



## RESEARCH ARTICLE

### Danofloksasinin 8-hidroksi-2-deoksiguanozin düzeyine etkisinin belirlenmesi

Devran Coşkun<sup>1</sup>, Rahmi Canbar<sup>2</sup>, Yasemin Korkmaz<sup>2</sup>, Burak Dik<sup>2</sup>, Ayşe Er<sup>2</sup>, Enver Yazar<sup>2\*</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:26.06.2019, Kabul: 01.10.2019  
\*eyazar@selcuk.edu.tr

### Determination of the effect of danofloxacin on 8-hydroxy-2-deoxyguanosine level

Eurasian J Vet Sci, 2019, 35, 4, 224-229  
DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2019.245

#### Abstract

#### Öz

**Amaç:** Bu araştırmanın birinci amacı koyunlara danofloksasin uygulamasının oksidatif stres biyobelirteci 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHDG) üzerine etkisini belirlemektir. Ayrıca kalp [Troponin I, kreatin kinaz-MB (CK-MB) izoenzim, laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST)], karaciğer [Alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT)] ve böbrek [Kan üre nitrojen (BUN), kreatinin] hasar biyobelirteçleri ile hemogram [Akyuvar sayısı (WBC), alyuvar sayısı (RBC), platelet sayısı, hemoglobin, hematokrit] parametrelerine etkisini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmada 10 adet koyuna 6 mg/kg/gün (deri altı) dozunda danofloksasin 14 gün süresince uygulandı. 0. (Kontrol), 1., 3., 5., 7., 9., 11., 13. ve 15. günler kan örnekleri alındı. Serum 8-OHDG, troponin I ve CK-MB izoenzim düzeyi ELISA okuyucusunda, serum LDH, AST, ALT, ALP, kreatinin ve BUN değerleri otoanalizörde belirlendi. Hemogram parametreleri ise kan hücresi sayım cihazında ölçüldü.

**Bulgular:** Araştırmada 8-OHDG düzeyinde istatistiki değişimler belirlenmezken ( $P>0,05$ ), troponin I, CK-MB izoenzim ve AST değerinde geçici yükselmeler belirlendi ( $P<0,05$ ). BUN değerinde istatistiki dalgalanmalar ( $P<0,05$ ) gözlenirken, WBC, RBC, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde düşmeler ( $P<0,05$ ) ve platelet düzeyinde geçici yükselme ( $P<0,05$ ) belirlendi.

**Öneri:** Sonuç olarak koyunlara 14 gün danofloksasin uygulamasının sistemik oksidatif strese neden olmadığı, kalp, karaciğer, böbrek ve kemik iliği fonksiyonu üzerine ciddi etkilere neden olmayabileceği ifade edilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Danofloksasin, 8-hidroksi-2-deoksiguanozin, koyun

**Aim:** The primary aim of this study is to determine the effect of danofloxacin administrations on 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHDG) level, oxidative stress biomarker, in sheep. In addition, to determine on heart [Troponin I, creatine kinase-MB (CK-MB) isoenzyme, lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST)], liver [Alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT)] and kidney [Blood urea nitrogen (BUN), creatinine] damage biomarkers and hemogram parameters [White blood cell count (WBC), red blood cell count (RBC), platelet count, hemoglobin, hematocrit].

**Materials and Methods:** In this study, 6 mg/kg/day (Subcutaneous) dose of danofloxacin was applied to 10 sheep for 14 days. Blood samples were taken on day 0 (control), 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 and 15 days. Serum 8-OHDG, troponin I and CK-MB isoenzyme levels were measured with ELISA reader, while serum LDH, AST, ALT, ALP, creatinine and BUN values were determined with autoanalyzer. Hemogram parameters were determined with hemocell counter.

**Results:** In this study, 8-OHDG levels did not change ( $P>0,05$ ) statistically, while temporal elevations in troponin I, CK-MB isoenzyme and AST levels were determined ( $P<0,05$ ). Statistical fluctuations ( $P<0,05$ ) were determined in BUN levels, while decreases in WBC, RBC, hemoglobin and hematocrit values ( $P<0,05$ ) and temporary increase in platelet level were determined ( $P<0,05$ ).

