



ARAŞTIRMA MAKALESİ

Tulatromisinin koyunlarda güvenilirliğinin belirlenmesi

Orhan Çorum^{1,2}, Ayşe Er², Burak Dik², Hatice Eser^{1,2}, Emre Bahcivan^{2,3}, Enver Yazar²

¹Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır,

²Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji

Anabilim Dalı, Konya, ³Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Geliş: 19.02.2015, Kabul: 01.04.2015

*orhancorum@selcuk.edu.tr

Öz

Çorum O, Er A, Dik B, Eser H, Bahcivan E, Yazar E. Tulatromisinin koyunlarda güvenilirliğinin belirlenmesi.

Abstract

Çorum O, Er A, Dik B, Eser H, Bahcivan E, Yazar E. Determination of the safety of tulathromycin in sheep.

Eurasian J Vet Sci, 2015, 31, 3, 152-157
DOI:10.15312/EurasianJVetSci.2015310972

Amaç: Tulatromisin koyunlarda etiket dışı olarak kullanılmakla birlikte ilacın koyunlarda güvenilirliği ile ilgili kaynağa ulaşılamamıştır. Mevcut araştırmanın amacı tulatromisin koyunlarda güvenilirliğini belirlemektir.

Aim: Tulathromycin is used as extralabel in sheep, whereas there has no any data about safety in sheep. The aim of this research was to determine the safety of tulathromycin in sheep.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada 10 adet erkek tokluya tulatromisin 2.5 mg/kg tek doz deri altı yolla uygulandı. Uygulamadan önce (0. gün, kontrol) ve sonrası 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9. günlerde kan örnekleri alındı. Serum örneklerinden kalp (Kütle Ck-MB, troponin I), karaciğer (Alkalen fosfat, total bilirubin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gamma glutamiltransferaz, total protein, albümin) ve böbrek (Kan üre nitrojen, kreatinin) hasar belirteçleri ile kan örneklerinden hemogram parametreleri (Alyuvar, akyuvar, platelet, hemoglobin, hematokrit) ölçüldü.

Materials and Methods: In this research, single dose of 2.5 mg/kg tulathromycin was administered subcutaneously to 10 male yearling sheep. Blood samples were obtained before (0. day, control) and after at 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 and 9 days. Serum cardiac (Troponin I, creatin kinase-MB mass), hepatic (Alkaline phosphatase, total bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyltransferase, total protein, albumin) and renal (Blood urea nitrogen, creatinine) damage markers were determined while hemogram values (White blood cell, red blood cell, platelet, hemoglobin, hematocrit) were measured from blood samples.

Bulgular: Deneme süresince hayvanlarda klinik olarak olumsuz değişim gözlenmedi. Kontrol (0. gün) değerlerle karşılaştırıldığında 1. gün troponin I düzeyinde artış ($P<0.05$) belirlenirken, karaciğer (Total bilirubin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, gamma glutamiltransferaz, total protein, albümin) ve böbrek (Kan üre nitrojen, kreatinin) hasar belirteçlerinde referans aralık içinde istatistiki ($P<0.05$) değişimler belirlendi. Hemogram parametrelerinde ise 6. günde alyuvar, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde azalma ($P<0.05$) belirlendi.

Results: There were no any clinical changes observed in sheep during experimental period. Increased troponin I level was determined ($P<0.05$) at 1st day, while statistically significance changes ($P<0.05$) were determined within reference range in hepatic (Total bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyltransferase, total protein, albumin) and renal (Blood urea nitrogen, creatinine) damage markers when compared to Control (0 day). In addition, decreased red blood cell counts, hemoglobin and hematocrit levels were measured ($P<0.05$) at 6th day.

Öneri: Tulatromisinin geçici olarak kalp hasar belirteçlerinde yükselme ve kan tablosunda değişimlere neden olduğu belirlenmekle birlikte, koyunlarda tek dozda (2.5 mg/kg, subkutan) kullanıldığında güvenli olduğu ifade edilebilir.

Conclusion: Tulatromycin may cause transient increase in the cardiac damage markers and changes in the blood picture. However, it is stated that single dose (2.5 mg/kg, SC) of tulatromisin may safe in sheep.

