



Gökkuşluğu Alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) Enrofloksasinin Artan Dozlarda Uygulanmasının Biyokimyasal ve Histopatolojik Parametrelere Etkisi

Duygu DURNA ÇORUM^{1,a,✉}, Mehmet ÖZBEK^{2,b}, Orhan ÇORUM^{1,c}

¹Kastamonu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kastamonu

²Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Burdur

^aORCID: 0000-0003-1567-991X; ^bORCID:0000-0002-2274-5359; ^cORCID: 0000-0003-3168-2510

Geliş Tarihi/Received
01.10.2019

Kabul Tarihi/Accepted
08.11.2019

Yayın Tarihi/Published
31.12.2019

Öz

Bu çalışmanın amacı gökkuşluğu alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) enrofloksasinin tek artan dozlarda uygulanmasını takiben biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri belirlemektir. Çalışmada toplam 80 adet sağlıklı gökkuşluğu alabalığı kullanıldı. Balıklara enrofloksasin 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg tek doz oral yolla uygulandı. Enrofloksasin uygulamasını takiben 24 ve 120. saatlerde kan ve doku örnekleri alındı. Plazma örneklerinden albumin, alkalın fosfataz, alanin aminotransferaz, kolesterol, kreatinin, total protein ve trigliserid düzeyleri ölçüldü. Ayrıca dalak, karaciğer, solungaç ve böbrek dokuları histopatolojik olarak değerlendirildi. Enrofloksasinin tüm doz uygulamalarını takiben biyokimyasal parametrelere önemli etkisi gözlenmedi. Enrofloksasin 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozlarında dalak, karaciğer, solungaç ve böbrek dokularında herhangi bir histopatolojik değişikliğe neden olmadı. Fakat enrofloksasinin 40 mg/kg dozu 120. saatte solungaç dokusunun sekonder lamellerinde epitel hiperplaziye yol açtı. Sonuç olarak gökkuşluğu alabalıklarında enrofloksasinin 10 mg/kg ve 20 mg/kg oral tek doz uygulamalarının biyokimyasal ve histopatolojik parametrelere önemli etkisi olmazken, 40 mg/kg dozda solungaç dokusunda histopatolojik değişikliklere neden olabileceği belirlendi. Ancak gökkuşluğu alabalıklarında enrofloksasinin güvenilirliğinin belirlenmesi için artan tekrarlayan doz çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Biyokimyasal parametreler, enrofloksasin, gökkuşluğu alabalığı, histopatoloji

Effect of Enrofloxacin Following Single-Ascending Dose Administrations on Biochemical and Histopathological Parameters in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*)

Abstract

The aim of the study was to determine the changes in biochemical and histopathological parameters in some tissues of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) following single-ascending enrofloxacin dose administrations. A total of eighty clinically healthy rainbow trout were used in this investigation. Enrofloxacin was orally administered to fish as a single dose of 10, 20 and 40 mg/kg via oral gavage. Blood and tissue samples were collected at 24 and 120 hours after enrofloxacin administration. Plasma levels of albumin, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, cholesterol, creatinine, total protein and triglyceride were measured by autoanalyser. Spleen, liver, gill and kidney tissues were evaluated histopathologically. No significant changes were observed in biochemical parameters following the administration of enrofloxacin at all dose levels. Enrofloxacin at 10 mg/kg and 20 mg/kg doses did not cause any histopathological changes in the spleen, liver, gill and kidney tissues. However, 40 mg/kg dose of enrofloxacin triggered epithelial hyperplasia in the gill secondary lamellae at 120 hours. In conclusion, it was determined that oral single dose of enrofloxacin 10 mg/kg and 20 mg/kg in rainbow trout had no significant effect on biochemical and histopathological parameters, but 40 mg/kg dose could cause histopathological changes in gill tissue. However, multiple-ascending dose studies are needed to further support the safe use of enrofloxacin in rainbow trout.