**Conclusion:** It can be stated that danofloxacin administration to sheep for 14 days does not cause systemic oxidative stress and does not cause seriously effects to the function of heart, liver, kidney and bone marrow.

**Keywords:** Danofloxacin, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, sheep



## Giriş

Florokinolonlar geniş etki spektrumları (Gram negatif bakteriler, *staphylococcus* spp, *mycoplasma* spp) ve bakterisit etkileri ile veteriner hekimlikte sıklıkla reçete edilirler. Etki spektrumları sayesinde solunum sistemi, sindirim sistemi, üriner sistem ile meme enfeksiyonları ve *staphylococcus* spp kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar (Yazar 2018a, Yazar 2018b). Veteriner sahada florokinolonlar, 1980 yıllarında kullanıma girmiştir. Florokinolon grubu antibiyotikler keşif tarihleri ve etki spektrumuna göre dört gruba ayrılır ve danofloksasin ise ikinci gruba dahildir (Martinez ve ark 2006). İlacın kullanımı sığır, domuz ve tavuklarda onaylanmasına (Yazar 2018a) rağmen, etiket dışı olarak koyunlarda da kullanılabilir (Kirkan ve ark 2018).

Florokinolonların canlıda oksidatif dengeyi etkileyebileceği (Yazar ve Tras 2001, Coskun ve ark 2018), kardiyotoksiste (Saracoglu ve ark 2009), teniopati (Pouzaud ve ark 2004), hepatotoksiste (Adikwu ve Deo 2012), fototoksiste (Ball 2000) ve nörotoksiste (Ilgin ve ark 2015) gibi bazı yan etkileri serbest oksijen radikalleri (SOR) üretip oluşturabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca danofloksasinin doza bağlı olarak SOR üretebileceği belirlenmiştir (Yu ve ark 2013). Oksijen aerobik organizmalarda hücresel solunumda kullanılır. Ancak bu esnada mitokondri, peroksizom, endoplazmik retikulum ve hücre membranında SOR oluşmasına neden olur. Canlıda üretilen SOR, enzimatik (glutasyon peroksidaz, süperoksid dismutaz, katalaz, vs) veya enzimatik (vitamin C, E, vs) olmayan antioksidanlarca etkisizleştirilmeye çalışılır, ancak denge SOR lehine değiştiğinde canlıda oksidatif stres gelişir (Yazar ve Tras 2002, Ayala ve ark 2014, Munik ve Ekmekcioglu 2015, Milicevic ve ark 2016). SOR'nin neden olduğu oksidatif stres sonucunda DNA'da hasar gelişebilmektedir. Gelişen hasarın düzeltilmesi esnasında en fazla okside olan DNA nükleotidinin guanizin olması nedeni ile 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHDG) üretimi oluşmaktadır (Di Minno ve ark 2017). Mutajenik potansiyele sahip (Pilger ve Rudiger 2006) 8-OHDG, ilk olarak 1984 yılında oksidatif DNA hasarı biyobelirteci olarak tanımlanmıştır (Kasai ve Nishimura 1984). Total sistemik oksidatif stresin biyobelirteci olarak kabul edilen 8-OHDG düzeyinin, kardiyovasküler hastalarda da yüksek düzeyde belirlendiği bildirilmiştir (Di Minno ve ark 2016). Florokinolonların 8-OHDG düzeyini değiştirebildiği ifade edilmiştir (Yoshida ve ark 1999, Enoki ve ark 2015).

Canlılarda gelişen organ hasarları kandan ölçülen bazı biyobelirteçlerle tanımlanabilmektedir. Kalp hasarını belirlemede spesifik biyobelirteç olarak troponin I ve keratin kinaz-MB (CK-MB) düzeyinden faydalanılırken, nonspesifik biyobelirteçlerden serum aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri ölçümünden faydalanılmaktadır (Hallen 2012, Danese ve Montagnana 2016, Coskun ve ark 2019). Canlıda safra kanalı hasarı alkalen fosfataz (ALP),

karaciğer hasarı alanin aminotransferaz (ALT) ile AST ve böbrek hasarı kan üre nitrojen (BUN) ile kreatinin düzeyi ölçümünden belirlenebilir. Hemogram [Akyuvar sayısı (WBC), alyuvar (RBC) sayısı, platelet sayısı, hemoglobün, hematokrit] değerleri ise sıvı-elektrolit denge ve kan hücreleri yapımı hakkında bilgi verir (Coskun ve ark 2018, Coskun ve ark 2019).

