

## OKSİTETRASİKLINİN KÖPEKLERDE BİYOKİMYASAL TOKSİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Bünyamin Traş<sup>1</sup> Mehmet Maden<sup>2</sup> Ahmet Levent Baş<sup>1</sup>  
Muammer Elmas<sup>1</sup> Enver Yazar<sup>1</sup> Fatih Mehmet Birdane<sup>2</sup>

### Performance of Pheasants Reared at Faculty of Veterinary Science, University of Selçuk

**Summary:** In the present study, biochemical toxic effects of oxytetracycline, widely using in veterinary medicine, on metabolisms of Ca, IP, Mg and vitamin D were investigated. Clinical and laboratory parameters were observed at recommended dose and time period. In this study, healthy 5 dogs (different age and sex) were used as materials. Oxytetracycline (Primamycine-Pfizer®) was injected (20 mg/kg IM, one a day) to all dogs during 14 days. In 14th day of experiment, it was observed that statistically significant ( $p<0.01$ ) decrease at concentrations of ICa and adjusted Ca, no significant increase ( $p>0.05$ ) at serum levels of PTH, IP and Mg, and no significant decrease ( $p>0.05$ ) at serum level of vitamin D. As a result, oxytetracycline may change metabolisms of Ca, Mg, P and vitamin D, therefore it must be considered that metabolisms of Ca, Mg, P and vitamin D during long term oxytetracycline treatment.

Key words: Oxytetracycline, toxicity, biochemical parameters, dog.

**Özet:** Bu araştırmada, Veteriner Hekimlik alanında sık olarak kullanılan antibiyotiklerden biri olan oksitetrasiklinin Ca, IP, Mg ve vitamin D metabolizması üzerindeki etkileri araştırıldı. Normal doz ve tedavi periyodu süresince klinik ve laboratuvar parametrelerinde gözlenen değişimler incelendi. Araştırmanın materyalini farklı yaş ve cinsiyetlerde, 5 sağlıklı köpek oluşturdu. Tüm köpeklere 20 mg/kg gün dozunda, 14 gün boyunca kas içi (K.İ.) oksitetrasiklin (Primamycin-Pfizer®) enjeksiyonları yapıldı. Denemenin 14. gününde, iyonize Ca ve düzeltilmiş Ca konsantrasyonlarında çok önemli ( $p<0.01$ ) düşme, serum PTH, IP ve Mg konsantrasyonlarında ise önemsiz ( $p>0.05$ ) artışlar ile Vitamin D konsantrasyonunda önemsiz ( $p>0.05$ ) düşme tespit edildi. Sonuç olarak, oksitetrasiklin enjeksiyonlarının Ca, P, Mg ve vitamin D metabolizmasında önemli değişikliklere neden olabileceği, uzun süreli tedavi uygulamalarında ise hastaların Ca, P, Mg ve Vitamin D metabolizmasının takip edilmesi gerektiği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Oksitetrasiklin, toksisite, biyokimyasal parametre, köpek.

### Giriş

Tüm ilaçlar istenilen etkileri yanında, değişik şiddet ve nitelikte istenmeyen etkilere de neden olurlar. İlaçların klinikte rutin olarak ölçülen biyokimyasal göstergelerde yaptıkları arzu edilmeyen değişikliklere, biyokimyasal toksik etkileri adı verilir. Genellikle biyokimyasal değişiklikler, yapısal toksik etkilerin habercisi durumundadır.

Veteriner sağaltımda oldukça yaygın olarak

kullanılan oksitetrasiklinin toksisitesinin düşük olduğu, ancak yüksek dozlarda veya uzun süre kullanıldığında çeşitli karaciğer bozukluklarına (yağlı karaciğer ve hepatit vakaları), elektrolit denge bozukluklarına, lökosit sayısında artışa, trombosit sayısında azalmaya ve lenfoid doku proliferasyonunun engellenmesi gibi yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Gabriel, 1986; Gorard, 1990; Lienart ve ark., 1992; Boudreaux ve ark., 1993; Hautekeete, 1995; George ve Crawford, 1996; Vial ve ark., 1997). Bunun yanı sıra, tetrasiklinlerin Ca ile şelat

yaptığı bilinmektedir. Tetrasiklinlerin kemik metabolizması üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda ise, ratlarda doksisisiklin uygulamasının kemik Ca ve P içeriğini olumsuz etkilediği (Engesaeter ve ark., 1980a) ve oksitetrasiklin uygulanan ratlarda ise kemiklerde mineralizasyonun azaldığı (Engesaeter ve ark., 1980b) ortaya konmuştur.

