

Besi Kuzularında Deneysel Salinomisin Toksikasyonu ve Sağaltımı Üzerine Araştırmalar

Hasan İÇEN Yakup AKGÜL

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı VAN

(Ayrı isimli doktora tezinden özetlenmiştir)

Özet: Yapılan bu çalışmada, kuzularda oluşturulan deneysel akut salinomisin toksikasyonunda klinik, hematolojik, biyokimyasal ve elektrokardiyografik değişimler incelendi ve sağaltım olanakları araştırıldı. Çalışmanın materyalini 20 adet akkaraman kuzu oluşturdu. Kuzularda akut toksikasyon oluşturmak için her hayvana kg canlı ağırlığa 12 mg salinomisin mide sondası ile 3 gün süre ile iştirildi. Denemeye alınan kuzulardan 16 tanesine toksikasyona ait klinik belirtilerin ortaya çıkması ile birlikte sağaltım uygulandı. Denemeye alınan diğer dört kuzu ise herhangi bir sağaltım uygulanmayarak kontrol olarak bırakıldı. Klinik olarak toksikasyona giren kuzularda iştahsızlık, ağızda köpüklenme, dış gıcırdatması, kaslarda titreme, kalp yetmezliği, solunum sayılarında artış, kılların karışık ve mat, deri elastikiyetinin kaybolduğu görüldü. Toksikasyonun ilerleyen saatlerinde hayvanlarda ayakta durmakta güçlük, ön ve arka ayaklarda parezis ve paralizis tablosu tespit edildi. Yapılan hematolojik muayenelerde toksikasyonun klinik belirtilerinin ortaya çıkışından sonraki saptanan kan eritrosit, total lökosit sayıları ile hematokrit ve hemoglobinin değerlerindeki değişikliklerde istatistiki bakımdan önemli bir artışın meydana gelmediği belirlendi. Buna karşın toksikasyon belirtilerinin ortaya çıktığı günlerde belirlenen kan serumu ALT, AST, LDH, CPK, amilaz, glikoz ve üre değerlerinde istatistiki açıdan önemli bir artış kaydedilirken, serum kalsiyum ve fosfor değerlerinde saptanan düşüşünde istatistiki yönden önemli olduğu gözlemlendi. Bu arada ölçülen kan serumu Na, K, Cl, Mg değerleri ile ALP ve GGT enzim aktivitelerinde herhangi bir değişikliğin meydana gelmediği görüldü. Elektrokardiogramda ise toksikasyon belirtilerinin ortaya çıkışı ile birlikte elde edilen bulgularda QRS aralığının uzadığı ve/veya deformasyona uğradığı görüldü. P dalgasının grafikte kaybolduğu, T dalgalarının negatif ve bifazik T dalgalarına dönüştüğü belirlendi. Sağaltım amacıyla kalsiyum kanal blokörü, kalsiyum, Atropin sülfat, Vitamin E, Vitamin C ve kortikosteroid gibi ilaçlar verildi. İlaç uygulamasını takiben kan serumu glikoz ve Ca düzeylerinde belirgin bir düzelme sağlanırken, saptanan diğer laboratuvar parametreleri yönünden anlamlı bir değişikliğin ortaya çıkmadığı gözlemlendi.

Sonuç olarak; besi kuzularında gelişmeyi hızlandırmak için yeşillere katılan salinomisinin dozunun iyi ayarlanması gerektiği, doz aşımı halinde kuzularda geri dönüşümü olmayan dejenerasyonlara yol açabileceği, zehirlenen kuzularda sağaltım için uygulanan semptomatik ve destekleyici sıvı sağaltımına cevap vermediği saptandı.

Anahtar Kelimeler: Koyun, salinomisin, toksikasyon, klinik, hematoloji, biyokimya, EKG, sağaltım

Studies on the Experimental Salinomycin Toxication in Feedlot Lambs and Its Treatment

Abstract: In this study, experimental salinomycin toxicosis were performed in feedlot lambs. Clinical, haematological, biochemical, electrocardiographic, pathological changes and possibility of therapy were investigated. Twenty akkaraman lambs were used as material. Salinomycin were administered to the lambs in 12 mg/kg body weight by stomach tube for 3 days to make acute toxication. Treatment was applied to 16 lambs after clinical signs of the toxication appeared and four lambs left untreated as control. Clinical signs seen after toxication were anorexia, frothing in the mouth, gnashing the teeth, trembling of the muscles, insufficientia cordis, hyperpnea, dullness in the hair and disappearance of the elasticity of the skin. In the later stages of the toxication, the animals had difficulty in standing up, paresis and paralysis in the fore- and back- limbs were seen. Haematological examination showed no significant changes in the RBC, WBC, PCV and haemoglobin values after the development of clinical signs of the toxication. On the other hand; ALT, AST, LDH, CPK, Amilaz, Glucose and Urea values increased significantly after the development of the clinical signs of the toxication. Significantly important decrease in the serum Ca and P were also observed after the development of clinical signs of the toxication. Na, K, d, Mg values and ALP and GGT enzyme activities were not changed significantly after toxication. In the electrocardiograph; QRS intervals extended and/or deformed, P wave disappeared, T waves were negative and biphasic after the development of the clinical signs of the toxication. For treatment; Ca-canal blockers, Ca, Atropin sulphate, Vit E, Vit C and Corticosteroids were given. After treatment serum glucose and Ca values improved, but the other parameters did not change significantly. As a result; the doses of salinomycin, which used to stimulate growth in feedlot lambs, need to be adjusted carefully. Because, overdoses may cause irreversible degenerations. In this study symptomatic and supportive fluid therapy had no effect on the salinomycin intoxicated lambs.

Key Words: Salinomycin, toxicosis, clinic, hematology, biochemistry, electrocardiography, therapy

