

70697

T.C
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BESİ KUZULARINDA DENEYSEL SALİNOMİSİN TOKSİKASYONU VE SAĞALTIMI
ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR

DOKTORA TEZİ

Veteriner Hekim
Hasan İÇEN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri

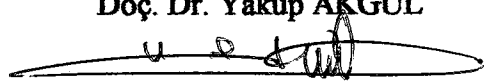
Başkan
Prof. Dr. Hikmet ÜNSÜREN



Üye
Prof. Dr. Zahit T. AĞAOĞLU



Üye
Doç. Dr. Yakup AKGÜL



Tez kabul tarihi : 09.11.1998

T.C
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BESİ KUZULARINDA DENEYSEL SALİNOMİSİN TOKSİKASYONU VE SAĞALTIMI
ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR

DOKTORA TEZİ

Veteriner Hekim
Hasan İÇEN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman
Doç. Dr. Yakup AKGÜL

70671

VAN-1998

T.C. YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İÇİNDEKİLER

2. KISALTMALAR	3
3.ÖZ	4
4. ABSTARCT	5
5. ÖNSÖZ	6
6. GİRİŞ	7
6.1 İONOFORLAR:	8
6.2 SALİNOMİSİN:	10
7. MATERYAL VE METOT	30
8. BULGULAR:	32
9. TARTIŞMA VE SONUÇ	53
10. ÖZET	62
11. SUMMARY	64
12. KAYNAKLAR	66

2. KISALTMALAR

ALP	Alkaleen fosfataz
ALT	Alanine aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
SDH	Sorbitol dehidrogenaz
GGT	Gama glutamiltransferaz
LDH	Laktat dehidrogenaz
CPK	Kreatin fosfokinaz
ATP	Adenin Trifosfat
Ca	Kalsiyum
Na	Sodyum
K	Potasyum
Cl	Klor
Mg	Magnezyum
CK	Kreatin kinaz
CO ₂	Karbondioksit
EKG	Elektrokardiyografi
TP	Total protein
i.m	İntramüsküler
i.v	İntravenöz

3.ÖZ

Bu çalışmada, kuzularda deneysel salinomisin toksikasyonu oluşturarak, klinik, hematolojik, biyokimyasal, elektrokardiyografik ve otopsi bulguları değerlendirilerek, sağaltım olanakları araştırılmıştır.

Çalışmanın hayvan materyalini 20 adet akkaraman ırkı kuzu oluşturmuştur. Kuzulara 12 mg/kg canlı ağırlığa Salinomisin mide sondası ile 3 gün süre ile verildi. Toksikasyon belirtilerinin ortaya çıkması ile 16 adet kuzuya sağaltım uygulaması yapılmıştır. 4 adet kuzu ise sağaltım uygulanmayarak kontrol grubu olarak tutulmuştur.

Bütün kuzularda ilaç uygulamasından önce ve zehirlenen hayvanlarda beden ısısında günler arasında istatistiksel olarak bir fark görülmedi. ($P>0.05$) Solunum ($p<0.001$) ve kalp atım sayısında ($p<0.01$) ise ilaç uygulamasından sonraki 3.ve 4.günlerde istatistiksel olarak çok önemli artışlar tesbit edildi.

Hematolojik muayenelerde ise deneme boyunca eritrosit, lökosit ve hemoglobin düzeyinde hafif artışlar şekillenmesine rağmen istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Hematokrit düzeyinde ise 3.günden sonra önemli bir artış şekillenmiştir. ($p<0.05$)

Salinomisin verildikten sonra ki 3.günde serum Glikoz, ($p<0.01$) Üre-N ($p<0.01$) Amilaz, ($p<0.01$) ALT, AST, LDH, CPK, düzeylerinde önemli artışlar şekillenirken, Ca düzeyinde ($p<0.01$) düşüş belirlendi. Sağaltım denemelerinden sonra serum glikoz ve Ca düzeyi normal seviyelere yaklaştı.

ALP, GGT, Na, K, Cl, P, Mg istatistiksel olarak önemli bir değişiklik tesbit edilmedi. Sağaltım denemelerinden sonra serum Ca düzeyinde artış ($p<0.05$) Glikoz düzeyinde ise düşüş ($p<0.05$) şekillendi.

Anahtar Kelime: Salinomisin, toksikasyon, klinik, hematolojik, biyokimyasal, otopsi, sağaltım

4. ABSTARCT

In this study, the experimental salinomycin toxicosis were performed in feedlot lambs. Clinical, hematological, biochemical, electrocardiographic, pathological changes and possibility of therapy were investigated.

20 Akkaraman lambs that aged about six months old and weighting 26.4 ± 4.2 were used. The lambs were let get to used to food after they were vaccinated and received antiparasiter drugs. Salinomycin were administered to the lambs in 12 mg/kg of body weight by stomach tube for 3 days.

Clinical, hematological, biochemical, electrocardiographic values of the lambs were performed 1 day before experiment and during the experiment. Tachycardia, arytmia, dispnea, hiperpnea, and stifnes, paresis and paralysis were observed as a clinical symptoms after application of salionmycin. In terms of body temprature no statical significiance difference were observed when the body temprature recorded before toxicosis copmared and after the toxicosis. ($P > 0.05$) However, respiratory and heart rate were significantly different before and after toxicosis. ($P < 0.001$) Similarly hematocrit level were also significantly ($P < 0.05$) changed after toxicosis. On the other hand hematological parametres were slightly increased after toxicosis but were not significant.

Increase in serum Glikoz, ($p < 0.01$) Üre-N ($p < 0.01$) Amilaz, ($p < 0.01$) ALT, AST, LDH, CPK were significant after toxicosis. Decreased in serum Ca^{++} were also significant after toxicosis. ($P < 0.01$) The changes in the serum ALP, GGT, Na^+ K^+ , Cl^- P, Mg were not significant. After the threatment serum Ca^{++} level was increased ($P < 0.05$) while glikoz level were decreased ($P < 0.05$)

Electrocardiographic abnormalites were observed in the salinomycin treated lambs. Although the therapy all animal were died.

Key Words: Salinomycin, toxicosis, clinic, hematology, biochemistry, elektrocardiographi, otopsi, therapy

5. ÖNSÖZ

İnsan beslenmesinde hayvansal protein kaynağı olarak et büyük bir önem arz etmektedir. Artan nüfus karşısında giderek yükselen hayvansal protein ihtiyacını karşılayabilmek için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Daha hızlı bir canlı ağırlık artışı sağlanması yemden yararlanma oranının artırılması yönünden çeşitli araştırmalar yapılmış ve bu amaçla ionofor antibiyotikler dünyanın her tarafında yaygın olarak kullanım alanına girmiştir.

Bütün yem fabrikalarında besi yemlerine yemden yararlanmayı artırmak, amacıyla ve antikoksidial olarak yaygın bir şekilde yemlere katılmaktadır. İonoforlar tavsiye edilen dozlarda kullanıldığında tehlikeli arz etmedikleri ifade edilmiştir.

Doz aşımına bağlı olarak dünyanın bir çok ülkesinde toksikasyon olayları ile karşılaşıldığı bildirilmiştir. Ülkemizde de yem fabrikalarında besi yemlerine yemden yararlanmayı artırmak amacıyla ve antikoksidial olarak kanatlı yemlerine katılmaktadır.

Yapılan çalışmada deneysel oluşturulan salinomisin zehirlenmesinde klinik, hematolojik, biyokimyasal, patolojik ve elektrokardiyografik değişiklikleri belirlemek ile sağaltım olanaklarını araştırılması hedeflendi.

Bu çalışmanın her aşamasında desteğini gördüğüm ve bana yol gösteren sayın Hocam Doç. Dr. Yakup AKGÜL ile sayın Hocam Prof. Dr. Zahit T. AĞOOĞLU' na , İç hastalıkları Anabilim Dalında görev yapan Araştırma Görevlilerine, Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi olan Dide KILIÇALP'a, Histopatolojik değerlendirmelere yardımcı olan Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Yrd. Doç.Dr. Yavuz GÜLBAHAR'a ve istatistik hesapları yapan sayın Yrd. Doç.Dr. M. Kazım KARA'ya yardımlarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

6. GİRİŞ

Koyun yetiştiriciliğinin ülkemiz ekonomisinde çok önemli bir yeri vardır. Türkiye yaklaşık 50 milyon koyun popülasyonu ile sayısal açıdan dünya ülkeleri içerisinde ilk sekiz ülke arasında yer almaktadır. Yine yıllık et üretiminin % 39'u süt üretiminin de % 22 si koyunlardan temin edilmektedir. Koyun yetiştiriciliğinden sağlanan gelirin milli gelirin % 3.3 'ünü, tarım gelirinin %10'ununu oluşturmaktadır (1).

Hayvan yetiştiriciliğinin girdileri arasında en büyük payı alan yemler üretim maliyetini etkileyen en önemli faktördür. Bu olgu araştırmacıları yemlerin en etkin biçimde kullanılmasına yönelik araştırmalar yapmaya zorlamıştır. Yapılan araştırmalar sonucu önemli ilerlemeler kaydedilmiş ve bu arada yemin etkinliğini artıran bazı kimyasal maddeler kullanıma sunulmuştur. Bu kimyasal maddelerden poliyeter antibiyotikler olarak değerlendirilen ionoforlar son denemelerde yoğun bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (2, 3). Bazı streptomyces suşları tarafından üretilen monensin, salinomisin, lasalosid, narasin, maduramisin, semduramisin, lycosellin ve kijimisin gibi ionoforlar; hayvansal performansını artırmak amacıyla başta genç ruminantlar olmak üzere çeşitli hayvan türlerinde kullanılmış ve bazı olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir (2,3,4,5,6,7,8,9,10). Nitekim ionoforların genç ruminantlarda, kanatlılarda koksidiyostatik etki gösterdiği, yine ruminantlarda rumen uçucu yağ asitlerinden relatif olarak propiyonik asit miktarını artırdığı, buna karşılık asetik asit ve bütirik asit miktarını düşürdüğü, rumende metan gibi gazların oluşumunu engellediği ve buna bağlı olarak timpaniyi azalttığı belirlenmiştir. Yine ionoforların sığırlarda ketozis, pulmoner ödem ve amfizemin önlenmesi ile düvelerin erken puberteye ulaşmasını sağlamak amacıyla kullanıldığı belirtilmektedir (2, 3, 11, 12, 13, 14, 15).

