

Danofloksasinin Etlik Piliçlerde Bazı Biyokimyasal Parametreler ve Karaciğer Üzerine Etkisi

Fatma UYANIK

Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

Bilal Cem LİMAN

Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

Narin LİMAN

Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 07.05.1998

Özet: Araştırmada, 60'ı kontrol grubunu, 100'ü deneme grubunu oluşturmak üzere toplam 160 adet günlük broyler civcivi kullanıldı. Deneme grubundaki hayvanlara 0.-7., 8.-21., 22.-35. ve 36.-42. günler arasında sırasıyla 50 ppm, 25 ppm, 37.5 ppm ve 50 ppm danofloksasin içme suyu ile uygulandı. 15., 21., 35. ve 42. günlerde kontrol grubundan 15'er, deneme grubundan 25'er hayvanın canlı ağırlığı, karaciğer ağırlığı ve serum total protein, albumin, globulin, bakır, çinko ve magnezyum düzeyleri, γ -GT, GOT ve GPT aktiviteleri belirlendi. Ayrıca, bu hayvanlardan alınan karaciğer örnekleri histolojik olarak değerlendirildi.

Deneme grubundaki hayvanlar, deneme boyunca, kontrol grubundan biraz daha fazla canlı ağırlık kazandılar ancak, sadece 35. gündeki fark istatistik olarak önemli bulundu. Karaciğer örneklerinin histolojik incelemelerinde, 15. ve 21. günlerdeki kontrol ve deneme gruplarının her ikisinde karaciğerde yağ infiltrasyonu saptandı. 35. ve 42. günlerde kontrol grubunda yağ infiltrasyonu azalırken, deneme grubunda devam ettiği gözlemlendi. Kontrol grubuna göre deneme grubundaki hayvanların karaciğer ağırlığı, serum total protein, albumin ve magnezyum düzeylerinde istatistik olarak önemli bir fark olmadığı belirlendi. Serum globulin düzeyinde 35. günde, γ -GT aktivitesinde 21. ve 42. günlerde, GOT aktivitesinde 42. günde düşme, GPT aktivitesinde 42. günde, çinko düzeyinde 15. günde, yükselme bakır düzeyinde ise 21. günde yükselme ve 35. günde düşme saptandı.

Sonuç olarak, koruyucu ve büyümeyi artırıcı amaçla, uzun süreli, danofloksasin uygulanmasının broylerlerde, bireylere göre farklı derecelerde karaciğer yağlanmasına neden olduğu belirlendi.

Anahtar Sözcükler: Danofloksasin, broyler, karaciğer, histoloji, enzim, protein, mineral.

The effects of Danofloxacin on Some Biochemical Parameters and Liver in Broilers

Abstract: In this study, a total of 160 one day old broiler chicks were divided into two groups consisting of 60 chicks in control group and 100 chicks in treatment group. The birds in treatment group received 50 ppm, 25 ppm, 37.5 ppm and 50 ppm danofloxacin via drinking water between the days during 0-7, 8-21, 22-35 and 36-42 respectively. Live weight, liver weight, serum total protein, albumin, globulin, copper, zinc and magnesium levels as well as γ -GT, GOT and GPT activities of 15 birds from control group and 25 birds from treatment group were determined on days 15, 21, 35 and 42. Histological examinations were carried out on liver samples.

The live weight of birds in treatment group was slightly higher than controls throughout the experiment, but only the difference on day 35 was found statistically important. In histological examinations, lipid infiltration in liver cell was determined on days 15 and 21 in both groups. Although, the lipid infiltration decreased in control group on days 35 and 42, it continued in treatment group. Compare to control group, there were no statistically significant differences in liver weight, serum total protein, albumin and magnesium levels in treatment group. The globulin level on day 35, the activities of γ -GT on days 21 and 42, GOT on day 42 decreased but the activity of GPT on day 42 and the levels of zinc on day 15 increased and copper on day 21 increased and decreased on day 35.

In conclusion, it was found that long period danofloxacin application for protective and growth promoting purposes results in fatty liver in broilers.

Key Words: Danofloxacin, broiler, liver, histology, enzyme, protein, mineral

Giriş

Evci hayvanların sağaltımının yanısıra verimlerinin artırılması ve koruyucu amaçlarla antimikrobiyel ajanların yaygın olarak kullanılması sonucu gelişen bakteriyel direnç (1, 2), yeni antimikrobiyel ajanların geliştirilmesine neden olmuştur. Mevcut moleküllerin modifikasyonu ile geliştirilen antimikrobiyel ajanlar arasında 4-kinolon türevleri de bulunmaktadır (1, 3). Kinolon halkasının 6. pozisyonunun florlanmasıyla etki spektrumu genişleyen ve güçlü bir antibakteriyel aktivite kazanan, 7 - [(1's 4's) -5'- methyl-2', 5'-diaz-bicyclo [2.2.1] hept - 2' - yl] - cyclopropyl-6-fluoro-1, 4 dihydro-4-oxo-3 quinolinecarboxylic acid yapısına sahip, üçüncü kuşak fluorokinolonlardan danofloksasin, veteriner hekimliğinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir (3, 4, 5, 6, 7, 8). Danofloksasinin siğir, domuz ve kanatlıların solunum sistemi infeksiyonlarının sağaltımı yönünden oldukça uygun farmakokinetik özelliklere sahip olduğu, suda kolay çözüldüğünden oral ve parenteral yollardan kolayca uygulanabileceği ve uygulamayı takiben hızla emildiği bildirilmektedir (1, 4, 9). Danofloksasinin kanatlılarda ölüm olaylarının en aza indirilmesinde, yemden yararlanma ve ağırlık kazancının artırılmasında alternatif olabileceği ifade edilmiştir (1).