GİRİŞ

Salinomisin (coxistac), Streptomyces albustan fermantasyon yoluyla elde edilmiş, monokarboksilik asid yapısında bir poli eter iyonofordur. Salinomisin, monensin, lasalosid, narasin, maduramisin, semduramisin, lycosellin ve kijimisin gibi ionoforlar; hayvansal performansı artırmak amacıyla başta genç ruminantlar olmak üzere çeşitli hayvan türlerinde kullanılmış ve bazı olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir (1-3). Bugüne kadar evcil hayvanlarda görülen ionofor toksikasyonlarının ortaya çıkmasında çeşitli faktörlerin etkili olduğu anlaşılmıştır. Hayvanlarda ionofor toksikasyonun hayvanın yaşına, cinsine, yemin yapısına, başka bir ilaç ile beraber verilip verilmediğine ve yeme katılan ionoforun dozuna göre değiştiği belirlenmiştir. Yapılan literatür taramalarında bugüne kadar ionoforlara bağlı toksikasyon olaylarına koyun, keçi, sığır domuz, at, köpek, kedi, tavuk, hindi ve deve kuşlarında rastlandığı bildirilmiştir. Bu hayvanlar içerisinde ionoforlara en duyarlı hayvanların at, koyun ve hindi olduğu anlaşılmıştır (4-9). İonoforlar hücre içi ve hücre dışında elektrolit dengeyi değiştirerek hücre içi PH'yı artırırlar. Diğer taraftan hücre içerisindeki mitokondrilerde kalsiyum iyonlarının yoğun birikimine bağlı olarak bu organel şişmeye başlar ve neticede mitokondrilerde de fosforilizasyon işlemi durur ve mitokondria parçalanır. Kalsiyum iyonlarındaki artışa paralel olarak bir taraftan kas hücrelerindeki litik enzimlerin salınımı artarken buna bağlı olarakta kasların kasılma sürelerinde kısalmalar meydana gelir. Daha sonra hücrede meydana gelen enerji yetersizliği ve litik faaliyetlerin giderek hız kazanması sonucunda iskelet kaslarında parezis ve paralizis tablosu şekillenir. Bu arada kalpte koroner damarlarda dilatasyon, pozitif kardiyak inotropik etki ve kronotropik etki, hipertansiyon ile olası kadriyak aritmiler ve fibrilasyonlar meydana gelir (3, 10-16).

İonofor zehirlenmesi koyunlarda; iştahsızlık ve felçlerle karakterize olup perakut, akut, subakut ve kronik seyirlidir (3, 12-14).

Nell ve arkadaşları da (17); denemeye alınan atlara 5.1 mg/kg dozda Salinomisin verdiklerini ve uygulamadan yaklaşık 1.5 saat sonra hayvanlarda şiddetli kalp ve solunum

yetmezliğinin ortaya çıktığını ve bu atların bütün sağaltım denemelerine rağmen öldüklerini belirtmişlerdir. Diğer bir çalışmada da (18); ani kalp yetmezliği ve hızlı ölümlerle karakterize bir hastalığın tespit edildiğini, alınan anamnez bilgilerinde besideki bu hayvanlarda hızlı gelişmeyi sağlamak için yemlere salinomisin katıldığını tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Gerek ölen hayvanlardan ve gerekse yemlerden alınan örneklerden yaptıkları laboratuvar tetkiklerinde de salinomisin saptadıklarını bildirmişlerdir.

Ganter (19) de yaptığı bir araştırmada; bir domuz çiftliğinde yemlere yanlışlıkla 506 mg/kg dozda salinomisin katıldığı ve yemlemeyi takiben çiftlikte bulunan bütün hayvanların zehirlendiği ve bunlardan 30 tanesinin öldüğünü belirtmişlerdir. Denemeye alınan 14 domuz üzerinde yapılan çalışmada; monensinin 40mg/kg dozda hayvanlara oral yolla içerildiğini ve uygulamadan yaklaşık 16-24 saat sonra hayvanların tamamında toksikasyon belirtilerinin ortaya çıktığını belirtmişlerdir(20).

Wheller (21)'de kedi mamalarına yanlışlıkla salinomisin karıştığı ve bu mamaların daha sonra kedilere verilmesi sonucunda periferik nöropatilerin şekillendiğini bildirilmiştir.

İyonofor toksikasyonunda klinik ve otopsi bulguları tanı için yeterli değildir. Fakat klinik olarak iştahsızlık, ishal, inkordinasyon, ataksi, konjestif kalp yetmezliği gibi belirtilerle seyreden hastalıklarda iyonofor zehirlenmelerinden şüphe edilebilir. Tanıda klinik bulguların yanı sıra laboratuvar muayenelerinden de yararlanılır. Bunun için yemde, hedef dokulardan ve mide içeriğinden alınan örneklerden yan kantitatif ince tabaka kromatografi ve HPLC yöntemi ile tespiti yapılabilir(22).

Yapılan literatür taramalarında salinomisin koyunlarda hangi oranlarda toksikasyona neden olduğu konusunda yeterli ve kesin bir bilgiye ulaşılamamıştır. Ancak çeşitli araştırmacılar tarafından (1, 12) yapılan çalışmalarda koyunlardaki ionoforların letal dozunun 12 ile 24.1 mg/kg arasında değiştiği ileri sürülmüştür.

Dünyanın bir çok ülkesinde salinomisin yem fabrikalarında besi yemlerine yemden yararlanma yeteneklerini artırmak amacıyla geniş bir şekilde kullanılmaktadır. Bu uygulamalara

bağlı olarak hayvanlarda zaman zaman doz aşım hataları yapılmakta ve buna bağlı toksikasyon olayları ile karşılaşmaktadır. Bu çalışma ile salinomisin verilerek oluşturulan deneysel toksikasyonda ortaya çıkan klinik, hematolojik, biyokimyasal, patolojik ve elektrokardiogramdaki değişiklikleri incelemek ve spesifik bir sağıltım yöntemi geliştirmek amaçlandı.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma hayvan pazarından satın alınan altı aylık 20 adet Akkaraman kuzu üzerinde yürütüldü. Kuzuların ortalama canlı ağırlıkları 26.4 ± 4.2 olarak saptandı.

Bu kuzulardan gerek sağıltım grubunda yer alan onaltı tanesine ve gerekse kontrol grubundaki dört kuzuya kilogram canlı ağırlığa (12 mg/kg) salinomisin hesap edilerek ağız yoluyla 3 gün süre ile verildi. Salinomisin- Na (Koksistak) Pfizer İlaçları A.Ş.'den temin edildi.

Denemeye başlamadan önce bütün hayvanlardan hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin incelenmesi için kan ve serum örnekleri alındı. Bu kontrol değerlerinin tespitinden sonra toksikasyonu oluşturma dönemi içerisinde 24 saat aralıklarla tüm hayvanlardan iki kan ve serum örneği daha alındı. Hayvanlarda toksikasyon belirtilerinin ortaya çıkışı ile birlikte 24 saat aralıklarla (iki kez) kan örnekleri alınmaya devam edildi.

Alınan kan örneklerinde eritrosit, total lökosit, hematokrit ve hemoglobin değerleri Contraves digicell 800 cell counter kan sayım cihazı ile belirlendi. Aynı şekilde biyokimyasal verilen tespit etmek için alınan serum örneklerinde ALP, ALT, AST, LDH, CPK, GGT ve amilaz enzimleri ile üre-N, glikoz, sodyum, potasyum, klor kalsiyum, fosfor, ve magnezyum değerleri otoanalizör (Technicon RA-XT100) cihazı ile saptandı. Ayrıca denemeye alınan hayvanlardan deneme öncesi bir kez, toksikasyon belirtilerinin ortaya çıkışından sonra iki kez kalp grafiği (Nihon Kohden EKG cihazı) alındı.