6.1 İONOFORLAR:

İonoforlar yapılarında birden fazla karbon atomlarıyla birbirine bağlanmış, asit özellikte kimyasal çözücüler ile yağlarda kolayca eriyebilen kimyasal maddelerdir. Bunlar 37 °C'lik ortamlarda yaklaşık 18 ay kadar yapıları bozulmadan aktivitelerini sürdürürler. Ancak suda çok az oranda çözünürler. Bu grupta yer alan Monensin, Salinomisin, Lasalosid, Lycosellin, Narasin, Maduramisin, Sempduramisin ve Kijimisin gibi, streptomycetes suşlarından elde edilen, yağda kolaylıkla eriyebilen ve katyonlarla reversibl kompleks bağlar oluşturduktan sonra biyolojik membranlarda özel iyonları taşıyabilen (Na^+ , K^+ , Ca^{++}) polieter antibiyotikler olarak tanımlanırlar. Bütün ionoforlar terminal karboksil grubuna sahip oldukları için karboksiliklerin bir alt grubu ile afinite gösterdikleri mono veya divalent katyonlara göre sınıflandırılırlar (2, 3, 7, 10, 11, 14, 15).

Ruminantlar tarafından alınan ionoforun yaklaşık % 50'si sindirim kanalından emilirken, tek midelilerde ise alınan ionoforun % 90'nın sindirim kanalından emildiği tespit edilmiştir. Her iki hayvan grubunda da emilen ionoforların dolaşıma hızlı bir şekilde katıldıkları ve bunların vücutta herhangi bir organda özellikle birikme özeliğine sahip olmadıkları belirlenmiştir (7). İonoforlar karaciğerde hızlı bir şekilde metabolize olarak demethylated, hydroxylated, decarboxylated gibi bileşiklere dönüşürler. Geriye kalan kısmı ise değişmemiş halde dolaşımda kalır. Karaciğerde şekillenen ionofor metabolitleri ana ionofora göre daha az biyolojik aktiviteye sahip olması nedeniyle daha az toksiktir. Ancak bu metabolitlerin toksisitelerinin ortaya çıkması sırasında hayvanın bireysel direnci, yaşı ve bazı enzimlere sahip olup olmaması (monooxygenaz enzimi) gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Bu konu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada (16); farklı dozlardaki monensinin keçilerdeki monooxygenaz enzimi düzeyinde değişik oranlarda azalmaya yol açtığı ve buna bağlı olarak hayvanın ilaca karşı gösterdiği tepkinin arttığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada (16); mikrozomal enzim aktivitelerindeki azalmaların özellikle karaciğer

hücrelerinde ATP ve protein sentezinin azalmasına neden olduğu belirlenmiştir. Gerek ionoforun kendisi gerekse metabolitleri safra yolu ile barsaklara, yaklaşık % 1 kadarı ise idrar ile dışarı atılır. Bu konuda yapılan bir çalışmada (7); koyun ve sığırlarda dışkı ile dışarı atılan ionoforların % 40-50'si ana molekül halinde iken, tek midelilerde dışkı ile atılan ionoforların % 10'u ana molekül şeklindedir. Aynı zamanda ruminantlarda dışkı ile atılan ionoforların önemli bir kısmının absorpsiyona uğramamış ionofor olduğu tespit edilmiştir. İonoforların kandaki kalış süreleri bütün hayvan türlerinde bir birine benzerlik gösterirken, atlarda bu sürenin daha uzun olması dolayısıyla bu tür ilaçların toksik etkilerine karşı daha duyarlı oldukları gözlenmiştir (2, 7, 10).

Dokularda ionoforlar ince tabaka kromotografi, bioautography, turbodimetrik ve HPLC yöntemleriyle tespit edilebildiği bildirilmiştir (14, 17, 18, 19).

İonoforlar biyokimyasal olarak farklı bir etki mekanizmasına sahiptirler. Fakat ionoforların canlıda hastalık yapma ve ölüme yol açma konusunda hangi mekanizmasının etkili olduğu konusunda tam bir açıklık söz konusu değildir. İonoforlar hücre dışında Na^+ bağlar ve hücre duvarında kolayca geçerek Na^+ hücre içine taşır. Böylece hücre içi Na^+ konsantrasyonunda bir artış meydana gelir. Aynı şekilde hücre içinde hidrojen iyonunu bağlayarak hücre dışına çıkarır ve böylece hücre içindeki pH'nın artmasına neden olur (14). Bilinen ionoforlar tarafından oluşturulan net etki; sodyum iyonunun hidrojen iyonu ile yer değiştirmesinden ibarettir. Diğer taraftan hücre içi K^+ iyonunda da benzer bir düşüş kaydedilir. Sodyumun hücre içine girmesi ile birlikte $Na^+ - K^+$ pompası uyarılır ve bunun sonucunda hücre içindeki ATP ase aktivitesinde artış meydana gelir. Ayrıca Na^+ pasif olarak takip eden kalsiyum iyonlarında hücre içine girerler. Bu durum hücre içinde kateşolaminlerin salınımını artırır. Yine intrasellüler ve ekstrasellüler sıvılarda iyon alışverişinde yaşanan değişiklikler dolayısıyla bozukluklar şekillenir. İonoforlar böbreklerde tubuler epitel

hücrelerinde yaygın dejenerasyonlara yol açarak poliüri ve kanda hemokonsantrasyon artışına neden olur. Buna bağlı olarak hayvanda ani şok belirtileri ortaya çıkar. Diğer taraftan hücre içerisindeki mitokondrilerde kalsiyum iyonlarının yoğun birikimine bağlı olarak bu organel şişmeye başlar ve neticede mitokondrilerde de fosforilizasyon işlemi durur ve mitokondria parçalanır. Mitokondrilerdeki bu parçalanma ile birlikte içinde birikmiş olan kalsiyum iyonları hücre stoplazmasına dağılır. Buna bağlı olarak hücre içi kateşolaminlerin salınımında hızla artar. Kalsiyum iyonlarındaki artışa paralel olarak bir taraftan kas hücrelerindeki litik enzimlerin salınımı artarken buna bağlı olarakta kasların kasılma sürelerinde kısalmalar meydana gelir. Daha sonra hücrede meydana gelen enerji yetersizliği ve litik faaliyetlerin giderek hız kazanması sonucunda iskelet kaslarında parezis ve paralizis tablosu şekillenir. Bu arada kalpte koroner damarlarda dilatasyon, pozitif kardiyak inotropik etki ve kronotropik etki, hipertansiyon ile olası kadriyak aritmiler ve fibrilasyonlar meydana gelir (7, 10, 14, 20, 21, 22, 23, 24, 25).

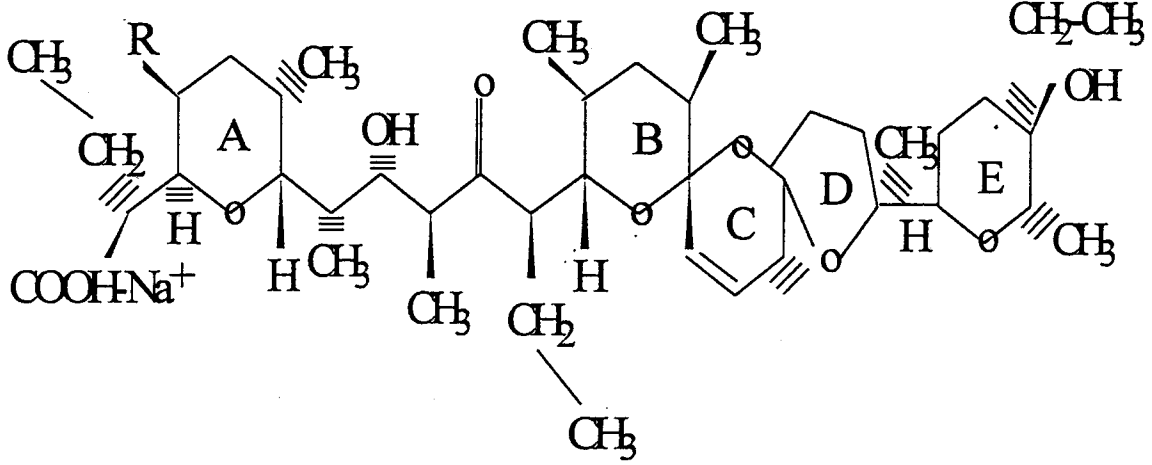
6.2 SALİNOMİSİN:

Salinomisin (coxistac), Streptomyces albustan fermantasyon yoluyla elde edilmiş, monokarboksilik asid yapısında bir poli eter iyonofordur. Saman sarısı rengine de olup toz olarak yemlere katılır.

Ruminantlarda yemden yaralanmayı artırmak, gelişmeyi hızlandırmak ve antikoksidiyal amaçla kullanılmaktadır (5, 6, 13, 14) Sığır, domuz, kanatlı, kedi ve atlar da antikoksidiyal yada yemden yaralanmayı artırıcı amaçla kullanılırken, doz aşımına bağlı olarak ve yemlere kazaran karışması sonucu toksikasyon olaylarının ortaya çıktığı bildirilmektedir (19, 26, 27, 28, 29). At ve hindiler bu ilaca oldukça duyarlıdırlar (29, 30).

Salinomisinin kimyasal yapısı tek bir spiroket halkası sistemi ile Monensin ve Lasalosisid'ten ayrılmaktadır. Salinomisin, monovalent alkali metal iyonlar olan Na^+ ve K^+ iyonlarıyla daha çok kompleks oluşturur ve bu bileşik ile membranlardan geçerler.

