



## RESEARCH ARTICLE

### Marbofloksasinin kardiyotoksik etkilerinin araştırılması

Devran Coşkun<sup>1\*,a</sup>, Burak Dik<sup>2,b</sup>, Yasemin Korkmaz<sup>2,c</sup>, Rahmi Canbar<sup>2,d</sup>, Ayşe Er<sup>2,e</sup>, Enver Yazar<sup>2,f</sup>

<sup>1</sup>Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye,  
<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Geliş:06.12.2018, Kabul: 30.01.2019

\*devrancoskun@selcuk.edu.tr

<sup>a</sup>ORCID:0000-0003-1699-4807, <sup>b</sup>ORCID:0000-0003-2738-6911, <sup>c</sup>ORCID:0000-0002-1990-2691,  
<sup>d</sup>ORCID:0000-0001-7100-4437, <sup>e</sup>ORCID:0000-0002-6900-0055, <sup>f</sup>ORCID:0000-0002-6508-7245

### Investigation of cardiotoxic effects of marbofloxacin

Eurasian J Vet Sci, 2019, 35, 2, 56-61  
DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2019.223

#### Öz

**Amaç:** Mevcut araştırmanın öncelikli amacı marbofloksasinin kardiyotoksik etkilerini kalp hasarı belirteçleri olan serum troponin I, kreatin kinaz-MB (CK-MB), laktat dehidrogenaz (LDH) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ölçümü ile belirlemektir. Ayrıca karaciğer fonksiyon [alkalen fosfotaz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), gamma glutamilttransferaz (GGT), total protein], böbrek fonksiyon [kan üre nitrojen (BUN), kreatinin] ve hemogram [akyuvar (WBC), alyuvar (RBC), platelet, hemoglobin, hemotokrit] parametreleri üzerine etkisini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmada 10 adet Merinos ırkı erkek tokluya marbofloksasin (10 mg/kg/gün, deri altı) 14 gün süresince uygulandı. 0. (Kontrol), 1., 3., 5., 7., 9., 11., 13. ve 15. günler kan örnekleri alındı. Koyun spesifik serum CK-MB ve troponin I düzeyleri ELISA okuyucusunda, serum LDH, AST, ALT, ALP, GGT, total protein, kreatinin ve BUN değerleri otoanalizörde ve hemogram parametreleri kan hücresi sayım cihazında belirlendi.

**Bulgular:** Marbofloksasin uygulamasının kalp hasarı belirteçi troponin I düzeyinde istatistiki olmayan ( $P>0,05$ ), LDH ve AST düzeylerinde ise istatistiki ( $P<0,05$ ) yükselmelere neden olduğu belirlendi. Marbofloksasin uygulamasının karaciğer fonksiyon parametreleri üzerine olumsuz etkisi belirlenmezken ( $P>0,05$ ), böbrek fonksiyon parametrelerinden BUN düzeyinde artışlara ( $P<0,05$ ), kreatinin düzeyinde ise istatistiki ( $P<0,05$ ) dalgalanmalara neden olduğu belirlendi. Hemogram parametrelerinde ise referans değerlere yakın geçici düşmeler ( $P<0,05$ ) gözlemlendi.

**Öneri:** Koyunlara yüksek dozlarda uzun süreli marbofloksasin kullanılması gerektiğinde kardiyotoksikite açısından dikkatli olunması gerektiği ifade edilebilir. Ancak marbofloksasinin kardiyotoksik etkileri histopatolojik olarak doğrulanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Marbofloksasin, kardiyotoksikite.

#### Abstract

**Aim:** The primary objective of the present research is to determine the cardiotoxic effect of marbofloxacin by measuring of serum troponin I, creatine kinase-MB (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH) and aspartate aminotransferase (AST) levels which are cardiotoxic damage markers. In addition, it is to determine the effects of marbofloxacin on the liver function [alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamyltransferase (GGT), total protein], renal function [blood urea nitrogen (BUN), creatinine] and hemogram [white blood cell (WBC), red blood cell (RBC), platelet, hemoglobin, hematocrit] parameters.

**Materials and Methods:** In the study, 10 Merino yearling received marbofloxacin (10 mg/kg/day, subcutan) for 14 days. Blood samples were taken on day 0 (control), 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 and 15 days. Sheep specific serum CK-MB and troponin I levels were measured with ELISA reader, while serum LDH, AST, ALT, ALP, GGT, total protein, creatinine and BUN values were determined with autoanalyser. Hemogram parameters were determined with hemocell counters, as well.

**Results:** Marbofloxacin increased cardiac damage markers which were troponin I, not statistically significant ( $P>0,05$ ), LDH and AST levels, statistically significant ( $P<0,05$ ). While marbofloxacin did not cause ( $P<0,05$ ) any adverse effect on liver function parameters, it caused ( $P<0,05$ ) increase BUN levels and fluctuations in creatinine levels which were renal function values. In hemogram parameters, it caused ( $P<0,05$ ) temporary decreases close to the reference values.