Mevcut araştırmada florokinolonların oksidatif strese neden olabileceği (Saracoglu ve ark 2009, Ilgin ve ark 2015), sistemik oksidatif stres biyobelirteci olan 8-OHDG düzeyini etkileyebileceği (Yoshida ve ark 1999, Enoki ve ark 2015) ve genel yan etkileri (Ball 2000, Jackson ve Schutze 2016) dikkate alındığında, danofloksasinin 8-OHDG düzeyini değiştirebileceği, organ (kalp, karaciğer, böbrek) hasar biyobelirteçleri ile hemogram parametrelerini etkileyebileceği hipoteze edildi.

Bu araştırmanın amacı koyunlara danofloksasin (6 mg/kg/gün, deri altı, 14 gün) uygulamasının oksidatif stres biyobelirteci 8-OHDG ile kalp (troponin I, CK-MB izoenzim, LDH, AST), karaciğer (ALP, AST, ALT) ve böbrek (BUN, kreatinin) hasar belirteçleri ile hemogram (WBC, RBC, platelet sayısı, hemoglobün, hematokrit) parametrelerine etkisini belirlemektir.

## Gereç ve Yöntem

Araştırmada 10 adet Merinos ırkı koyun (13-15 ay, 50.70±1.2) kullanıldı ve prosedür etik kurul tarafından onaylandı (SÜVDAMEK, 2018-86). Araştırmada kullanılan 10 adet koyuna 6 mg/kg/gün (Advocin enj, Zoetis, İstanbul, Türkiye) dozunda (Kirkan ve ark 2018) danofloksasin 14 gün süresince deri altı yolla uygulandı. 0. (Kontrol), 1., 3., 5., 7., 9., 11., 13. ve 15. günler kan örnekleri alındı. Serum 8-OHDG (Elabscience 8-OHDG ELISA kit, Houston, Texas, USA), koyun spesifik CK-MB izoenzim (Elabscience Sheep CK-MB isoenzyme ELISA kit, Houston, Texas, USA) ve koyun spesifik troponin I (Sheep Troponin I ELISA kit, Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China) düzeyleri ticari kitler kullanılarak ELISA okuyucusunda (MWGt Lambda Scan 200, Bio-Tec Instruments, Winooski, VT, ABD) belirlenirken, serum LDH, AST, ALT, ALP, kreatinin ve BUN değerleri otoanalizörde (BT-300 plus, Roma, Italy) belirlendi. WBC, RBC, platelet, hemoglobün ve hematokrit düzeyleri kan hücresi sayım cihazında (BC-2800 Auto Hematology Analyzer, Mindray Bio-Medical Electronics, Shenzhen, China) belirlendi.

Araştırma verileri ortalama ± 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.



Tablo 1. Koyunlara danofloksasin (6 mg/kg/gün, derialtı, 14 gün) uygulamasının 8-hidroksi-2-deoksiguanozin, kalp, karaciğer ve böbrek fonksiyon parametreleri ile hemogram değerleri üzerine etkisi (ortalama ± standart hata)