Oksitetrasiklin kullanımına bağlı olarak, karaciğerde meydana gelebilecek herhangi bir hasar veya kemik metabolizmasındaki değişimler ise vitamin D' nin metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebilir.

Bu çalışmada, normal tedavi prosedürü gereğince uygulanan oksitetrasiklinin biyokimyasal toksik etkileri araştırıldı.

### Materyal ve Metot

Hayvan Materyali: Araştırmada farklı yaş ve cinsiyetlerde, toplam 5 adet sağlıklı köpek kullanıldı. Köpekler sağlık kontrolleri ve paraziter ilaçlamaları yapıldıktan sonra deney ünitesine alındı. Tüm köpekler deneme süresince aynı diyet ile ve tek öğün olarak beslenildi. Sürekli olarak su ihtiyaçları karşılandı.

İlaç Uygulaması : Tüm köpeklere 20 mg/kg gün dozunda, 14 gün boyunca K.İ. oksitetrasiklin (Primamycin-Pfizer®) enjeksiyonları yapıldı. Deneme boyunca tüm köpeklerin günlük klinik muayeneleri yapıldı ve enjeksiyon bölgelerinde hassasiyet ve ağrı ile davranışlar bakımından gözden geçirildi.

Örnekleme Zamanları ve Örneklerin Alınması : Deneme öncesi (0) ve deneme süresince 3, 7, 10 ve 14. günlerde kan örnekleri alındı. Örnek alınımın aynı saatlerde olmasına özen gösterildi ve örnek toplama periyotları 9:00-10:00 saatleri arasında sınırlandırıldı. Kan gazları ve hematolojik muayeneler için 2 ml antikoagulanlı ve serum analizleri için 10 ml antikoagulansız kan örnekleri alındı. Hematolojik muayeneler için alınan EDTA'lı kan örneklerinde akyuvar (WBC), alyuvar (RBC), hematokrit (PCV), hemoglobin (Hb) ölçüldü, ortalama

alyuvar hacmi (MCV) ve ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonları (MCHC) hesaplandı. Kan gazları analizlerinde kan pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3a</sub>, HCO<sub>3s</sub>, tCO<sub>2</sub>, BE (vt), BE (vv), O<sub>2</sub>sat, O<sub>2</sub>ct, Na, K, iyonize Ca (ICa) konsantrasyonları ölçüldü. Serum örneklerinde alkalen fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), indirekt bilirubin (İBil), total bilirubin (TBil), glikoz (GLU), total protein (TP), albümin (Alb), total kalsiyum (TCa), inorganik fosfor (IP), magnezyum (Mg), parathormon (PTH) ve D vitamini (VitD) konsantrasyonları ölçüldü.

Örneklerin İşlenmesi: Serum ALP, AST, ALT, TBil, İBil, GLU, TP, Alb, TCa, IP ve Mg konsantrasyonları otoanalizörde (Kone-350®, full automatic), VitD ve parathormon radioimmunoassay (RIA) ile ölçüldü. Kan gazları analizleri Kan Gazları Cihazında (288-Ciba Corning®), hematolojik muayeneler hemo cell counter'da (Medonic-Biobak®) yapıldı.

İstatistiksel Analizler : Verilerin değerlendirilmesinde Minitab 9.2 (1993) bilgisayar programı ile "iki yönlü t testi" kullanıldı.

### Bulgular

Klinik Bulgular: Bir köpek hariç tüm köpeklerde enjeksiyon bölgelerinde hassasiyet ve ödem tespit edildi. Denemenin 2. ve 7. günlerinde 1'er köpekte, 4. gününde 2 köpekte arka bacaklarda hassasiyet ve ödem belirlendi. Bir köpekte ise herhangi bir problem gözlenmedi.