Anahtar kelimeler: Koyun, tulatromisin, güvenilirlik

Keywords: Sheep, tulathromycin, safety





Giriş

Tulatromisin, makrolid grubu antibiyotiklerin triamilid alt grubuna ait yarı sentetik bir antibiyotiktir. Diğer makrolidlerde olduğu gibi tulatromisin, etkili olduğu mikroorganizmalarda protein sentezini engelleyerek etkinliğini gösterir. Veteriner sahada sığır ve domuzlarda kullanımı Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır (EMA 2004, EMA 2015). Makrolid antibiyotikler genel olarak bazik bileşiklerdir, doku/organlara iyi dağılırlar, hücre içine iyi girerler ve yarı ömürleri uzundur. Kan konsantrasyonlarında bakteriyostatik etki gösterirler (Gürel 2009). Tulatromisin hedef türlerde 2.5 mg/kg dozunda sığırlara deri altı ve domuzlara kas içi yolla uygulanmaktadır. Sütçü sığırlarda kullanımı önerilmemektedir (EMA 2004, Anonim 2015). Makrolidler grup olarak bazik yapıdadırlar, ancak tulatromisin diğerlerinden çok daha baziktir. Tulatromisinin bu özelliği sayesinde plazmadan dokulara kolayca penetre olabilmekte ve asidik ortamlarda birikebilmektedir. Böylece ilaç alveolar epitele ve bronkoalveolar lavaja fazlaca geçebilmektedir. İlaç uygulama bölgesinden hızlı emilir, biyoyararlanımı %80'den büyüktür, ilacın akciğer yarı ömrü oldukça uzundur ve büyük oranda değişmeden safra ile atılır (EMA 2002, EMA 2004, Villarino ve ark 2013, Anonim 2015).

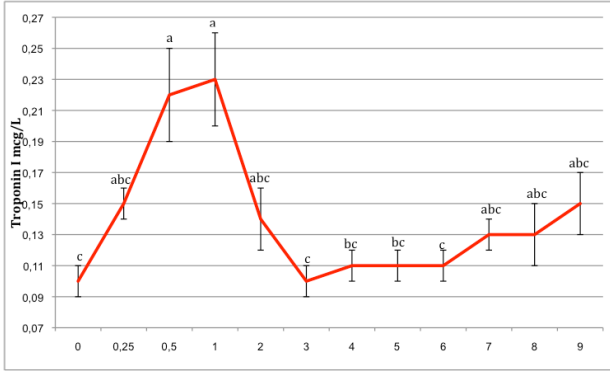
Tulatromisin besi sığırları ve kuru dönemdeki ineklerde öncelikli olarak *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ve *Mycoplasma bovis* kaynaklı solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca sığırlarda *Moraxella bovis* kaynaklı Infectious Bovine Keratoconjunctivitis ve *Fusobacterium necrophorum* ile *Porphyromonas levii* kaynaklı ayak enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımı önerilmektedir. Domuzlarda ise *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis* ve *Mycoplasma hyopneumoniae*'nin neden olduğu Swine Respiratory Disease hastalığının tedavisinde kullanımı önerilmektedir (Anonim 2015). Hedef türler dışında at, keçi (Villarino ve ark 2013) ve koyunlarda (Sirochman ve ark 2012) antimikrobiyal amaçlı kullanılabilmesi ifade edilmiştir.

Tedavide kullanılan ilaçların beklenen yararlı etkileri ile birlikte istenmeyen etkileri de gözlenebilmektedir. İstenmeyen etkiler klinik olarak gözlenebildiği gibi hematolojik veya serolojik testlerle tanımlanabilmektedir. Bu testlerle elde edilen değerler ise yapısal bozuklukların göstergesi olarak kabul edilmektedir (Kaya ve Ünsal 2002, Dogan 2011). Tulatromisin uygulaması sonrasında anafaksi gelişebileceği (Dogan 2011), buzağı ve domuzlarda geçici hipersalivasyon gözlenebileceği bildirilmiştir. Sığırlarda uygulama bölgesinde geçici ağrı, şişkinlik ile subkutan dokuda renk değişikliği, baş sallama ve yeri eşeleme gözlenebileceği bildirilmiştir. Domuzlarda uygulama sonrasında bölgede geçici ağrı, ödem, huzursuzluk ve yüksek dozda (7.5 mg/kg) titreme gözlenebileceği belirtilmiştir (Villarino ve ark 2013, Anonim 2015).

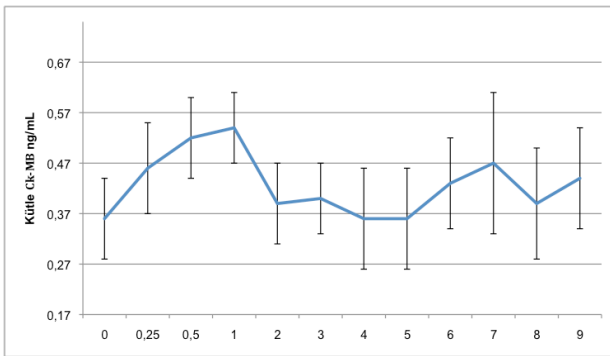
Akut ve subkronik toksisite araştırmalarında orta derecede gastrointestinal rahatsızlık dışında belirgin nörolojik, kardiovasküler ve renal etkilerinin olmadığı bildirilmiştir. Köpeklerde yapılan toksisite çalışmasında oral yüksek dozlarda (100 mg/kg) hafif gastrointestinal rahatsızlık ile kusma gözlenirken, solunum sayısı, beden ısısı, kan basıncı, kalp atım sayısı ve elektrokardiogramda değişiklikler gözlenmediği bildirilmiştir (EMA 2002).