Parametreler	0. gün	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün	9. gün	11. gün	13. gün	15. gün
8-OHDG ng/mL	97,40±39,26	128,80±41,43	45,60±8,48	104,80±40,86	55,40±17,35	57,80±22,07	25,00±1,64	22,50±1,51	70,00±41,07
Trop I ng/L	213,30±10,81 <sup>bc</sup>	413,40±60,16 <sup>a</sup>	388,10±58,90 <sup>ab</sup>	373,20±62,38 <sup>ab</sup>	176,80±30,70 <sup>c</sup>	177,10±26,76 <sup>c</sup>	233,00±51,28 <sup>abc</sup>	168,80±20,56 <sup>c</sup>	156,60±31,64 <sup>c</sup>
CK-MBİz ng/mL	1,74±0,11 <sup>ab</sup>	1,81±0,12 <sup>ab</sup>	2,15±0,19 <sup>a</sup>	1,86±0,12 <sup>ab</sup>	1,76±0,17 <sup>ab</sup>	1,52±0,03 <sup>b</sup>	1,59±0,08 <sup>ab</sup>	1,74±0,08 <sup>ab</sup>	1,66±0,09 <sup>ab</sup>
LDH U/L	1042,50±57,97	1205,30±58,22	1169,30±35,72	1161,80±34,65	1118,70±50,11	1067,00±38,76	1079,80±45,33	1143,10±45,70	1069,90±25,69
AST U/L	83,30±5,11 <sup>b</sup>	105,70±9,19 <sup>ab</sup>	108,10±5,35 <sup>ab</sup>	116,60±8,02 <sup>a</sup>	113,50±7,23 <sup>a</sup>	101,20±5,32 <sup>ab</sup>	96,50±5,07 <sup>ab</sup>	102,00±3,99 <sup>ab</sup>	96,70±4,19 <sup>ab</sup>
ALP U/L	119,90±7,89	120,20±10,16	133,50±10,50	143,80±12,19	140,50±9,62	139,30±12,30	129,70±9,44	167,20±12,03	162,20±12,09
ALT U/L	16,20±1,44	19,40±1,64	20,10±1,24	21,20±1,81	21,10±1,64	19,20±1,38	17,80±1,19	17,70±1,02	16,30±0,85
BUN mg/dL	14,20±0,44 <sup>ab</sup>	15,90±0,37 <sup>a</sup>	15,80±0,59 <sup>a</sup>	14,40±0,33 <sup>ab</sup>	10,40±0,42 <sup>c</sup>	14,20±0,64 <sup>ab</sup>	14,90±0,88 <sup>ab</sup>	12,40±0,52 <sup>bc</sup>	14,10±0,80 <sup>ab</sup>
Kreat mg/dL	0,90±0,02	1,42±0,62	0,86±0,03	0,84±0,02	0,85±0,02	0,80±0,02	0,88±0,02	0,81±0,01	0,78±0,02
WBC 10 <sup>9</sup> /L	10,02±1,02 <sup>a</sup>	9,87±0,82 <sup>ab</sup>	8,55±0,69 <sup>abc</sup>	6,42±0,90 <sup>bc</sup>	6,13±0,48 <sup>c</sup>	6,68±0,75 <sup>bc</sup>	8,26±0,85 <sup>abc</sup>	9,14±1,03 <sup>abc</sup>	9,14±0,25 <sup>abc</sup>
RBC 10 <sup>12</sup> /L	12,77±0,43 <sup>abc</sup>	11,83±0,43 <sup>bcd</sup>	11,88±0,32 <sup>bcd</sup>	13,76±0,65 <sup>ab</sup>	14,38±0,36 <sup>a</sup>	13,95±0,25 <sup>ab</sup>	11,23±0,31 <sup>cd</sup>	11,39±0,26 <sup>cd</sup>	10,21±1,03 <sup>d</sup>
Platelet 10 <sup>9</sup> /L	246,20±34,59 <sup>d</sup>	241,60±23,89 <sup>d</sup>	306,60±36,28 <sup>bcd</sup>	439,30±56,51 <sup>abc</sup>	499,40±36,93 <sup>a</sup>	451,20±30,32 <sup>ab</sup>	260,50±50,77 <sup>cd</sup>	245,30±34,59 <sup>d</sup>	294,00±57,07 <sup>bcd</sup>
HG g/dL	11,76±0,37 <sup>a</sup>	10,52±0,44 <sup>abc</sup>	10,48±0,34 <sup>abc</sup>	11,47±0,49 <sup>a</sup>	11,97±0,28 <sup>a</sup>	11,36±0,36 <sup>ab</sup>	9,58±0,29 <sup>c</sup>	9,83±0,21 <sup>bc</sup>	9,82±0,26 <sup>bc</sup>
HTC %	42,55±1,61 <sup>a</sup>	38,70±1,62 <sup>ab</sup>	38,78±1,23 <sup>ab</sup>	40,15±1,69 <sup>ab</sup>	36,68±1,29 <sup>ab</sup>	35,04±1,40 <sup>b</sup>	35,32±1,30 <sup>b</sup>	36,16±0,95 <sup>b</sup>	35,99±1,08 <sup>b</sup>

