciv 2 gruba ayrılarak kullanılmış ve monensinin yeme katılarak, tiamulin de suya ilave edilerek verilmiştir. Kalp kası, *M.iliotibialis lateralis* ve *M.pectoralis* bütün gruplarda histopatolojik yönden incelenmiştir. Ayrıca, *M.biventer cervicis*, *M.extensor metacarpi radialis*, *M.iliofemoralis externus* ve *M.gastrocnemius*'ta bazı hayvanlarda incelenmiştir. Histopatolojik yönden üçüncü günden itibaren değişiklikler şekillenmeye başlamıştır. Üçüncü günden itibaren 11inci güne kadar gözlenen başlıca değişiklikler şu şekilde tesbit edilmiştir; mononükleer hücre infiltrasyonları, sarkoplazmada vakuolasyon, kas iplikciklerinde nekrotik ve dejeneratif değişiklikler, piknotik çekirdeklerde hiyalinizasyonlu bölgeler.

Kanatlılar haricinde, sığırlar (60) ve koyunlarda (61) yapılan çalışmalarda da, monensinin etkisi histopatolojik yönden değerlendirilmiş ve sonuçta

mononükleer hücre infiltrasyonları, kalp kası hücrelerine yönelik dejenerasyon ve nekroz olayları, kalp kası ve iskelet kasında vakuolleşme ve hiyalinizasyonlu bölgeler, kapillar endotel hücrelerinde hipertrofi ve şiddetli ödem olayları şeklindeki potolojik değişiklikler tesbit edilmiştir.

Çalışma sonunda elde edilen histopatolojik bulguların mevcut literatür verileriyle karşılaştırılması sonucunda, monensinin ile meydana gelen zehirlenme olaylarında, özellikle kalp ve iskelet kası hücrelerinde vakuolleşmeler, iyi boya almama, şişkinlik ve dejeneratif bozukluklar, damarlarda hiperemi, damar endotelinde şişme, interstisyel ödem, fokal mikrohemorajiler ve mononükleer hücre infiltrasyonları görülmesi yönlerinden bir uyum söz konusudur. Meydana gelen histopatolojik değişiklikler zehirlenme görülen gruplarda ilk 20-25inci günlerde fazla iken, 35inci ve 45inci günlerde lezyonlarda azalma tesbit edildi. Ortaya çıkan bozukluklar daha çok 3-4üncü gruplarda şiddetli şekilde meydana geldi. Zehirlenme sonucu ölüm olayı görülenlerde ise lezyonların şiddeti daha fazla ortaya çıktı. Çalışma sonunda elde edilen bulgular, artan miktarlarda (220-330 ppm) verilen monensinin histopatolojik yönden dejeneratif bozukluklara yol açtığını; vitamin E ve selenyumun koruyucu dozlarda katılmasının bu olayı önlemede etkili olabileceğini gösterdi.

Sonuç olarak, monensinin, vitamin E ve selenyum verilmeyen 1inci grupta bu maddelerin alınmamasından dolayı istenmeyen etkiler şekillenirken, monensinin yüksek miktarlarda (220 ppm ve 330 ppm) verildiği 3üncü ve 4üncü gruplardaki hayvanların ilaçtan akut ve kronik nitelikte etkilendiği ve bu gruplarda iskelet ve kalp kasındaki hasarın göstergesi olarak serumda CPK ve AST etkinliğinin yükseldiği; monensinin hücre zarlarında lipid peroksidasyona yol açmasının belirteci olarak MDA seviyesinin arttığı; yüksek dozda monensine maruz kalan hayvanların iskelet ve kalp kasında dejeneratif değişikliklerin olduğu belirlendi. Vitamin E ve selenyumun birarada kullanılması, monensinin istenmeyen etkilerinin azaltılması ve önlenmesinde etkili olduğu tesbit edildi. Bu maddelerin ayrı ayrı kullanılması durumunda ise özellikle vitamin E'nin etkili olabileceği sonucuna varıldı.