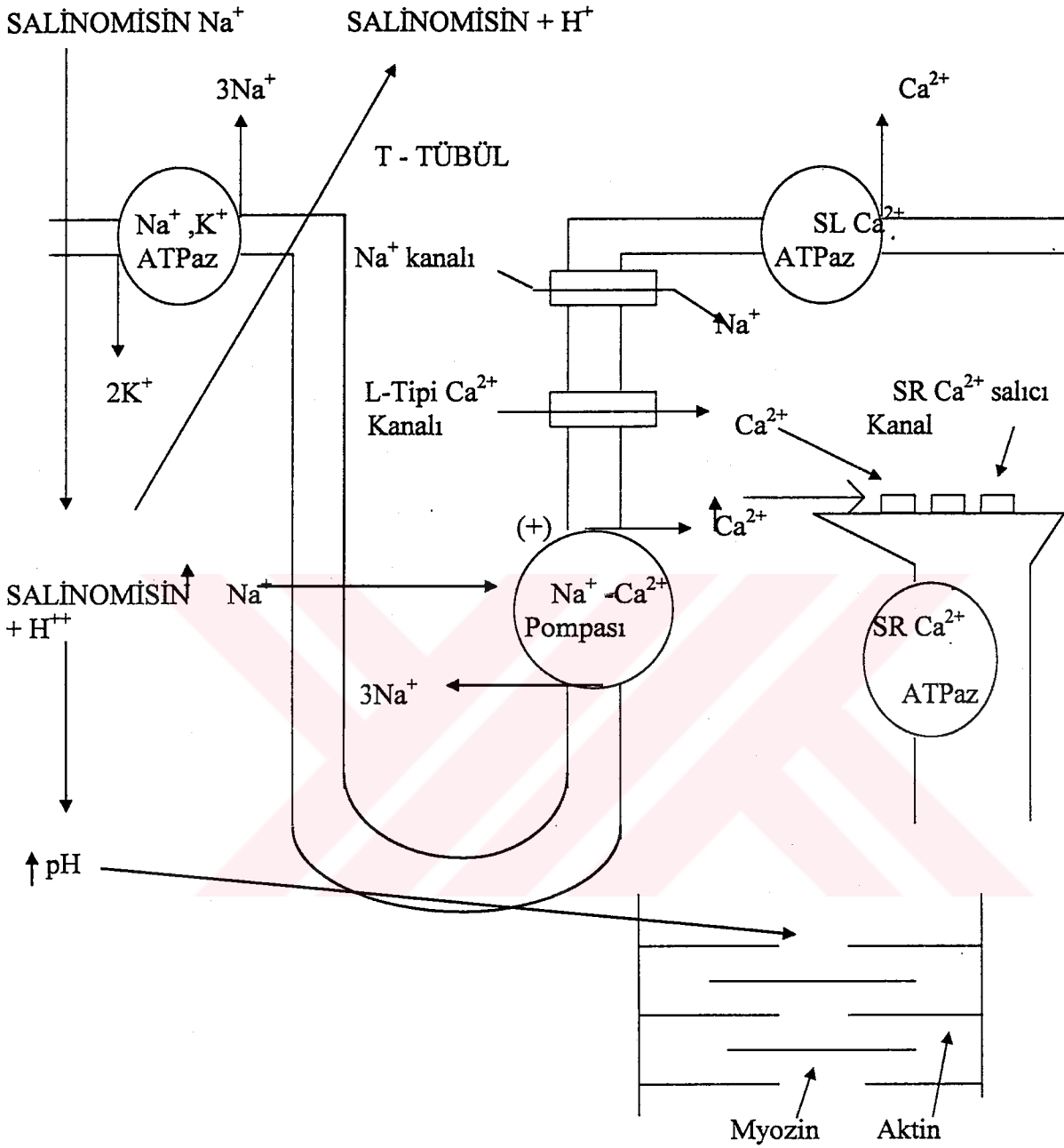
Salinomisin bu etkisiyle gram(+) bakterilere, mykobakterilere, bazı filemantöz mantarlara ve koksidiyozlara karşı etkinlik gösterir. Ayrıca salinomisin koksidiyoz oositlerinin ilk safhalarında öldürücü etkiye sahiptir (14).



R=H

Şekil 1. Salinomisinin kimyasal formülü ($C_{42}H_{69}O_{11}Na$)

Salinomisinin kimyasal yapısında oksijen ve alkil grupları bulunmaktadır. Oksijen grupları yapının orta kısmında bulunurlar ve uygun bir iyonu (sodyum) bağlamakla görevlidirler (Şekil 1). Alkil grupları ise yapının dış kısmına yayılmıştır ve hidroksil ile karboksil grupları hidrojen bağlarından uzaktadırlar (14,17,19).



Şekil 2. Salinomisinin hücresel mekanizmasının şematik olarak ifadesi. (Meral, İ. (1996)

Monensin Etkisinin Hücresel Mekanizması. Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi. 7, 1-2; 102-105 adapte edilmiştir.)

6.2.3 İyonoforların protein metabolizmasına etkisi:

Gerek iyonofor toksikasyonlarında ve gerekse iyonoforların yem katkı maddesi olarak katılması sonrasında deney hayvanlarında aminoasit seviyesinde bazı değişikliklerin şekillendiği çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur (3, 5, 31). Esteve ve ark (31) Yaptıkları araştırmalarda; monensinin hayvanlarına ait kan serumlarında triptofan ve arginin gibi aminoasitlerin seviyesinde sırasıyla %34 ile %69 oranında bir artış, lysin'in seviyesinde ise yaklaşık %18'e varan bir azalma tespit edildiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar lysindeki bu azalmanın barsaklardaki absorpsiyon mekanizmasının bozulmasından illeri geldiğini vurgulamışlardır.

Ruminantların yemlerine katılan iyonoforların özellikle rumende proteinlerin amonyağa dönüşümünü azaltmak sureti ile etki gösterdikleri ve bu şekilde mikrobiyel protein sentezini azaltıkları belirlenmiştir (5). Bunun bir sonucu olarak yemlerde bulunan kaliteli proteinler hiç kayba uğramadan direk sindirim kanalının en alt bölümüne kadar indikleri ve daha sonra emildikleri gözlenmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda; (5, 8, 13) yemlerine iyonofor katılan hayvanların dışkılarındaki azot ve amonyak miktarının kontrol grubu hayvanların dışkılarındaki azot ve amonyak miktarına göre önemli ölçüde azalma gösterdiği tesbit edilmiştir. Yine Yalçın ve ark. (32); merinos ırkı kuzularda monensinin besi performansı üzerine etkisi ile ilgili yaptıkları araştırmada; ilacın protein ve aminoasitlerin rumende amonyağa dönüşüm hızını düşürdüğü, mikrobiyel protein sentezinde azalamalara yol açtığını tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Aynı şekilde Merchen ve ark. (13); denemeye aldıkları koyun ve sığırlarda salinomisin azotlu maddelerin sindirimini önemli oranda arttırdığını belirlemişlerdir.

6.2.4 İyonoforların karbonhidrat metabolizmasına etkisi:

Ruminantlarda rumendeki mikrobiyal fermentasyon sonucu bilindiği üzere karbonhidratlardan uçucu yağ asitleri oluşmaktadır. Yeme katılan iyonoforlar rumende asetik ve bütirik asit oranını azaltıp propiyonik asit oranını artırarak enerjinin protein sentezi için kullanılmasını sağlarlar. Merchen ve ark (13) tarafından sığır ve koyunlarda yapılan bir çalışmada; salinomisin rumendeki propiyonik asit oranında istatistiki bakımdan önemli sayılabilecek ($p<0.05$) bir artış sağladığını, asetik asit ve bütirik asit oranında ise ($p<0.05$) azalmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada (13); hayvanların yemden yararlanma yeteneğinde % 10.3 oranında artış olup salinomisin sadece propiyonat üreten bakteriler üzerine etkin olmadığını, aynı zamanda bu bakterileri uyarmak suretiyle total uçucu yağ asitleri miktarında da artışa neden olduklarını ve bunun sonucunda da hayvanların yem enerjisinden daha iyi yararlanmalarının sağlandığını bildirmişlerdir.

Ruminant besinlerinde bulunan enerjinin % 8'i kadarı metan gazı şeklinde dışarı atılır. İyonoforların ruminant yemine katılmasından sonra rumende bulunan mikroorganizmalar tarafından üretilen metan ve CO₂ gazının oluşumunu azalttığı timpani olgularının da daha az ortaya çıktığı illeri sürülmüştür (3, 5, 9, 33, 34).

Aynı şekilde iyonoforlar rumen bakterilerinin asit üretimini çok güçlü bir şekilde engelleyerek laktik asit üretimini de azaltırlar (34). Bu konuda Nagajara ve ark.(33); yaptıkları çalışmalarda; monensinin laktik asit, hidrojen iyonu ve karbondioksit üretimini azalttıkları ve bunlara bağlı olarak ortaya çıkacak laktik asidozun engellendiğini tespit etmişlerdir.

6.2.5 İnoforların koksidiyostatik etkisi :

Hayvanlarda görülen koksidiyozun sağaltımında bugüne kadar çeşitli iyonofor grubu antibiyotikler kullanılmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda (3, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 40) iyonoforların katyon kompleksinin membranlarını sodyum ve potasyum iyonlarına karşı geçirgen hale getirdiği ve bunun sonucunda substrat oksidasyonları ile adenzin trifosfat hidrolizisi gibi mitokondriyal işlemleri ortadan kaldırdığını belirlemişlerdir. Fakat bu çalışmalarda parazitin neden seçkin bir şekilde inhibisyona uğradığı konusunda tam bir açıklık getirilmemiştir.

Subklinik koksidiyozlu kuzulara salinomisin verilerek yapılan bir çalışmada (40); 7-18 ppm/kg arasında değişen miktarlarda verilen salinomisinin dışkıyla atılan oosit miktarını % 95 oranında azalttığı belirlenmiştir. Aynı çalışmada denemeye alınan bütün hayvanlarda oosit atılımının sağaltımdan sonraki 28.günde tamamen sona erdiği tespit edilmiştir.