Denemeye alınan kuzulardan sağıltım grubundakilere toksikasyon belirtilerinin ortaya çıkışından itibaren sağıltım uygulandı. Sağıltım grubundaki hayvanlara kalsiyum kanal blokörü (verpamil HC1/ knoll), Kalsiyum sandoz, Atropin

sülfat (%0.1 Vetaş), Vitamin E (Ephynal amp/Roche), Vitamin C (Redoksan amp/Roche) ve kortikosteroid verilmek suretiyle sağıltımlar yapıldı. Aynı zamanda toksikasyon esnasında dehidrasyona giren kuzulara sıvı elektrolit dengeyi sağlamak amacıyla sıvı sağıltımı (prokalamın, Laktatlı ringer, %1.3'lük Sodyum bikarbonat, %5 dextrose, isolyte) uygulandı.

Gerek kontrol grubunda yer alan dört kuzuya ve gerekse sağıltım grubunda yer alan ve ölen hayvanların otopsileri fakültemiz Patoloji Anabilim Dalında yapıldı. Otopsi yapılan hayvanların iç organları makroskobik ve mikroskobik yönden incelendi ve bunlarla ilgili değişiklikler kaydedildi.

Deneme hayvanlarında tespit edilen toksikasyon öncesi ve sonrası bazı klinik parametreler ile bazı kan değerleri kendi aralarında t testi ile karşılaştırıldı (23).

BULGULAR

Toksikasyonun şekillendiği kuzularda iştahsızlık, kaslarda titreme, mukoza ve konjiktivalarda hiperemi, diş gıcırdatması , solunumun sayısının artması, kalp frekansında artış, pis kokulu ve kanlı bir ishal tespit edilmiştir.

Denemeye alınan bütün hayvanlarda başlangıçta arka bacaklarda başlayan parezis ve paralizis tablosunun daha sonra bütün vücuda yayıldığı, hayvanların hastalığın ilerleyen saatlerinde yerden kalkamaz hale geldikleri görüldü.

Araştırmamızda kalpte, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, atrial paroksimal taşikardi, ekstrasistol ve aritmi gibi kardiyak anormallikler belirlendi. Kuzularda belirlenen kaiple ilgili bozuklukların şiddetini arttırarak ölüme kadar devam ettiği görülmüştür.

Salinomisin ile zehirlenen 20 adet kuzuda klinik belirtiler ortaya çıktıktan sonra on altı tanesine sağıltım uygulanırken, dört tanesine sağıltım uygulanmadı. Sağıltım grubunda yer alan 5, 7, 11, ve 16 nolu kuzular 3. günde, 1, 2, 3, 4, 6, 12 ve 13 nolu kuzular 4. günde gelişen şiddetli kalp yetmezliği sonucu öldüler. 8, 9, 10 ve 15 nolu kuzular ise başlangıçta sağıltıma olumlu yanıt vermelerine rağmen toksikasyonu takip eden 7. günde aniden öldüler.

Deney hayvanlarına salinomisin verildikten sonra günlük beden ısısı, nabız sayısı ve solunum sayıları tablo 1 'de gösterildi.

Salinomisin ile zehirlenen kuzulann hematolojik ve biyokimyasal kontrolleri tablo 2, 3, 4 ve 5'te özetlendi.

Sunulan EKG grafik sonuçları incelendiğinde; elektrokardiyografide QRS aralığının 0.28 saniyeden 0.32 saniye ye kadar uzadığı ve aynı zamanda QRS aralığında belirgin bir deformasyon tablosunun şekillendiği görülmektedir. Yine P dalgasının grafikte kaybolduğu ve D1, D2 ve D3 derivasyonları ile V2 ve V4 derivasyonlarında görülen T dalgalarının toksikasyondan sonra yerini negatif ve bifazik T dalgalarına bıraktığı belirlendi.

Histopatolojik incelemelerde kalp ve iskelet kasları ile diğer iç organlarda yoğun hücre infiltrasyonları ve geniş nekroz sahaları tespit edildi.

Tablo 1. Salinomisin uygulanan kuzulardaki klinik bulgular

Deneme süreci	Günler	n	Kalp atım sayısı	Solunum sayısı	Beden ısısı (°C)
			x ± Sx	x ± Sx	x ± Sx
Toksikasyon oluşum süreci (12 mg/kg Salinomisin)	0. gün	16	99.00 ± 3.81	28.12 ± 2.03	39.20 ± 0.20
	1. gün	16	101.00 ± 2.72	27.37 ± 1.47	38.96 ± 0.16
	2. gün	16	99.00 ± 3.81	28.25 ± 1.22	39.20 ± 0.16
	Toksikasyon sonrası dönem	3. gün	16	128.00 ± 4.72*	42.75 ± 1.64***
	4. gün	16	146.25 ± 4.71***	64.50 ± 4.25***	38.88 ± 0.14

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Tablo-2. Salinomisin verilen kuzuların hematolojik bulgular

Deneme süreci	Günler	n	Lökosit	Eritrosit	Hemoglobin	Hematokrit
			(x10 ³ /mm ³)	(x10 ⁶ /mm ³)	(g/dl)	(%)
			x ± Sx	x ± Sx	x ± Sx	x ± Sx
Toksikasyon oluşum süreci (12 mg/kg Salinomisin)	0. gün	16	6250.00 ± 1059.4	7.13 ± 0.591	10.30 ± 0.740	32.75 ± 1.52
	1. gün	16	7162.50 ± 616.71	6.93 ± 0.52	10.15 ± 0.739	31.00 ± 1.26
	2. gün	16	5262.50 ± 1124.23	7.76 ± 0.63	10.93 ± 0.73	32.62 ± 1.85
	Toksikasyon sonrası dönem	3. gün	16	7975.00 ± 676.8	7.45 ± 0.52	11.11 ± 0.66
	4. gün	16	8812.50 ± 917.9	7.78 ± 0.57	11.17 ± 0.81	38.25 ± 1.46

Tablo-3: Salinomisin verilen kuzuların serum biyokimyasal parametreleri

Deneme süreci	Günler	N	Glikoz	Amilaz	Üre-N
			(mg/dl)	(IU/dl)	(mg/dl)
			x ± Sx	x ± Sx	x ± Sx
Toksikasyon oluşum süreci (12 mg/kg Salinomisin)	0. gün	16	58.87 ± 3.27	13.75 ± 1.69	22.12 ± 1.31
	1. gün	16	60.25 ± 2.40	16.25 ± 1.27	24.37 ± 1.28
	2. gün	16	66.62 ± 3.68	15.00 ± 1.69	30.12 ± 1.07
	Toksikasyon sonrası dönem	3. gün	16	84.50 ± 3.65**	20.00 ± 1.18**
	4. gün	16	38.25 ± 4.36*	19.33 ± 0.88*	63.16 ± 2.45***