## Kaynaklar

1. Bergen, W.G. and Bates, D.B.: Ionophores: Their effect on production efficiency and mode of action. J Anim Sci. 1984; 58: 1468-1483.
2. Rumsey, T.S.: Monensin in cattle: Introduction. J Anim Sci. 1984; 58: 1461-1464.

3. Şanlı, Y.: Veteriner Farmakoloji ve Kemoterapotik İlaçlar. Ankara Üniv. Vet. Fak. Yayınları No: 412, Ankara, 1988.
4. Şanlı, Y. ve Kaya, S.: Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağıtım Seçenekleri. Medisan Yayınevi. Yayın no: 15. Ankara, 1994.
5. Şanlı, Y. ve Kaya, S.: Veteriner İlaç Rehberi ve Uygulamalı Bilgiler Kitabı. Medisan Yayınevi. Yayın No: 16. Ankara, 1994.

6. Watkins, K. L. and Bafundo, K.W.: Effect of anticoccidial programs on broiler performance. *J Appl Poultry Res.* 1993; 2: 55-60.
7. Mollenhauer, H.H., Morre, D.J. and Powe, L.D.: Alteration of intracellular traffic by monensin, mechanism, specificity and relationship to toxicity. *Biochim Biophys Acta MR.* 1990; 1031: 225-246.
8. Brander, G.G., Pugh, D.m. and Bywater, R.J.: *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics.* 4th Edition. Bailliere Tindall, London. 1982.
9. Hatch, R.C.: Poisons having Unique effect. p: 1132-1143. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 6th Ed. Edited by: N.H. Booth and L.E.McDonald. Iowa State University Press/Ames. 1988.
10. Langston, V.C., Galey, V., Lovell, R. and Buck, W.B.: Toxicity and therapeutics of monensin: A review. *Vet Med.* 1985; october: 74-84.
11. Or, E. ve Tan, H.: Antikoksidiyal ve yemden yararlanmayı artırmak amacıyla kullanılan iyonoforlar ve bunlardan monensinin çeşitli hayvan türlerindeki toksikasyonları ve tedavisi. *Türk Vet Hek Derg.* 1993; 5:25-28.
12. Çiftçi, A.: İyonoforlar. Ankara Üniv Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Seminer Notları. Ankara. 1991.
13. Doonan, G.R., Brown, C.M., Mullaney, T.P., Brooks, D.B., Ulmanis, E.G. and Slander, M.R.: Monensin poisoning in horses-an international incident. *Can Vet J.* 1989; 30: 165-169.
14. Novilla, M.N. and folkerts, T.M.: Ionophores: Monensin, lasalocid, salinomycin, narasin. p: 353-363. In: *Current Veterinary Therapy.* Food Animal Practice, 2. Edited By J. L. Howard. W.B. Saunders Company. 1986.
15. Laczay, P., Bozzay, L., Simon, F., Lehel, J., Dobos, K.M., Mora, Z. and Ribiczei, P.: Compatibility of monensin with other chemotherapeutic agents in broilers. *Magy Allatorv Lapja.* 1987; 42: 109-114.
16. Mazlum, Z. and Pradella, G.: Interactions between narasin and monensin with some antibiotics and chemotherapeutics in broiler chicks. *Clin Vet.* 1986; 109: 62-63.
17. Meingassner, J.G., Schmook, F.P., Czok, R. and Mieth, H.: Enhancement of the anticoccidial activity of polyether antibiotics in chickens by tiamulin. *Poultry Sci.* 1979; 58: 308-313.
18. Tipold, A., Vasicek, L. and Schusser, G.: Toxicity to turkey poults of combination of monensin and chloramphenicol. *Wien Tierarztl Monatsschr.* 1988, 75: 278-284.
19. Bergmann, V., Baumann, G. and Kahle, B.: Pathology of acute monensin poisoning in broilers and lambs. *Monatsh Vet.* 1989; 44: 460-463.
20. Braunius, W.W.: Ionophorous. anticoccidial drugs in coccidiosis control. *World's Poult Sci J.* 1985; 41: 198-209.