Laboratuvar Bulgular: Kan gazlarının deneme boyunca gözlenen değişimleri Tablo 1'de, hematolojik parametrelere ait veriler Tablo 2'de, serum biyokimyası bulguları, elektrolitler, PTH ve VitD konsantrasyonlarında gözlenen değişimler Tablo 3'te verilmiştir.

Kan Gazları Bulguları; HCO<sub>3</sub>, tCO<sub>2</sub> ve BE konsantrasyonlarında denemenin 3 ve 7. günlerinde çok önemli (p<0.01) düşme, 10. günde çok önemli (p<0.01) artış belirlendi. Kan pH'sında denemenin 7. gününde; pO<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub>sat konsantrasyonlarında 10. gününde; O<sub>2</sub>ct konsantrasyonunda ise 7, 10 ve 14.

Tablo 1. Kan gazlarının deneme boyunca gözlenen değişimleri

	0. Gün	3. Gün	7. Gün	10. Gün	14. Gün
pH	7.373±0.0054	7.345±0.025	7.335±0.009 (0.012)	7.401±0.013	7.308±0.051
pCO <sub>2</sub> mmHg	46.6±8 1.0	44.84±3.3	43.88±1.4	49.82±2.0	52.0±6.9
pO <sub>2</sub> mmHg	36.78±2.0	34.32± 2.3	25.7±5.3	27.46±1.6 (0.008)	34.68±2.6
HCO <sub>3a</sub> mmol/l	27.12±0.69	24.2±0.81 (0.029)	23.34±0.31 (0.0042)	30.78±0.44 (0.0042)	25.42±1.9
HCO <sub>3s</sub> mmol/l	25.06±0.59	22.56±0.8 (0.04)	21.48±0.26 (0.0026)	28.28±0.23 (0.0038)	22.94±1.7
tCO <sub>2</sub> mmol/l	28.54±0.72	25.6±0.89 (0.038)	24.68±0.35 (0.0049)	32.36±0.51 (0.0037)	27.06±1.9
Be(vt) mmol/l	1.64±0.65	-1.32±0.83 (0.026)	-2.22±0.21 (0.0048)	5.5±0.19 (0.0046)	-1.0±2.1
Be (vv) mmol/l	0.94±0.72	-2.24±0.83 (0.023)	-3.7±0.4 (0.0013)	4.46±0.27 (0.058)	-1.22±1.8
O <sub>2</sub> sat %	67.48±3.3	61.4±5.2	40.5±11	45.0±5.6 (0.013)	59.34±4.3
O <sub>2</sub> ct ml/dl	15.15±1.1	11.8±0.85	7.64±2.4 (0.039)	9.15±1.6 (0.028)	9.5±0.67 (0.013)

Parantez içerisindeki rakamlar kontrol (0. gün) ile aradaki farklılığı göstermektedir (P).

Tablo 2. Hematolojik parametrelerin deneme boyunca gözlenen değişimleri

	0. Gün	3. Gün	7. Gün	10. Gün	14. Gün
WBC	9800±1868	6160±900	21020±3459 (0.029)	13840±5472	7720±2434
RBC x1000	5764±435	4464±439	4716±562	3710±672 (0.043)	4134±699
PCV %	47.0±1.2	40.92±3.6	37.76±2.8	37.65±3.4	33.92±2.7 (0.025)
Hb g/dl	16.06±1.2	13.82±1.3	12.84±0.94	12.8±1.2	11.54±0.92 (0.021)
MCV fl	81.98±4.0	94±8.6	81.78±3.6	104.2±8.3	105.1±12.0
MCHC g/dl	34.19±0.2	34.02±0.02	33.99±0.02	33.99±0.02	34.01±0.02

Parantez içerisindeki rakamlar kontrol (0. gün) ile aradaki farklılığı göstermektedir (P).

günlerde çok önemli ( $p<0.01$ ) düşme tespit edilirken, pCO<sub>2</sub> konsantrasyonunda 10 ve 14. günlerde önemsiz artışlar tespit edildi.