Fluorokinolonların, genellikle düşük toksisiteli bileşikler olduğu, sağaltım sırasında ve sonrasında önemli bir toksisite riski ile karşılaşmadığı ancak, insan ve karnivorlarda çeşitli yan etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Bütün fluorokinolon türevlerinin genç rat, fare ve köpeklerin eklem kıkırdak dokusunda blister oluşumu ve ülseratif lezyonlara yol açabileceği ve bu lezyonların gençlerde daha sık ve şiddetli olabileceğinden çok küçük çocuklara ve damızlık genç hayvanlara uygulanmasının önerilmediği belirtilmektedir (1, 10). Ayrıca, fluorokinolonların konakçı hücrelerinde DNA hasarından kaynaklanan mutasyonlar ve ölümlere de yol açabilecekleri bildirilmesine (1) karşın, DNA'ya bağlandıkları halde mutajenik etki göstermedikleri de ifade edilmektedir (11). Kanatlılarda immunotoksik etkilerinin ya çok az olduğu ya da hiç olmadığı bildirilmektedir (1, 12). Danofloksasinin, tavuklarda ortalama %35 oranında metabolik değişikliğe uğrayarak N-desmetildanofloksasin metabolitine ayrıştığı (1, 3), hem danofloksasinin hem de primer metabolitinin mutajenik, teratojenik ve karsinojenik etkileri olmadığı açıklanmıştır (1). Önerilen sağaltım dozu ve süresinde kullanıldığında sağaltılan hayvan türlerinde ve bu

hayvanlardan elde edilen besinleri tüketen insanlarda akut ve kronik toksisite riski yaratmayacağı (1) ancak, N-desmetildanofloksasinin ratlarda DNA sentezinde artışa neden olduğu belirtilmiştir (13).

Son 20 yıldan beri kullanılmakta olan fluorokinolon türevlerinde görülen akut ve kronik toksik etkilerden bazılarını danofloksasinin de taşıması (1), bu antimikrobiyel ajanın metabolizma üzerine toksik etkilerinin olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Özellikle kanatlılarda yaygın olarak kullanılan danofloksasinin büyümeyi arttırıcı etkisinin olduğu görüşü henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır. Bu çalışmada, danofloksasinin canlı ağırlık kazancı ile metabolik olayların oluşum ve değişim yeri olan karaciğer üzerine etkisinin belirlenmesi amacıyla, karaciğerin histolojik incelemelerinin yanısıra serum total protein, transportta görevli olan albumin (14), antikorların da içinde yer aldığı globulin (14) gibi proteinlerin düzeyi ve karaciğer fonksiyonlarının belirlenmesinde indikatör olan glutamik okzalasetik transaminaz (GOT), glutamik piruvik transaminaz (GPT) (14) ve hepatik bozuklukların belirlenmesinin yanısıra farmakolojik ve toksikolojik çalışmalarda önem taşıyan gama glutamil transpeptidaz (γ -GT) (15,16) aktiviteleri ölçüldü. Ayrıca, fluorokinolonlar bakır, kurşun, çinko ve magnezyum gibi divalent iyonlarla geçici şelatlar oluşturduklarından (1), danofloksasinin de serum bakır, çinko ve magnezyum düzeylerinde değişiklik oluşturup oluşturmadığı araştırıldı.

Materyal ve Metot

Çalışmada, 160 adet günlük broyler civcivi kullanıldı. Civcivlerin 60 adedi kontrol, 100 adedi deneme grubunu oluşturdu. Deneme grubuna 0-7. günler 50 ppm, 8-21. günler 25 ppm, 22-35. günler 37.5 ppm ve 36-42. günler 50 ppm danofloksasin içme suyu ile uygulandı (17). 15., 21., 35. ve 42. günlerde kontrol grubundan 15'er, deneme grubundan 25'er hayvanın canlı ağırlıkları tartılıp kan ve karaciğer örnekleri alındı.

Kan örneklerinin serumları hemen ayrılıp analizleri yapılmaya kadar -20°C'de muhafaza edildi. Kan serumlarının GOT, GPT (Biocon) ve γ -GT (Chema Diagnostica) aktiviteleri kinetik kitler, total protein, albumin ve magnezyum konsantrasyonları (Chema diagnostica) kolorimetrik kitler kullanılarak spektrofotometrik yöntemle; globulin düzeyi ise total

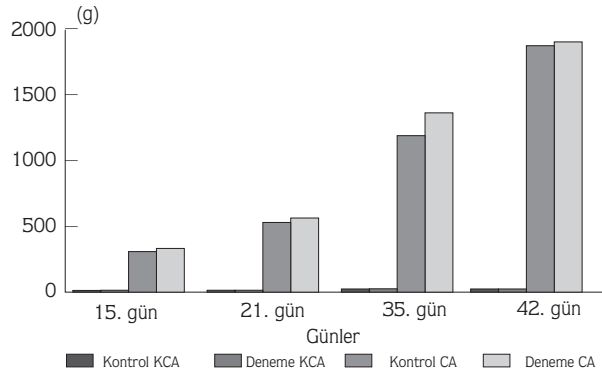
protein değerlerinden albumin değerleri çıkarılarak (18) belirlendi. Bakır ve çinko düzeyleri, Hitachi Model 2-8000 Polarize Zeeman atomik absorpsiyon spektrofotometre ile rutin analiz metotlarına göre (19) saptandı.

Histolojik çalışmalar için alınan karaciğer örnekleri formol-alkolde tespit edilip, dereceli alkoller, metil benzoat ve benzollerden geçirildikten sonra paraplastta bloklandılar. Bloklardan alınan 6 µm kalınlığındaki kesitler hemotoksilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi.