<sup>a, b, c, d</sup>; Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel açıdan önemlidir (P<0,05, tukey test). 8-OHDG; 8-hidroksi-2-deoksiguanozin, Trop I; tropinin I, CK-MBİz; kreatin kinaz-MB izoenzimi, LDH; laktat dehidrogenaz, AST; aspartat aminotransferaz, ALP; alkalen fosfataz, ALT; alanin aminotransferaz, BUN; kan üre nitrojen, Kreat; kreatinin, WBC; akyuvar, RBC; alyuvar, HG; hemogloblin, HTC; hematokrit.



## Bulgular

8-OHDG düzeyi, biyokimyasal ve hemogram parametrelerine ait veriler Tablo 1'de sunuldu. 8-OHDG düzeyinde istatistiki değişimler belirlenmezken ( $P>0,05$ ), troponin I düzeyinin 1. gün ve CK-MB izoenzim düzeyinin 3. gün en yüksek ( $P<0,05$ ) düzeylere çıktığı belirlendi. AST değerinde 5. ve 7. gün yükselmeler ( $P<0,05$ ) gözlenirken, BUN değerinde deney süresince istatistiki dalgalanmalar ( $P<0,05$ ) belirlendi. WBC değerinde 7. gün, RBC değerinde 15. gün, hemoglobin değerinde 11., 13. ve 15. gün ve hematokrit değerinde 9. günden sonra düşme ( $P<0,05$ ) gözlenirken, platelet düzeyinde 7. gün yükselme ( $P<0,05$ ) belirlendi. Araştırmada ALP, ALT ve kreatinin düzeylerinde değişimler belirlenmedi ( $P>0,05$ ).

## Tartışma

Florokinolonlar geniş etki spektrumları sayesinde birçok enfeksiyonun (Solunum, sindirim, üriner sistem, meme, kemik, deri, göz enfeksiyonları vs) tedavisinde kullanım alanı bulurlar. Sığır, domuz ve tavuklarda kullanımı onaylanan danofloksasin (Yazar 2018a, Yazar 2018b), etiket dışı olarak koyunlarda (6 mg/kg/gün, deri altı) da kullanılabilir (Kırcan ve ark 2018).

Canlıda oksidatif durumu etkileyebilen florokinolonlar (Yazar ve Tras 2001, Coskun ve ark 2018), bazı yan etkilerini SOR üreterek gösterebilmektedir (Ball 2000). Canlılarda oluşan oksidatif stres sonucu hasar gören DNA'dan türeyen mutajenik 8-OHDG düzeyi, gelişen oksidatif stresin önemli biyobelirteçlerinden birisi olarak araştırılmaktadır (Pilger ve Rudiger 2006, Dağbrowska ve Wiczowski 2017, Paredes-Sanchez ve ark 2018). Bu araştırmada danofloksasin uygulamasının 8-OHDG düzeyine belirgin etkisinin olmadığı gözlenmesine (Tablo 1) rağmen, levofloksasin uygulamasının viral enfekte farelerde yükselen 8-OHDG düzeyini düşürdüğü (Enoki ve ark 2015), flumekuini uygulamasının ise 8-OHDG düzeyini yükselttiği belirtilmiştir (Yoshida ve ark 1999). Bu sonuçlar florokinolonların 8-OHDG düzeyine etkisinin homojen olmadığını göstermektedir. Canlıda ölçümü yapılan 8-OHDG düzeyinin, total sistemik oksidatif stresin biyobelirteci olduğu düşünüldüğünde (Di Minno ve ark 2016), danofloksasinin koyunlarda sistemik düzeyde oksidatif strese neden olmadığı ifade edilebilir.