Yine Benz ve ark (37); buzağılarda deneysel olarak oluşturdukları koksidiyöz enfeksiyonunu sağaltım amacıyla salinomisin kullandıklarını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar salinomisin uygulamasından sonra deneme hayvanlarında yapılan dışkı kontrollerinde oositlere rastlanmadığını ifade etmişlerdir. Ancak ilaç uygulanmayan kontrol grubundaki buzağılarda dışkıda oosit atılımının devam ettiğini bildirmişlerdir. Aynı şekilde Ralkoviç ve ark (39); yaptıkları bir araştırmada koksidiyöz tanısı konulan ve ölümlerin görüldüğü bir keçi sürüsünde sağaltım amacıyla % 6'lık salinomisin-Na verildiğini bildirmiş olup gerek dışkıdaki oosit sayısındaki azalma ve gerekse hayvanlarda görülen ölümlerin durması salinomisinin keçi koksidiyozunun sağaltımında başarılı sonuçlar verdiğini kanıtladıklarını bildirmişlerdir.

Ayrıca değişik araştırmacılar (41, 42, 43, 44); tarafından yapılan çalışmalarda; ionoforların farklı hayvan türlerinde ortaya çıkan toksoplazmozis, sarkosporidiosis ve kriptospridiozis gibi hastalık etkenlerine karşı sağaltıcı etkileri olduğu saptanmıştır.

6.2.6 İyonoforların Toksik etkileri:

İonoforlar Amerika Birleşik Devletlerinde ilk kez 1971 yılında monensinin antikoksidial amaçla hayvancılık sektöründe kullanılmaya başlanması ile piyasa girmiştir. Bunu takiben grupta yer alan diğer ionoforlar arka arkaya keşfedilerek hayvancılık sektöründe çeşitli amaçlarla kullanılmaya başlanmıştır (10, 14). Ancak ionoforların bu sahada geniş ölçüde kullanılmaya başlanması ile birlikte toksikasyon gibi bazı istenmeyen durumlarında ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Bugüne kadar evcil hayvanlarda görülen ionofor toksikasyonlarının ortaya çıkmasında çeşitli faktörlerin etkil olduğu anlaşılmıştır. Hayvanlarda ionofor toksikasyonun hayvanın yaşına, cinsine, yemin yapısına, başka bir ilaç ile beraber verilip verilmediğine ve yeme katılan ionoforun dozuna göre değiştiği belirlenmiştir. Yapılan literatür taramalarında bugüne kadar ionoforlara bağlı toksikasyon olaylarına koyun, keçi, sığır, domuz, at, köpek, kedi, tavuk, hindi ve deve kuşlarında rastlandığı bildirilmiştir (45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52). Bu hayvanlar içerisinde ionoforlara en duyarlı hayvanların at, koyun ve hindi olduğu anlaşılmıştır (45, 50, 52). Bu konuda yapılan bir çalışmada (53); sığırlara tedavi dozunda verilen monensinin daha sonra aynı dozda atlara verilmesinden sonra zehirlenme belirtilerinin ortaya çıktığı ve sonrasında denemeye alınan atlardan birinin bütün sağaltım denemelerine rağmen öldüğü grlmştir. Aynı şekilde yapılan diğer bir araştırmada da (50); tavuklara koksidiyzden korunmak için verilen monensin hindilere uygulanmasından sonra toplu ölümlerin şekillendiği tespit edilmiştir. Yine Dzhurov ve arkadaşları(54); yaptıkları araştırmada 300-700 ppm/kg arasında değişen oranlarda monensin bulunan tavuk

rasyonlarının yanlışlıkla koyunlara verilmesi sonucunda 23 koyunda toksikasyonun şekillendiği ve bu koyunların tamamının kısa bir süre sonra öldüklerini bildirmişlerdir.

Diğer bir çalışmada Confer ve arkadaşları (55); monensin toksikasyonu ile ilgili yaptıkları araştırmada bir grup kuzuya oral yola 12mg/kg dozda monensin tek dozda verirken, diğer grupta yer alan hayvanlara ise 8 mg/kg monensin 6 gün süre ile vermişler ve sonuçta monensinin her iki dozunda hayvanlarda zehirlenmeye neden olduğunu bildirmişlerdir.

Borque ve ark (56); yüz adet kuzunun bulunduğu bir sürüde büyüme rasyonuna 110 mg/kg monensin katıldığını iki gün sonra hayvanlarda zehirlenme belirtilerinin ortaya çıktığını ve kuzuların yaklaşık %15' inde iştahsızlık, parezis tablosunun şekillendiğini bildirmişlerdir. Bu konuda yapılan diğer bir araştırmada da; (57) büyüme rasyonuna yüksek oranda monensin katılan 3 ayrı koyun sürüsünde toksikasyonun meydana geldiği ve buna bağlı olarak 300 'e yakın hayvanın öldüğü ifade edilmiştir. Foreyt ve ark (58); ise laslosidin koyunlardaki toksik dozunu tespit etmek amacıyla bir araştırma yapmışlar ve dört gruba ayırdıkları deneme hayvanlarına sırasıyla 7.5 mg/kg, 15 mg/kg, 40 mg/kg ve 60 mg/kg dozda olacak şekilde lasalosid-Na'un verildiğini ve bu gruplar içerisinde en şiddetli toksikasyonun 60 mg/kg dozda ilaç verilen koyun grubunda meydana geldiğini ve hayvanların kısa bir sürede öldüğünü bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar (58); diğer üç grupta yer alan koyunlarda iştahsızlıktan başka herhangi bir klinik semptomu rastlanmadığını ifade etmişlerdir.

Benzer bir çalışmada Simenov ve ark (59); domuzlara kilogram canlı ağırlığa 20, 30. 50 mg/kg olacak şekilde oral yolla tek dozda monensin vererek yaptıkları araştırmada; domuzların tamamının ilaç uygulamasından sonraki 1- 27. Saatler arasında öldüklerini bildirmişlerdir.

Nell ve arkadaşlarında (29); denemeye alınan atlara 5.1 mg/kg dozda Salinomisin verdiklerini ve uygulamadan yaklaşık 1.5 saat sonra hayvanlarda şiddetli kalp ve solunum

yetmezliğinin ortaya çıktığını ve bu atların bütün sağaltım denemelerine rağmen öldüklerini belirtmişlerdir. Diğer bir çalışmada da (26); ani kalp yetmezliği ve hızlı ölümlerle karakterize bir hastalığın tespit edildiğini, alınan anamnez bilgilerinde besideki bu hayvanlarda hızlı gelişmeyi sağlamak için yemlere salinomisinin katıldığını tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Gerek ölen hayvanlardan ve gerekse yemlerden alınan örneklerden yaptıkları laboratuvar tetkiklerinde de salinomisin saptadıklarını bildirmişlerdir.

Ganter (60) de yaptığı bir araştırmada; bir domuz çiftliğinde yemlere yanlışka 506 mg/kg dozda salinomisinin katıldığı ve yemlemeyi takiben çiftlikte bulunan bütün hayvanların zehirlendiği ve bunlardan 30 tanesinin öldüğünü belirtmişlerdir. Denemeye alınan 14 domuz üzerinde yapılan çalışmada Van Vleet ve ark (61); monensinin 40mg/kg dozda hayvanlara oral yolla iirildiğini ve uygulamadan yaklaşık 16-24 saat sonra hayvanların tamamında toksikasyon belirtilerinin ortaya çıktığını belirtmişlerdir.

Andreson ve ark (62) koyunlarda monensinin toksik dozunu tespit amacıyla yaptıkları araştırmada; üç ayrı grupta yer alan koyunlara sırasıyla 12 mg/kg, 16 mg/kg, 24 mg/kg dozda ağız yoluyla monensin vermişlerdir. Araştırmacılar (62); 12 mg/kg dozda monensin verilen deneme hayvanlarında geçici bir iştahsızlık ve depresyon dışında herhangi bir belirtinin görülmediğini, buna karşın diğer iki gruptaki deneme hayvanlarında şiddetli toksikasyonun şekillendiği ve bu hayvanların mecburi kesime sevk edildiğini bildirmişlerdir.

Wheller (27) de kedi mamalarına yanlışlıkla salinomisinin karıştığı ve bu mamaların daha sonra kedilere verilmesi sonucunda periferal nöropatilerin şekillendiğini bildirmiştir. Yapılan diğer bir araştırmada (46) ise köpeklerin yiyeceklerine monensin, roxarsone ve çinko basitrasin içeren kanatlı yeminin yanlışlıkla karışması sonucu yaygın toksikasyonların şekillendiği ve yapılan yem analizlerinde 4-140 mg/kg düzeyinde monensin bulunduğu bildirilmiştir. Bu yiyeceği yiyen 17 köpektan 14'ünün öldüğünü, üç tanesinde durumunun tehlike sınırına vardığı ifade edilmiştir. Aynı araştırmada (46) daha sonra aynı yiyeceği

yiyecek diğerk sekiz aylık 2 köpek yavrusununda da hastalık belirtilerinin şekillendiğini bildirilmişlerdir.

Bunun dışında Yong (63); 12 haftalık yaşdaki hindi palazlarının bulunduğu bir çiftlikte yeni bir yem peletinin hayvanlara verilmesini takiben toplu ölümlerin ortaya çıktığını tespit etmişler, yaptığı laboratuvar tetkiklerinde de peletlerde 16-64 mg/kg düzeyinde Salinomisin bulunduğunu beyan etmiştir.

Yapılan literatür taramalarında (10, 20, 21, 22, 23, 53, 54, 55); salinomisin hangi dozlarda koyunlarda toksikasyona neden olduğu konusunda yeterli ve kesin bir bilgiye rastlanılmamıştır.

6.2.7 Klinik Bulgu:

Evcil hayvanlarda ionofor toksikasyonu sporadik olabileceği gibi bir çok hayvanda aynı anda ortaya çıkabilir. Genellikle bu zehirlenmelere ionofor katılan yemlerde doz ayarlanmasının iyi yapılmaması durumunda yaygın şekilde, uzun süreli normal seviyede ionofor katılan yemlerde ise daha çok sporadik vakalar halinde görülür. İonofor toksikasyonlarında zehirlenme belirtileri hayvanın yaşı, direnci ve alınan ionoforun miktarına bağlı olarak değiştiği belirlenmiştir. Bu süre deneysel toksikasyonlarda 1.5 saat ile 48 saat arasında değiştiği halde doğal olgularda 3-5 gündür. Bununla birlikte bazı olgularda klinik belirtilerin ilacın alınmaya başlamasından üç ay sonra ortaya çıktığı saptanmıştır. (4, 7, 10, 20, 21, 22, 55, 56, 58, 64)

İonofor zehirlenmesi koyunlarda; iştahsızlık ve felçlerle karakterize olup perakut, akut, subakut ve kronik seyirlidir (10, 20, 21, 22).