Makrolid antibiyotiklerin kardiyotoksik etkiler gösterebileceği, bu etkiler sonucu ölümler gözlenebileceği bilinmektedir (Guo ve ark 2010). Veteriner sahada tulatromisinin endike olduğu enfeksiyonlarda kullanılan bir diğer makrolid grubu antibiyotik tilmikosinin, letal kardiyotoksik etkileri bulunmaktadır (Yazar 2012). Beşeri hekimlikte satışa sunulan ilaçların <%10 oranının kardiyotoksikite nedeni ile piyasadan çekildiği bildirilmiştir (O'Brien 2008). Kardiyak troponinler kalbe özel proteinlerdir. Troponin I kalp hasarını belirlemede kullanılan troponin türüdür ve hasardan sonraki 4-6 saat içinde dolaşımdaki düzeyi yükselir. Kreatin kinaz-MB (CK-MB) ise kreatin kinazın kalbe spesifik alt tipidir. CK-MB düzeyi hasardan sonraki 24 saat içinde pik yapar ve 3 gün içinde normal düzeye iner (Harrison ve Amundson 2005, Hallen 2012, Twerenbold ve ark 2012).

Makrolidlerin genel yan etkisi olarak hepatotoksisite gelişebileceği bildirilmektedir (Yazar 2012). Antibiyotiklerin neden olduğu hepatotoksisite vakalarında ölüm gözlenebilmesine rağmen, genellikle geçici ve hafif derecede olduğu ifade edilmiştir. Antibiyotiklerin neden olduğu hepatotoksisite tanısı, serum alanin aminotransferaz (ALT) ve bilirubin düzeylerinin 2 katından daha fazla düzeye çıkması ile belirlenebilmektedir. İnsanlarda antibiyotik kaynaklı hepatotoksisitenin görülme oranı yaklaşık <5/100.000 (Andrade and Tulkens 2011), makrolid antibiyotiklerin neden olduğu hepatotoksisite oranı ise yaklaşık 3.6/100.000 civarındadır (Leitner 2010). Canlıda gözlenen hepatotoksisitenin tanımlanabilmesi için kandan alkalen fosfat (ALP), bilirubin, ALT, aspartat aminotransferaz (AST), gamma glutamiltransferaz (GGT), total protein ve albümin düzeyleri ölçümü yapılmaktadır. Kan bilirubin düzeyi intravasküler hemoliz, karaciğer yetmezliği ve safra kanalında tıkanma durumlarında yükselirken, ALP düzeyi ise safra kanalı ve karaciğer hasarlarında yükselmektedir. Düzeyi yükselen ALT, AST ve GGT karaciğer hasarının göstergesi olarak kabul edilmektedir. Kanda ölçülen kan üre nitrojen (BUN) ve kreatinin düzeyleri ise böbrek fonksiyonu hakkında bilgi edinilmesini sağlar. Kanda artan BUN veya kreatinin düzeyleri renal perfüzyonda azalma veya böbrek yetmezliğini, artan total protein düzeyleri su alınımında kısıtlanma veya kronik enfeksiyon varlığını, düzeyi düşen total protein ve albümin ise aşırı su alınımı, renal protein kaybı veya karaciğer sentez yetersizliğinde azalmanın varlığını gösterir. Karaciğer fonksiyonunu belirlemede düzeyi ölçülen albümin, böbrek fonksiyonunu belirlemede kullanılabilir (Kerr 2002a). Tulatromisinin hemogram parametreleri



Grafik 1. Tulatromisin (2.5 mg/kg, SC) uygulaması sonrası günlerde Troponin I düzeyleri (mean±SE, P<0.05).



Grafik 2. Tulatromisin (2.5 mg/kg, SC) uygulaması sonrası günlerde kütle kreatin kinaz-MB (Ck-MB) düzeyleri (P>0.05, mean±SE).

(Akyuvar, alyuvar, platelet, hemoglobin, hemotokrit) üzerine etkisi incelendiğinde doz, uygulama süresi ve hayvan türüne bağlı olarak farklı etkiler gösterdiği bildirilmiştir (EMEA 2002, Washburn ve ark 2007, Clothier ve ark 2010, Er ve ark 2011a). Hemogram parametreleri temel olarak kemik iliği fonksiyonu hakkında bilgi verirken, canlıdaki sıvı-elektrolit denge, koagülasyon faktörlerinin sentez yeri karaciğer ve eritrosit sentezini uyaran eritropoietinin aktive olduğu yer olan böbrek fonksiyonları hakkında da bilgi edinilmesini sağlar (Kerr 2002b).