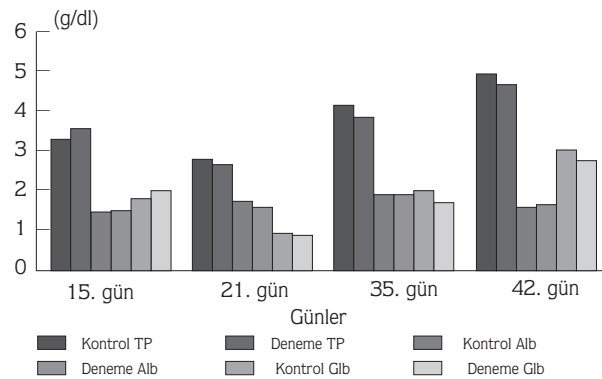
Elde edilen bulguların istatistikî analizleri Minitab paket programıyla Student's t test ile yapıldı.

Bulgular

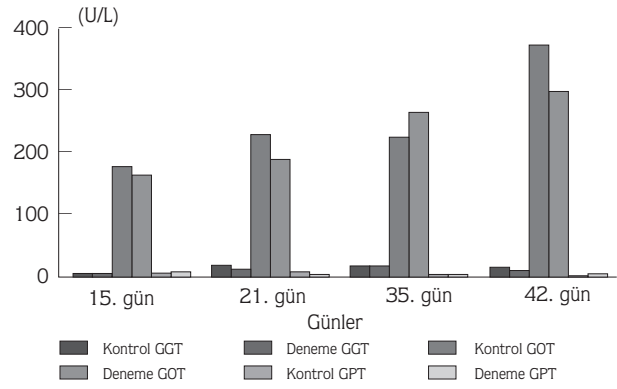
Kontrol ve deneme gruplarındaki hayvanların canlı ağırlık ve karaciğer ağırlığı değerleri ile kan serumlarında saptanan γ -GT, GOT, GPT aktiviteleri, total protein, albumin, globulin, bakır, çinko ve magnezyum düzeyleri Tablo 1'de ve Şekil 1, 2, 3 ve 4'de verilmiştir.



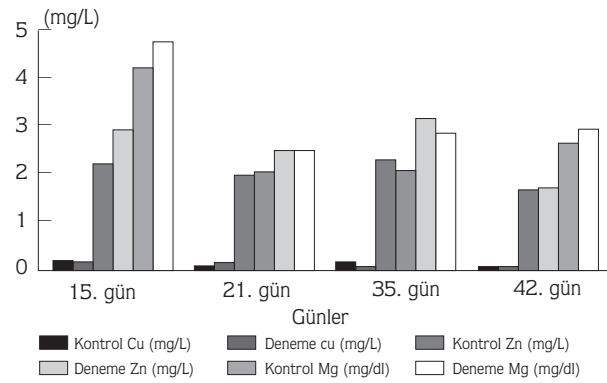
Şekil 1. Kontrol ve Deneme Gruplarındaki Broylelerin Canlı Ağırlık (CA) ve Karaciğer Ağırlıkları (KCA).



Şekil 2. Kontrol ve Deneme Gruplarındaki Broylelerin Total Protein, Albumin ve Globulin Düzeyleri



Şekil 3. Kontrol ve Deneme Gruplarındaki Broylelerin γ -GT, GOT ve GPT Aktiviteleri



Şekil 4. Kontrol ve Deneme Gruplarındaki Broylelerin Cu, Zn ve Mg Düzeyleri

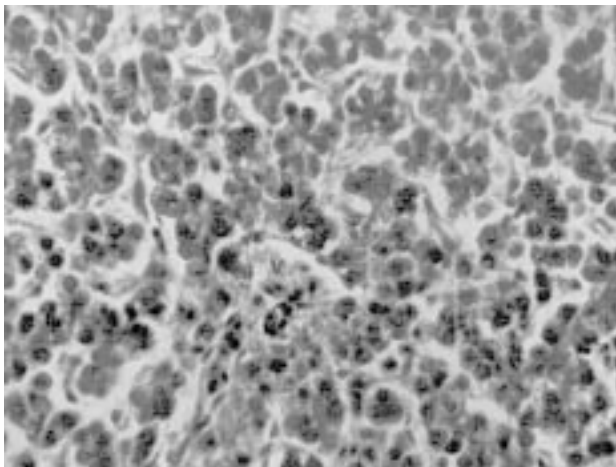
Karaciğer örneklerinin histolojik incelemelerinde; kontrol grubuna ait 15 günlük broyle civcivlerinde karaciğer parenşiminin bir iki hücre kalınlığında hücre kordonları ile bu kordonlar arasında birbirleriyle anastomozlaşan sinuzoidlerden ibaret olduğu gözlemlendi. Lopçuk yapısının belirgin olmadığı, vena sentralisler ile portal alanların değişik büyüklüklerde ve birbirlerinden farklı uzaklıklarda buldukları belirlendi. Epitel hücrelerinin ökromatik olan çekirdekleri farklı büyüklükteydi. Asidofilik sitoplazmaları değişik tonlarda boyanmıştı. Bazı hücrelerde yağ sentezine bağlı olarak sitoplazmanın köpük görünümünde (vezikülöz görünümünde) olduğu dikkati çekti (Şekil 5). Genelde portal alanı çevreleyen epitel hücrelerinin sitoplazmaları daha asidofilik boyanmıştı. Deneme grubuna ait karaciğer örnekleri de benzer özellik taşımakla birlikte, hücrelerin sitoplazmalarının daha asidofilik boyandığı ve sitoplazmadaki yağ infiltrasyonunun vakuol tarzında olduğu belirlendi. Hücrelerin hepsinde yağ vakuolu

Tablo 1. Kontrol ve Deneme Gruplarındaki Broylerin Canlı Ağırlık, Karaciğer Ağırlığı ve Biyokimyasal Parametreleri.