Perakut olgularda; iştahsızlık, koyu siyah renkte ishal, solunum güçlüğü, karında ağrı, ayakta durmada güçlük ve yüzü koyun yatarak ölüm görülür. Bu konuda Newsholme ve arkadaşları (57) yaptıkları bir araştırmada; koyunlarda perakut zehirlenmelerde yukarıda sözü

edilen belirtilere ilave olarak şiddetli öldürücü kardiyomyopatilerin şekillendiğini tespit etmişlerdir. Aynı araştırmacılar (57) bu formda görülen ölümlerden önemli bir kısmının da kardiyomyopatinin sorumlu olduğunu vurgulamışlardır. Diğer bir araştırmada Plumlee ve arkadaşları (65); salinomisin ile zehirlenen domuzlarda ilk 24 saat içinde ölenlerde beden ısısında hafif bir artış kaydedildiğini bildirmişlerdir. Diğer bir araştırmada da (22) Wentink ve arkadaşlarına atfen bildirdiğine göre monensin verilen sığırlarda ani ölümlerin şekillendiğini ifade etmiştir.

Akut seyirde ise genellikle iştahsızlık tablosu dikkati çeker. Bu formda kaslarda titremeler ve taşikardi ile birlikte rumende atoni, susuzluk, eklemelerin üzerine basma, depresyon, diare, konstipasyon, başlangıçta poliüri, miyoglobüri, glikozüri, bazen terleme ve önce ön bacakta daha sonra bütün vücuda yayılan felç hali, hasta hayvanlarda submandibuler ve servikal bölgelerde yaygın ödemler görülür. İonofor toksikasyonunda; akut seyir 3-5 gün kadar olup, % 20-50 dolayında ölümler meydana gelmektedir (10, 20, 22).

Hastalığın subakut ve kronik seyirinde zaman zaman ortaya çıkan iştahsızlık, uzun süre devam eden kalp yetmezliği, hırıltılı solunum, durgunluk ve arka bacak kaslarında atrofi görülür. Bu formda hepatomegali, pulmoner ödem, hidrotoraks ve nefrozis tablosu şekillenir (10, 20, 22, 52, 55, 56, 57).

6.2.8 Hematolojik Bulgu:

Genellikle hayvanlarda akut ionofor zehirlenmelerinde kan parametrelerinde diğer zehirlenmelerde olduğu gibi; zehirlenen hayvanlarda dehidrasyona bağlı olarak hematokrit ve hemoglobin değerleri ile eritrosit ve lökosit sayılarında artış görülür. Bununla birlikte ionofor zehirlenmelerinde etken maddeye bağlı olarak gelişen kanamalara rağmen bu değerlerin normal seyredebileceği ifade edilmiştir (7, 21, 66, 67). Bununla ilgili olarak Galitzer ve ark (66) yaptıkları bir araştırmada; lasalosid ile zehirlenmelerde sığırlarda hematokrit ve

hemoglobin değerleri ile eritrosit ve lökosit sayılarında artış meydana geldiğini bildirmişlerdir. Yine miller ve ark (67); koyunlarda ortaya çıkan monensin toksikasyonu ile ilgili araştırmalarında bu hayvanlarda hematokrit değerlerinde önemli ölçüde artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Aynı şekilde Bouth ve ark (7); middili atlarında meydana gelen monensin toksikasyonunda da hematokrit değerin artığını bildirmişlerdir. VanVleet ve ark (21); Gill (68, 69); ve Goer ve ark (70); sığırlardaki monensin toksikasyonu ile ilgili yaptıkları araştırmalarda; hematolojik olarak değişikliğin sadece lökosit sayılarında ortaya çıkan artıştan ibaret olduğunu ifade etmişlerdir. Buna karşın Fouire ve ark (71); Anderson ve ark (62); Foreyt(58); koyunlarda ve sığırlarda deneysel ve doğal olarak meydana gelen monensin, maduramisin ve lasalosid toksikasyonunda kandaki hemoglobin ve hematokrit değerleri ile eritrosit ve lökosit sayılarında önemli bir değişikliğin şekillenmediğini bildirmişlerdir.

6.2.9 Biyokimyasal Değişiklikler:

İonofor zehirlenmesinde gelişen dehidrasyon nedeni ile elektrolit ve non elektrolit dengenin bozulduğu görülmüştür. Salinomisinin koyunlardaki toksikasyonunda serum elektrolit ve non elektrolit dengesi üzerine yapılmış herhangi bir araştırmaya rastlanılmadığı halde diğer hayvanlarda çeşitli ionoforlarla yapılan deneysel ve doğal zehirlenmelerle ilgili çalışmalarda kan serum sodyum, potasyum, klor, kalsiyum iyonları ile fosfor ve total protein, albumin, kreatinin, üre, total bilirubin ile serum glikoz düzeylerinde değişikliklerin meydana geldiği görülmüştür (4, 7, 10, 20, 21, 22). Galitzer ve ark (66); sığırlarda deneysel olarak oluşturdukları lasalosid ve monensin toksikasyonunda kan serumundaki sodyum ve potasyum değerlerinde herhangi bir değişikliğin şekillenmediğini, buna karşın kalsiyum ve klor iyonlarında azalma fosfor değerlerinde artış kaydedildiğini bildirmişlerdir. Diğer bir araştırmada Van vleet ve ark (21); sığırlardaki monensin toksikasyonunda; kan serumunda

sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonlarında düşüş kaydederken klor değerlerinde önemli sayılabilecek bir değişikliğin şekillenmediğini ifade etmişlerdir.

Diğer bir araştırmada da Nuyten ve ark (72); atlarda doğal olarak meydana gelen monensin toksikasyonunda serum kalsiyum, sodyum, potasyum, klor ve fosfor değerlerinde önemli bir değişikliğin şekillenmediğini belirlemişlerdir.

Çeşitli hayvanlarda doğal ve deneysel ionofor toksikasyonlarında serum enzim düzeylerinde önemli değişikliklerin şekillendiği ifade edilmiştir. Anderson ve ark (62); koyunlardaki monensin toksikasyonunda serum Sorbitol dehidrogenaz, Kreatin fosfokinaz (CPK) ve Alanine aminotransferaz (AST) enzimleri seviyesinde istatistiki bakımdan önemli bir artışın meydana geldiğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar (62); bu enzimlerdeki yüksek orandaki artışların, verilen ionoforların kas dokusu üzerindeki şiddetli dejenerasyon özelliğinden kaynaklandığını belirtmişlerdir. Yine Dalvi ve ark (16) keçilerde oluşturdukları deneysel subklinik monensin toksikasyonunda; ruminantlar için çok spesifik bir enzim olan Sorbitol dehidrogenaz enziminde önemli bir artışın kaydedildiğini bildirmişlerdir. Buna benzer bir araştırmada Nuyten ve ark (72) atlarda doğal olarak meydana gelen akut monensin toksikasyonunda; serum kreatin fosfokinaz, laktat dehidrogenaz ve alanine aminotransferaz enzimleri seviyesinde önemli artışın söz konusu olduğunu bildirmişlerdir. Diğer bir araştırmada Mazurkiewicz ve ark (73) hindilerde ortaya çıkan doğal Salinomisin toksikasyonunda; serum alanine aminotransferaz ve asparat aminotransferaz düzeyinde önemli bir artış kaydedildiği, alkalen fosfataz ve kolinesteraz enzimleri düzeyinde ise düşüşün meydana geldiğini ifade etmişlerdir.

Confer ve ark (55) kuzularda yaptıkları deneysel monensin toksikasyonunda; serum kreatin fosfokinaz düzeyinde artışların meydana geldiğini kaydetmişlerdir.

Diğer bir araştırmada da Galitzer ve ark (74) sığırlarda farklı dozlarda laslosid ve monensin ile yaptıkları toksikasyon denemelerinde; zehirlenen hayvanların tamamında serum

kreatin kinaz ve laktat dehidrogenaz seviyesinde artış kaydedildiğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda bu artışların istatistiki açıdan $P < 0.05$ düzeyinde önemli olduğunu vurgulamışlardır.

KatoH ve ark (75) ile Watson (76) tarafından yapılan çalışmalarda ise; Salinomisin verilen hayvanlarda serum amilaz düzeyinde önemli sayılabilecek bir artışın tespit edildiğini bildirmiştir.

6.2.10 Elektrokardiyogram:

Son yıllarda yapılan çalışmalarda deneysel veya doğal olarak ortaya çıkan iyonofor toksikasyonlarında kalpte şekillenen yoğun dejenerasyon nedeni ile EKG bulgularında önemli değişikliklerin meydana geldiği ifade edilmiştir. Bu konuyla ilgili yapılan olarak bir çalışmada (21); buzağılarda deneysel olarak oluşturulan monensin zehirlenmesinde hasta hayvanların kalp grafiklerinde Q - T aralığı ile QRS aralığındaki uzama ile karakterize deformasyonların şekillendiğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar deneme hayvanlarında atriyal vurumlarda bozuklukların şekillendiği ve belirgin bir kalp blokajı tablosunun ortaya çıktığını ifade etmişlerdir.

Diğer bir araştırmada Dzhurov ve ark (54); koyunlardaki monensin toksikasyonunda hasta koyunlarda gelişen miyokardiyal dejenerasyona bağlı olarak kalp grafiğinde QRS-tepeciğinin deformasyona uğradığını ve P dalgasında önemli bir yükselmenin şekillendiğini tespit etmişlerdir.

Doonan ve ark (77) ise atlarda meydana gelen monensin toksikasyonunda P-T aralığının kısaldığını ve ventriküler ektojik odakların şekillendiğini bildirmişlerdir.