Mevcut çalışmada, veteriner hekimlerin tulatromisinin geniş etki spektrumunu, uzun etkinlik süresi ve kullanım kolaylığından (EMEA 2002, 2004, 2015) faydalanmak için koyunlarda etiket dışı olarak özellikle solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde kullandıkları (Sirochman ve ark 2012) dikkate alındığında, koyunlarda kalp, karaciğer, böbrek ve kemik iliği fonksiyonu üzerinde istenmeyen bazı etkilere neden olabileceği hipoteze edildi.

Bu çalışmanın amacı koyunlara 2.5 mg/kg (SC, tek uygulama) dozda uygulanan tulatromisinin öncelikli olarak kan kalp hasarı belirteçleri (Troponin I, kütle Ck-MB) ile birlikte hemogram parametreleri (Akyuvar, alyuvar, platelet, hemoglobin, hemotokrit), karaciğer (ALP, total bilirubin, AST, ALT, GGT, total protein, albümin) ve böbrek (BUN, kreatinin) hasar belirteçleri üzerine etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Araştırmada 10 adet erkek Merinos toklu (5-7 ay, 25-32 kg) kullanıldı. Araştırma prosedürü Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Etik Kurulunca onaylandı (2014/73). Her bir hayvana tulatromisin (Draxxin® Enj. Çöz., Pfizer Veteriner İlaçları, İstanbul) 2.5 mg/kg dozda deri altı yolla tek doz uygulandı. Uygulamadan önce (0. saat, kontrol) ve sonrası 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9. günlerde kan örnekleri alındı. Serum kalp hasar belirteçleri (Kütle Ck-MB, troponin I) Siemens AdviaCentaur XP (Erlangen, Germany) cihazında, karaciğer (Alkalen fosfataz, total bilirubin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gamma glutamiltransferaz, total protein, albümin) ve böbrek (Kan üre nitrojen, kreatinin) hasar belirteçleri otoanalizörde (ILab-300 plus, Instrumentation Laboratory, Milano, Italy) ölçüldü. Alınan kan örneklerinden hemogram (Akyuvar, alyuvar, platelet, hemoglobin, hemotokrit) parametreleri kan hücre sayım cihazında (BC-2800 Auto Hematology Analyzer, Mindray Bio-Medical Electronics, Shenzhen, China) ölçüldü.

Araştırmada elde edilen parametreler ANOVA ve posthoc test olarak Tukey ile değerlendirildi (SPSS 19.0). P<0.05 istatistiksel açıdan önemli kabul edildi.

Bulgular

Tulatromisinin spesifik kalp hasar belirteçleri serum troponin I ve kütle Ck-MB düzeylerine etkisi Grafik 1 ve 2'de sunuldu. Karaciğer (ALP, total bilirubin, ALT, AST, GGT, total protein, albümin) ile böbrek (Kan üre nitrojen, kreatinin) hasar belirteçlerine etkisi Tablo 1, hematolojik parametrelere etkisi Tablo 2'de sunuldu.

Kontrol (0. gün) değerlerle karşılaştırıldığında troponin I düzeyinin 1. günde en yüksek değere çıktığı belirlendi (Grafik 1, P<0.05). Biyokimyasal parametrelerden AST, total bilirubin, ALT, GGT, total protein, albümin, BUN ve kreatinin (Tablo 1) düzeylerinde istatistiksel (P<0.05) değişimler belirlenirken, en yüksek total bilirubin düzeyi 9. gün ölçüldü. Kontrol zamanla karşılaştırıldığında alyuvar sayısı, hemoglobin ve hemotokrit değerlerinin 6. gün en düşük düzeye düştüğü belirlendi (Tablo 2, P<0.05).

Tartışma

Makrolidlerin triamilid alt grubunda yer alan tulatromisin, bakterilerde protein sentezini engelleyerek etkir. Makrolidler arasında bazikliği öne çıkan tulatromisin, kandan dokulara kolayca geçer, asidik ortamlarda yüksek oranlarda birikir, böylece alveolar epitel ve bronkoalveolar lavaja fazla oranda geçiş gösterebilmektedir. EMEA tarafından sığır ve domuzlarda *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) ve *Mycoplasma bovis*

Tablo 1. Erkek Merinos toklulara tulatromisin (2.5 mg/kg, SC) uygulamasının serum biyokimyasal değerlere etkisi (mean±SE).