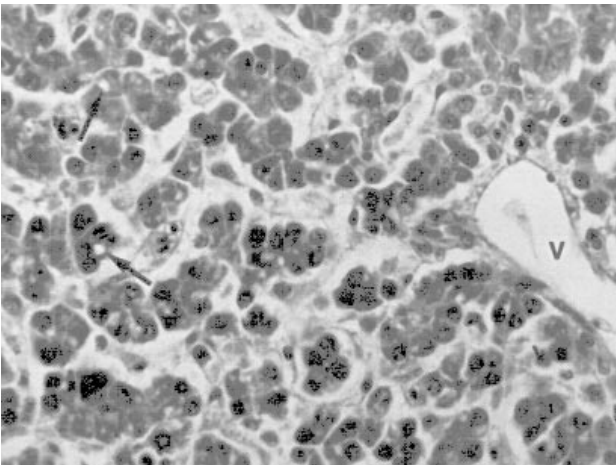
Parametreler	15. gün		21. gün		35. gün		42. gün	
	Kontrol X±Sx	Deneme X±Sx	Kontrol X±Sx	Deneme X±Sx	Kontrol X±Sx	Deneme X±Sx	Kontrol X±Sx	Deneme X±Sx
Canlı Ağırlık (g)	314±50.6	330±56.1	535±84.1	581.6±73.7	1201±160	1370±155*	1876±273	1890±147
Karaciğer Ağırlığı (g)	10.63±2.0	11.81±2.06	17.49±1.22	18.11±1.22	31.01±6.37	31.18±4.88	42.01±3.52	39.38±5.28
Total Protein (g/dl)	3.31±0.4.8	3.59±0.4	2.85±0.77	2.72±0.46	4.29±0.60	4.0±0.48	5.15±0.69	4.93±0.88
Albumin (g/dl)	1.47±0.21	1.50±0.23	1.81±0.28	1.71±0.27	2.07±0.31	2.08±0.35	1.85±0.13	1.88±0.27
Globulin (g/dl)	1.84±0.41	2.05±0.49	1.04±0.71	1.01±0.37	2.21±0.37	1.92±0.47*	3.31±0.64	3.05±0.73
GGT (IU/L)	2.79±1.92	3.44±2.97	18.53±4.64	13.18±2.64**	18.15±6.18	18.24±4.29	15.37±4.88	11.10±2.99**
GOT (IU/L)	178.8±35.5	166.2±39.6	231±145	193.3±52.1	228±81.2	269±117	377.4±68.4	301.7±85.1*
GPT (IU/L)	5.29±3.26	7.63±6.14	6.73±5.50	3.63±3.91	3.69±2.77	3.45±3.45	2.50±2.07	6.79±2.8**
Cu (mg/L)	0.19±0.08	0.16±0.13	0.06±0.03	0.13±0.07**	0.18±0.07	0.054±0.04**	0.08±0.04	0.08±0.05
Zn (mg/L)	2.19±0.60	2.91±0.69**	2.0±0.38	2.06±0.98	2.32±0.46	2.10±0.26	1.75±0.18	1.73±0.24
Mg (mg/dl)	4.21±1.24	4.86±1.16	2.54±0.29	2.55±0.34	3.26±0.39	2.96±0.6	2.7±0.55	3.09±0.73

* : P<0.01

** : P<0.001



Şekil 5. Kontrol Grubuna Ait 15 Günlük Broylerde Karaciğer Parenşiminin Görünümü. v: vena sentralis

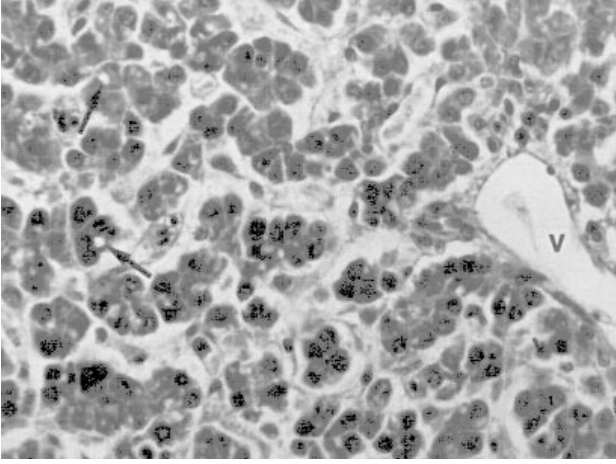


Şekil 6. Deneme Grubuna Ait 15 Günlük Broylerde Karaciğer Epitel Hücrelerinde Yağ İnfiltrasyonu. oklar: tek yağ vakuolü içeren epitel hücreleri, v: vena sentralis X160

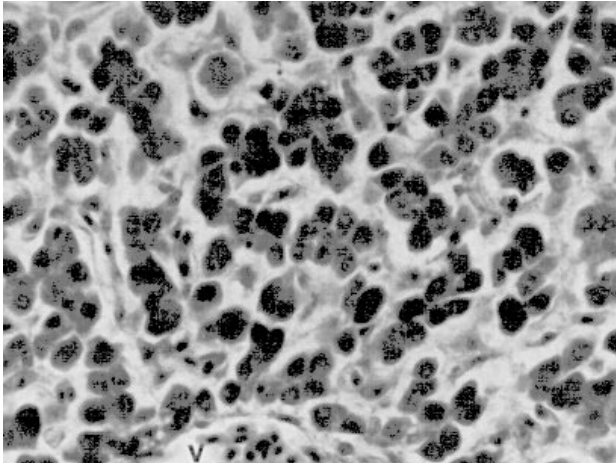
şekillenmemekle birlikte, nadir hücrelerde tek bir yağ vakuolünün sitoplazmayı tamamen doldurduğu ve hücrenin tek taşlı bir yüzüğü andırdığı dikkati çekti (Şekil 6). Hücrelerde yağ infiltrasyonu bireyden bireye farklı olarak izlendi. Bazı bireylerde yağ infiltrasyonu kontrol grubu ile hemen hemen benzerdi.