**Conclusion:** It can be stated that the when sheep should be treated with high doses of long-term marbofloxacin, cardiotoxicity should be taken with caution. However, cardiotoxic effects of marbofloxacin should be confirmed histopathologically.

**Keywords:** Marbofloxacin, cardiotoxicity.



## Giriş

Florokinolonlar (Kinolonlar) kısmen yeni nesil antibiyotik grubu olarak kabul edilir. Veteriner sahada kullanıma giren ilk florokinolon 1980'lerde enrofloksasindir. Bu yılların devamında danofloksasin ve marbofloksasin kullanıma girmiştir. Florokinolonlar etki spektrumları içinde bulunan mikroorganizmalarda DNA jiraz (Topoizomeraz II) enzim etkinliğini engelleyerek bakterisid etki gösterirler. Bakteriyal DNA jiraza affinitelerinin memelilerde bulunandan 1000 kat daha fazla olduğu kabul edilir (Martinez ve ark 2006, Sharma ve ark 2009).

Florokinolonlar dört nesile ayrılırlar (Sharma ve ark 2009) ve marbofloksasin (C17H19FN4O4) sadece veteriner sahada kullanılmak üzere geliştirilmiş üçüncü nesil florokinolon antibiyotiktir (Shen ve ark 2012). İlacın kullanımı sığır (8-10 mg/kg tek uygulama veya 2 mg/kg/gün deri altı, kas içi, damar içi, 3-5 gün), domuz (8 mg/kg kas içi tek uygulama veya 2 mg/kg/gün kas içi, 3-5 gün), köpek (2 mg/kg/gün, deri altı, peroral, 7-40 gün) ve kedide (2 mg/kg/gün, peroral, 3-5 gün) onaylanmıştır. Hedef türlerde *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni* ve *Mycoplasma* spp kaynaklı solunum sistemi enfeksiyonları, gram negatif bakteri kaynaklı üriner ve sindirim sistemi enfeksiyonları, *Mycoplasma* spp, gram negatif ve anerob bakteri kaynaklı mastitis ve metritis, piyoderma, flegmon, ısırık yaraları, piyometra ve ayak enfeksiyonları gibi irinli-apseli anerob enfeksiyonlar ve prostat yangılarının tedavisinde kullanılmaktadır (Yazar 2018a, Yazar 2018b). Marbofloksasinin etiket dışı olarak koyunlarda da kullanılabileceği çeşitli kaynaklarca bildirilmiş ve etkileri incelenmiştir (Orfanou ve ark 2012, Skoufosa ve ark 2017). Koyunlar üzerinde yapılan bir farmakokinetik çalışmada 3 mg/kg (deri altı, kas içi, damar içi) dozunda kullanıldığında duyarlı olduğu mikroorganizmalara karşı etkili konsantrasyonları sağlayamayabileceği (Altan ve ark 2018a) ve diğer bir çalışmada da keçilerde 10 mg/kg dozunda kullanılmasının gerektiği ifade edilmiştir (Lorenzutti ve ark 2017).

İlaç kaynaklı kardiyotoksikite, ilaç kullanımını kısıtlayan önemli faktörlerden birisidir (O'Brien 2008). Florokinolonlardan bazılarının kalpte Torsades de pointes (TdP)'e neden olduğu belirlenmiştir. İlaç kaynaklı QT aralığının uzaması sonucunda gelişen ve ölümcül olabilen ventriküler taşiaritmi TdP olarak tanımlanır. QT aralığındaki uzamanın, etkilenen potasyum kanallarından kaynaklandığı kabul edilir. Beşeri hekimlikte kullanılan ve florokinolonlardan olan grepafloksasin ve sparfloksasin, TdP neden olduğu için kullanımdan kaldırılmıştır. Ayrıca günümüzde sık kullanılan grubun diğer üyelerinden olan moksifloksasin, levofloksasin, gatifloksasin, siprofloksasin ve ofloksasinin de TdP'ye neden olabileceği belirtilmiştir. Kardiyolojik risk grubu taşıyan hastalarda özellikle moksifloksasin kullanımında çok dikkatli olunması gerektiği ifade edilmiştir (Briasoulis ve ark 2011, Heidelba-