Parametre	0 gün	0.25 gün	0.5 gün	1 gün	2 gün	3 gün	4 gün	5 gün	6 gün	7 gün	8 gün	9 gün
ALP U/L	76.5±9.07	60.8±6.82	77.8±8.08	78.9±10.4	85.8±6.10	98.1±12.3	81.3±10.4	73.0±7.89	88.9±10.7	96.1±11.7	73.0±10.8	72.5±7.59
TB mg/dL	0.07±0.01 ^b	0.09±0.01 ^b	0.08±0.01 ^b	0.07±0.01 ^b	0.08±0.01 ^b	0.08±0.01 ^b	0.11±0.01 ^{ab}	0.08±0.01 ^b	0.06±0.01 ^b	0.08±0.01 ^b	0.10±0.01 ^{ab}	0.14±0.01 ^a
AST U/L	87.3±4.87 ^{ab}	97.0±7.27 ^{ab}	94.6±7.91 ^{ab}	86.7±4.24 ^{ab}	89.5±4.08 ^{ab}	109±9.06 ^a	103±6.40 ^a	96.5±5.45 ^{ab}	87.8±4.50 ^{ab}	93.2±4.27 ^{ab}	75.4±3.55	90.9±5.71 ^{ab}
ALT U/L	13.3±0.91 ^{ab}	13.4±1.25 ^{ab}	14.0±1.24 ^{ab}	13.0±1.05 ^{ab}	14.6±1.33 ^{ab}	16.8±1.34 ^a	15.6±0.95 ^{ab}	16.2±1.00 ^{ab}	15.3±0.88 ^{ab}	15.1±0.92 ^{ab}	11.5±0.85 ^b	14.1±1.06 ^{ab}
GGT U/L	47.6±2.26 ^{ab}	52.6±2.88 ^{ab}	49.0±2.72 ^{ab}	48.1±2.26 ^{ab}	47.3±2.84 ^{ab}	51.5±4.00 ^a	52.7±2.79 ^a	48.4±2.65 ^{ab}	44.5±2.62 ^{ab}	50.3±2.78 ^{ab}	42.8±2.99 ^b	48.0±2.90 ^{ab}
TP g/dL	7.04±0.20 ^{ab}	7.45±0.27 ^a	7.00±0.21 ^{ab}	7.65±0.13 ^a	7.80±0.26 ^a	7.25±0.18 ^{ab}	7.08±0.22 ^{ab}	6.84±0.19 ^{ab}	6.30±0.17 ^b	6.84±0.19 ^{ab}	6.96±0.28 ^{ab}	7.27±0.21 ^{ab}
ALB g/dL	3.22±0.05 ^{ab}	3.43±0.08 ^{ab}	3.23±0.06 ^{ab}	3.30±0.06 ^{ab}	3.91±0.51 ^a	3.53±0.10 ^{ab}	3.33±0.05 ^{ab}	3.18±0.06 ^{ab}	2.92±0.04 ^b	3.28±0.05 ^{ab}	2.77±0.12 ^b	3.24±0.06 ^{ab}
BN mg/dL	27.7±0.81 ^{ab}	25.5±1.22 ^{abcd}	22.2±1.59 ^{bcde}	28.6±2.83 ^a	27.1±1.07 ^{abc}	24.7±0.88 ^{abcd}	21.6±1.06 ^{cde}	16.5±0.75 ^e	20.7±0.54 ^{de}	22.2±0.96 ^{bcde}	23.5±0.89 ^{abcd}	26.7±1.31 ^{abcd}
KR mg/dL	0.44±0.03 ^{ab}	0.48±0.03 ^{ab}	0.44±0.03 ^{ab}	0.43±0.02 ^{ab}	0.43±0.03 ^{ab}	0.42±0.02 ^{ab}	0.48±0.02 ^{ab}	0.49±0.02 ^{ab}	0.36±0.02 ^b	0.40±0.02 ^{ab}	0.42±0.03 ^{ab}	0.52±0.03 ^a

ALP: Alkalen fosfataz, TB: Total bilirubin, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gamma glutamiltransferaz, TP: Total protein, ALB: Albümin, BN: Kan üre nitrojen, KR: Kreatinin. ^{a, b, c, d, e}: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki açıdan önemlidir (P<0.05).

Tablo 2. Erkek Merinos toklulara tulatromisin (2.5 mg/kg, SC) uygulamasının hemogram değerlere etkisi (mean±SE).

Parametre	0 gün	0.25 gün	0.5 gün	1 gün	2 gün	3 gün	4 gün	5 gün	6 gün	7 gün	8 gün	9 gün
WBC x10 ⁶ /mL	9.06±0.28	9.08±0.42	8.86±0.36	8.69±0.37	8.01±0.41	8.01±0.39	8.48±0.38	8.71±0.41	7.79±0.49	7.71±0.48	8.42±0.40	7.87±0.51
RBC x10 ⁶ /mL	9.82±0.35 ^a	9.66±0.30 ^a	9.08±0.30 ^{ab}	8.89±0.31 ^{ab}	8.25±0.26 ^b	8.79±0.28 ^{ab}	9.21±0.25 ^{ab}	9.01±0.30 ^{ab}	8.08±0.21 ^b	8.67±0.23 ^{ab}	8.98±0.30 ^{ab}	9.03±0.30 ^{ab}
PLT x10 ³ /μL	232±16.7	253±23.8	260±22.5	242±26.5	235±25.6	258±27.9	281±30.8	287±30.5	240±22.7	276±28.9	238±33.5	271±30.3
HGB g/dL	8.71±0.21 ^{ab}	9.03±0.25 ^a	8.25±0.19 ^{abc}	7.97±0.15 ^{bcd}	7.43±0.14 ^{cd}	7.79±0.15 ^{cd}	8.13±0.15 ^{bc}	8.00±0.22 ^{bcd}	7.16±0.15 ^e	7.73±0.13 ^{cd}	7.97±0.20 ^{bcd}	8.05±0.17 ^{bc}
HTC %	33.8±0.90 ^a	33.7±0.92 ^a	31.6±0.67 ^{abc}	31.1±0.74 ^{abc}	28.8±0.56 ^{bc}	30.7±0.72 ^{abc}	32.2±0.56 ^{ab}	31.4±0.88 ^{abc}	28.2±0.60 ^c	30.7±0.54 ^{abc}	31.8±0.75 ^{abc}	32.3±1.04 ^{ab}