Mevcut araştırmada kalp hasarı spesifik biyobelirteçleri olan troponin I düzeyinde 1. gün, CK-MB izoenzim düzeyinde 3. gün ve nonspesifik biyobelirteç olan AST düzeyinde 5. ve 7. gün yükselmeler belirlenirken ( $P<0,05$ ), LDH düzeyinde değişimler gözlenmedi ( $P>0,05$ , Tablo 1). Enrofloksasinin koyunlarda CK-MB kütle ile troponin I (Coskun ve ark 2018) ve marbofloksasinin ise LDH ile AST düzeylerinde yükselme neden olabileceği rapor edilmiştir (Coskun ve ark 2019). Kardiyotoksositeye neden olan florokinolonların (Liu 2010,

De Sarro ve De Sarro 2014, Jackson ve Schutze 2016) bu etkisini oksidatif stres yaparak gösterebileceği (Saracoglu ve ark 2009) ve kalp hasarı ile 8-OHDG düzeyi arasında ilişki bulunduğu belirtilmiştir (Di Minno ve ark 2016, Di Minno ve ark 2017). Bu araştırmada istatistiki olarak önemli olmakla birlikte 8-OHDG düzeyinin troponin I ile aynı gün (1. gün) yükseldiği belirlendi ( $P>0,05$ , Tablo 1). DNA hasarı ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte, SOR'nin kalp kasında yapısal hasara neden olabileceği ifade edilmektedir. Kalp kası hücreleri SOR üreten çok fazla mitokondriye sahiptir. Mitokondrial DNA'ya yakın üretilen SOR ise mitokondrial DNA'ya kolayca zarar verebilmektedir. Mitokondrial DNA'da oluşan mutasyonlar kalp yetmezliğine neden olan kardiyomyopati ve işemik kalp hastalığına neden olabilmektedir. Diğer yandan mitokondrial disfonksiyon ise serbest oksijen radikalleri üretimine neden olur ve sonuçta negatif inotropik etki ve hücre ölümleri şekillenmektedir. Bu durum ise DNA hasarı ve 8-OHDG düzeyinde yükselmeye neden olabilmektedir (Kroese ve Scheffer 2014). Bu araştırmada kalp hasarı parametreleri birlikte değerlendirildiğinde koyunlara 6 mg/kg/gün dozunda 14 gün süresince danofloksasin uygulamasının belirgin kalp hasarına neden olmadığı ifade edilebilir.

Mevcut araştırmada danofloksasinin karaciğer hasar biyobelirteçlerinden ALP ve ALT düzeylerine etkisinin olmadığı ( $P>0,05$ ), AST düzeyinde geçici yükselmelere ( $P<0,05$ ) neden olduğu belirlendi (Tablo 1). Florokinolonların hepatotoksik yan etkiler gösterebileceği (De Sarro ve De Sarro 2014, Jackson ve Schutze 2016) ve karaciğer enzimlerinde geçici artışlara neden olabileceği bildirilmiştir (Liu 2010). Trovafloksasinin hepatotoksik etkisinin belirgin olduğu ifade edilirken (Ball 2000), koyunlara 14 gün marbofloksasin ve enrofloksasin uygulamasının karaciğer fonksiyon enzimlerini yükseltmediği rapor edilmiştir (Coskun ve ark 2018, Coskun ve ark 2019). Sonuçlar değerlendirildiğinde koyunlara 14 gün danofloksasin uygulamasının belirgin hepatotoksositeye neden olmadığı ifade edilebilir.

Bu araştırmada danofloksasinin böbrek hasar biyobelirteçlerinden olan kreatinin düzeyine etkisi belirlenmezken ( $P>0,05$ ), BUN düzeyinde istatistiki dalgalanmalara ( $P<0,05$ ) neden olduğu belirlendi (Tablo 1). Florokinolonların nefrotoksik etkiler gösterebileceği (Martinez ve ark 2006, Jackson ve Schutze 2016) ve danofloksasin doza bağlı olarak proteinüri ve tübüler nefropatiye neden olabileceği belirtilmiştir (EMA 2019). Koyunlara 14 gün marbofloksasin uygulamasının BUN düzeyinde yükselmeye neden olurken, enrofloksasin uygulamasının BUN ile kreatinin düzeylerine etkisinin olmadığı ifade edilmiştir (Coskun ve ark 2018, Coskun ve ark 2019). Koyunlara 14 gün süresince danofloksasin uygulamasının böbrek fonksiyonu açısından güvenli olduğu ifade edilebilir.