Kontrol grubundan 21. günde alınan karaciğer örnekleri incelendiğinde, 15 günlük karaciğer örneklerindeki benzer bulgular elde edildi. Bu gruptaki hayvanların karaciğerinde de yağ infiltrasyonu bireyden bireye farklılık göstermekteydi. Bazı bireylerde yağın sitoplazmadaki depolanışından ötürü hücrelerin sitoplazması köpüklü görünümde iken, bazılarında ise hücrelerde yağın bulunmadığı belirlendi. Bu döneme ait kontrol ve deneme gruplarının her ikisinde mononükleer lökosit infiltrasyonu, ayrıca bu hücreler arasında ve sinuzoidlerde psödoeozinofil granülositlerle karşılaşıldı. Deneme grubunda bireylere göre yoğunluğu değişmekle birlikte epitel hücrelerinde depolanan yağın miktarca arttığı belirlendi. Kontrol grubunda tek ve büyük yağ vakuolü içeren hücre görülmezken, deneme grubunda bu tip epitel hücrelerine rastlandı. Bu grupta da yağın infiltrasyonundan ötürü hücreler vezikülöz bir görünüm almıştı (Şekil 7).

Kontrol grubundan 35. günde alınan karaciğer örnekleri incelendiğinde, 21 günlük kontrollere kıyasla epitel hücrelerinde biriken yağın miktarca azaldığı ve hücrelerin genelde asidofilik sitoplazmalı olduğu görüldü. Yağ infiltrasyonunun azalmasına bağlı olarak hücre hacmi de azalmıştı. Hücrelerin sitoplazmaları daha homojen bir görünüme sahipti (Şekil 8). Deneme grubunda ise epitel hücrelerinde yağ infiltrasyonu ve sitoplazmanın vezikülöz görünümü hakimdi.



Şekil 7. Deneme Grubuna Ait 21 Günlük Broyerlerde Karaciğer Epitel Hücrelerinde Yağ İnfiltrasyonu. X160

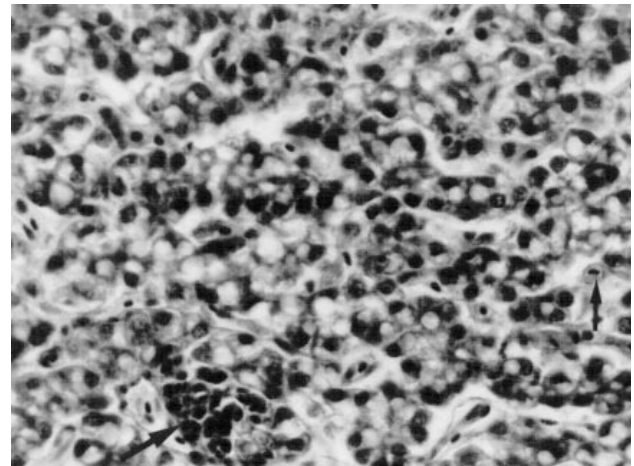


Şekil 8. Kontrol Grubuna Ait 35 günlük Broyerlerde Epitel Hücrelerinin Görünümü. v: vena sentralis, s: sinuzoid. X160

Kontrol grubuna ait 42 günlük broyerlerin karaciğerleri 35 günlüğe benzer bulundu. Deneme grubunda ise yağ birikiminin bireyden bireye farklılık gösterdiği belirlendi. Bazı bireylerin bazı hücrelerinde yağ infiltrasyonu çok az iken bazılarında ise oldukça fazlaydı. Diğerlerinde ise hücrelerin büyük çoğunluğunda tek ve büyük bir yağ vakuolünün hücreyi tamamen doldurduğu ve çekirdeğin kenara itildiği gözlemlendi. Ancak, çekirdekte herhangi bir dejeneratif bozukluğun oluşmadığı ve çekirdek şeklinin değişmediği belirlendi (Şekil 9). Yer yer mononükleer lökosit infiltrasyonları ve bunların yanısıra nadir olarak psödoeozinofil granülositler görüldü (Şekil 10).