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Tablo-4: Salinomisin verilen kuzuların serum elektrolit değerleri

Deneme süreci	Günler	n	Na	K	Cl	Ca	P	Mg
			(mEq/l)	(mEq/l)	(mEq/l)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
			x ± Sx	x ± Sx	x ± Sx	x ± Sx	x ± Sx	x ± Sx
Toksikasyon oluşum süreci (12 mg/kg Salinomisin)	0. gün	16	139.21 ± 3.04	4.47 ± 0.20	111.37 ± 1.82	10.65 ± 0.31	7.70 ± 0.45	1.90 ± 0.13
	1. gün	16	137.50 ± 1.79	4.47 ± 0.16	111.50 ± 1.90	10.61 ± 0.35	4.31 ± 0.22	1.81 ± 0.119
	2. gün	16	140.68 ± 1.8	4.61 ± 0.13	111.12 ± 2.58	10.46 ± 0.30	4.52 ± 0.131	1.72 ± 0.082
Toksikasyon sonrası dönem	3. gün	16	140.82 ± 2.73	4.08 ± 0.18	112.50 ± 1.90	7.47 ± .31**	6.02 ± 0.29**	1.78 ± 0.12
	4. gün	16	142.48 ± 3.20	3.53 ± 0.24*	109.75 ± 1.97	9.67 ± 0.52*	7.47 ± 0.415	2.15 ± 0.126

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Tablo-5. Salinomisin verilen kuzuların serum enzim değerleri

	Günler	N	ALP	ALT	AST
			(IU/L)	(IU/L)	(IU/L)
			$x \pm Sx$	$x \pm Sx$	$x \pm Sx$
Deneme süreci (12 mg/kg Salinomisin)	0. gün	16	213.12± 14..92	28.62± 2.47	186.62± 26.11
	1.gün	16	208.87± 14..94	46.00± 3.64	172.25± 14.43
	2.gün	16	211.25± 16..33	92.12± 17.16	272.00± 15.27
	3.gün	16	225.37± 18..39	552.62± 124.9*	738.00± 94.10***
	4.gün	16	221.75 ± 15.10	769.16± 65.89***	4646.66± 597.74***

*P<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Tablo-6. Salinomisin verilen kuzuların serum enzim değerleri

	Günler	n	LDH	CPK	GGT
			(IU/L)	(IU/L)	(IU/L)
			$x \pm Sx$	$X \pm Sx$	$x \pm Sx$
Deneme süreci (12 mg/kg Salinomisin)	0. gün	16	405.12±26.73	119.12±22.69	61.12±5.18
	1.gün	16	408.75± 26.73	189.87± 22.69	56.00± 5.32
	2.gün	16	559.37± 33.17	383.75± 64.30	78.87± 3.73
	3.gün	16	1468.75± 278.97**	3708.75± 556.65***	87.00± 5.19
	4.gün	16	6298.33± 1193.80**	17030.0± 2490.12***	123.66± 16.26

Tablo 7. Kontrol grubu kuzulardaki klinik bulgular

	Günler	n	Kalp atım sayısı	Solunum sayısı	Beden ısısı(°C)
			$x \pm Sx$	$X \pm Sx$	$x \pm Sx$
Deneme süreci	0. gün	4	97.00 ± 3.81	27.00 ± 2.00	41.00 ± 0.20
	1.gün	4	103.00 ± 2.78	25.30 ± 1.70	37.93 ± 0.19
	2.gün	4	96.00 ± 3.01	30.20 ± 1.28	37.24 ± 0.46
	3.gün	4	125.02 ± 5.42	40.95 ± 1.80	41.18 ± 0.11

Tablo 8. Kontrol grubu kuzulardaki Hematolojik Bulgular

	Günler	n	Lökosit	Eritrosit	Hemoglobin	Hematokrit
			($\times 10^3/mm^3$)	($\times 10^6/mm^3$)	(g/dl)	(%)
			$x \pm Sx$	$x \pm Sx$	$x \pm Sx$	$x \pm Sx$
Deneme süreci	0. gün	4	6050.00 ± 1009.8	8.18± 0.651	9.90 ± 1.40	33.80 ± 1.92
	1.gün	4	6867.75 ± 711.73	7.03± 0.32	11.12± 0.578	33.08 ± 1.56
	2.gün	4	5430.54 ± 1224.21	8.74 ± 0.53	12.03± 0.63	30.42 ± 1.65
	3.gün	4	7895.00 ± 872.8	7.05± 0.48	10.09± 0.58	34.50 ± 1.73