ugh ve Holmstrom 2013). Günümüzde, gelişen kalp hasarını belirlemede bazı spesifik serolojik belirteçlerden faydalanılmaktadır. Bunlar içerisinde troponinler en fazla faydalanılan biyobelirteçtir (Danese ve Montagnana 2016). Troponinler kalp kası ve iskelet kasında aktin ile miyozin arasında kalsiyuma bağlı ilişkiyi modüle eder (Hallen 2012). Troponinlerden troponin I düzeyi hasardan sonraki 4-6 saatte yükselmeye başlar ve yaklaşık 18-24 saatte pik düzeye ulaşır. Kalp hasarının bir diğer spesifik belirteci ise kreatin kinaz (CK) izoenzimlerinden biri olan CK-MB'dir. Gelişen kalp hasarından sonra CK-MB düzeyi 3-12 saatte yükselmeye başlar ve 12-18 saatlerde doruk düzeye ulaşır. Kalp hasarını belirlemede ayrıca laktat dehidrogenaz (LDH) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyi ölçümünden de faydalanılır. LDH düzeyi kalp hasarından sonra 5-10 saat içinde yükselmeye başlar ve 60-144 saatte pik düzeye ulaşır. Kan AST düzeyi ise kalp hasarından sonraki 3-4 saatte yükselmeye başlar ve 15-28 saat sonra pik düzeye ulaşır (O'Brien 2008, Danese ve Montagnana 2016). Koyunlarda yapılan deneysel çalışmalarda, beşeri hekimlikte kalp hasarını belirlemede kullanılan biyobelirteçlerden faydalanılabileceği ifade edilmiştir (Corum ve ark 2015, Corman ve ark 2016, Coskun ve ark 2018).

Florokinolonların hepatik ve renal disfonksiyona (Liu 2010, Jackson ve Schutze 2016), kan tablosunda düzensizliklere (Sharma ve ark 2009, Jackson ve Schutze 2016) neden olabileceği belirtilmiştir. Karaciğer fonksiyonunu belirlemede serumdan alkalen fosfotaz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gamma glutamil transferaz (GGT) ve total protein ölçümünden faydalanılırken, böbrek fonksiyonlarını belirlemek için kan üre nitrojen (BUN) ve kreatinin düzeylerinden faydalanılır. Akyuvar (WBC), alyuvar (RBC), platelet, hemogloblin ve hemotokrit gibi hemogram değerleri canlıda kemik iliği fonksiyonu ve sıvı-elektrolit denge hakkında bilgi verir (Turgut 2000, Coskun ve ark 2018).

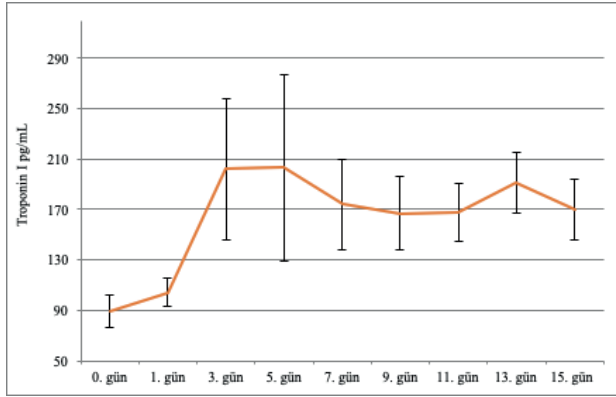
Bu çalışmada florokinolon grubu antibiyotiklerden bazılarının kardiyotoksik etkileri (Sharma ve ark 2009, Coskun ve ark 2018) dikkate alındığında marbofloksasinin kardiyotoksik etki gösterebileceği ve bu etkinin serolojik belirteçlerle (O'Brien 2008, Danese ve Montagnana 2016) ortaya konabileceği, grubun diğer genel yan etkileri (Liu 2010, Jackson ve Schutze 2016) dikkate alındığında, marbofloksasinin karaciğer, böbrek ve kemik iliği fonksiyonlarını etkileyebileceği hipoteze edildi.

Mevcut araştırmanın amacı marbofloksasinin olası kardiyotoksik etkilerini serum troponin I, CK-MB, LDH ve AST düzeyleri ölçümünden, hepatotoksik etkilerini serum ALP, ALT, GGT ve total protein düzeyleri ölçümünden, nefrotoksik etkilerini serum BUN ve kreatinin düzeyleri ölçümünden ve hemogram üzerine etkilerini WBC, RBC, platelet, hemogloblin ve hemotokrit düzeyleri ölçümünden faydalanılarak ortaya koymaktır.