Hematolojik Bulgular; Hematolojik veriler değerlendirildiğinde; RBC, Hb ve PCV konsantrasyonlarında, sırasıyla denemenin 10 ve 14. günlerinde gözlenen çok önemli ( $p<0.01$ ) düşme, WBC konsantrasyonunda denemenin 7. gününde

çok önemli ( $p<0.01$ ) artış gözlemlendi. MCV ve MCHC konsantrasyonlarında ise önemli farklılık belirlenmedi.

Serum Biyokimyası Bulguları; Bu çalışmada ALP, AST ve ALT enzim aktivitelerinde denemenin 3, 7 ve 10. günlerinde önemsiz ( $p>0.05$ ) düşme, ALP ve ALT düzeylerinde ise 14. günde önemsiz ( $p>0.05$ ) artışlar tespit edildi. İBil, TBil ve GLU kon-

Tablo 3. Serum biyokimyası, elektrolitler, VitD ve PTH değerlerinde deneme boyunca gözlenen değişimler.

	0. Gün	3. Gün	7. Gün	10. Gün	14. Gün
ALP IU/L	109.2±20	88.2±17	73.3±9.3	104.6±18	142±19
AST IU/L	21.76±2.8	16.64±4	14.8±4.1	16.88±5.7	17.42±2.4
ALT IU/L	21.18±4.4	20.08±7	16.87±4.2	16.67±3.8	28.56±5.2
İBil µmol/L	0.024 ±0.009	0.01±0.0002	0.01±0.0002	0.016±0.002	0.032±0.012
TBil µmol/L	0.52±0.19	0.42±0.058	0.24±0.093	0.2±0.032	0.54±0.1
GLU mg/dl	95.4±3	88.2±17	64.4±11	73.4±13	89.4±5.2
TP g/dl	6.266±0.2	5.672±0.33	5.86±0.31	5.994±0.42	7.802±0.5 (0.035)
Alb g/dl	3.478±0.22	2.958±0.28	3.238±0.29	3.542±0.34	4.498±0.34 (0.048)
Na mmol/l	140.18±2.5	132.86±1.5 (0.036)	140.7±1.8	139.88±1.5	135.3±2.4
K mmol/l	4.026±0.35	3.364±0.17	3.54±0.04	3.654±0.04	3.638±0.13
TCa mg/dl	12.654±0.21	12.06±0.74	11.48±0.5	11.684±0.8	11.94±0.8
ICa mmol/l	1.336±0.03	1.36±0.011	1.068±0.15	1.064±0.15	1.164±0.01 (0.0024)
Düzeltilmiş Ca mg/dl	12.626±0.35	12.58±0.65	11.754±0.39	11.62±0.54	10.94±0.48 (0.025)
IP mg/dl	4.818±0.12	4.264±0.34	3.902±0.37	4.768±0.28	5.366±0.28
Mg mmol/dl	0.752±0.16				1.085±0.27
25(OH)vitD ng/ml	55.0±4.3				46.6±5.8
PTH pg/ml	3.057±0.43				3.87±0.68

Parantez içerisindeki rakamlar kontrol (0. gün) ile aradaki farklılığı göstermektedir (P).

santrasyonlarında önemli bir değişim izlenmedi. Serum TP ve Alb konsantrasyonlarında denemenin 14. gününde çok önemli ( $p<0.01$ ) artışlar gözlemlendi.

Elektrolitlerin değişimleri; Na konsantrasyonu kontrol değerlerine göre denemenin 3. gününde önemli ( $p<0.05$ ) düşme gösterdi. K konsantrasyonunda, deneme boyunca devam eden önemsiz ( $p>0.05$ ) bir düşüş belirlendi. ICa ve düzeltilmiş Ca konsantrasyonlarında denemenin 14. gününde çok önemli ( $p<0.01$ ) düşme tespit edildi.

lirken, TCa konsantrasyonunda önemsiz bir düşme ( $p>0.05$ ) gözlemlendi. Serum IP konsantrasyonunda ise denemenin 14. gününde önemsiz bir artış tespit edildi. Mg konsantrasyonu denemenin 14. gününde önemsiz ( $p>0.05$ ) bir artış gösterdi.