WBC: Akyuvar, RBC: Alyuvar, PLT: Platelet, HGB: Hemoglobin, HTC: Hematokrit. ^{a, b, c, d, e}: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki açıdan önemlidir (P<0.05).

kaynaklı solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisi, *Moraxella bovis*'in neden olduğu Infectious Bovine Keratoconjunctivitis ve *Fusobacterium necrophorum* ile *Porphyromonas levii* kaynaklı Interdigital Necrobacillosis tedavisinde kullanımı onaylanmıştır (Villarino ve ark 2013). Tulatromisin hedef türler dışında at, keçi (Villarino ve ark 2013) ve koyunlarda (Sirochman ve ark 2012) kullanım alanı bulabilmektedir.

Mevcut araştırmada tulatromisin koyunlara 2.5 mg/kg dozda (SC) tek uygulama olarak yapıldı. Tulatromisin koyunlarda solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde etiket dışı olarak kullanıldığı (Sirochman ve ark 2012) ve keçilerde, hedef türlerde (Sığır, domuz) olduğu gibi 2.5 mg/kg (SC) dozda uygulanabileceği bildirilmiştir (Amer ve ark 2012, Young ve ark 2011).

Hayvanlara tulatromisin uygulaması sonrasında kalp hasarının spesifik belirteçleri kabul edilen troponin I (Grafik 1, P<0.05) ve kütle Ck-MB (Grafik 2, P>0.05) düzeylerinin 1. gün en yüksek değere yükseldiği belirlendi. Bu araştırmada koyunlarda ölçülen troponin I ve Ck-MB düzeylerinin kalp hasarını belirlemede kullanılabileceği ve koyunlarda deneysel olarak yapılan araştırmalarda, kalp hasarı belirteçlerinin (Troponin I, Ck-MB) uygulamadan sonraki ilk 6 saatte yükseldiği bildirilmiştir (Ekici ve Isik 2011, Er ve ark 2013). Buzağılara yüksek dozlarda (12.5-15 mg/kg) tulatromisin uygulandığında minimal myokardial dejenerasyon (EMEA 2002) ve tavşanlara uygulandığında troponin I ile Ck-MB düzeyle-

rinde artış gözlemlendiği bildirilmiştir (Er ve ark 2011a, Er ve ark 2011b). Bir diğer makrolid olan tilmikosinin tavşanlarda troponin I ve Ck-MB düzeylerini artırdığı ifade edilmiştir (Yazar ve ark 2002). Tulatromisin sadece troponin I düzeyinde istatistiki geçici artış yaparken, kütle Ck-MB düzeyinde ise istatistiki olmayan artışa neden olduğu dikkate alındığında kalp için ciddi olumsuz etkileri olmadığı ifade edilebilir.

Tulatromisin uygulamasının koyunlarda karaciğer (Total bilirubin, ALT, AST, GGT, total protein, albümin) ve böbrek (BUN ile kreatinin) hasar belirteçlerinde istatistiki (P<0.05) dalgalanmalara neden olduğu belirlendi (Tablo 1). Mevcut araştırmada koyunlara uygulanan tulatromisin, karaciğer (Referans aralıklar; Total bilirubin: 0-0.3 mg/dL, AST: 55-280 U/L, ALT: <38 U/L, GGT: 20-56 U/L, total protein: 6.0-8 g/dL, albümin: 2.8-4.0 g/dL) ve böbrek (Referans aralık: BUN: 17-42 mg/dL, kreatinin: 0.49-1.79 mg/dL) hasar belirteçlerinde neden olduğu istatistiki değişimlerin koyunlar için bildirilen referans değerler arasında olduğu belirlendi (Obe 2007, Bülbül 2013, Er ve ark 2013). Yapılan toksisite araştırmalarında tulatromisin uygulanması sonrasında hem köpek hem de ratlarda AST ile ALT düzeylerinde artış gözlenirken (EMEA 2002), ratlarda GGT ile serum protein düzeylerinde düşme gözlemlendiği bildirilmiştir (EMEA 2002). Keçilerde yapılan araştırmada, tulatromisin uygulama sonrasında karaciğer (ALP, total bilirubin, AST, GGT, total protein, albümin) ve böbrek (BUN, kreatinin) hasar belirteçlerinde belirgin değişimler gözlenmediği bildirilmiştir (Washburn ve ark 2007,