Key Words: Biochemical parameters, enrofloxacin, histopathology, rainbow trout

GİRİŞ

İnsanların sağlıklı beslenmek için diyet alışkanlıklarını değiştirip balık tüketimlerini artırmaları küresel gıda üretiminde su ürünleri sektörünü önemli bir noktaya getirmiştir (1, 2). Sektördeki büyümeye paralel olarak artan balık ihtiyacını karşılamak için balıkların çiftliklerde üretilmeye başlanmasıyla birlikte ortaya çıkan yetersiz bakım, kötü çevre şartları (fazla stok, yetersiz beslenme, su sıcaklığındaki değişimler

ve kötü su kalitesi) ve stres balıklarda bakteriyel hastalık riskini artırmıştır (2, 3). Bu nedenle balık çiftliklerinde hem ekonomik hem de sağlık açısından ciddi riskler oluşturabilecek bakteriyel patojenlerin profilaksi, metafilaksi ve tedavisinde antibiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır (4).

Kültür balıkçılığında en fazla kullanılan antibiyotiklerden birisi enrofloksasindir. Enrofloksasin bakterilerin topoisomeras II ve topoisomeras IV enzimlerini etkileyerek bak-

terisit etki gösteren florokinolon grubu antibiyotiktir (5). Lipofilik yapıdaki enrofloksasin geniş dağılım hacmine sahip olup böbrek, karaciğer, safra, dışı genital organları ve kemik gibi birçok doku ve organda yüksek konsantrasyonda birikir. Enrofloksasin birçok türde kendisinden daha etkili aktif metaboliti olan siprofloksasine dönüşür (6). Enrofloksasin hayvanlarda solunum sistemi, sindirim sistemi, üriner sistem enfeksiyonları ile eklem, meme ve deri enfeksiyonlarında kullanılır (5, 6, 7). Ayrıca balıklarda furunkülozis, vibriozis ve yersiniozis gibi hastalıklarda da kullanımı önerilmektedir (8).

Balıklarda antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımına bağlı antibakteriyel direncin arttığı bildirilmiştir (9). Böyle durumlarda antibiyotiğin değiştirilmesi veya dozunun artırılması gerekir. Diğer florokinolon grubu antibiyotiklerde olduğu gibi enrofloksasinin antibakteriyel etkisi de konsantrasyona bağlıdır ve doz arttıkça etkinliği artar. Fakat ilacın dozu arttıkça istenmeyen etkilere de artabilir. İlaçların istenmeyen etkilerini değerlendirmek için biyokimyasal ve histopatolojik parametreler kullanılır. Mevcut literatürler incelendiğinde gökkuşuğu alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) enrofloksasinin artan dozlarda kullanımı sonucu güvenilirliği hakkında herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Bu araştırmanın amacı gökkuşuğu alabalıklarında enrofloksasinin 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg tek doz oral uygulamasını takiben biyokimyasal ve histopatolojik etkilerini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOT

Hayvanlar

Araştırmada, genel klinik muayene ile sağlıklı oldukları belirlenmiş, uygulama yapılmasından önceki son iki aylık sürede herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamış, 67±12 gram canlı ağırlığa sahip 80 adet gökkuşuğu alabalığı kullanıldı. Balıklar çalışma öncesi adaptasyon için 10 gün laboratuvar koşullarında (Su sıcaklığı; 11±0.8, çözünmüş oksijen; 9.3 mg/L, pH; 7.8) bekletildi. Balıklar ilaç içermeyen pelet alabalık yemi (Sibal Yem, Sinop, Türkiye) ile günde iki defa beslenirken ilaç uygulaması öncesi ve sonrasında 12 saat boyunca aç bırakıldı. Araştırmadaki balıklar üzerine yapılan bütün deneysel uygulamalar Kastamonu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alınarak yapıldı (22/2019).