21. Clarke, M. L., Harvey, D.G. and Humphreys, D.J.: *Veterinary toxicology.* 2nd Edition. Bailliere Tindall, London. 1981.
22. Donoho, A.L.: Biochemical studies on the fate of monensin in animals and in the environment. *J Anim Sci.* 1984; 58: 1528-1539.
23. Gill, B.S., Harcharan, S., Jasmer, S., Avtar, S. and Kwatra, M.S.: Experimental monensin toxicity in crossbred-clinical, clinicopathological and histopathological studies. *Ind J Vet Pathol.* 1988; 12: 58-65.
24. Khan, M.Z., Szarek, J., Saeed, M., Koncick, A. and Kransno-debska, D.A.: Effects of concurrent oral administration of monensin and selenium on some hematologic and biochemical parameters in broiler chicknes. *J Vet Med B.* 1993; 40: 667-675.
25. Goodrich, R.D., Garrett, J.E., Gast, D.R., Kirick, M.A., Larson, D.A. and Meiske, J.C.: Influence of monensin on performance of cattle. *J Anim Sci.* 1984; 58: 1485-1498.
26. Bartov, I.: Effect of growth promoters on monensin toxicity in broiler chicks. *Br Poult sci.* 1994; 35: 123-133.
27. Ficken, M.D., Wages, D.P. and Gonder, E.: Monensin toxicity in turkey breeder hens. *Avian Diseases.* 1989; 33:e 186-190.
28. Frantova, E., Ofukany, L. Mraz, A., Korcek, M. and Blander, M.: Monensin poisoning in swine. *Veterinarstvi.* 1986; 36: 270-272.
29. Philbey, A.W.: Skeletal myopathy induced by monensin in adult turkeys. *Aust Vet J.* 1991; 68: 250-151.
30. Potter, E.L., VanDuyn, R., and Cooley, C.O.: Monensin toxicity in cattle. *J Anim Sci* 1984; 58: 1499-1511.
31. Todd, G.C., Novilla, M.N. and Howard, L.C.: Comparative toxicology of monensin sodium in laboratory animals. *J Anim Sci.* 1984, 58: 1512-1517.
32. Geor, R.J. and Robinson, W.F.: Suspected monensin toxicosis in feedlot cattle. *Aust Vet J.* 1985; 62: 130-131.
33. Horvitz, C.T., Avidar, Y., Bocin, E., Sholosberg, A., Srkop, I., Weisman, Y.W. and Egyed, M.N.: Enzyme profile in blood and tissues of chickens fed various levels of monensin. *J Vet Med. A.* 1988; 35: 473-480.
34. Van Vleet, J.F., Amstutz, H.E., Rebar, A.H. and Ferrans, V.J.: Clinical, clinicopathologic and pathologic alterations of monensin toxicosis in swine. *Amer J Vet Res.* 44: 1469-1475, 1982.
35. VanVleet, J.F., Amstutz, H.E., Weirich, W.E., Rebar, A.H. and Ferrans, V.J.: Clinical, clinicopathologic and pathologic alterations in acute monensin toxicosis in cattle. *Amer J Vet Res.* 1983; 44: 2133-2144.
36. VanVleet, J.F., Amstutz, H.E. and Rebar, A.H.: Effect of pretreatment with selenium-vitamin E on monensin toxicosis in cattle. *Amer J Vet Res.* 1985; 46: 2221-2228.
37. Sályi, G., Mezes, M. and Banhidi, G.: Changes in the lipid peroxide status of broiler chickens in acute monensin poisoning. *Acta Veterinaria Hungarica.* 1990, 38: 163-170.
38. Blood, D.C. and Radostitc, O.M.: *Medicina Veterinaria.* Bailliere Tindall, London. 1989.
39. Doull, J.M.D., Klaassen, C.D. and amdur, M.O.: Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. second Edition. Macmillan Publishing Co., Inc., New York. 1980.
40. Mitema, E.S., Sangiah, S. and Martin, T.: Effects of some calcium modulators on monensin toxicity. *Vet Hum Toxicol.* 1988; 30: 409-413.
41. VanderKop, P.A. and MacNeil, J.D.: Protection provided by selenite against an oral toxic dose of monensin in broiler