Vitamin D ve Parathormon; Denemenin 14. gününde PTH konsantrasyonunda önemsiz ( $p>0.05$ ) bir artış ile VitD konsantrasyonunda önemsiz ( $p>0.05$ ) düşme tespit edildi.



## Tartışma ve Sonuç

Bu araştırmada Veteriner Hekimlik alanında sık olarak kullanılan antibiyotiklerden biri olan oksitetrasiklinin öngörülen doz ve tedavi periyodunda kullanımına bağlı biyokimyasal toksik etkileri araştırıldı.

Vitamin D, kanatlıların ve memelilerin endokrin sisteminde, Ca ve IP homeostazisini düzenleyen önemli bir vitamindir. Vitamin D noksanlığında neuromüsküler iletim bozuklukları, tetani, nöbetler ve kemik mineralizasyonunun bozulması gözlenebilir (Kumar, 1984; Dabek, 1990).

Vitamin D, deride sentezlendikten veya diyetten absorbe edildikten sonra dolaşım yoluyla karaciğere gelir. Burada D-25 hidroksilaz enziminin aktivitesiyle 25(OH)D<sub>3</sub>'e metabolize edilir (Holick, 1987). 25(OH)D<sub>3</sub>, paratiroid hormon tarafından uyarılan, 1 $\alpha$ -hidroksilaz enziminin aktivitesiyle böbreklerde aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüştürülür ve net olarak görevi Ca ve P'un barsaklardan emilimini sağlamaktır (Kumar, 1984; Chesney ve ark., 1986; Holick, 1987; Bushinsky, 1995). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezini etkileyen başlıca faktörler paratiroid hormon, serum ve ekstraselüler sıvı Ca ve IP konsantrasyonlarındaki değişimlerdir. Bu parametrelerdeki değişimler direk olarak 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzim aktivitesini etkiler (Kumar, 1984; Chesney ve ark., 1986). Kumar (1984) paratiroid hormon ve inorganik P konsantrasyonlarındaki değişimlerin, 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesi ile ters orantılı olduğunu, Ca'un bu olay üzerindeki etkisinin ise bilinmediğini bildirmektedir. Paratiroid hormon artışı, 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini arttırırken; P konsantrasyonunun artışının ise 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini azalttığına işaret edilmektedir (Kumar, 1984). Böylece yüksek Ca ve düşük P konsantrasyonlarında 25(OH)D<sub>3</sub>'ün 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüşümü oldukça etkili bir şekilde sürdürülür (Holick, 1987). Kan dolaşımındaki iyonize Ca konsantrasyonundaki küçük değişimler, PTH sekresyonunun uyarılması ile sonuçlanır. PTH, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> üretimini arttırır, bu şekilde osteoklastik aktivite uyarılarak, kemiklerden Ca mobilizasyonu

sağlanır (Holick, 1987).