Deneysel Araştırma

Araştırmada toplam 80 adet gökkuşuğu alabalığı; kontrol (n:20), 10 mg/kg (n:20), 20 mg/kg (n:20) ve 40 mg/kg (n:20) olmak üzere 4 eşit gruba ayrıldı. Enrofloksasinin 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg oral tek dozları serum fizyolojikle dilue edilerek her balığa 0.5 ml olacak şekilde uygulandı. Kontrol grubuna ise 0.5 ml serum fizyolojik oral yolla uygulandı. Her örnekleme zamanında 10'ar adet balık olacak şekilde enrofloksasin ve serum fizyolojik uygulamasını takiben 24. ve 120. saatlerde kan ve doku örnekleri MS-222

(tricaine methane sulphonate, 300 mg/l) anestezisi altında alındı. Biyokimyasal analizleri gerçekleştirmek için kan örnekleri (1 ml) kaudal venden antikoagülan içeren tüplere toplandı. Kan örnekleri 4000 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri elde edildi ve analiz zamanına kadar -80 °C'de saklandı. Histopatolojik değerlendirme için dalak, karaciğer, solungaç ve böbrek doku örnekleri alındı.

Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Balıklardan elde edilen plazmalardan albumin, alkalın fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), kolesterol, kreatinin, total protein ve trigliserid parametrelerinin analizleri diagnostik kitler kullanılarak otoanalizör cihazında (ILab-300 plus, Instrumentation Laboratory, Milano, Italy) ölçüldü.

Histopatolojik Değerlendirme

Çalışma gruplarındaki balıklardan alınan dalak, karaciğer, solungaç ve böbrek dokusu örnekleri tespit için % 10'luk tamponlu formalin solüsyonu içerisinde 48 saat bekletildi. Tespiti takiben dokular % 70'lik alkolde 24 saat, % 80'lik ve %96'lık alkolde 1'er saat, absol alkolde ise 2 saat bekletildikten sonra metil benzoat ve benzol serilerinden geçirilip paraplastta bloklandı. Her bir parafin blokdan mikrotom (Leica RM 2155, Germany) yardımıyla 50 µm aralıklarla 5 µm kalınlığında 3'er adet kesitler alındı. Histopatolojik değerlendirilme için kesitlere hematoksilin-eozin (H&E) boyaması yapıldı. Kesitler ışık mikroskobu (BX51, Olympus, Tokyo, Japan) altında değerlendirilip istenilen bölgelerden mikroskoba entegre digital kamerayla (DP74, Olympus, Tokyo, Japan) fotoğraflar çekildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm biyokimyasal parametreler ortalama ± SD olarak sunuldu. İstatistiksel analiz SPSS (19.0 software; IBM) programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası istatistiksel değerlendirilmede tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve posthoc Tukey testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel önem derecesi kabul edildi.

BULGULAR

Biyokimyasal parametreler

Gökkuşuğu alabalıklarına enrofloksasinin 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg oral tek doz uygulamasını takiben biyokimyasal parametreler üzerine etkisi Tablo 1'de sunuldu. Enrofloksasinin 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg oral tek doz uygulamasını takiben albumin, ALP, ALT, kolesterol, kreatinin, total protein ve trigliserid düzeylerinde gruplar arasında herhangi bir farklılığa neden olmadığı belirlendi (P > 0.05).

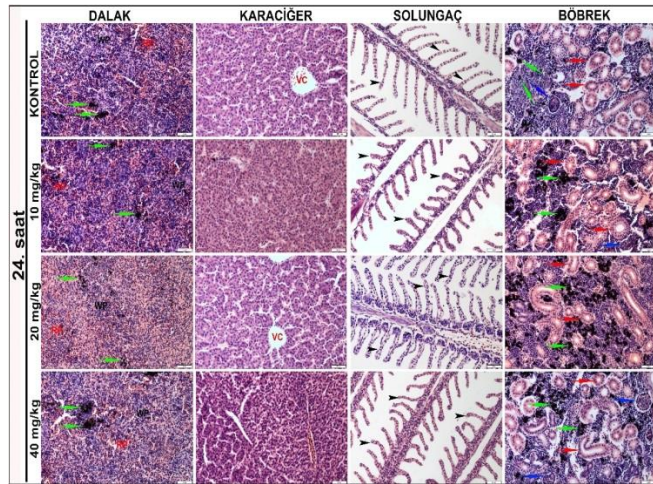
Tablo 1. Gökkuşuğu alabalıklarında enrofloksasinin 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg oral tek doz uygulamasını takiben biyokimyasal parametrelere etkisi (ortalama±SD).