Mevcut araştırmada hemogram parametrelerinden RBC ve platelet sayılarında istatistiksel ( $P<0,05$ ) dalgalanmalar belirlenirken, WBC sayısında geçici ve hemoglobin ile hematokrit düzeylerinde deney sonuna kadar süren azalmalar belirlendi ( $P<0,05$ , Tablo 1). Florokinolonlar granulositopeni, anemi, lökopeni ve trombositopeniye neden olabilmektedir (Sharma ve ark 2009, Heidelbaugh ve Holmstrom 2013). Koyunlara 14 gün enrofloksasin uygulamasının RBC sayısı ile hematokrit düzeylerinde düşmelere ve platelet sayısında artışa neden olduğu bildirilirken (Coskun ve ark 2018), marbofloksasin uygulamasının WBC, RBC, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde düşmelere neden olduğu belirtilmiştir (Coskun ve ark 2019). Koyunlara 14 gün süresince danofloksasin uygulamasının hemogram parametrelerinde belirgin olmayan değişimlere neden olabileceği ifade edilebilir.

### Öneriler

Koyunlara 14 gün süresince 6 mg/kg/gün danofloksasin uygulamasının sistemik oksidatif strese neden olmadığı, karaciğer ile böbrek açısından güvenli kabul edilebileceği ve kalp ile hemogram parametreleri açısından takibinin gerektiği ifade edilebilir.

### Teşekkür

Araştırma SÜBAPK tarafından desteklendi (18401160). Araştırma özeti 2nd International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2019), June 28-29, 2019, Ankara/Turkey kongresinde sözlü olarak sunuldu ve özet proceeding kitabında basıldı.

### Kaynaklar

- Adikwu E, Deo O, 2012. Fluoroquinolones reported hepatotoxicity. *Pharmacology & Pharmacy*, 3, 328-336.
- Ayala A, Munoz MF, Arguelles S, 2014. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*, 2014:360438.
- Ball P, 2000. Safety of the new fluoroquinolones compared with ciprofloxacin. *J Chemother*, 12, 8-11.
- Coskun D, Dik B, Korkmaz Y, Canbar R, Er A, Yazar E, 2019. Investigation of cardiotoxic effects of marbofloxacin. *Eurasian J Vet Sci*, 35, 56-61.
- 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. *ARRB*, 25, 1-7.
- Dąbrowska N, Wiczowski A, 2017. Analytics of oxidative stress markers in the early diagnosis of oxygen DNA damage. *Adv Clin Exp Med*, 26, 155-166.
- Danese E, Montagnana M, 2016. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*, 4, 194.