Bu araştırmada ICa ve düzeltilmiş Ca konsantrasyonlarında denemenin 14. gününde çok önemli (p<0.01), total Ca konsantrasyonunda ise önemsiz (p>0.05) düşme belirlendi. ICa ve düzeltilmiş Ca konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bulunan düşmelerin total Ca konsantrasyonuna yansımaması, aynı gündeki TP ve Alb konsantrasyonlarındaki değişimlere (p<0.05) bağlı olabilir. Bu durum Ca metabolizmasının değerlendirilmesinde ICa ve düzeltilmiş Ca konsantrasyonlarının daha güvenli parametreler olduğunu göstermektedir. Denemenin başında ve sonunda ölçülen PTH konsantrasyonlarında önemsiz (p>0.05) bir artış tespit edildi. PTH konsantrasyonunda kontrol değerlerine göre gözlenen artış (3.057 $\pm$ 0.43'den 3.870 $\pm$ 0.68'e) ICa konsantrasyonundaki düşüşe bir cevap olarak değerlendirilebilir. Bu araştırmada kan pH'sında deneme boyunca devam eden (7. gün önemli p<0.05), bir düşme (metabolik asidozis) belirlenmiştir. Asidozisin VitD metabolizması üzerindeki etkisi oldukça karmaşıktır. Hidrojen iyon konsantrasyonunun artışı 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini olumsuz yönde etkileyerek 25(OH)D<sub>3</sub>'ün 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüşümünü azaltmaktadır. 25(OH)D<sub>3</sub>'ün 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüşümü, serum PTH konsantrasyonunun artışı ve/veya serum Ca ve P konsantrasyonlarının azalmasının bir sonucu olarak artar. Böylece 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve PTH etkisiyle barsaklardan Ca ve P emilimi artarken, böbreklerden P atılımı ile Ca/P dengesi sağlanmaya çalışılır. PTH, normal olarak fosfatürik ve hipokalsiürik etkilere sahiptir. Ancak PTH seviyeleri asidozis ile değişikliğe uğramaktadır ve fosfatüri ile kalsiüri meydana gelmektedir. Bu durum ratlarda yapılan denemelerle de kanıtlanmıştır (Kumar, 1984; Bushinsky, 1995; Turgut, 1995). Osteoklastlar ve kemik arasındaki mikroçevrede meydana gelen H iyon konsantrasyonlarındaki artışlar, direk fizikokimyasal etkilerle kemiklerden Ca mobilizasyonunu uyarabilirler. Sistemik pH'da önemli bir düşme olduğu zaman, yumuşak doku ve kemikteki buffer fazlası H iyonlarını tutar. İlave hidrojen iyonları ise Ca salınımını uyarır (Bushinsky, 1995). Bu şekilde tetrasiklin uygulamaları nedeniyle, kan pH'sında göz-

lenen düşüşler bir yandan kemiklerden Ca mobilizasyonunu uyarırken, düşük Ca seviyelerine cevap olarak artan PTH aktivitesini de olumsuz bir şekilde etkilemektedir. Keza PTH konsantrasyonunun artışının, Mg ekskresyonunu azalttığı ve hipermağnezemiye neden olduğu ve bu durumlarda adrenal ve renal fonksiyonlar ile son zamanlardaki ilaç uygulamalarının değerlendirilmesi gerektiğine işaret edilmektedir. Çünkü hipermağnezemi durumlarında da VitD metabolizmasının inhibe edildiği vurgulanmaktadır (Turgut, 1995). Bu denemede Mg konsantrasyonunda kontrol değerlere göre 14. günde meydana gelen önemsiz ( $p>0.05$ ) artış, daha uzun süreli tedavilerde bu türlü komplikasyonların oluşabileceğine bir işaret sayılabilir. Ayrıca bu araştırmada kontrol değerler ile karşılaştırıldığında VitD konsantrasyonlarında düşüş ( $55\pm 4.3$ 'ten  $46.6\pm 5.8$ 'e) belirlenmiştir. Bu bulgulara ilave olarak, denemenin 14. gününde IP konsantrasyonunda gözlenen önemsiz artış ve Mg'un VitD metabolizması üzerinde inhibitör etkisi gözardı edilmemelidir. Çünkü yüksek IP konsantrasyonunun  $1\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini azaltarak  $25(OH)D_3$ 'ün  $1,25(OH)_2D_3$ 'e dönüşümünü engellediği bildirilmektedir (Holick, 1987). Bu nedenle tetrasiklin ile yapılan uzun süreli tedavi uygulamalarında asit-baz durumu, Ca, IP, Mg ve VitD metabolizması değerlendirilmelidir.

Serum kimyası bulguları denemenin 14. gününde önemli değişiklikler gösterirken, kan gazları bulguları denemenin 3-10. günleri arasında önemli farklılıklar gösterdi. Kan pH'sında denemenin 7. gününde önemli ( $p<0.05$ ) düşüş, denemenin 3-10 günleri arasında belirlenen,  $tCO_2$  ve BE değerlerindeki değişimler, tetrasiklin uygulamalarına bağlı olarak gelişen metabolik asidozisin göstergeleridir. Kan pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ ,  $HCO_3$ , BE ve  $O_2$ sat'da gözlenen bu değişimler, tetrasiklin uygulanmasına bağlı olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonların (metabolik asidozis) belirlenmesinde kan gazları bulgularından da yararlanılabileceğini ve uzun süreli uygulamalarda asit-baz durumunun değerlendirilmesinin yararlı olacağını göstermektedir.