Clothier ve ark 2010). Tavşanlara tulatromisin uygulaması sonrasında ALP, AST, ALT, GGT, BUN, kreatinin, total protein ve albümin parametrelerine etkisi incelenmiş, uygulama sonrasında sadece kreatinin düzeylerinde artış gözlemlendiği bildirilmiştir (Er ve ark 2011a, Er ve ark 2011b). Sığır ve koyunlarda özellikle solunum sistemi enfeksiyonlarında fazla kullanılan tilmikosinin, tavşanlarda referans aralık içinde AST ve total protein düzeylerinde değişimlere neden olduğu bildirilmiştir (Altunok ve ark 2002). Araştırma sonuçları dikkate alındığında koyunlara 2.5 mg/kg dozda (SC) tulatromisin uygulamasının karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına belirgin olumsuz etkileri olmadığı ifade edilebilir.

Mevcut çalışmada tulatromisin uygulaması sonrasında, kontrol zamanla karşılaştırıldığında alyuvar, hematokrit ve hemoglobin düzeylerinin 6. gün en düşük ($P < 0.05$) düzeylere düştüğü belirlendi (Tablo 2). Hemogram parametrelerinden alyuvar ve hematokrit düzeylerinde gözlenen azalmanın referans aralıklarda (Referans aralık; RBC: $6.2-15 \times 10^6$ /mL, hematokrit: 22-39 %) olduğu belirlenirken, hemoglobin düzeyinde belirlenen azalmanın ise referans (Referans aralık; hemoglobin: 8.6-15 g/dL) (Obe 2007) düzeylerinden aşağı olduğu belirlendi (Tablo 1). Ratlarda yapılan toksisite araştırmalarında akyuvar ve alyuvar sayısında artış gözlemlendiği bildirilirken (EMA 2002), keçilerde yapılan çalışmada tulatromisin uygulaması sonrasında akyuvar, alyuvar, platelet, hematokrit ve hemoglobin düzeylerinde belirgin değişimlere neden olmadığı belirlenmiştir (Washburn ve ark 2007, Clothier ve ark 2010). Tavşanlara tulatromisin uygulaması sonrasında ise akyuvar sayısında artış belirlenirken, alyuvar sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde değişim gözlenmediği ifade edilmiştir (Er ve ark 2011a). Tavşanlarda yapılan başka bir çalışmada alyuvar ve akyuvar sayısında etkisi belirlenmezken, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde artışlara neden olduğu bildirilmiştir (Er et al 2011b). Sığırlarda tulatromisin gibi solunum sistemi enfeksiyonlarında sıklıkla tercih edilen makrolid antibiyotik olan tilmikosinin, tavşanlara uygulama sonrasında akyuvar ve alyuvar sayısında geçici düşmelere neden olduğu bildirilmiştir (Altunok ve ark 2002). Araştırma sonuçlarında gözlenen farklılıklar doz, uygulama yolu ile süresi ve tür farklılığından kaynaklanabilir. Araştırma sonuçları birlikte düşünüldüğünde koyunlarda tulatromisin'inin 2.5 mg/kg tek dozda (SC) uygulandığında hemogram parametreleri üzerine belirgin olumsuz etkileri gözlenmediği ifade edilebilir.

Öneriler

Sonuç olarak tulatromisin'inin koyunlarda geçici olarak kan tablosunda değişimler ve kalp hasarı belirteçlerinde artışlara neden olabileceği, koyunlardaki istenmeyen etkilerini araştırmak için histopatolojik incelemelerle birlikte farklı dozlarda araştırma yapılması gerektiği, ancak tek doz olarak 2.5 mg/kg (SC) dozda uygulandığında koyunlarda kalp, karaciğer, böbrek ve hematolojik açıdan güvenli olabileceği

ifade edilebilir.

Teşekkür

Mevcut araştırma SUBAPK (14401117) tarafından desteklendi. Araştırma özeti European Pharma Congress, August 25-27, 2015 Valencia, Spain poster bildiri olarak kabul edildi.