Parametre	24.saat				120.saat			
	Kontrol	10 mg/kg	20 mg/kg	40 mg/kg	Kontrol	10 mg/kg	20 mg/kg	40 mg/kg
ALB (g/dL)	1.92±0.32	1.65±0.35	1.91±0.18	1.85±0.37	2.06±0.18	1.73±0.32	2.01±0.23	1.95±0.51
ALP (U/L)	19.00±11.83	17.90±7.17	19.80±6.76	17.90±5.69	23.00±11.93	19.20±6.66	17.50±6.49	18.90±7.48
ALT (U/L)	28.60±14.16	22.50±11.97	30.80±14.17	23.80±15.24	27.30±12.51	20.20±11.04	27.80±13.77	26.30±12.67
CHOL (mg/dL)	111.10±28.37	115.20±38.31	103.40±37.40	108.80±34.16	99.20±24.10	109.40±32.39	98.50±26.95	103.60±32.90
Kreatinin (mg/dL)	0.25±0.10	0.26±0.13	0.32±0.10	0.29±0.07	0.28±0.11	0.27±0.09	0.28±0.07	0.30±0.09
TP (g/dL)	1.95±0.56	2.04±0.55	2.14±0.37	1.91±0.42	2.22±0.79	2.18±0.64	2.20±0.44	1.93±0.52
TRIG (mg/dL)	78.60±38.06	95.90±39.50	84.50±41.43	63.90±39.23	78.60±44.42	95.90±39.50	84.50±41.43	61.90±40.78

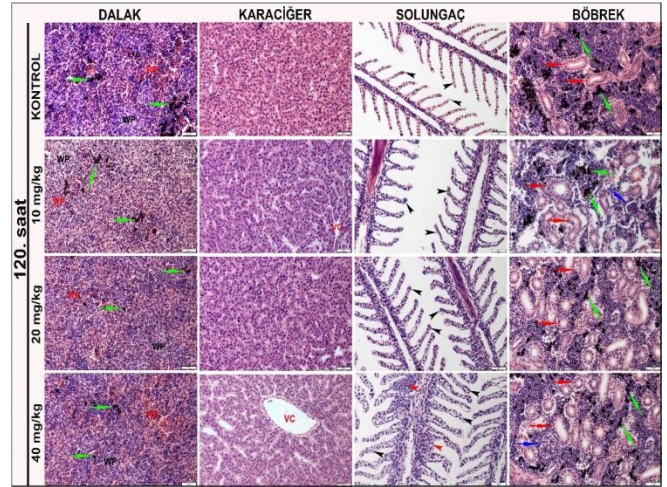
ALB; albumin, ALP; alkalın fosfat, ALT; alanin aminotransferaz, CHOL; kolesterol, TP; total protein, TRIG; trigliserid.

Histopatolojik değerlendirme

Kontrol grubundan 24 ve 120. saatlerde alınan dokular histopatolojik olarak incelendiğinde dalak dokusunun beyaz ve kırmızı pulpa alanlarının, karaciğer parenşimi ve stromasının, böbrek tubulusları, korpuskulum renalis ve melanomakrofajlarının ve solungaç primer ve sekonder lameller yapılarının normal histolojik yapı gösterdiği belirlendi. Enrofloksasinin 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg oral tek doz uygulamalarını takiben 24 ve 120. saatlerde dalak, karaciğer ve böbrek dokularında herhangi bir histopatolojik değişiklik görülmedi. Enrofloksasinin 10 mg/kg ve 20 mg/kg uygulamaları 24 ve 120. saatlerde solungaç dokularında herhangi bir değişikliğe neden olmaz iken 40 mg/kg uygulaması 120. saatte solungaç dokusunun sekonder lamellerindeki epitel hücrelerinde hiperplaziye neden olduğu gözlemlendi (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. Balıklarda enrofloksasinin 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg oral tek doz uygulamasını takiben 24. saatte dalak, karaciğer, solungaç ve böbrek kesitlerinin histomorfolojik görünümü. H&E. WP: Beyaz pulpa, RP: Kırmızı pulpa, VC: Vena sentralis, Siyah ok başları: Sekonder lameller, Yeşil oklar: Melanomakrofajlar, Kırmızı oklar: Böbrek tubulusları, Mavi oklar: Korpuskulum renalis. Bar: 50 um.