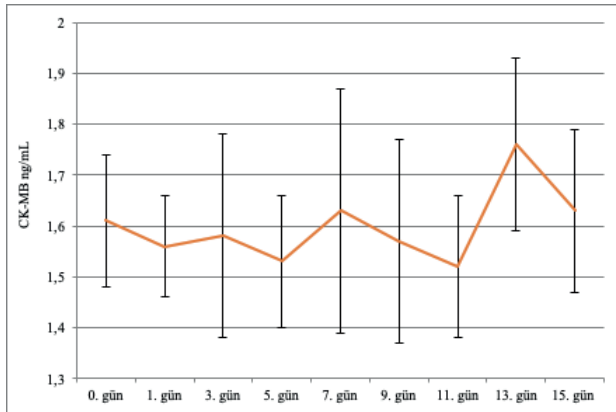
## Gereç ve Yöntem

Araştırmada 10 adet Merinos ırkı erkek toklu (6-8 ay,  $36,96 \pm 2,7$ ) kullanıldı ve prosedür yerel etik kurul tarafından onaylandı (SUVDAMEK, 2018-25). Araştırmada kullanılan 10 adet tokluya 10 mg/kg/gün dozunda marbofloksasin (Marboflex %10® enj, Teknovet İlaç Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi, İstanbul, Türkiye) 14 gün süresince deri altı yolla uygulandı. 0. (Kontrol), 1., 3., 5., 7., 9., 11., 13. ve 15. günler kan örnekleri alındı. Koyun spesifik serum CK-MB (Elabscience Sheep CK-MB isoenzyme ELISA kit, Houston, Texas, USA) ve troponin I (SunRed Sheep Troponin I ELISA kit, Shanghai, China) düzeyleri ticari kitler kullanılarak ELISA okuyucusunda (MWGt Lambda Scan 200, Bio-Tec Instruments, Winooski, VT, ABD) belirlenirken, serum LDH, AST, ALT, ALP, GGT, total protein, kreatinin ve BUN değerleri otoanalizörde (BT-300 plus, Roma, Italy) belirlendi. WBC, RBC, platelet, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri kan hücresi sayım cihazında (BC-2800 Auto Hematology Analyzer, Mindray Bio-Medical Electronics, Shenzhen, China) ölçüldü.

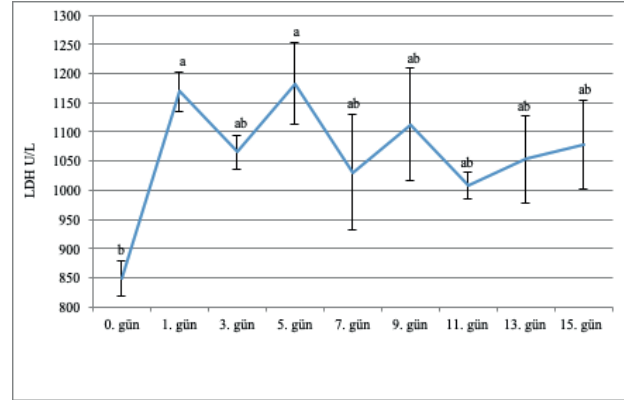
Araştırma verileri ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunuldu. Araştırma sonuçları ANOVA ve Tukey testi ile değerlendirildi (SPSS 22.0).  $P < 0,05$  değeri istatistiki olarak önem sınırı kabul edildi.



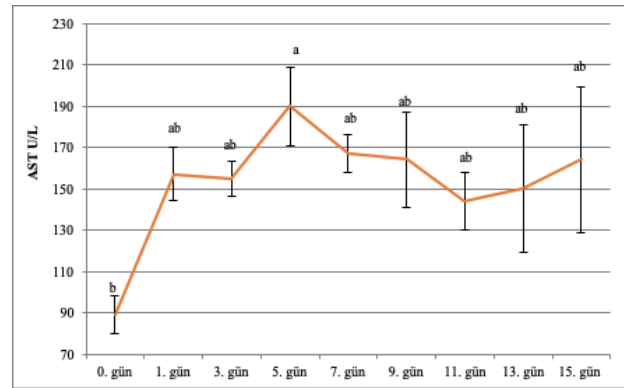
Şekil 1. Erkek toklulara marbofloksasin (10 mg/kg/gün, deri altı, 14 gün) uygulamasının serum troponin I düzeyine etkisi ( $P > 0,05$ ).



Şekil 2. Erkek toklulara marbofloksasin (10 mg/kg/gün, deri altı, 14 gün) uygulamasının serum kreatin kinaz-MB (CK-MB) izoenzim düzeyine etkisi ( $P > 0,05$ ).



Şekil 3. Erkek toklulara marbofloksasin (10 mg/kg/gün, deri altı, 14 gün) uygulamasının serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyine etkisi ( $P < 0,05$ ).



Şekil 4. Erkek toklulara marbofloksasin (10 mg/kg/gün, deri altı, 14 gün) uygulamasının serum aspartat aminotransferaz (AST) düzeyine etkisi ( $P < 0,05$ ).

## Bulgular

Troponin I, CK-MB, LDH ve AST düzeyleri sırası ile Grafik 1, 2, 3 ve 4'te sunuldu. Kalp hasarının birincil belirteçleri olan troponin I ve CK-MB düzeylerinde istatistiksel değişimler belirlenmezken ( $P > 0,05$ ), ikincil belirteçleri olan LDH ve AST düzeyinin 5. gün pik düzeye çıktığı ( $P < 0,05$ ) belirlendi. Karaciğer ile böbrek fonksiyon parametreleri ile hemogram parametreleri Tablo 1'de sunuldu. Marbofloksasin uygulamasının karaciğer fonksiyon parametreleri (ALP, ALT, GGT, total protein) üzerine etkisi belirlenmedi ( $P > 0,05$ ). Ancak böbrek fonksiyon parametrelerinden BUN düzeyinde 1. günden itibaren artışlara ( $P < 0,05$ ), kreatinin düzeyinde ise deney süresince istatistiki ( $P < 0,05$ ) dalgalanmalara neden olduğu belirlendi. Marbofloksasin uygulamasının hemogram parametrelerinden WBC, RBC, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde referans değerlere yakın geçici düşmelere ( $P < 0,05$ ) neden olduğu gözlemlendi. Deney süresince hayvanlarda herhangi bir klinik olumsuzluk gözlenmedi.