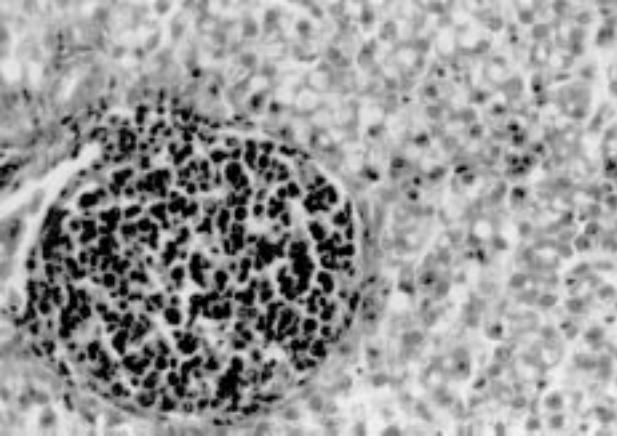
Tartışma

Danofloksasinin kanatlılarda ölüm olaylarının en aza indirilmesinde, yemden yararlanma ve ağırlık kazancı artışında önem taşıyabileceği bildirilmiştir (1). Bu çalışmada da kontrol grubunda çok düşük düzeyde ölüm görülürken danofloksasin uygulanan grupta, deneme boyunca hiç ölüm görülmedi. Denemenin 15., 21., 35. ve 42. günlerinde yapılan canlı ağırlık tartımlarında, deneme grubundaki hayvanların tüm deneme boyunca kontrol grubundaki hayvanlardan biraz daha fazla canlı ağırlık kazandıkları belirlenmiş olmakla birlikte, sadece 35. gündeki canlı ağırlık değerleri arasındaki farklılık istatistiki olarak önemli bulundu. Hayvanların canlı ağırlık kazancındaki artışa paralel olarak karaciğer ağırlığında da artış saptandı. Karaciğer örneklerinin histolojik incelemelerinde, gerek kontrol ve gerekse deneme gruplarında 21. gün de dahil olmak üzere yağlanma saptanırken, kontrol grubunda 35. ve 42. günlerde yapılan incelemelerde yağlanma oranının azaldığı, danofloksasin uygulanan grupta ise kontrol grubuna göre daha fazla yağlanma olduğu belirlendi. Bu bulguların, civcivlerde lipogenezisin yumurtadan çıkıştan sonraki birinci günde başladığını, ilk hafta boyunca en yüksek düzeye ulaştığını ve üçüncü haftadan sonra olgunluk dönemine kadar dereceli olarak azaldığını bildiren literatüre (20) uygun olduğu görüldü. Ayrıca, danofloksasin uygulanan grupta yağlanmanın kontrollere göre daha fazla olmasının nedeninin, danofloksasin uygulamalarının, kanatlı karaciğerlerinin ilaçlara en duyarlı dönem olduğu bildirilen ilk haftadan (20) itibaren



Şekil 9. Danofloksasin Verilen 42 Günlük Broyerlerde Yağ İnfiltrasyonu. ince ok: psödoeozinofil granülosit, kalın ok: lökosit infiltrasyonu. X160

başlaması olabileceği düşünüldü. Karaciğer yağlanmasına bağlı olarak karaciğer ağırlığının arttığı (21, 22, 23) ve karaciğer ağırlığının karaciğer lipid konsantrasyonunun indikatörü olarak kullanılabileceği (22) ifade edilmektedir. Bu çalışmada, kontrol grubuna göre deneme grubundaki hayvanların karaciğer ağırlığında 42. güne kadar hafif bir artış saptanmakla birlikte, gruplar arasındaki farklılıklar istatistiki olarak önemli bulunmadı. Bu da deneme grubundaki hayvanların karaciğerlerinde şiddetli bir yağlanma olmadığını gösterebilir ve bu durum histolojik bulgularla da desteklenmektedir.



Şekil 10. Danofloksasin Verilen 42 Günlük Broylerde Lökosit İnfiltrasyonu ve Parenşim Hücrelerinde Yağ İnfiltrasyonu. X 160

Özellikle nutrisyonel faktörler olmak üzere pek çok faktörün yağlı karaciğer sendromunun oluşmasında rol oynadığı (21, 22, 24, 25) ve karaciğer yağlanmasının kimyasal hepatotoksitenin indikatörü olarak kabul edildiği bildirilmektedir (26). Hafif hepatik anormalliklerin, başta karaciğer yağlanmasının, hepatik enzimler de dahil olmak üzere çeşitli proteinlerin sentezini arttırdığı bildirilmesine (27) karşın, karaciğer bütünlüğünün bozulduğu durumlarda karaciğerde protein sentezinin aksadığı ifade edilmektedir (28). Duke ve ark. (29) ise plazma protein düzeyinin karaciğer yağlanmasının göstergesi olamayacağını rapor etmişlerdir. Sunulan çalışmada, kontrol grubuyla kıyaslandığında, deneme grubundaki hayvanların serum total protein düzeylerinde hafif bir düşüş olmakla birlikte farklılığın istatistiksel önem taşımadığı belirlenmiş olup bu bulgular literatürlerle (26, 29) uyum içerisindedir. Bu çalışmada, globulin düzeyinde ise 35. ve 42. günlerde deneme grubundaki hayvanlarda düşüş olmasına karşın

sadece 35. günde ölçülen değerler arasındaki fark istatistiki olarak önemli bulundu. Danofloksasinin immuntoksik etkisinin ya çok az olduğu ya da hiç olmadığı bildirilmekle (1, 12) birlikte, bu çalışmada globulin düzeyinde düşüş saptanması, danofloksasinin, globulinlerin alt fraksiyonu olan γ -globulin (14, 30) düzeyini de etkileyebileceğini düşündürmektedir. Trasportta görevli olan albuminin de sentez yeri karaciğer olduğundan (14, 30, 31) karaciğer bozukluklarında yeterince albumin sentezlenememesi sonucu serum albumin konsantrasyonunun azaldığı bildirilmesine (31) karşın bu çalışmada, kontrol grubuna göre deneme grubundaki hayvanların serum albumin düzeylerinde istatistiksel açıdan önemli bir farklılık olmadığı belirlendi.