6.2.11 Otopsi Bulgusu:

Perakut vakalarda genel bir toksikasyon tablosu ile birlikte vücudun değişik bölgelerinde yaygın kanama odakları görülür. Bu durumun özellikle kalp kasında ,

akciğerlerde ve bazı iskelet kaslarında yoğunlaştığı gözlenmektedir. Yine perakut dönemde ölen hayvanlarda göğüs boşluğu, perikardium ve karın boşluğunda yoğun kanlı bir sıvı birikimi görülür (10, 20, 21, 22).

Akut olgularda makroskobik olarak lezyonların daha çok kalp ve akciğerlere yerleştiği, akciğer damarlarının dolgun olduğu ve paranşim dokusunda yaygın bir konjesyon şekillendiği gözlenir. Ayrıca karın boşluğunda hafif kanlı bir sıvı vardır. Karaciğer, safra kesesi ve dalak büyümüş ve karaciğer ile böbreklerde yoğun kanama odakları görülür. Mezenteriyel lenf yumruları ile mediastinal lenf yumrularının dış ve kesit yüzeyleri kanlı ve ödemlidir. Aynı zamanda iskelet kaslarında yaygın anemik odaklar ile birlikte yer yer peteşiyel kanamalara rastlanır. Deride de çok sayıda kanama odağı ile karşılaşılır. Barsakların sulu, pis kokulu, kısmen kanlı bir içerikle dolu olduğu, rumen mukozasında kanama odaklarının yanısıra ödemli bir tablonun mevcut olduğu anlaşılır. Ayrıca özellikle iskelet kaslarındaki dejenerasyonun boyutuna bağlı olarak idrar kesesindeki idrarın rengi (miyoglobinüri) koyu kahverengi bir renk aldığı belirlenmiştir (10, 22, 74, 78, 79, 80, 81).

Bu konuda Plumle ve ark. (65) yaptıkları bir araştırmada; domuzlarda meydana gelen Salinomisin toksikasyonunun sonrası ölen hayvanların yapılan otopsilerinde; makroskobik olarak böbrek, kalp, karaciğer, dalak, iskelet kasları, beyin ve barsaklarda herhangi bir lezyona rastlanılmadığı sadece iki domuzda midenin nonglanduler kısmında hafif bir ülserasyon tespit edildiğini bildirmişlerdir.

Yine Demiröz (28) tarafından yapılan bir araştırmada; hindilerde meydana gelen salinomisin toksikasyonunda makroskobik olarak ölen hayvanlarda; dalak ve böbreklerde renk açılması, miyokardiumda soluk bölgeler, kalp yağlarında küçük kanamalar, akciğerlerde konjesyon, karaciğerde ödem ve kataral enteritistir. Yapılan bir diğer araştırmada ise Booth ve ark (7) sığırlardaki ionofor toksikasyonunda otopside; gastrointestinal sistemde hemoraji, pulmoner konjesyon ve ödem, hidrotoraks, asites, kalpte hemorajik ve anemik odaklarla

karakterize alanları tespit ettiklerini, daha uzun süre yaşayanlarda ise kalpte büyüme, hepatik ve renal değişiklikler ile iskelet kaslarında fibrozis tespit ettiklerinin vurgulamışlardır. Anderson ve ark (62) monensin ile zehirlenen koyunların yapılan otopsilerinde; iskelet kaslarında hemoraji, miyokardiumda solgunluk ve pulmoner ödem tespit ettiklerini ifade etmişlerdir.

Novilla (10) ise iyonoforlarla meydana gelen zehirlenme olgularında otopside; kalpte bazı bölgelerde anemik odaklar bazı bölgelerde ise hemorajik odakların şekillendiğini, hidrotoraks, asites, pulmoner ödem ve konjesyon ile karaciğerde konjesyon tesbit ettiklerini ifade etmiştir.

6.2.12 Histopatolojik Bulgu:

Mikroskopik bakıda kalp ve iskelet kaslarında değişik düzeylerde dejenerasyon ve nekrozlar, mitokondrilerde şiddetli büyüme, vakuoler dejenerasyon ve miyofibrillerde şişme ve sarkolemalarda nukleus kaybı söz konusudur. Karaciğerde mikroskopik olarak hepatositlerde vakuoler dejenerasyon ve sentrilobuler hepatik nekroz sahaları görülür (61, 62, 74, 81, 82, 83).

Monensinin toksikasyonu sonucu ölen buzağuların yapılan histopatolojilerinde miyositlerde şişme ve yapılarında parçalanma, sarkoplazmik vakulizasyon, kas dokusunda düzensiz nekroz odakları kas miyofibrillerinde şişme, miyofibrillerdeki sarkolemada nukleus kaybı ile karakterize hyalinizasyon tablosu kas hücreleri yapısında bozulma çok sayıda nötrofil, lenfosit ve makrofaj hücre infiltrasyonu ayrıca kas hücrelerinde geniş ölçüde dağılım gösteren intrasellüler ödem ve yağ birikimi gözlenir. Kas dokusundaki bu değişiklikler başta kalp kası olmak üzere inter kostal kaslar, semitendinöz kasları, triceps kasları ve diaframada meydana geldiği bildirilmiştir. Dil kası ve sırt kaslarında ise şekillenen dejenerasyonun çok şiddetli olmadığı ifade edilmiştir (22, 55, 57, 62).

Mikroskopik olarak karaciğerde hepatositlerde büyüme ve stoplazmik vakulizasyon ile birlikte sentrilobuler hepatik nekroz, yağ dejenerasyonu ve fibrozis tablosu gözlenir (55, 57, 62).

Perakut ve akut olaylarda sindirim kanalında özellikle abomasum ve ince barsak duvarında şiddetli vasküler konjesyon ve çok sayıda hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir (57). Böbreklerde ise paransiminde orta şiddete konjesyon tablosu ve nefrozis gözlenir. Böbrek korteksinde hafif bir dilatasyon ile bowman kapsülünde çok sayıda eozonofilik infiltrasyon gözlenmiştir. Akciğerlerin mikroskopik bakışında ise bronşiolerde perivasküler kanamalar, fibrinli eksudat, alveol duvarında konjesyon ve ödemin varlığı dikkati çeker (22, 55, 57).

Ayrıca beyindeki substansia alba, pons, korpora quadrigemina ve serebral korteks ile internal kapsülde geniş vakuoleşmelere rastlanır. Bununla birlikte lenf yumrularında merkezi bölgelerde nekroz sahaları ve konjesyon tablosu izlenir (57).

6.2.13 Tanı ve Ayırıcı Tanı:

İyonofor toksikasyonunda klinik ve otopsi bulguları tanı için yeterli değildir. Fakat klinik olarak iştahsızlık, ishal, inkordinasyon, ataksi, konjestif kalp yetmezliği gibi belirtilerle seyreden hastalıklarda iyonofor zehirlenmelerinden şüphe edilebilir. Tanıda klinik bulguların yanı sıra laboratuvar muayenelerinden de yararlanılır. Bunun için yemde, hedef dokulardan ve mide içeriğinden alınan örneklerden yarı kantitatif ince tabaka kromatografi ve HPLC yöntemi ile tespiti yapılabilir (14, 17, 18). Vanderkop ve ark(84) yaptıkları bir araştırmada; zehirlenen hayvanların kalp, iskelet kasları ile böbrek ve karaciğer dokularında bulunan ionoforların % 93-97 oranında ortaya konulabileceği bunda tanı için yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Bu konuda yapılan diğer araştırmalarda (14, 18, 20) ise yukarıda sözü edilen dokularda 0.5- 1ppm üzerinde ionofor bulunması halinde bunun toksikasyon için yeterli miktar olarak kabul edilebileceğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar ruminant yemlerine

katılan ionoforların 30 ppm/kg yem kadar toksikasyona yol açmadığı, buna karşın kilogram yemde 125 ppm'e ulaşması durumunda toksikasyonun meydana gelebileceği ve bu seviyenin yemde tespit edilmesi kesin tanı için yeterlidir.

Çeşitli hayvan türlerinde meydana gelen ionofor toksikasyonlarının özellikle hastalığın perakut ve akut formları, bazı akut enfeksiyon hastalıkları (botilismus, mukozal disease, viral miyokarditis) ağır metallerle zehirlenmeler(As, Pb, Hg, Cu), bazı beslenme hastalıkları, insektisidlerle zehirlenmeler, mikotoksinler, bitkisel zehirlenmeler(Coccidentalis bitkisi) ve genç hayvanlarda sebebi bilinmeyen miyokardiyal nekrozlarla karıştığı tespit edilmiştir (7, 10, 20 21, 22, 85).

6.2.14 Sağaltım:

İyonofor toksikasyonlarında bugüne kadar çeşitli ilaç denemeleri uygulanmıştır. Buna karşı geliştirilmiş spesifik bir sağaltım yöntemi yoktur. Toksikasyonun perakut ve akut formunda yapılan semptomatik ve destekleyici sağaltımın ölümü önlediği ve hayvanın tekrar normal yaşama kavuşmasında etkili olduğu belirlenmiştir. Fakat bunun daha çok hastalığın başlangıcından yapılan sağaltımla mümkün olabileceği geç kalınması durumunda ise ilaçla sağaltımın etkili olmadığı anlaşılmıştır. Genel bir kural olarak ionofor toksikasyonlarında iştahsızlığın başlanması ile birlikte müdahale edilmesinin iyileşme şansını artırabileceği ifade edilmiştir. Bununla birlikte bu tür toksikasyonlarda erken başlanan sağaltım kadar hastalığa neden olan ionoforun yemdeki miktarı barsaklardan emilme oranı ve karaciğerde ki metabolizasyonu da önemlidir (10, 20, 21, 22, 60, 86, 87).

Bir kısım araştırmacılar (4, 7, 10, 20) letal dozun üzerinde ionofor alınması veya bunun yemde bulunması halinde kanda daha fazla ilacın biriktiği atılım süresinin uzadığı, buna bağlı olarak yapılan sağaltıma hayvanların cevap vermediğini belirlemişlerdir. Ayrıca bu tür

toksikasyon olaylarında kalp ve iskelet kaslarında büyük hasarların oluştuğunu ifade etmişlerdir.