- chicks. *Can J Anim Sci.* 1989; 69: 477-482.
42. VanVleet, J.F., Runnels, L.J., Cook, J.R. and Scheidt, A.B.: monensin toxicosis in swine: Potentiation by thiamulin administration and ameliorative effect of treatment with selenium and/or Vitamin E. *Amer J Vet Res.* 1987; 48: 1520-1524.
  43. Güley, M. ve Vural, N.: Toksikoloji. A.Ü. Eczacılık Fakültesi Yayınları: 38. Ankara. 1976.
  44. Dündar, Y.: Normal doğum yapmış ineklerle retentio secundinarum'lu ineklerde kanda vitamin E yönünden araştırmalar. Ankara Üniv Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi. Ankara. 1981.
  45. Illung, V.M. und Müller, B.: Zur Analytik von Monensin in Futtermitteln und Prämixen. *Mh Vet Med.* 1986; 41: 854-855.
  46. Anon: Türk Standardı UDK-637.514.5
  47. Altıntaş, A. ve Fidancı, U.R.: Evcil hayvanlarda ve insanlardaki kanın biyokimyasal normal değerleri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 1993; 40: 173-186.
  48. Çamaş, H., Ertürk, K. ve Ersoy, E.: Normal ve muscualeer dystrophie'li kuzuların kan serumlarında total protein, protein fraksiyonları, kreatinin, kreatin fosfokinaz, Glutamik-Piruvik-transaminaz ve Glutamik-Oksalasetik-Transaminaz yönünden araştırmalar. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 1976; 23: 249-259.
  49. Nizamlioğlu, M., Tiftik, A.M., Turgut, K. ve Traş, B: Kuzuların beyaz kas hastalığında vitamin E, glutamik oksalasetik transaminaz (GOT), kreatin kinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) aktivitelerinin araştırılması. *Doğa-Tr J Vet Anim Sci.* 1991; 15: 59-64.
  50. Pikul, J., Leszcynski, D.E. and Kummerow, F.A.: Total lipids, fat composition and malonaldehyde concentration in chicken liver, heart, adipose tissue and plasma. *Poultry Sci.* 1985; 64: 469-475.
  51. Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K.: Assay for lipid peroxides in animal tissues by tiyobarbitüric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979; 95: 351-358.
  52. Karppanen, E., Rizzo, A., Saari, L., Berg, S. and Boström, H.: Investigation on trichothecene stimulated lipid peroxidation and toxic effects of trichothecenes in animal. *Acta Vet Scand.* 1989; 30: 391-399.
  53. Murpy, M.E. and Kehrler, J.P.: Lipid peroxidation inhibitor factors in liver and muscle of rat, mouse and chicken. *Arch Biochem Biophysics.* 1989; 268: 585-593.
  54. Squines, E.J., Valdes, E.V., Wu, J. and Leeson, S.: Utility of the thiobarbitüric acid test in the determination of the quality of fats and oils in feeds. *Poultry Sci.* 1991; 70: 180-183.
  55. Şahin, G.: Serbest radikaller ve önemi. *Hacettepe Üniv Ecz Fak derg.* 1991; 11: 57-69.
  56. Tarladgis, B.G., Pearson, A.M. and Dugan, Jr. L.R.: The chemistry of the 2-thiobarbitüric acid test for the determination of oxidative rancidity in foods. Some important side reactions. *J Amer Oil Chem Soc.* 1962; 39: 34-39.
  57. Wages, D.P. and Ficken, M.D.: Skeletal muscle lesions in turkeys associated with the feeding of monensin. *Avian Diseases.* 1988; 32: 583-586.