## Tartışma

Yeni nesil antibiyotik grup olarak kabul edilen florokinolonlar (Kinolonlar), sindirim sistemi enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, anerob enfeksiyonlar, *Mycoplasma* spp ve *Staphylococcus* spp kaynaklı enfeksiyonlarda kullanım alanı

Tablo 1. Erkek toklulara marbofloksasin (10 mg/kg/gün, deri altı, 14 gün) uygulamasının karaciğer ve böbrek fonksiyon parametreleri ile hemogram değerleri üzerine etkisi.

Parametreler	0. gün	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün	9. gün	11. gün	13. gün	15. gün	RD*
ALP U/L	101,40±8,88	98,70±8,88	106,80±10,62	136,50±15,81	145,80±10,63	133,00±14,86	135,10±15,17	135,40±15,08	155,50±17,02	68-387
ALT U/L	14,50±0,87	23,90±2,22	23,70±1,76	33,40±2,95	31,80±3,65	30,10±4,51	25,90±3,11	28,60±7,71	32,20±11,07	12-34
GGT U/L	57,30±3,47	57,30±2,65	58,30±2,64	60,60±4,87	58,80±2,85	61,50±5,34	56,70±3,32	58,20±2,00	63,60±4,38	20-130
TP g/L	6,06±0,21	6,29±0,20	6,17±0,21	6,64±0,34	6,52±0,43	6,68±0,52	6,13±0,16	6,07±0,20	6,41±0,38	6-8
BUN mg/dL	10,50±0,47 <sup>c</sup>	16,70±0,59 <sup>ab</sup>	14,40±0,49 <sup>b</sup>	14,30±0,89 <sup>bc</sup>	15,90±0,86 <sup>ab</sup>	18,50±1,47 <sup>a</sup>	19,40±0,56 <sup>a</sup>	16,40±0,76 <sup>ab</sup>	17,70±1,02 <sup>ab</sup>	8-20
KR mg/dL	1,13±0,04 <sup>abc</sup>	1,25±0,04 <sup>a</sup>	1,16±0,04 <sup>ab</sup>	1,03±0,05 <sup>abc</sup>	1,00±0,06 <sup>abc</sup>	1,04±0,08 <sup>abc</sup>	0,93±0,07 <sup>bc</sup>	0,88±0,02 <sup>c</sup>	0,93±0,04 <sup>abc</sup>	0,5-1,9
WBC 10 <sup>9</sup> /L	11,27±0,81 <sup>ab</sup>	11,15±0,64 <sup>ab</sup>	12,11±0,77 <sup>a</sup>	7,78±0,53 <sup>cd</sup>	10,13±0,63 <sup>abc</sup>	6,48±0,48 <sup>d</sup>	9,99±0,79 <sup>abc</sup>	8,49±0,63 <sup>bcd</sup>	9,41±0,66 <sup>abcd</sup>	8-18
RBC 10 <sup>12</sup> /L	14,85±0,47 <sup>a</sup>	13,77±0,62 <sup>ab</sup>	13,53±0,55 <sup>ab</sup>	9,27±0,38 <sup>cd</sup>	11,69±0,51 <sup>b</sup>	8,65±0,61 <sup>d</sup>	11,45±0,57 <sup>bc</sup>	12,24±0,41 <sup>b</sup>	12,88±0,47 <sup>ab</sup>	6,2-15
Platelet 10 <sup>9</sup> /L	300,60±27,51	211,60±27,44	335,60±64,53	208,40±18,69	229,50±14,70	222,40±22,78	217,20±25,02	260,30±15,01	264,70±33,36	250-1100
HG g/dL	13,23±0,38 <sup>a</sup>	12,06±0,42 <sup>ab</sup>	12,14±0,40 <sup>ab</sup>	8,75±0,41 <sup>cd</sup>	10,86±0,41 <sup>b</sup>	7,87±0,69 <sup>d</sup>	10,41±0,55 <sup>bc</sup>	11,48±0,29 <sup>ab</sup>	11,52±0,31 <sup>ab</sup>	9-16
HTC %	51,41±1,14 <sup>a</sup>	46,67±1,51 <sup>ab</sup>	45,98±1,30 <sup>ab</sup>	29,15±1,43 <sup>d</sup>	36,81±1,59 <sup>c</sup>	27,35±2,46 <sup>d</sup>	36,67±1,95 <sup>c</sup>	39,88±0,76 <sup>bc</sup>	41,99±0,98 <sup>bc</sup>	29-49