Kaynaklar

- Altunok V, Yazar E, Elmas M, Tras B, Bas AL, Col R, 2002. Investigation of haematological and biochemical side effects of tilmicosin in healthy New Zealand rabbits. *J Vet Med B*, 49, 68-70.
- Amer AAM, Constable PD, Goudah A, El Badawy SA, 2012. Pharmacokinetics of tulathromycin in lactating goats. *Small Rumin Res*, 108, 137-143.
- Andrade RJ, Tulkens PM, 2011. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother*, 66, 1431-1346.
- Anonim 2015. <http://www.accessdata.fda.gov/spl/data/76258d7d-90f0-4f94-b579-f595fc1e2561/76258d7d-90f0-4f94-b579-f595fc1e2561.xml>, Erişim tarihi: 13.02.2015.
- Bülbül A, 2013. Normal hematolojik değerler, in: *Koyun - Keçi El Kitabı*, Ed: Elmas M, Billur Yayınevi, Konya, pp: 509-515.
- Clothier KA1, Jordan DM, Loynachan AT, Griffith RW, 2010. Safety evaluation of tulathromycin use in the caprine species: tulathromycin toxicity assessment in goats. *J Vet Pharmacol Ther*, 33, 499-502.
- Dogan F, 2011. Pharmacovigilance in veterinary profession. *Eurasian J Vet Sci*, 27, 19-25.
- Ekici OD, Isik N, 2011. Investigation of the cardiotoxicity of imidocarb in lambs. *Revue Med Vet*, 162, 40-44.
- EMA 2002. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_Report/2009/11/WC500015700.pdf, Erişim tarihi: 16.02.2015
- EMA 2004. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_Report/2009/11/WC500015754.pdf, Erişim tarihi: 16.02.2015
- EMA 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_Report/2015/02/WC500182166.pdf, Erişim tarihi: 16.02.2015
- Er A, Altan F, Cetin G, Dik B, Elmas M, Yazar E, 2011a. Assessment of the cardiotoxicity of tulathromycin in rabbits. *Acta Vet Hung*, 59, 327-335.
- Er A, Dik B, Corum O, Cetin G, 2013. Cardiac safety of diclofenac at a single dose in ram. *ScientificWorldJournal*, article no: 2013:808731.
- Er A, Ulutas E, Altan F, Cetin G, Bulbul A, Elmas M, Yazar E, 2011b. Tulathromycin disturbs blood oxidative and coagulation status. *African J Biotechnol*, 10, 3243-3247.





- Gürel H, 2009. Sığırlarda solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibiyotikler. *Vet Hekim Der Derg*, 80, 29-33.
- Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R, 2010. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie*, 65, 631-640.
- Hallen J, 2012. Troponin for the estimation of infarct size: What have we learned? *Cardiology*, 121, 204-212.
- Harrison A, Amundson S, 2005. Evaluation and management of the acutely dyspneic patient: the role of biomarkers. *Am J Emerg Med*, 23, 371-378.
- Kaya S, Ünsal A, 2002. İlaçların istenmeyen etkileri, in: *Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji*, Eds: Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A, birinci cilt, üçüncü baskı, Medisan, Ankara, Türkiye, pp: 142-152.
- Kerr MG, 2002a. Clinical biochemistry, in: *Veterinary Laboratory Medicine*, second edition, Blackwell Science, London, UK, pp: 50-198.
- Kerr MG, 2002b. Haematology, in: *Veterinary Laboratory Medicine*, second edition, Blackwell Science, London, UK, pp: 1-68.
- Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F, 2010. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. *Infection*, 38, 3-11.
- Obe IDA, 2007. Appendices, in: *Disease of Sheep*, Ed: Obe IDA, Backwell publishing, Oxford, UK, pp: 601-604.
- O'Brien PJ, 2008. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. *Toxicology*, 245, 206-218.
- Sirochman MA, Woodruff KJ, Grigg JL, Walsh DP, Huyvaert KP, Miller MW, Wolfe LL, 2012. Evaluation of management treatments intended to increase lamb recruitment in a big-horn sheep herd. *J Wildl Dis*, 48, 781-784.
- Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C, 2012. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J*, 33, 579-586.
- Villarino N, Brown SA, Martin-Jimenez T, 2013. The role of the macrolide tulathromycin in veterinary medicine. *Vet J*, 198, 352-357.
- Washburn KE, Bissett W, Fajt V, Clubb F, Fosgate GT, Libal M, Smyre KE, Cass KL, 2007. The safety of tulathromycin administration in goats. *J Vet Pharmacol Ther*, 30, 267-270.
- Yazar E, Birdane YO, Elmas M, Tras B, Bas AL, 2002. Effect of tilmicosin on serum creatine kinase, creatine kinase-MB and troponin I levels in New Zealand White rabbits. *Arch Geflugelk*, 66, 237 -239.
- Yazar E, 2012. Kemoterapötikler, in: *Veteriner İlaç*, Ed: Yazar E, Olgun-Çelik Matbaası, Konya, Türkiye, pp: 21-130.
- Young G, Smith GW, Leavens TL, Wetzlich SE, Baynes RE, Mason SE, Riviere JE, Tell LA, 2011. Pharmacokinetics of tulathromycin following subcutaneous administration in meat goats. *Res Vet Sci*, 90, 477-479.