Tablo 9. Kontrol grubu kuzulardaki serum biyokimyasal parametreleri

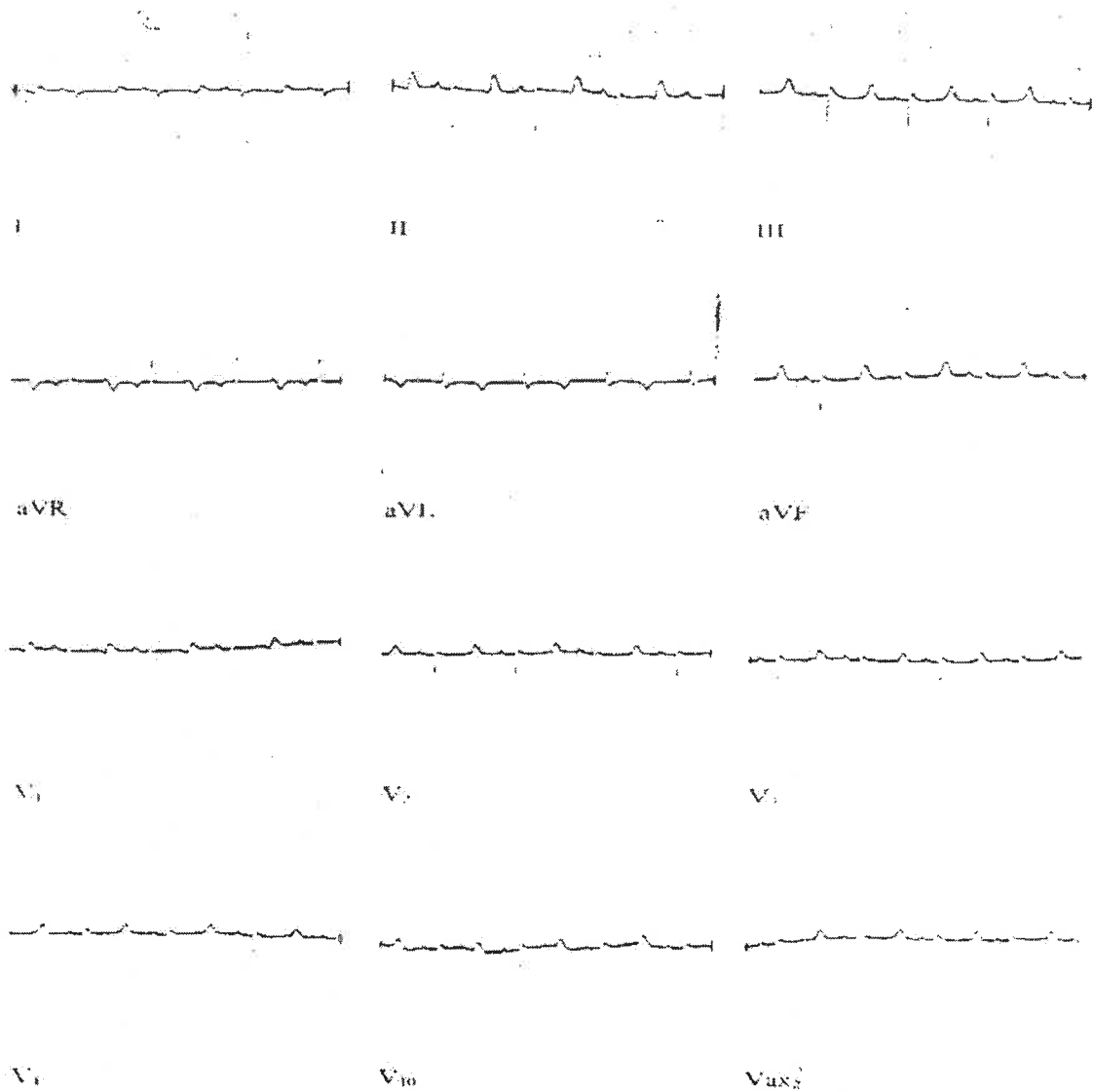
	Günler	n	Glikoz	Amilaz	Üre-N
			(mg/dl)	(IU/dl)	(mg/dl)
			$x \pm Sx$	$x \pm Sx$	$x \pm Sx$
Deneme süreci	0. gün	4	59.67± 3.07	15.57± 1.96	21.15± 1.61
	1.gün	4	58.55± 3.40	14.95± 1.70	23.87± 1.82
	2.gün	4	64.69± 4.78	17.09± 1.60	33.00± 1.70
	3.gün	4	87.30± 5.85	18.20± 1.30	48.10± 4.20

Tablo 10. Kontrol grubu kuzulardaki serum elektrolit değerleri

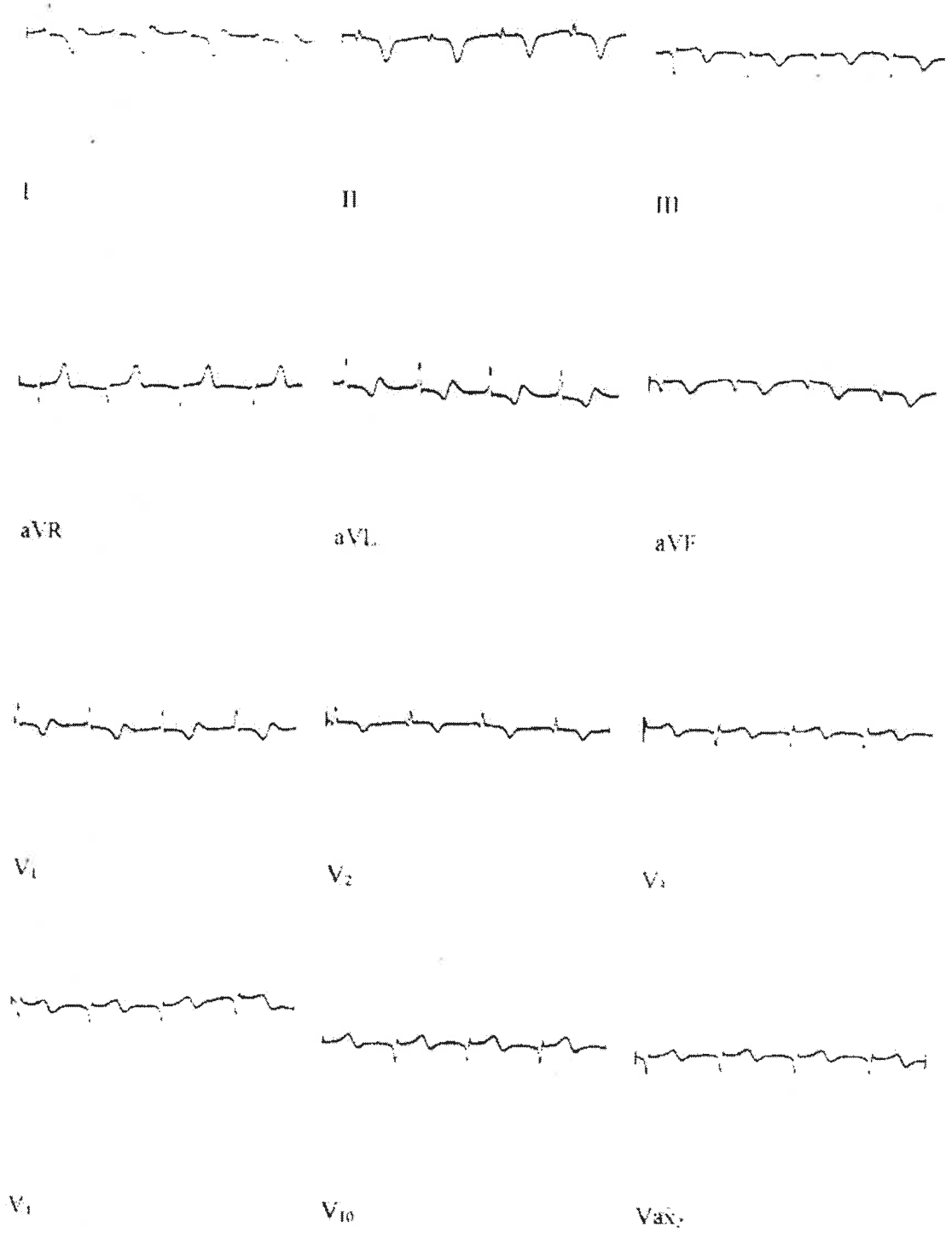
Deneme süreci	Günler	n	Na	K	Cl	Ca	P	Mg
			$x \pm Sx$	$X \pm Sx$	$x \pm Sx$	$x \pm Sx$	$x \pm Sx$	$x \pm Sx$
Öncesi		4	125.23± 3.10	5.00± 0.20	113.17± 1.52	11.60± 0.51	6.90± 0.43	2.10± 0.17
1.gün		4	157.50±1.54	5.27±0.17	114.00±1.70	10.31±0.30	4.21±0.27	1.51±0.110
2.gün		4	138.28±1.08	4.81± 0.14	113.22± 2.88	10.06±0.28	4.72±0.141	1.52±0.062
3.gün		4	141.22±2.79	4.18±0.15	112.00± 2.20	8.43± 0.41	6.42±0.59	1.72± 0.15