<sup>a, b, c, d</sup>: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki açıdan önemlidir (P<0,05, tukey test). ALP; alkalen fosfataz, ALT; alanin aminotransferaz, GGT; gamma glutamil transferaz, TP; total protein, BUN; kan üre nitrojen, KR; kreatinin, WBC; akyuvar, RBC; alyuvar, HG; hemoglobin, HTC; hemotokrit, RD; referans değerler, \*(Obe 2007, Bulbul 2013, Lopes ve ark 2016, Coskun ve ark 2018).

bulur. Florokinolonlar hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilmekle birlikte hayatı tehdit eden yan etkilere neden olabilmektedir (Sharma ve ark 2009, Yazar 2018a, Yazar 2018b).

Marbofloksasin sadece veteriner sahada kullanılmak üzere geliştirilmiş üçüncü nesil florokinolon antibiyotiktir ve sığır, domuz, köpek ve kedilerde kullanımı onaylanmasına (Yazar 2018a) rağmen, etiket dışı olarak koyunlarda da kullanılmaktadır (Orfanou ve ark 2012, Skoufosa ve ark 2017). Marbofloksasinin 3 mg/kg (deri altı, kas içi, damar içi) dozunda koyunlarda etkili kan konsantrasyonlarına erişemeyebileceği (Altan ve ark 2018a) ve keçilerde 10 mg/kg dozunda kullanılması gerektiği ifade edilmiştir (Lorenzutti ve ark 2017). Ancak koyunlarda 10 mg/kg dozunda kullanıldığında güvenilirliğinin belirlenmesi gerektiği ifade edilmiştir (Altan ve ark 2018b). Bu öneriler doğrultusunda mevcut çalışmada marbofloksasin 10 mg/kg/gün (deri altı) dozunda 14 gün süresince uygulandı.

Mevcut çalışmada marbofloksasin uygulamasının kalp hasarının birincil belirteçleri kabul edilen CK-MB düzeyini etkilemediği (P>0,05, Grafik 2), ancak istatistiki fark alınmamasıyla birlikte troponin I düzeyinde yükselmeye neden olduğu ve 5. gün pik düzeye (>2 kat) çıkarttığı belirlendi (Grafik 1). İlaç kaynaklı kardiyotoksitenin görülme oranının yaklaşık <1/100 olduğu ve florokinolon kaynaklı ölümcül kardiyotoksisite gözlenebileceği bildirilmiştir (Briasoulis ve ark 2011, Liu ve ark 2017). Köpeklerde sparfloksasinin QT aralığını uzatabileceği belirlenmiştir (Satoh ve ark 2000). Beşeri hekimlikte akut kalp hasarını belirlemede spesifik belirteç olarak kullanılan troponin I ve CK-MB düzeyi ölçümlerinden, koyunlarda da faydalanılabileceği belirlenmiştir (Corum ve ark 2015, Corum ve ark 2016, Coskun ve ark 2018). Koçlara 14 gün 10 mg/kg/gün (deri altı) dozunda enrofloksasin uygulama-

masının CK-MB ve troponin I düzeyinde artışlara neden olduğu bildirilmiştir (Coskun ve ark 2018). Mevcut çalışmada marbofloksasin uygulamasının kalp hasarının ikincil belirteçleri olan LDH ve AST düzeylerinde yükselmelere neden olduğu, LDH ve AST düzeyinin ise 5. gün pik düzeylere yükseldiği (P<0,05) belirlendi (Grafik 3 ve 4). Beşeri hekimlikte akut kalp hasarı sonrası LDH düzeyinin 60-144 saat içinde ve AST düzeyinin ise 15-28 saat içinde maksimum seviyeye yükseldiği belirtilmiştir (Danese ve Montagnana 2016). Koyunlara 10 mg/kg dozunda marbofloksasin (Altan ve ark 2018b) veya enrofloksasin (Coskun ve ark 2018) uygulaması sonrasında AST düzeyinde yükselmeler gözlemlendiği belirlenmiştir. Koyunlara yüksek doz uzun süre marbofloksasin uygulanması sonrasında troponin I, LDH ve AST değerlerinin 5. gün pik yaptığı dikkate alındığında serolojik ölçümler üzerinden kalp açısından takibinin gerekebileceği ifade edilebilir.