Şekil 2. Balıklara enrofloksasinin 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg oral tek doz uygulamasını takiben 120. saatte dalak, karaciğer, solungaç ve böbrek kesitlerinin histomorfolojik görünümü. H&E. WP: Beyaz pulpa, RP: Kırmızı pulpa, VC: Vena sentralis, Siyah ok başları: Sekonder lameller, Kırmızı ok başları: Sekonder lamellerdeki epitel hücrelerinde hiperplazi, Yeşil oklar: Melanomakrofajlar, Kırmızı oklar: Böbrek tubulusları, Mavi oklar: Korpuskulum renalis. Bar: 50 um.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Enrofloksasin balıklarda en yaygın kullanılan antibiyotiklerden birisidir ve 5- 10 mg/kg dozlarda furunkülozis, vibriozis and yersiniozis gibi hastalıklarda kullanımı önerilir (8, 10). Enrofloksasinin antibakteriyel etkisi konsantrasyona bağlıdır ve doz arttıkça etkinliği artar. Ancak doz artışına bağlı olarak ilaçların istenmeyen etkileri de artabilir. Bu çalışmada gökkuşuğu alabalıklarında enrofloksasinin 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg tek doz uygulamasını takiben biyokimyasal ve histopatolojik parametrelere etkisi değerlendirildi. Gökkuşuğu alabalıklarında enrofloksasinin 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozları oldukça iyi tolare edilirken 40 mg/kg dozda solungaçlarda histopatolojik değişikliklere neden olduğu tespit edildi.

Gökkuşuğu alabalıklarına enrofloksasinin 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozlarında uygulamasını takiben dalak, karaciğer, böbrek ve solungaç dokusunda her iki örneklem zamanında da herhangi bir histopatolojik değişikliğe neden olmadığı

belirlendi. Enrofloksasinin 40 mg/kg dozda dalak, karaciğer ve böbrekte herhangi bir değişikliğe neden olmaz iken 120. saatte solungaç dokusunun sekonder lamellerinde epitel hiperplazisi tespit edilmiştir. Enrofloksasin oral yolla 20 mg/kg dozda uygulandığında sazan balıklarının karaciğer dokusunda ve mersin balıklarının (*Acipenser baerii*) karaciğer ve böbrek dokusunda histopatolojik değişikliğe neden olmamıştır (11, 12). Mersin balıklarına enrofloksasin oral 3-5 gün 40 mg/kg ve 80 mg/kg dozlarda uygulandığında, doz ve uygulama süresine bağlı olarak şiddeti artan derecede karaciğerde yangısal hücre infiltrasyonu, böbrek tubülleri ve glomerüllerde dejenerasyon görüldüğü bildirilmiştir (12). Florokinolonlar doz ve uygulama süresine bağlı olarak karaciğer ve böbrekte hasar yapabileceği rapor edilmiştir (13, 14). Florokinolonların neden olduğu doku hasarının mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen oksidatif stresi indüklemesinden olabileceği belirtilmiştir (13, 15). Yapılan çalışmalarda enrofloksasinin bazı balık türlerinde lipid peroksidasyonunu artırdığı ifade edilmiştir (16, 17). Bu çalışmada enrofloksasinin 40 mg/kg dozda karaciğer ve böbrek dokusunda hasara neden olmasının nedeni tek doz uygulaması olabilir. Daha önceki çalışmalarda solungaç hiperplazisinin nedeninin irritan maddeye bağlı olarak balık savunma sisteminden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (18, 19). Alabalıklarda enrofloksasinin 10 °C'de maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanının (T_{max}) 8 saat olduğu ve 120. saate kadar tespit edilebildiği bildirilmiştir (20). Bu çalışmada enrofloksasinin 24. saatte solungaçta hasara neden olmaz iken 120. saatte hiperplaziye neden olmasının nedeni enrofloksasinin irritan etkisine bağlı olarak balığın savunma sistemindeki değişikliklerden dolayı olabilir.