Tablo 11. Kontrol grubu kuzulardaki serum enzim değerleri

Deneme süreci	Günler	n	ALP	ALT	AST	LDH	CPK	GGT
			$x \pm Sx$	$x \pm Sx$	$x \pm Sx$	$x \pm Sx$	$x \pm Sx$	$x \pm Sx$
0.gün		4	223.12± 14.52	25.60± 1.67	156.42± 24.1	415.10±21.63	100.1±21.69	50.10±6.18
1.gün		4	208.87± 11.74	44.08± 2.93	152.65± 15.44	428.65± 36.53	219.57± 20.69	56.00± 5.32
2.gün		4	200.15± 13.33	96.25± 14.11	282.25± 14.47	565.47± 31.27	353.45± 61.30	88.97± 5.73
3.gün		4	215.37± 18.19	500.46± 116.4	758.14± 85.10	1878.55±245.98	3915.55±545.55	97.00± 6.19



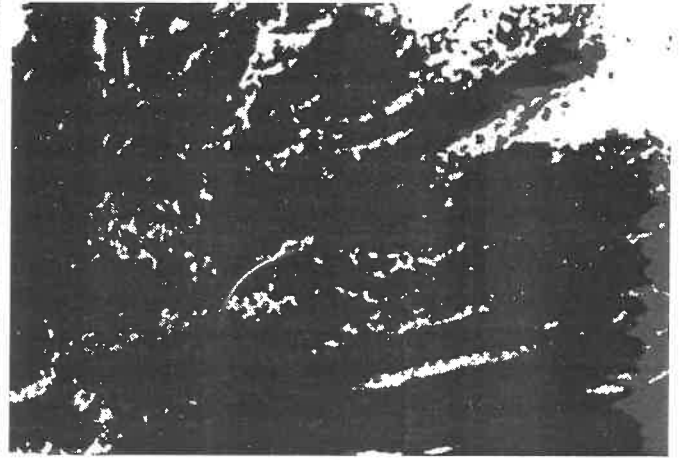
Şekil 1. İlaç uygulamasından önceki elektrokardiyografi bulguları



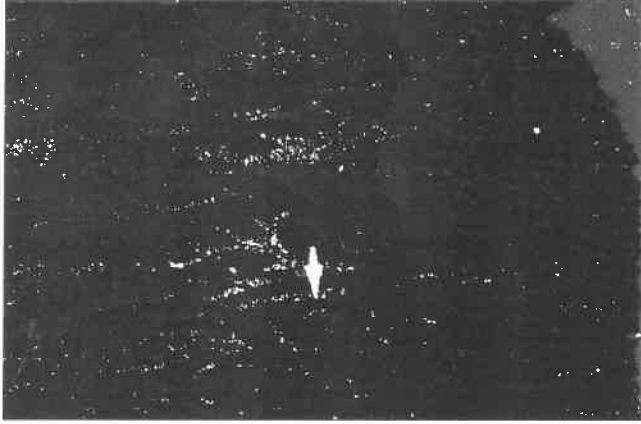
Şekil 2. İlaç uygulamasından sonraki (3. gün) elektrokardiyografi bulguları



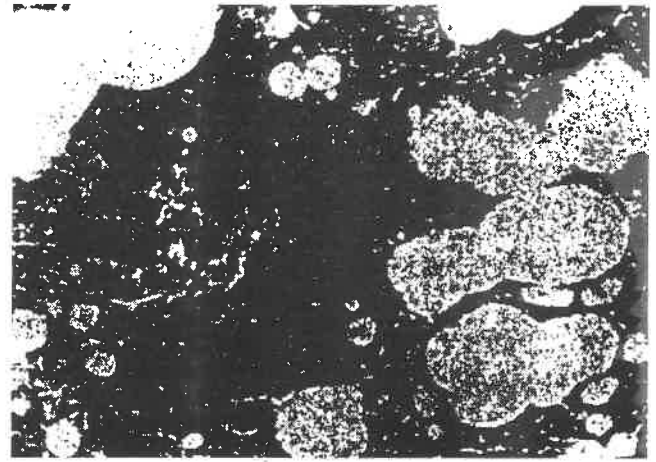
Resim 1. Kalpte apekse yakın olarak şekillenmiş subepikardiyal peteşiyal kanamalar



Resim 2. Miyokardiyumda miyofibriller arasında yaygın kanama (HE x 90)



Resim 3. İskelet kaslarında dejenerasyona uğrayan bölgede mononükleer hücre infiltrasyonu (HE x 50)



Resim 4: Akciğerde perivasküler kanama ve amfizematöz alveoller (HE x 60)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Genç ruminantlarda canlı ağırlık artışını hızlandırmak ve birim yemden daha fazla yararlanmayı sağlamak ve bazı hastalıkların sağaltımında ionofor grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Ancak bu antibiyotiklerin yemlerdeki dozlarının iyi ayarlanmaması, yemlere iyi karıştırılmaması bunları içeren yemlerin uzun süre kullanılması sonucunda hayvanlarda perakut, akut, subakut ve kronik toksikasyonların meydana geldiği belirlenmiştir. Bu tür toksikasyon olaylarında zehirlenen hayvanların önemli bir kısmında ölümlerin ortaya çıktığı görülmüştür (1, 17, 24).

Irmak ve Şahal (25) buzağılarda kriptospirodiozisin sağaltımında lasalosid-Na uygulaması sonucunda 2 buzağının ani olarak öldüğünü bildirmişlerdir. Yine Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi kliniklerine getirilen keçilerde yüksek dozda Salinomisin yemlere katılmasına bağlı olarak toksikasyon şekillendiği görülmüştür. Zehirlenen otuz adet keçiden on tanesinin öldüğü belirlenmiştir. Aynı şekilde Pongs (26) da lasalosid-Na ile yaptığı sağaltım denemeleri sırasında 3 buzağıda toksikasyon belirtilerinin ortaya çıktığı ve bunların her üçünün de ilk 24 saat içinde öldüğünü bildirmiştir.

Diğer bir araştırmada da Kavanagh ve ark. (27) Almanyada 400 adet besi domuzun bulunduğu bir çiftlikte kilogramında 166 mg Salinomisin bulunan yemin hayvanlara verilmesinden sonra toksikasyonun şekillendiği ve bu domuzlardan 39 tanesinin aniden öldüğünü tespit etmişlerdir. Doğal ionofor toksikasyonlarında inkubasyon süresi 3 gün ile 3 ay arasında değiştiği halde, deneysel olarak oluşturulan toksikasyon olaylarında bu sürenin 1 saat ile 48 saat arasında değiştiği belirlenmiştir (3, 9, 14, 28, 29).