Bu çalışmada marbofloksasin uygulamasının AST dışında diğer karaciğer fonksiyon parametreleri (ALP, ALT, GGT) düzeylerinde artışlara neden olmakla birlikte istatistiki farka neden olmadığı belirlendi (P>0,05, Tablo 1). AST düzeyi kalp hasarında ikincil belirteç olarak kabul edilirken, karaciğer hasar belirteçlerinden kabul edilir (Turgut 2000). Florokinolonların hastalarca karaciğer açısından iyi tolere edildiği (Ramachandran ve Swaminathan 2015) bilinmesine rağmen, karaciğer fonksiyon parametrelerinde geçici orta düzeylerde artışlara neden olabileceği bildirilmiştir (Liu 2010, Stahlmann ve Lode 2010). Koyunlara dört farklı dozda (2, 4, 6 ve 10 mg/kg) marbofloksasin uygulaması sonrası 22 saatlik sürede ALP, ALT, GGT ve total protein düzeylerinde değişimler gözlenmediği ifade edilmiştir (Altan ve ark 2018b). Ancak temafloksasin ve trovafloksasinin ciddi karaciğer hasarı yapabileceği (Liu 2010), koçlara 14 gün 10 mg/kg/gün (deri altı) dozunda enrofloksasin uygulamasının ALP, AST, ALT ve total protein düzeylerinde değişimlere neden olabileceği (Coskun



ve ark 2018) ve siprofloksasinin karaciğer fonksiyon enzim düzeylerini etkileyebileceği ifade edilmiştir (Jackson ve Schutze 2016). Mevcut araştırma bulguları dikkate alındığında marbofloksasinin koyunlara 14 gün süresince 10 mg/kg/gün (deri altı) dozda uygulamasının karaciğere ciddi hasar vermediği ifade edebilir.

Bu çalışmada marbofloksasin uygulamasının böbrek fonksiyon parametrelerinde referans değerler içinde BUN düzeyinde artışlara ( $P<0,05$ ) ve kreatinin düzeyinde istatistiksel ( $P<0,05$ ) dalgalanmalara neden olduğu belirlendi (Tablo 1). Florokinolonların kristalüri (Martinez ve ark 2006) ve renal disfonksiyona (Stahlmann ve Lode 2010) neden olabileceği ifade edilmiştir. Koyunlara dört farklı dozda (2, 4, 6 ve 10 mg/kg) marbofloksasin uygulaması sonrası 22 saatlik sürede BUN ve kreatinin düzeylerinde değişimlere neden olmadığı ifade edilmekle (Altan ve ark 2018b) birlikte, koçlara 14 gün 10 mg/kg/gün dozunda deri altı enrofloksasin uygulamasının BUN ve kreatinin düzeylerinde değişimlere (Coskun ve ark 2018), siprofloksasinin renal disfonksiyon (Jackson ve Schutze 2016) ve interstitial nefritise (Stahlmann ve Lode 2010) neden olabileceği ifade edilmiştir. Marbofloksasinin koyunlara 10 mg/kg/gün (deri altı) dozunda 14 gün uygulamasının böbrek fonksiyonu üzerine ciddi olumsuz etkilerinin olmadığı ifade edilebilir.

Mevcut çalışmada marbofloksasin uygulamasının platelet sayısı dışında kalan hemogram parametrelerinde (WBC, RBC, hemoglobin, hematokrit) referans değerler içinde veya sınırlara yakın azalmalara ( $P<0,05$ ) neden olduğu, hematokrit değer dışındaki parametelerin ise araştırma sonunda kontrol (0. gün) değerlerle benzer ( $P>0,05$ ) düzeye geldiği gözlemlendi (Tablo 1). Florokinolon uygulamalarının agranülositoz, anemi ve lökopeniye neden olabileceği bildirilmiştir (Sharma ve ark 2009, Heidelbaugh ve Holmstrom 2013, Jackson ve Schutze 2016). Koyunlara dört farklı dozda (2, 4, 6 ve 10 mg/kg) marbofloksasin uygulaması sonrası 22 saatlik sürede WBC, RBC, platelet sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde değişimler gözlemlenmediği (Altan ve ark 2018b), ancak koçlara 14 gün 10 mg/kg/gün (deri altı) dozunda enrofloksasin uygulamasının RBC ve platelet sayısında değişimlere neden olduğu bildirilmiştir (Coskun ve ark 2018). Araştırma sonucu dikkate alındığında koyunlara 14 gün süresince 10 mg/kg/gün (deri altı) dozda marbofloksasin uygulamasının hemogram parametrelerine ciddi olumsuz etkilerinin olmadığı ifade edilebilir.

### Öneriler

Marbofloksasin koyunlarda 10 mg/kg/gün deri altı dozunda 14 gün süresince kullanıldığında ciddi kalp hasarına neden olmayacağı, ancak takibinin gerektiği, karaciğer ile böbrek fonksiyon ve hemogram parametrelerinde geçici değişimlere neden olabileceği, organlar üzerinde olası toksik etkilerinin tam olarak belirlenebilmesi için histopatolojik araştırmalar

yapılması gerektiği ifade edilebilir.