Çeşitli hayvan türlerinde karaciğer yağlanmasına bağlı olarak serum GOT (24, 25, 28, 32) ve GPT (32) aktivitelerinin yükseldiği bildirilmesine karşın, insanlarda GOT ve GPT (27), kır sansarlarında GOT (26) aktivitelerinde farklılık olmadığını bildiren araştırmacılar da bulunmaktadır. Bu çalışmada, 42. günde deneme grubundaki hayvanların serumlarında GOT enzim aktivitesinde düşme saptanırken, GPT aktivitesinde artış olduğu belirlendi. Karaciğer hücrelerinde GOT enziminin %40-60'ı mitokondria'da bulunduğu için hafif karaciğer harabiyetinde sadece sitoplazmik enzimlerin seruma geçmesine bağlı olarak serum GPT aktivitesinin GOT aktivitesinden daha yüksek olduğu (14) dikkate alındığında, bu çalışmada, 42. günde deneme grubundaki hayvanların serum GPT aktivitesinde yükselme saptanması, kontrol grubuna kıyasla daha şiddetli yağlanma olmakla birlikte, histolojik bulgularda da belirtildiği gibi, bu hayvanların karaciğer hücrelerinin ağır derecede harabiyete uğramadığının göstergesi olabilir. Karaciğer yağlanmasında serum γ -GT aktivitelerinin yükseldiği (15, 16, 27) bildirilirken, bazı araştırmacılar tarafından da (25,26) serum γ -GT aktivitesinin değişmediği ifade edilmektedir. Melherbe ve ark. (28) ise karaciğerdeki yağ dejenerasyonu ve şiddetli nekrozun, intraselüler yapıyı bozarak protein sentezini azalttığını, dolayısıyla γ -GT enziminin hepatik sentezinin aksamasına bağlı olarak enzimin serum aktivitesinin düştüğünü bildirmektedirler. Bu çalışmada da 21. ve 42. günlerde deneme grubundaki hayvanların serum γ -GT enzim aktivitelerinde istatistiki olarak önemli düşüşler saptanması, yine bu hayvanların serum total protein düzeylerinde, istatistiksel olarak önemsiz olmakla birlikte, hafif bir düşüşün olması Melherbe ve ark. (28)'nin

bulgularını destekler niteliktedir.

Absorbsiyonları yönünden birbirlerini olumsuz yönde etkileyen çinko ve bakırın küçük moleküllü ligantlarla geçici şelatlar oluşturması bu elementlerin absorbsiyonunu arttırmaktadır (33, 34, 35). Molekül ağırlıkları düşük olan fluorokinolon türevleri (6, 9) de bakır, çinko ve magnezyum gibi divalent iyonlarla geçici şelatlar oluşturabildiğinden (1) bu çalışmada, deneme grubundaki hayvanların serum çinko düzeyinde 15. günde istatistiki olarak önemli yükselmeler saptanması danofloksasinin hızla ve tamamen emilmesine (1) bağlı olabilir. Bakır düzeyinde ise 21. günde yükselme olmakla birlikte 35. günde büyük bir düşüş saptandı ve denemenin başından itibaren bakır düzeyi yönünden her iki grupta da dalgalı bir seyir izlenmesi, bakır düzeyinin danofloksasin uygulaması dışında bazı faktörlerden etkilendiğini düşündürmektedir. Sitotoksik bileşiklerin yumuşak dokuların hücrelerinde ve mitokondrial membran

permeabilitesinde değişiklik oluşturduğu ve bu değişiklik nedeniyle kalsiyum ve sodyumun hücreye girmesine bağlı olarak potasyum ve magnezyum kaybı şekillendiği, oluşan magnezyum yetersizliğinin hepatik lipogenezisi arttırdığı (36) ve protein sentezinde meydana gelen azalmanın da lipogenezis artışından ileri geldiği (37) bildirilmiştir. Bu çalışmada ise kontrol ve deneme grupları arasında magnezyum düzeyleri yönünden istatistiki olarak önemli bir farklılık saptanmamış olması, oluşan hafif düzeydeki karaciğer yağlanması magnezyumun rol oynamadığını gösterebilir.

Sonuç olarak, broylerlere koruyucu ve büyümeyi arttırıcı amaçla, uzun süreli, danofloksasin uygulamalarının, kimyasal hepatotoksitenin göstergesi olarak kabul edilen karaciğer yağlanmasına ve indikatör olan bazı biyokimyasal parametrelerde değişikliklere neden olabileceği kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Şanlı, Y.: Fluorokinolon türevi antibakteriyel ajanlar. Ankara Üniv. Vet. Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı. Ders notu. Ankara.
2. Endtz, H. P., Ruijs, G. J., Klinger, B. V., Jansen, W. H., Reyden, T. and Mouton, R. P.: Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 27: 199-208.
3. Strelevitz, T. J. and Linhares, M. C.: Simultaneous determination of danofloxacin and N-desmethyldanofloxacin in cattle and chicken edible tissues by liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Chromatography B.* 1996; 243-250.
4. Horie, M., Saito, K., Nose, N., Nakazawa, H.: Simultaneous determination of benfloxacin, danofloxacin, enrofloxacin, and ofloxacin in chicken tissues by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B.* 1994; 653: 69-76.
5. Scheer, M.: Concentration of active ingredient in the serum and tissues after oral and parenteral administration of baytril. *Vet. Med. Rev.* 1987; 59: 104-118.
6. Neuman, M.: Clinical pharmacokinetics of the newer antibacterial 4-quinolones. *Clin. Pharmacokin.* 1988; 14: 96-121.
7. Piddock, L. J. V.: Resistance to quinolones and fluoroquinolones. In: Bryan, L. E.: *Microbial Resistance to Drugs*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo. 1989; pp. 169-192.
8. Siporin, C.: The evolution of fluorinated quinolones: Pharmacology, microbiological activity, clinical uses, and toxicities. *Annu. Rev. Microbiol.* 1989; 43: 601-627.
9. Apley, M. D. and Upson, D. W.: Lung tissue concentrations and plasma pharmacokinetics of danofloxacin in calves with acute pneumonia. *Am. J. Vet. Res.* 1993; 54 (6): 937-943.
10. Wolfson, J. S. and Hooper, D. C.: Overview of fluoroquinolone safety. *Am. J. Med.* 1991; 91: 1535-1615.
11. Fernandes, P. B.: Mode of action and in vitro and in vivo activities of the fluoroquinolones. *J. Clin. Pharmacol.* 1988; 28: 156-168.
12. Descotes, J.: *Immunotoxicology of Drugs and Chemicals*. 2. Ed., Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford, 1988; pp. 90-94.
13. Booth, N. H. and McDonald, E. L.: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Iowa State Üniv. Press. Ames, Iowa. 1988.
14. Mengi, A.: *Biyokimya*. İstanbul, 1997.
15. Mengi A.: Gama-glutamil transpeptidaz (γ -GT). *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 1980; 6:95-102.
16. Şener, S.: Etanolün kobyda karaciğer ve serum gama-gutamil-transpeptidase (GGT) aktivitesi üzerine etkisi. *İstanbul Üniv. Vet. Fak., Derg.* 1988; 14: 1-10.
17. Şanlı, Y. ve Kaya, S.: *Veteriner İlaç Rehberi ve Uygulamalı Bilgiler El Kitabı*. Medisan Yay. No. 6., Ankara 1983.
18. Gildersleeve, R. P., Satterlee, D. G., Jonson, W. A. and Scott, T. R.: The effects of forced molt treatment on blood biochemicals in hens. *Poult. Sci.* 1983; 62: 755-762.
19. Anonim.: *Analytical Methods For Atomic Absorbtion Spectrophotometry*, Perkin-Elmer, Norwalk, Connecticut, USA. 1982.