Bazı araştırmacılar tarafından (1, 12) koyunlarda yapılan inofor grubu antibiyotiklerle toksikasyon denemelerinde bu hayvanlarda letal dozun 12 ile 24.1 mg/kg arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Tarafımızdan yapılan çalışmada da Salinomisin'in kuzular için letal dozunun 12 mg/kg/3gün olduğu tespit edilmiştir.

Bir kısım araştırmacı (3, 9, 14, 28-31) tarafından ionoforlarla zehirlenen koyunlarda saptanan iştahsızlık, titreme, diş gıcırdatması, ataksi, aşın susuzluk, uyuşukluk, parezis ve paralizis gibi belirtiler tarafımızdan da denemeye alınan kuzularda saptanmıştır.

Araştırmamızda Salinomisin ile zehirlenen kuzularda belirlediğimiz konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, atrial paroksimal taşikardi, ekstrasistol ve aritmi gibi kardiyak anormallikler gibi semptomlar daha önce Newsholme ve arkadaşları (32), Gerhards ve arkadaşları (33), Nuytten (34), Doonan ve arkadaşları (35), Bastianello ve arkadaşları (18), Van Vleet ve arkadaşları (13); ionoforlarla zehirlenen değişik hayvan türlerinde tespit edilen kalp ile ilgili bulgularına benzerlik göstermektedir.

Yapılan hematolojik incelemelerde saptanan parametrelerde (eritrosit, total lökosit, hematokrit ve hemoglobin) istatistiki açıdan önemli artışın meydana gelmediği görülmüştür. Bu konuda çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda benzer bulgular elde edilmiştir (13, 36).

Bulgular bölümünde belirtildiği gibi incelenen serum sodyum, klor, fosfor ve magnezyum değerlerinde saptanan artışın istatistiki açıdan önemli olmadığı görülmüştür. Ancak, serum potasyum, kalsiyum, glikoz, üre ve amilaz değerlerinde meydana gelen değişimlerin

istatistiki açıdan önemli ($p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.01$) oldukları anlaşılmıştır. Bu konuda Miller ve arkadaşları (37) koyunlarda yaptıkları bir araştırmada serum glikoz ve üre değerlerinde meydana gelen artışların önemli olduğunu, aynı zamanda kalsiyum değerlerinde şekillenen düşüşlerinde anlamlı olduğunu tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Bununla birlikte salinomisin toksikasyonunu takiben kuzularda tespit ettiğimiz değişikliklerin daha önce değişik hayvan türlerinde yapılmış doğal ve deneysel monensin ve lasalosid-Na toksikasyonlarında da görüldüğü bildirilmektedir. Bundan da kuzulardaki salinomisin toksikasyonlarında serum elektrolit ve non elektrolit dengenin değiştiği gerçeği ortaya çıkmaktadır.

Bir kısım araştırmacı tarafından (12, 13) ionoforlarla yapılan toksikasyon denemelerinde hayvanlarda görülen kas dejenerasyonları ile birlikte toksikasyondan sonra serum Kreatin fosfokinaz (CPK), Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST), Laktat dehidrogenaz (LDH) enzimleri düzeylerinde tespit edilen önemli artışlar tarafımızdan da belirlenmiştir.

Bazı araştırmacılar (9, 12, 13, 28) tarafından belirtildiği gibi ionofor toksikasyonlarından sonra hayvanlarda; QRS aralığında uzama ve aynı zamanda belirgin bir deformasyon tablosunun meydana geldiği, P dalgasının grafikte kaybolduğu, T dalgalarının şekillenmemesi ile karakterize kalp bozuklukları tarafımızdan da aynı şekilde tespit edilmiştir.

Yapılan literatür taramalarında ionofor toksikasyonlarına karşı geliştirilmiş herhangi bir spesifik sağaltım yönteminin olmadığı anlaşılmıştır. Bununla beraber çeşitli araştırmacılar tarafından (13, 19, 37-39) farklı ilaçlarla denemeler yapılmıştır. Bu konuda Miller ve arkadaşları (37) koyunlarda doğal olarak meydana gelen monensin toksikasyonunda sağaltım için kortikosteroid, Atropin sülfat, B kompleks vitaminleri, vitamin E-selenyum kombinasyonu gibi ilaçlar kullandıkları, ancak sağaltımda olumlu yanıt alamadıklarını bildirmişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada (39) kalsiyum kanal blokörleri ve antagonisti (Verapamil, Diltazem), kalsiyum inhibitörleri

(lidokain) ile kamodulin antagonistleri (klorpromazin) uygulandığı fakat hayvanlarda herhangi bir iyileşme belirtisinin sağlanmadığını ifade etmişlerdir. Van Vleet ve arkadaşları (40) monensin ile zehirlenen buzağı ve domuzların sağaltımında vitamin E-Selenyum kombinasyonu kullandıklarını, bu hayvanlarda da herhangi bir iyileşme sağlanmadığı vurgulanmıştır.

Buna karşın Nikolov ve arkadaşları (41) monensin ile zehirlenen domuzlarda sağaltım amacıyla vitamin A, thiamine (B1 vitamini), vitamin E, Siyanokobalamin (B12 vitamini), vitamin C, kolekalsiferol ve sodyum selenit gibi ilaçlarla yaptıkları sağaltım denemelerinde bütün domuzların iyileştiklerini ifade etmişlerdir. Buna benzer bir çalışmada Ganter (19) salinomisin ile zehirlenen domuzlarda sağaltım amacıyla verdikleri vitamin E- Selenyum kombinasyonunun çok olumlu sonuç verdiğini, hayvanların tamamının iyileştiklerini bildirmişlerdir.

Tarafımızdan yapılan çalışmanın sağaltım denemelerinde ise, hayvanlarda istahsızlık belirtilerinin ortaya çıkışı ile beraber hasta hayvanlara kalsiyum kanal blokörleri, kalsiyum preparatları, Vit. E-Selenyum kombinasyonları, Vit. C, atropin sülfat, kortikosteroid (prednisolon) gibi ilaçlar uygun dozlarda uygulanmıştır. Ayrıca deneme hayvanlarında sıvı elektrolit dengenin düzenlenmesi amacıyla dengeli sölüsyonlar verilmiştir. Fakat diğer araştırmacıların (10, 12) tespitlerine uygun olarak bizde salinomisin toksikasyonu şekillenen koyunlardan hiçbirinde yaptığımız medikal sağaltım denemelerinden olumlu bir yanıt alamadık.