### Teşekkür

Araştırma SUBAPK tarafından desteklenmiştir (18401117). Araştırmanın özeti sözlü sunu olarak International Science and Academic Congress'18 (INSAC18), 08-12.2018-09.12.2018, Konya Turkey, sunulmuştur.

### Kaynaklar

- Altan F, Corum O, Corum DD, Atik O, Uney K, 2018a. Pharmacokinetics and bioavailability of marbofloxacin in lambs following administration of intravenous, intramuscular and subcutaneous. *Small Rum Res*, 159, 5-10.
- Altan F, Corum O, Corum DD, Uney K, 2018b. Effects of different doses marbofloxacin on biochemical and hematological parameters in sheep. *Eurasian J Vet Sci*, 34, 71-76
- Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ, 2011. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology*, 120, 103-110.
- Bulbul A, 2013. Normal hematological values, in: *Sheep & Goat Hand Book*, Ed: Elmas E, Billur Press, Konya, Turkey, pp: 509-515.
- Corum O, Dik B, Bahcivan E, Eser H, Er A, Yazar E, 2016. Cardiac safety of gamithromycin in ewes. *Eurasian J Vet Sci*, 32, 242-245.
- Corum O, Er A, Dik B, Eser H, Bahcivan E, Yazar E, 2015. Determination of the safety of tulathromycin in sheep. *Eurasian J Vet Sci*, 31, 152-157.
- Coskun D, Parlak K, Dik B, Faki HE, Bahcivan E, Yazar E, Er A, 2018. Effect of enrofloxacin on the joint fluid/blood oxidative status and organ damage markers. *An Res Rev Biol*, 25, 1-7.
- Danese E, Montagnana M, 2016. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*, 4, 194.
- Hallen J, 2012. Troponin for the estimation of infarct size: what have we learned? *Cardiology*, 121, 204-212
- Heidelbaugh JJ, Holmstrom H, 2013. The perils of prescribing fluoroquinolones. *J Fam Pract*, 62, 191-197.
- Jackson MA, Schutze GE, 2016. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics*, 138(5): e20162706.
- Liu HH, 2010. Safety profile of the fluoroquinolones: focus on levofloxacin. *Drug Saf*, 33, 353-369.
- Liu X, Ma J, Huang L, Zhu W, Yuan P, Wan R, Hong K, 2017. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 96(44): e8273.
- Lopes DI, Sousa MG, Ramos AT, Maruo VM, 2016. Cardiotoxicity of *Senna occidentalis* in sheep (*Ovis aries*). *Open Vet J*, 6, 30-35.
- Lorenzutti AM, Litterio NJ, Himelfarb MA, Zarazaga MDP, San Andres MI, De Lucas JJ, 2017. Pharmacokinetics, milk pe-





- netration and PK/PD analysis by Monte Carlo simulation of marbofloxacin, after intravenous and intramuscular administration to lactating goats. *J Vet Pharmacol Ther*, 40, 629-640.
- Martinez M, McDermott P, Walker R, 2006. Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals. *Vet J*, 172, 10-28.
- 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.
- Orfanou D, Fragkou I, Fthenakis G, Mavrogianni V, 2012. Control of liver abscesses in lambs by using marbofloxacin. *J Hellen Vet Med Soc*, 63, 213-221.
- Ramachandran G, Swaminathan S, 2015. Safety and tolerability profile of second-line anti-tuberculosis medications. *Drug Saf*, 38, 253-269.
- Satoh Y, Sugiyama A, Chiba K, Tamura K, Hashimoto K, 2000. QT-prolonging effects of sparfloxacin, a fluoroquinolone antibiotic, assessed in the in vivo canine model with monophasic action potential monitoring. *J Cardiovasc Pharmacol*, 36, 510-515.
- Sharma PC, Jain A, Jain S, 2009. Fluoroquinolone antibacterials: A review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta Pol Pharm*, 66, 587-604.
- Shen J, Qian JJ, Gub JM, Hu XR, 2012. Marbofloxacin. *Acta Cryst*, 68, 998-999.
- Skoufosa J, Christodoulopoulos G, Fragkoub LA, Tzorab A, Gougoulis DA, Orfanou DC, Tsiolaki K, Fthenakis GC, 2017. Efficacy of marbofloxacin against respiratory infections of lambs. *Small Rumin Res*, 71, 304-309.
- Stahlmann R, Lode H, 2010. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging*, 27, 193-209.
- Turgut K, 2000. *Veterinary Clinic Laboratory Diagnosis*, second press, Bahcivanlar Press, Konya, Turkey, pp: 17-123, 202-257, 320-366.
- Yazar E, 2018a. *Veteriner İlaç ve Aşı A'dan Z'ye*, Atlas yayın dağıtım, Konya, Türkiye, p: 152.
- Yazar E, 2018b. *Kemoterapötikler*, in: *Veteriner İlaç Rehberi ve Tedavi El Kitabı*, Ed: Yazar E, Nobeltip, İstanbul, Türkiye, pp: 85-161.