Gökkuşuğu alabalıklarına enrofloksasinin 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg oral tek doz uygulamasının biyokimyasal parametreler üzerine önemli etkisi görülmedi. Daha önce enrofloksasinin biyokimyasal parametreler üzerine etkisiyle ilgili balıklarda herhangi bir çalışma olmamasına rağmen diğer türlerde yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Enrofloksasinin tavuklarda 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg oral tek doz uygulamasının kolesterol ve total protein düzeyinde (21), kedilere 5 mg/kg, 15 mg/kg ve 25 mg/kg dozda kas içi yolla 7 gün uygulandığında ALT, kreatinin ve total protein düzeyinde (22), ve köpeklere 5 mg/kg dozda kas içi yolla 14 gün uygulandığında ALP, ALT, albumin ve total protein düzeyinde (23) herhangi bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir. Koyunlarda ise enrofloksasinin 10 mg/kg dozda deri altı yolla 14 gün boyunca uygulandığında ALP, ALT, kreatinin ve total protein düzeylerinde referans değerler içerisinde değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (24). Florokinolon grubu bir antibiyotik olan marbofloksasinin koyunlara artan tek doz uygulamalarının albumin, ALP, ALT, kolesterol, kreatinin, total protein ve trigliserid düzeylerinde herhangi bir farklılığa neden olmadığı ifade edilmiştir (25).

Sonuç olarak gökkuşuğu alabalıklarına enrofloksasinin oral yolla 10 mg/kg ve 20 mg/kg tek doz uygulamasının biyokimyasal ve histopatolojik değişikliklere neden olmadığı belirlendi. Enrofloksasinin 40 mg/kg dozda ise biyokimyasal

parametrelerde değişikliklere neden olmamasına rağmen doku hasarı yapabileceği belirlendi. Ancak gökkuşuğu alabalıklarında enrofloksasinin farklı dozlarda tekrarlı uygulamasını takiben hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik parametrelere etkisinin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Vignesh R, Karthikeyan B, Periyasamy N, Devanathan K. (2011). Antibiotics in Aquaculture: An Overview. South Asian J Exp Biol. 1: 114-120.
2. Quesada SP, Paschoal JA, Reyes FG. (2013). Considerations on The Aquaculture Development and on the Use of Veterinary Drugs: Special Issue for Fluoroquinolones--a Review. J Food Sci. 78(9): 1321-1333.
3. Amal MNA, Zamri-Saad M. (2011). Streptococcosis in Tilapia (*Oreochromis niloticus*): a Review. Pertanika J Trop Agric Sci. 34(2): 195-206.
4. Cabello FC. (2006). Heavy Use of Prophylactic Antibiotics in Aquaculture: a Growing Problem for Human and Animal Health and for the Environment. Environ Microbiol. 8(7): 1137-1144.
5. Sarkozy G. (2001). Quinolones: a Class of Antimicrobial Agents. Vet Med--Czech. 46(9-10): 257-274.
6. Trouchon T, Lefebvre S. (2016). A Review of Enrofloxacin for Veterinary Use. Open J Vet Med. 6: 40-58.
7. Pallo-Zimmerman LM, Byron JK, Graves TK. (2010). Fluoroquinolones: Then and Now. Compend Contin Educ Vet. 32(7): 1-9.
8. Samuelson OB. (2006). Pharmacokinetics of Quinolones in Fish: A Review. Aquaculture. 255 (1-4): 55-75.
9. Capkin E, Terzi E, Altinok I. (2015). Occurrence of Antibiotic Resistance Genes in Culturable Bacteria Isolated from Turkish Trout Farms and Their Local Aquatic Environment. Dis Aquat Org. 114: 127-137.
10. Sekkin S, Kum C. (2011). Antibacterial Drugs in Fish Farms: Application and Its Effects. In: Recent Advances in Fish Farms. Aral DF (Ed.). InTechOpen, pp. 217-250.
11. Zhao L, Cao HP, Chen H. (2013). Acute Toxicity of Enrofloxacin to *Carassius auratus gibelio* and Its Effects on Blood Biochemical Indexes. Chin J Zool. 48: 446-450.
12. Wang D, Li S, Lu T. (2016). Rule of Accumulation of Enrofloxacin in *Acipenser baerii* and Drug-Induced Damage to the Tissues. Exp Biol Med (Maywood). 241(17): 1977-1984.
13. Adikwu E, Deo O. (2012). Fluoroquinolones Reported Hepatotoxicity. Pharmacology and Pharmacy. 3: 328-336.
14. Elbe H, Dogan Z, Taslidere E, Cetin A, Turkoz Y. (2016). Beneficial Effects of Quercetin on Renal Injury and Oxidative Stress Caused by Ciprofloxacin in Rats: A Histological and Biochemical Study. Hum Exp Toxicol. 35(3): 276-281.
15. Maslanka T, Jaroszewski JJ, Chrostowska M. (2004). Pathogenesis of Quinolone-Induced Arthropathy: a Review of Hypotheses. Pol J Vet Sci. 7: 323-331.
16. Wang N, Nkejabega N, Hien NN, et al. (2009). Adverse Effects of Enrofloxacin When Associated with Environmental Stress in Tra catfish (*Pangasianodon hypophthalmus*). Chemosphere. 77(11): 1577-1584.
17. Liu B, Cui Y, Brown PB, Ge X, Xie J, Xu P. (2015). Cytotoxic Effects and Apoptosis Induction of Enrofloxacin in Hepatic Cell Line of Grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*). Fish Shellfish Immun. 47(2): 639-644.