Sonuç olarak, bu çalışma ile, Salinomisinin doz aşımı halinde kuzularda geri dönüşümü olmayan toksikasyona yol açabileceği, zehirlenen hayvanların sağaltım için uygulanan semptomatik ve destekleyici sıvı sağaltımının hiç bir etkisinin olmadığı, kan serumunda elektrolit ve non elektrolit dengenin değiştiği, bazı enzim değerlerinin arttığı, zehirlenen hayvanlarda EKG bulgularının hastalığın tanısında önemli olduğu ortaya konulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Or E, Tan H: Antikoksidial ve yemden yararlanmayı artırmak amacıyla kullanılan ionoforlar. *Türk Veteriner Hekimliği Derg* 5, (2): 25-28, (1993)
2. Blood DC, Radostits DM: A Textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats, and horses, *Veterinary Medicine*, pl301-1302, 7th Ed. Bailliere and Tindal, (1989).
3. Novilla MN: The veterinary importance of the toxic syndrome induced by ionophores. *Veterinary-and-Human-Toxicology* 34: 1, 66-60, (1992).
4. Amend F, Nicholson RL, King RS, Mallon FM, Freeland L: Equine monensin toxicosis: useful anti-mortem and post-mortem clinicopathologic tests. *Proceedings-of-the-Annual-Convention-of-the-American-Association-of-Equine-Practitioners*, 31, 361-371, (1986)
5. Hazlett MJ, Houston DM, Maxie MG, Dreumel TV, Ramsey J: Monensin/roarsone contaminated dog food associated with myodegeneration and renal medullary necrosis in dogs. *Can Vet Journ* 33: 749-751, (1992).
6. Perl S, Shlosberg A, Hodia G, Davidson M, Yakobson B, Orgad U: Cardiac failure in beefcattle dried poultry litter. *Veterinary Record*. 129: 2, 35-36, (1991).
7. Ficken MD, Wages DP, Gonder E: Monensin toxicity turkey breeder hens. *Avian diseases* 33, (1), 186-190, (1989).
8. Schweitzer D, Kimberling C, Spraker T, Sterner FE, McChesney AE: Accidental monensin sodium intoxication of feedlot cattle. *JAVMA*, 184: 10, 1273-1276, (1984).
9. Bastianello SS: Ionophore toxicity in sheep. *Journal of South African Vet. Assoc.* June, 105, (1988).
10. Booth NTH, Mc Donald LE: *Veterinary pharmacology and therapeutic*. pl138-142, Iowa state University Pres. 6th ed, (1986).
11. Pressman BC, Fahim M: Pharmacology and toxicology of the monovalent carboxylic ionophores. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 22: 465-490, (1982).

12. Langston VC, Galey F, Lovell R, Buck WB: Toxicity and therapeutics of monensin: a review. *Veterinary Medicine* 80(10), 75-84, (1985).
13. Van Vleet JF, Amstutz HE, Weirich WE, Rebar AH, Ferrans VJ: Clinical, clinicopathologic, and pathologic alterations in acute monensin toxicosis in cattle. *American Journal of Pathology* 113: 2, 352-358, (1983)
14. Egyed MN, Perl S, Klopfer U, Sholesberg A, Yakobsan B, Nobel TA: Monensin toxicosis in cattle and sheep with reference to its differential diagnosis. *Israel Journal of Veterinary Medicine*. 43: 3, 204-211, (1987)
15. Meral İ: Monensin etkisinin hücresel mekanizması. *YYO Vet Fak Derg* 7, (1-2), 102-105, (1996).
16. Mollenhauer HH, Rowe LD, Witzel DA: Effect of monensin on the morphology of mitochondria in rodent and equine striated muscle. *Veterinary-and-Human Toxicology*. 26, (1), 15-19, (1984)
17. Nel PW, Kellerman TS, Schultz RA, Coetzer JAW, Basson AT, Fourie N, Walt JJ, Van-Arade N, Van der Wait JJ: Salinomycin poisoning in horses. *J of the South African Vet Assoc* 59, (2), 103, 1988
18. Bastianello SS, McGregor HL, Penrith ML, Fourie N: A chronic cardiomyopathy in feedlot cattle attributed to toxic levels of Salinomycin in the feed. *J of South African Vet Assoc* 67:1, 38-41, (1996).
19. Ganter M, Wendt M, Kuczka A: Salinomycine poisoning in a pig fattening unit. *Praktische Tierarzt* 70, (10), 7-12, (1989).
20. Van Vleet JF, Ferrans VJ: Ultrastructural alterations in skeletal muscle of pigs with acute monensin myotoxicosis. *American-Journal-of-Pathology* 114, (3), 461-467, (1984)
21. Wheeler SJ: Feline neuropathy contaminated food. *Veterinary Record* 139, (13), 323, (1996)
22. Atef M, Ramadan A, Youssef SAH, Abo-El-Sooud K, El-Sooud KA: Kinetic disposition systemic bioavailability and tissue distribution of Salinomycin in chicks. (1993).
23. Hayran M, Özdemir Ö: Bilgisayar istatistik ve tıp. Hekimler Yayın Birliği, Medicomat, Ankara, (1996).
24. Demiröz K: Hindilerde salinomisin zehirlenmesi. *Pendik Hayvan Hast Araştırma Dergisi* 2, 57-64, (1990).
25. İrmak K, Şahal M: Buzagalarda deneysel Cryptosporidiosis'de klinik bulgular ve sağaltım. *Doğa-Tr. J. of Vet and anim Sci* 17: 81-88, (1993).
26. Pongs P: Kryptosporidien-infektion beim kalb. Behandlungsversuch mit lasalocid-Na unter praxishedingungen. *Tierarztl. Umschau*. 44: 100-101, (1989).
27. Kavanagh NT, Sparow DSH: Salinomycin toxicity in pigs. *Veterinary Record*. 127: 20, 507, (1990).
28. Dzhurov A, Chushkov P, Juorov A: Biochemical, electrocardiographic and pathological studies of monensin poisoning. *Veterinarnomeditsinski-Nauki*, 18: 10, 12-21, (1981).
29. Confer AW, Reavis D, Panciera RJ: Light and electron microscopic changes in cardiac and skeletal muscle of sheep with experimental monensin toxicosis. *Veterinary Pathology* 20: 5, 590-602, (1983).
30. Bourque JG, Smart M, Wobeser G: Monensin toxicity in lambs. *Canadian-Veterinary Journal*. 27: 10, 397-399, (1986).
31. Anderson TD, Van Alstine WG, Ficken MD, Miskimins DW, Carson TL, Oswieler GD: Acute monensin toxicosis in sheep: light and electron microscopic changes. *American Journal Veterinary Research* 45, (6), 1142-1147, (1984).
32. Newsholme SJ, Howert EW, Bastianello SS, Prozesky L, Minne JA: Fatal cardiomyopathy in feedlot sheep attributed to monensin toxicosis. *Veterinary Record* 54: 1, 29-32, (1983)