Hematolojik veriler değerlendirildiğinde, RBC

ve Hb, PCV konsantrasyonlarında, sırasıyla denemenin 10 ve 14. günlerinde gözlenen önemli ( $p<0.05$ ) düşme, WBC konsantrasyonunda denemenin 7. gününde önemli ( $p<0.05$ ) artış gözlenirken, MCV ve MCHC konsantrasyonlarında önemli farklılık belirlenmedi. VitD'nin hemopoietik ana hücrelerin farklılaşmasında ve olgunlaşmasındaki fonksiyonu değerlendirildiğinde (Kayaalp, 1993) RBC, Hb ve PCV konsantrasyonlarındaki düşüşler VitD konsantrasyonunda gözlenen azalmaya bağlanabilir.

Tedavide sık kullanılan çeşitli antibiyotiklerin kolestatik hepatitis, kolestazis, yağlı karaciğer, akut ve kronik hepatitis gibi komplikasyonlara neden olduğu ortaya konmuştur. Tetrasiklinlerin kolestatik hepatitis ve yağlı karaciğer hastalığına neden olduğu bildirilmektedir (Hautekeete, 1995; George and Crawford, 1996; Vial ve ark., 1997; Farrell, 1997). Bir tetrasiklin türevi olan doksisisiklin verilen köpeklerde bilier tipte disfonksiyon olduğu ifade edilmektedir. Bunun muhtemel nedeni olarak, ilacın safradaki aşırı birikimi gösterilmiştir (Delakunt ve ark., 1967). Lienart ve ark. (1992) benzer şekilde, doksisisiklin enjeksiyonlarının başlamasından 5 gün sonra hepatik yetmezliğe ait bulgular gözlediklerini ve laboratuvar parametrelerin ilacın kesilmesinden 6 gün sonra normale dönebildiğini bildirmişlerdir. Bu araştırmada da ALP enzim aktivitesinde, denemenin 14. gününde kontrol değerlere göre gözlenen artış ( $109.2\pm 2$ 'den  $142.2\pm 19$ 'a) bilier tipte karaciğer hasarının göstergesi olabilir. Çünkü ALP enzim aktivitesinin, primer veya sekonder hepatobiliar hastalıkların bir sonucu olarak meydana gelen kolestaziste arttığı bildirilmektedir (Cornelius, 1997). AST, ALT total ve indirekt bilirubin ve glikoz konsantrasyonlarının normal olması da hasarın henüz başladığını göstermektedir. Bir çalışmada, kısa süreli (36 saat) oksitetrasiklin uygulamasının herhangi bir değişikliğe neden olmadığı belirtilmiştir (Madison ve ark., 1994). Mevcut çalışmada serum kimyasında gözlenen değişiklikler ilaç uygulamasının 14. gününde tespit edilmiştir.

Bu denemede, tetrasiklin enjeksiyonlarına bağlı olarak, köpeklerin 4'ünde enjeksiyon bölgelerinde ödem tespit edildi. Kunkle ve ark. (1995) tetrasiklin enjeksiyonları yapılan 14 köpeğin 5'inde iştah kaybı,

depresyon, poliüri/polidipsi, davranış değişiklikleri ve topallık belirlediklerini bildirmektedirler. Bu deneme süresince köpeklerde enjeksiyon bölgelerinde ödem ve enjeksiyonlara karşı gösterilen agresif davranışlar dışında değişikliğe rastlanmadı. Diğer sistemik belirtilerin gözlenmemiş olması, ilacın kullanım süresi ile ilgili olabilir. Uzun tedavi periyotlarında bu türlü etkilerin değerlendirilmesi gerekir.