Miterna ve ark (86); ionofor toksikasyonunda hücre içi kalsiyum iyonlarının yüksek oranda artışının önemli olduğunu belirtip kalsiyum kanal blokürlerini sağaltımda denemişlerdir. Aynı araştırmacılar (86); kalsiyum antagonistleri kardiyak kas ve düz kas hücrelerine kalsiyum girişini azaltmak suretiyle etki ettiğini ve dolayısıyla supraventriküler taşikardi ve koroner spazmlar gibi durumları engellemek için kullandıklarını bildirmişlerdir. Bu amaçla araştırmacılar (86) hamsterlerde deneysel olarak oluşturdukları monensin toksikasyonunda sağaltım amacıyla kalsiyum kanal blokürleri, kalsiyum antagonistleri ve kalsiyum inhibitörleri ile kalmodulin antagonistlerini kullandıklarını, fakat bunların hayvanlarda herhangi bir iyileşme sağlamadıkları gibi aynı zamanda toksikasyonun şiddetinde artırdıklarını bildirmişlerdir. Yine aynı araştırmacılar hayvanlardaki monensin toksikasyonunda sağaltım amacıyla kalsiyum antagonistlerinin yanı sıra adrenerjik reseptörleri bloke ediciler ile digoksin gibi ilaçlar denenmiştir. Ancak bu denemelerden herhangi bir sonuç alınmadığı ifade edilmiştir. Yapılan diğer bir araştırmada (2); ise verapamilin intravenöz yolla verilmesinden sonra bronkokonstriksiyona neden olan antijenin inhibe edildiği bildirilmiştir.

İonofor toksikasyonunun sağaltımı ile ilgili olarak Nikolov ve ark (87); yaptıkları bir araştırmada; domuzlarda oluşturulan monensin toksikasyonunda sağaltım için Vitamin A (6000 İ.Ü), Tiamin (30mg), vitamin E (0.8gr), vitamin C (0.5gr), Siyanokobalamin (15mg) ve Sodyum selenit (2mg) 4 gün süre ile verildiğini ve bu kombine sağaltımdan başarı elde ettiklerini vurgulamışlardır.

Langstom ve ark (20) tarafından yapılan bir araştırmada ise barsaklarda bulunan ve henüz emilmemiş ionoforların absorpsiyonunu engellemek ve dışkı ile atılmını sağlamak için mineral yağlar ve laksatifler kullanmışlardır.

İonofor toksikasyonlarında sıvı sağaltımı öncelikle hastalığın Perakut ve akut döneminde intrasellüler ve ekstrasellüler kompartmanlarda meydana gelen elektrolit bozukluğunun düzeltilmesi ve kaybın önlenmesi amacıyla yapılmaktadır. Salinomisin hücre içi ve hücre dışı sıvılarda yoğun bir şekilde sodyum ve potasyumun değiştirmesine neden olurken hücre içi kalsiyum oranında yüksek düzeyde bir artışa yol açmaktadır. Bu nedenle salinomisinle zehirlenen hayvanlarda kan dolaşımına geçen salinomisin potasyumu sodyuma oranla daha çok tercih etmesi nedeniyle ilk önceleri intrasellüler ortamda hafif bir asidozis şekillenir (10). İonofor toksikasyonlarında sıvı sağaltımı konusunda kesin bir bilgi olmamakla birlikte atlarda görülen zehirlenme olaylarında kullanılan izotonik poliiyonik sıvıların sağaltımı olumlu etkilediği tespit edilmiştir. Ayrıca bu poliiyonik sıvıların intravenöz kullanımı sırasında kan elektrolit seviyesine çok dikkat edilmesi ve hastanın sürekli kalp grafiğinin takip edilerek sıvı uygulamalarına devam edilmesi tavsiye edilmiştir. Yine aynı çalışmada hafif şiddetli toksikasyon olgularında sadece oral sıvı sağaltımı ile iyileşmenin sağlanabileceği ifade edilmiştir (7, 10, 20).

7. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Van Belediyesine ait açık hayvan pazarından satın alınan altı aylık 20 adet Akkaraman kuzu üzerinde yürütülmüştür. Kuzuların ortalama canlı ağırlıkları 26.4 ± 4.2 olarak saptanmıştır. Kuzuların klinik muayeneleri yapıldıktan ve ekto -endoparazitlere karşı ivermektin 1 ml\50 kg s.c ile Rabenzole uygulandıktan sonra denemeye alınmıştır. Ayrıca klostridial etkenlere karşı karma aşı (imotoxan) uygulanmıştır. Aynı kuzuların mide barsak kıl kurtları ve tenya enfeksiyonları yönünden dışkı muayeneleri yapılmıştır.

Deneyisel çalışmalar için oluşturulan sağaltım ve kontrol grubu kuzular deneme öncesi ve sırasında ayrı padoklarda tutuldu. Deneme hayvanlarının barındırıldığı yerler deneme hayvanları yerleştirilmeden önce kuralına uygun olarak dezenfekte edildi. Deney hayvanları olarak kullanılan kuzular denemelerden önceki gözetim süresinde deneyisel çalışmalar sırasında ticari karma yem ve kuru yonca ile beslendi. Yine kuzuların önünde deneme süresince temiz su bulunduruldu. Denemeye alınan kuzular her gün gözlenerek klinik kontrolleri yapıldı. İştah durgunluk, kalp atım sayısı ve ishal gibi semptomları olup olmadığı izlendi. Ayrıca denemeye alınan kuzuların hergün tek tek beden ısıları, nabız ve solunum sayıları, rumen hareketleri ile idrarın fiziksel muayeneleri yapılarak kayıtları tutuldu.

Bu kuzulardan gerek sağaltım grubunda yer alan 16 tanesine ve gerekse kontrol grubundaki 4 kuzuya kilogram canlı ağırlığa (12 mg/kg) Salinomisin hesap edilerek ağız yoluyla 3 gün süre ile verildi. Salinomisin- Na (Koksistak) Pfizer İlaçları A.Ş temin edilmiştir.

Denemeye alınan kuzulardan sağaltım grubundakilere toksikasyon belirtilerinin ortaya çıkışından itibaren sağaltım uygulanmıştır. Sağaltım grubundaki onaltı kuzuya kalsiyum kanal blokürü (verpamil HCl/ knoll), Kalsiyum sandoz, Atropin sülfat (%0.1 Vetaş), Vitamin E (Ephynal amp/Roche), Vitamin C (Redoksan amp/Roche) ve kortikosteroid verilmek suretiyle sağaltımları yapılmıştır. Aynı zamanda toksikasyon esnasında dehidrasyona giren kuzulara sıvı elektrolit dengeyi sağlamak amacıyla sıvı sağaltımı (prokalamın, Laktatlı ringer, %1.3'lük Sodyum bikarbonat, %5 dextrose, isolyte) uygulanmıştır. Hem toksikasyon öncesi hem de kuzular toksikasyona girdikten sonra 1. 2. 3. ve 4.günlerde hematolojik kontrolleri yapılmıştır. Toksikasyondan önce bir kez tokikasyondan sonra 4 kez kan alınıp biyokimyasal yönden (serum sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, magnezyum, glikoz ve üre konsantrasyonu) kontrol edilmiştir.

Denemede kullanılan kuzuların hematolojik muayene için gerekli olan kan tekniğine uygun olarak vena jugularisten antikoagulanlı plastik tüplere alındı. Kan alınan plastik tüplerin kapakları kapatıldıktan sonra 15-20 defa alt üst edildi. Bu işlem muayeneler yapılmadan önce de tekrar edildi. Kanda eritrosit, lökosit, hematokrit ve hemoglobin değerleri kan sayım cihazı ile (Contraves digicell 800 cell counter) bakıldı.

Biyokimyasal kontroller için önceden steril hale getirilmiş santrifüj tüplerine alınan kan örnekleri oda ısısında 15 dakika bekletildikten sonra kuralına uygun olarak çevrildi ve 3500 devirde santrifüje edildi. Kan örneklerinden elde edilen serum yöntemine uygun bir şekilde temizlenmiş plastik godelere aktarıldı. Bu serumlardaki ALP, ALT, AST, LDH, CPK, GGT ve amilaz enzimleri ile üre-N, glikoz, kalsiyum, fosfor, ve magnezyum otoanalizör (Technicon RA-XT100) cihazı ile tespit edildi.

Ayrıca deneme kuzularında toksikasyondan önce ve sonra (3.gün) olmak üzere iki kez kalp grafiği alındı. Bunun için Nihon Kohden EKG cihazı kullanılmıştır.

Hem kontrol grubu hem de sağaltım grubundan toksikasyondan sonra ölen hayvanların otopsileri 100. Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapıldı. Otopsi yapılan hayvanların iç organları makroskobik ve mikroskobik yönden incelenmiş ve bunlarla ilgili değişiklikler kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analizler:

Deneme hayvanlarında tespit edilen toksikasyon öncesi ve sonrası bazı klinik parametreler ile bazı kan değerleri kendi aralarında t testi ile karşılaştırılmıştır. Bu amaçla SPSS paket programı kullanılmıştır (88).

8. BULGULAR:

8.1 Klinik Bulgular:

Salinomisin ile zehirlenen kuzularda inokulasyonu izleyen birinci ve ikinci günde halsizlik ve iştahsızlık görülmüştür. Bundan yaklaşık 48 saat sonra solunumun hızlandığı ve kalp atım sayısının yükseldiği tesbit edilmiştir. Aynı zamanda bu hayvanlar ağılda bir köşeye çekilerek hareketsiz beklemedikleri görülmüştür. Kalpteki yetmezlik belirtilerinin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra kaslarda başlayan titremeler giderek bütün vücuda yayıldığı ve şiddetini artırdığı saptanmıştır. Hasta kuzuların mukoza ve konjuktuvalarının hiperemik olduğu, ilerleyen saatlerde bazı hayvanlarda çok pis kokulu bir ishal şekillendiği görülmüştür. İshalin şekillenmesi ile birlikte deneme hayvanlarında yem yemenin tamamen durduğu belirlenmiştir. Kuzuların palpasyonla yapılan muayenelerinde karın bölgesinde duyarlılık, sürekli diş gıcırdatması ve solunumun giderek hızlanması ve güçleşmesi gözlemlenmiştir. Bunlara ilave olarak denemeye alınan bütün hasta kuzularda başlangıçta kalpte şekillenen taşikardik tablonun toksikasyonun 72. saatinden itibaren yerini aritmik tabloya bıraktığı

saptanmıştır. Yine hasta hayvanlarda aritmi ile birlikte arka ekstremitelelerin iç yüzündeki kılsız sahalarda ekimotik tarzda kanamalara rastlanmıştır. Yine 3, 5, 9 ve 11 nolu hayvanlarda burun akıntısı görülmüştür. Bu arada hasta kuzularda kılların karışık, mat ve deri elastikiyetinin kaybolduğu saptanmıştır. Aynı zamanda 4 ve 10 nolu deney hayvanlarında da göğüs boşluğu içersinde biriken sıvı nedeni ile kalp atımlarına bağlı olarak çalkantı sesleri alınmıştır.