- De Sarro A, De Sarro G, 2014. Adverse reactions to fluoroquinolones. An overview on mechanistic aspects. *Curr Med Chem*, 8, 371-384.
- Di Minno A, Turnu L, Porro B, Squellerio I, Cavalca V, Tremoli E, Di Minno MN, 2016. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Antioxid Redox Signal*, 24, 548-555.
- Di Minno A, Turnu L, Porro B, Squellerio I, Cavalca V, Tremoli E, Di Minno MN, 2017. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels and heart failure: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 27, 201-208.
- EMA 2019. [https://www.ema.europa.eu/documents/mrl-report/danofloxacin-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/mrl-report/danofloxacin-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf). Erişim tarihi: 01.06.2019
- Enoki Y, Ishima Y, Tanaka R, Sato K, Kimachi K, Shirai T, Watanabe H, Chuang VT, Fujiwara Y, Takeya M, Otagiri M, Maruyama T, 2015. Pleiotropic effects of levofloxacin, fluoroquinolone antibiotics, against influenza virus-induced lung injury. *PLoS One*, 10:0130248.
- Hallen J, 2012. Troponin for the estimation of infarct size: what have we learned? *Cardiology*, 121, 204-12.
- Heidelbaugh JJ, Holmstrom H, 2013. The perils of prescribing fluoroquinolones. *J Fam Pract*, 62, 191-197.
- Ilgın S, Can OD, Atli O, Ucel UI, Sener E, Guven I, 2015. Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: evaluation of possible underlying mechanisms. *Toxicol Mech Methods*, 25, 374-381.
- Jackson MA, Schutze GE, 2016. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics*, 138, 20162706.
- Kasai H, Nishimura S, 1984. Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents. *Nucleic Acids Res*, 12, 2137-2145.
- Kirkan S, Ural K, Parin U, Ortlek O, Balıkcı C, Gultekin M, Karademir U, Akin I, 2018. Submandibular and parotid abscess due to *Nocardia* sp. and therapy with danofloxacin in sheep. *J Hellenic Vet Med Soc*, 68, 21-26.
- Kroese LJ, Scheffer PG, 2014. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and cardiovascular disease: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep*, 16, 452.
- Liu HH, 2010. Safety profile of the fluoroquinolones. *Drug Saf*, 33, 353-369.
- Martinez M, McDermott P, Walker R, 2006. Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals. *Vet J*, 172, 10-28.
- Milicevic N, Busch CJ, Binder CJ, 2016. Malondialdehyde epitopes as targets of immunity and the implications for atherosclerosis. *Adv Immunol*, 131, 1-59.
- Munik MS, Ekmekcioglu C, 2015. Prooxidant effects of melatonin: A brief review. *Turk J Biol*, 39, 832-839.
- Paredes-Sanchez E, Montiel-Company JM, Iranzo-Cortes JE, Almerich-Torres T, Bellot-Arcis C, Almerich-Silla JM, 2018. Meta-analysis of the use of 8-OHDG in saliva as a marker





- of periodontal disease. *Dis Markers*, 2018:7916578.
- Pilger A, Rudiger HW, 2006. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures. *Int Arch Occup Environ Health*, 80, 1-15.
- Pouzaud F, Bernard-Beaubois K, Thevenin M, Warnet JM, Hayem G, Rat P, 2004. In vitro discrimination of fluoroquinolones toxicity on tendon cells: involvement of oxidative stress. *J Pharmacol Exp Ther*, 308, 394-402.
- Saracoglu A, Temel HE, Ergun B, Colak O, 2009. Oxidative stress-mediated myocardiotoxicity of ciprofloxacin and ofloxacin in juvenile rats. *Drug Chem Toxicol*, 32, 238-242.
- Sharma PC, Jain A, Jain S, 2009. Fluoroquinolone antibacterials: A review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta Pol Pharm*, 66, 587-604.
- Yazar E, 2018a. Veteriner İlaç ve Aşı A'dan Z'ye, NobelTip, İstanbul, Türkiye, p: 152.
- Yazar E, 2018b. Kemoterapötikler, in: Veteriner İlaç Rehberi ve Tedavi El Kitabı, Ed: Yazar E, NobelTip, İstanbul, Türkiye, pp: 85-161.
- Yazar E, Tras B, 2001. Effects of fluoroquinolone antibiotics on hepatic superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in healthy and experimentally induced peritonitis mice. *Revue Med Vet*, 152, 235-238.
- Yazar E, Tras B, 2002. Free oxygen radicals, antioxidant enzymes and antibiotics. *J Turk Vet Med Assoc*, 14, 42-44.
- Yoshida M, Miyajima K, Shiraki K, Ando J, Kudoh K, Nakae D, Takahashi M, Maekawa A, 1999. Hepatotoxicity and consequently increased cell proliferation are associated with flumequine hepatocarcinogenesis in mice. *Cancer Lett*, 141, 99-107.
- Yu CH, Liu ZY, Sun LS, Li YJ, Zhang DS, Pan RT, Sun ZL, 2013. Effect of danofloxacin on reactive oxygen species production, lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in kidney tubular epithelial cell line, LLC-PK1. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 113, 377-384.