18. Velasco-Santamaria YM, Cruz-Casallas PE. (2008). Behavioural and Gill Histopathological Effects of Acute Exposure to Sodium Chloride in Moneda (*Metynnis orinocensis*). *Environ Toxicol Pharmacol.* 25(3): 365-372.
19. Baskar T. (2014). Impact of Nitrite Toxicity on Histopathological Profile to Freshwater Fish, *Cirrhinus Mrigala*. *Int J Eng Sci.* 3(4): 42-47.
20. Koç F, Uney K, Atamanalp M, Tumer I, Kaban G. (2009). Pharmacokinetic Disposition of Enrofloxacin in Brown Trout (*Salmo trutta fario*) After Oral and Intravenous Administrations. *Aquaculture.* 295(1-2): 142-144.
21. Al-Nazawi MH. (2008). Effects of Enrofloxacin and Marbofloxacin Administration on Some Fertility Parameters of Male Chicken. *JTUSCI.* 1: 1-5.
22. Shoorijeh SJ, Tamadon A, Vahedi M, Behzadi MA. (2012). Hematological and Biochemical Alterations Due to Over Dose of Enrofloxacin in Cats. *Pak Vet J.* 32(1): 73-76.
23. Tras B, Maden M, Baş AL, Elmas M, Yazar E, Civelek T. (2001). Investigation of Biochemical and Haematological Side-effects of Enrofloxacin in Dogs. *J Vet Med.* 48: 59-63.
24. Coskun D, Parlak K, Dik B, et al. (2018). Effect of Enrofloxacin on the Joint Fluid/Blood Oxidative Status and Organ Damage Markers. *Annu Res Rev Biol.* 25(3):17.
25. Altan F, Çorum O, Durna Çorum D, Üney K. (2018). Farklı Dozlardaki Marbofloksasinin Koyunlarda Biyokimyasal ve Hematolojik Parametreler Üzerine Etkileri. *Eurasian J Vet Sci.* 34(2): 71-76.

✉ **Yazışma Adresi:**

Duygu DURNA ÇORUM

Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji

Anabilim Dalı, Kastamonu, 37200, Türkiye

e-posta: ddurna@kastamonu.edu.tr