Bu araştırmanın verileri değerlendirildiğinde, oksitetrasiklinin asit-baz dengesi, Ca, IP, Mg, D vitamini ve karaciğer fonksiyonlarında önemli değişikliklere neden olabileceği belirlenmiştir. Bu yüzden uzun süreli uygulamalarda belirtilen parametrelerdeki değişimlerin izlenmesinin yararlı olacağı ve oksitetrasiklin hepatotoksik potansiyelinin değerlendirilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

#### Kaynaklar

Bushinsky, D.A. (1995). The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. *Kid. Int.* 47, 1816-1832

Boudreaux, J.P., Hayes, D.H., Mizrahi, S., Hussey, S., Regenstein, F. and Balart, L. (1993). Fulminant hepatic failure, hepatorenal syndrome, and necrotizing pancreatitis after minocycline hepatotoxicity. *Transplantation Proceedings* 25, 2, 1873

Chesney, R.W., Mehls, O., Anast, C.S., Brown, E., Hammerman, M.R., Portale, A., Fallon, M.D., Mahan, J. and Alfrey, A.C. (1986). Renal osteodystrophy in children: The role of vitamin D, phosphorus, and parathroid hormone. *Am. J. Kid. Int.* 4, 275-284

Cornelius, L.M. (1997). Interpreting increased liver enzyme activity in dogs. *Vet. Med.* October: 866-877

Dabek, J. (1990). An emerging view of vitamin D. *Scan. J. Clin. Lab. Invest.* 50, 127-133

Delakunt, C.S., Jacobs, R.T., Stenbbsins, R.B. and Rierer, N. (1967). Toxicology of Vibramycin. *Tox. Appl. Pharmacol.* 10, 402

Engesaeter, L.B., Underdal, T. and Lyngaas, K.H. (1980a). Effects of cloxacillin, doxycycline, fucidic acid and lincomycine on mineralization and solubility of collagen in young rats. *Acta. Orthop. Scand.* 51,3, 467-470

Engesaeter, L.B., Underdal, T. and Lyngaas, K.H. (1980b). Effects of oxytetracycline on mineralization of bone in young rats. *Acta Orthop. Scand.* 51,3, 459-465

Farrell, G.C. (1997). Drug-induced hepatic injury. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 12,9-10, 242-250

Gabriel, L.P. (1986). Toxic response of the liver in "Cassereet and Doull's Toxicology", Editors: Klaassen CD, Amdur MO and Doull J, Third edition, Macmillan Publishing Company, New York

George, D.K. and Crawford, D.H. (1996). Antibacterial-induced hepatotoxicity. Incidence, prevention and management. *Drug. Staf.* 15,1,79-85

Gorard, D.A. (1990). Late-onset drug fever associated with minocycline. *Postgrad. Med. J.* 66, 404-405

Hautekeete, M.L. (1995). Hepatotoxicity of antibiotics. *Acta Gastroenterol. Belg.* 58,3-4, 290-296

Holick, M.F. (1987). Vitamin D and the Kidney. *Kid. Int.* 32, 912-929

Kayaalp, S.O. (1993). Kalsiyotropik ilaçlar; paratiroid hormonu, D vitamini, kalsitonin ve diğerleri "Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji" cilt 3, 6. Baskı 2664-2715, Feryal Mat. San. Tic. Lt. Şt. Ankara

Kumar, R. (1984). Metabolism of 1.25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *American Physiological Society* 64,2, 478-497

Kunkle, G.A., Sundlof, S. and Keisling, K. (1995). Adverse side effects of oral antibacterial therapy in dogs and cats: an epidemiologic study of pet owners' observations. *J. Am. Anim. Hos. Ass.* 31, 46-55

Lienart, F., Morissens, M., Jacobs, P. and Ducobu, J. (1992). Doxycycline and hepatotoxicity. *Acta Clinica Belgica* 47,3, 205-208

Madison, J.B., Garber, J.L., Rive, B., Stumpf, A.J., Zimmer, A.E. and Ott, E.A. (1994). Effect of oxytetracycline on metacarpophalangeal and distal interphalangeal joint angles in newborn foals. *J. Am. Vet. Assoc.* 204,2, 246-249

Turgut, K. (1995). Endokrin ve metabolik hastalıkları ve testleri "Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis", Özel Basım

Vial, T., Biour, M., Descotes, J. and Trepo, C. (1997). Antibiotic-associated hepatitis: update 1990. *The Annals of Pharmacotherapy* 31, 204-220