20. Merkley, J. W., Maxwell, R. J., Phillips, J. G. and Huff, W. E.: Hepatic fatty acid profiles in Aflatoxin-exposed broiler chicken. *Poult. Sci.* 1987; 6: 59-67.
21. Tuncer, Ş. D., Aşti, R., Coşkun, B., Erer, H. ve Tekeş, M. A.: Farklı enerji kaynaklarının broylerde besi performansı, abdominal yağ birimi ve karaciğer yağlanması üzerine etkisi. II. Karaciğer yağlanmasına etkisi. *Selçuk Üniv. Vet. Fak. Derg.* 1987; 3, (1): 41-61.
22. Spurlock, M. E. and Savage, J. E.: Effect of dietary protein and selected antioxidants on fatty liver hemorrhagic syndrome in Japanese quail. *Poult. Sci.* 1993; 72: 2005-2015.
23. Hermier, D., Pailey, D. R., Peresson, R. and Sellier, N.: Influence of orotic acid and estrogen on hepatic lipid storage and secretion in the goose susceptible to liver steatosis. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1994; 1211: 97-106.
24. Aşti, R., Tuncer, Ş. D., Kalaycıoğlu, L., Coşkun, B., Başpınar, N. ve Çelik, İ.: Broylerde yağlı karaciğer sendromu üzerinde histolojik ve biyokimyasal çalışmalar. *Selçuk Üniv. Vet. Fak. Derg.* 1987; 3, (1): 233-245.
25. Yoshino, K., Katoh, N., Takahashi, K. and Yuasa, A. Purification of a protein from serum of cattle with hepatic lipidosis, and identification of the protein as haptoglobin. *Am. J. Vet. Res.* 1992; 53: 951-956.
26. Shavila, J., King, L. J. and Parke, D. V.: Spontaneous development of fatty liver in ferrets in a toxicology study. *Toxicology.* 1996; 112: 105-116.
27. Bruckert, E., Ankri, A., Giral P. and Turpin, G.: Relation between plasminogen activator inhibitor-I and hepatic enzyme concentrations in hyperlipidemic patients. *Thrombosis and Haemostasis.* 1994; 72, (3): 434-437.
28. Melherbe, W. O., Kellerman, t. S., Kriek, N. P. J. and Haupt, W. H.: Gamma-glutamyl transpeptidase activity in sheep serum: Normal values and a evaluation of its involment in experimental lupinosis. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 1977; 44: 29-38.
29. Duke, M. J., Ringer, R. K. and Wolford, J. H.: Failure of plasma protein level indicate developing fatty liver in chicken. *Poult. Sci.* 1968; 47: 1098-1100.
30. Butler, E. J.: Plasma proteins. In: Bell, D. J., Freeman, B. M.: *Physiology and Biochemistry of the Domestic Fowl.* Academic Press Inc. 1971; pp. 933-961.
31. Petermann, M. L.: Alterations in plasma protein patterns in diseases. In: Putnam F. W.: *The Plasma Proteins.* Academic Press. 1960; (Vol. II), pp. 310-337.
32. Singh, K. P., Parihar, N. S. and Palival, O. P.: Liver pathology in sheep fed water hyacinth. *Ind. J. Anim. Sci.* 1988; 56: 666-677.
33. Keen, C. L. and Graham, T. W.: Zinc. In: Kaneko, J. J.: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals.* 4th. Ed. 1989; pp. 776-784.
34. McDowell, I. R.: *Minerals in Animal and Human Nutrition.* Academic Press Inc. California, 1992; pp. 176-332.
35. Evans, G. W.: Copper homeostasis in the mammalian system. *Physiol. Rev.* 1973; 53, (3): 535-567.
36. Rayssiguier, Y.: Role of magnesium and potassium in the pathogenesis of arteriosclerosis. *Magnesium.* 1984; 3: 226-238.
37. Heaton, F. W. and Elie, J. P.: Metabolic activity of liver mitochondria from magnesium-deficient rats. *Magnesium.* 1984; 3: 21-28.