Ayrıca 1, 3, 7, 13, 15 nolu kuzularda ağızda köpüklenme ve salya akışı gözlenmiştir. Toksikasyon süresince salinomisin kaslarda birikimine bağlı olarak hayvanların şiddetli kalp yetmezliğine girdikleri ve hayvanların tamamında ön ve arka bacaklarda parezis ve paralizis şekillendiği tesbit edilmiştir.

Deney hayvanlarına salinomisin verildikten sonra günlük beden ısısı, nabız sayısı ve solunum sayıları tablo 1'de gösterilmiştir.

Salinomisin ile zehirlenen kuzuların hematolojik ve biyokimyasal kontrollere ait veriler tablo 2, 3, 4 ve 5'te özetlenmiştir.

Tablo 2'de kuzularda toksikasyon gerçekleştirilmeden önce kandaki eritrosit sayısının ortalama $7.13 \times 10^6 \pm 0.591$ olduğu, toksikasyondan sonra bu eritrosit sayısının 1. günde ortalama $6.3 \times 10^6 \pm 0.52$, 2.günde ortalama $7.76 \times 10^6 \pm 0.63$, 3. günde $7.45 \times 10^6 \pm 0.52$, 4.günde $7.78 \times 10^6 \pm 0.57$ ortalama olduğu görülmektedir.

Aynı tablo da görüldüğü gibi kuzular zehirlenmeden önce lökosit sayısının ortalama olduğu 6250 ± 1059.4 olduğu halde, zehirlendikten sonra 1. günde ortalama 7162.50 ± 616.71 , 2.günde ortalama 5262 ± 1124.23 , 3.günde 7975 ± 676.8 , 4.günde 8812 ± 917.9 olarak saptanmıştır.

Yine aynı tabloda kuzulara salinomisin verilmeden önce hematokrit değerinin ortalama 32.75 ± 1.52 olduğu, verildikten sonra ise 1. günde ortalama 31.00 ± 1.26 , 2.günde 32.62 ± 1.85 , 3.günde 31.50 ± 1.53 , 4.günde 38.25 ± 1.46 olduğu anlaşılmaktadır.

Yine bu tablo incelendiğinde kuzular zehirlenmeden önce hemoglobin değerinin ortalama 10.30 ± 0.740 , zehirlendikten sonra sırasıyla bu değerlerin 1.günde ortalama 10.15 ± 0.739 , 2.günde ortalama 10.93 ± 0.73 , 3.günde ortalama 11.11 ± 0.66 , 4.günde ortalama 11.17 ± 0.81 olduğu görülmektedir.

Tablo 3' teki verilen serum değerleri bakımından incelendiğinde kuzular zehirlenmeden önce serum glikoz değerinin ortalama 58.87 ± 3.27 olduğu halde, zehirlendikten sonra 1.günde ortalama 60.25 ± 2.40 , 2.günde ortalama 66.62 ± 3.68 , 3.günde ortalama 84.50 ± 5.65 , 4.günde ortalama 38.25 ± 4.36 olduğu belirlenmiştir.

Aynı tabloda kuzular zehirlenmeden önce serum amilaz değeri ortalama 13.75 ± 1.69 olduğu halde, zehirlendikten sonra 1.günde ortalama 16.25 ± 1.27 , 2.günde ortalama 15.00 ± 1.69 , 3.günde ortalama 20.00 ± 51.18 , 4.günde ortalama 19.33 ± 0.88 olduğu görülmektedir.

Yine bu tabloda görüldüğü gibi Salinomisin uygulanmasından önceki serum Üre-N değerinin ortalama 22.12 ± 1.31 olduğu halde, zehirlendikten sonra 1.günde ortalama 24.37 ± 1.28 , 2.günde ortalama 30.12 ± 1.07 , 3.günde ortalama 45.50 ± 3.90 , 4.günde ortalama 63.16 ± 2.45 olduğu saptanmıştır.

Tablo 4'te serum sodyum değerleri bakımından muayene sonuçları gösterilmiş olup, buna göre kuzular zehirlenmeden önce ortalama sodyum(Na) değeri 139.21 ± 3.04 olduğu, zehirlendikten sonra 1.günde 137.50 ± 1.79 , 2.günde ortalama 140.68 ± 1.8 , 3.günde ortalama 140.82 ± 2.73 , 4.günde ortalama 142.48 ± 3.20 olduğu görülmektedir.

Aynı tabloda kuzulara salinomisin verilmeden önce serum potasyum (K) değeri ortalama 4.47 ± 0.2 , toksikasyondan sonra 1.günde ortalama 4.47 ± 0.16 , 2.günde ortalama 4.61 ± 0.13 , 3.günde ortalama 4.08 ± 1.8 , 4.günde ortalama 3.53 ± 0.24 olduğu tespit edilmiştir.

Yine bu tabloda kuzular zehirlenmeden önce serum Klor (Cl) değeri ortalama 111.37 ± 1.82 , zehirlenmeden sonra 1.günde ortalama 111.50 ± 1.90 , 2.günde ortalama 111.12 ± 2.58 , 3.günde ortalama 112.50 ± 1.90 , 4.günde ortalama 109.75 ± 1.97 olarak belirlenmiştir.

Tablo 4'te serum kalsiyum değerleri bakımından muayene sonuçları gösterilmiş olup, buna göre kuzular zehirlenmeden önce kalsiyum değerleri ortalama 10.65 ± 0.31 olduğu, zehirlendikten sonraki 1.günde ortalama 10.61 ± 0.35 , 2.günde ortalama 10.46 ± 0.30 , 3.günde ortalama 7.47 ± 0.31 , 4.günde ortalama 9.67 ± 0.52 olduğu saptanmıştır.

Aynı şekilde tablo 4'te kuzular salinomisin ile zehirlenmeden önce serum fosfor değerinin ortalama 7.70 ± 0.45 olduğu, zehirlendikten sonra ise 1.günde ortalama 4.31 ± 0.22 , 2.günde ortalama 4.52 ± 0.131 , 3.günde ortalama 6.02 ± 0.29 4.günde ortalama 7.47 ± 0.417 olduğu görülmektedir.

Serum magnezyum değerleri bakımından tablo 4 incelendiğinde ise kuzular zehirlenmeden önce serum magnezyum değerinin ortalama 1.90 ± 0.13 olduğu, zehirlendikten sonra 1.günde ortalama 1.81 ± 0.119 , 2.günde ortalama 1.72 ± 0.82 , 3.günde ortalama 1.78 ± 0.12 , 4.günde ortalama 2.15 ± 0.26 olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 5'te ise zehirlenme öncesinde kan serumunda tespit edilen enzimlerin ortalaması sırasıyla Alkalen fosfataz (ALP) 213.12 ± 14.92 , Alanin aminotransaminaz (ALT) 28.62 ± 2.47 , Aspartat aminotrasferaz (AST) 186.62 ± 26.11 , Laktat dehidrogenaz (LDH) 405.12 ± 26.73 , Kreatin fosfokinaz (CPK) 119.12 ± 10.19 , Gama glutamil transferaz (GGT) 61.12 ± 5.18 toksikasyondan sora 1.günde ortalama sırasıyla Alkalen fosfataz (ALP) 208.87 ± 14.94 , Alanin aminotransaminaz (ALT) 46.00 ± 3.64 , Aspartat aminotrasferaz (AST) 172.25 ± 14.43 , Laktat dehidrogenaz (LDH) 408.75 ± 26.73 , Kreatin fosfokinaz (CPK) 189.87 ± 22.69 , Gama glutamil transferaz (GGT) 56.00 ± 5.32 , 2.günde ortalama sırasıyla Alkalen fosfataz (ALP) 211.25 ± 16.13 , Alanin aminotransaminaz (ALT) 92.12 ± 17.16 , Aspartat

aminotrasferaz (AST) 272.00 ± 15.27 , Laktat dehidrogenaz (LDH) 559.37 ± 33.17 , Kreatin fosfokinaz(CPK) 383.75 ± 64.30 , Gama glutamil transferaz (GGT) 78.87 ± 3.73 , 3.günde ortalama sırasıyla Alkalen fosfataz (ALP) 225.37 ± 18.39 , Alanin aminotransaminaz(ALT) 552.62 ± 124.9 , Asparat aminotrasferaz (AST) 738.00 ± 94.10 , Laktat dehidrogenaz (LDH) 1468.75 ± 278.97 , Kreatin fosfokinaz (CPK) 3708.75 ± 556.65 , Gama glutamil transferaz (GGT) 87.00 ± 5.19 , 4.günde ortalama sırasıyla Alkalen fosfataz (ALP) 221.75 ± 15.10 , Alanin aminotransaminaz(ALT) 769.16 ± 65.89 , Aspartat aminotrasferaz(AST) 4646.66 ± 597.74 , Laktat dehidrogenaz (LDH) 6298.33 ± 1193.80 , Kreatin fosfokinaz(CPK) 17030.00 ± 2490.12 , Gama glutamil transferaz (GGT) 123.66 ± 16.26 olduğu tespit edilmiştir.

8.4 Elektrokardiyografi Bulguları:

Deneme kuzularında salinomisin verilmeden önce ve sonrasında olmak üzere iki kez Elektrokardiyografileri çekildi. (Şekil 3.) Bu hayvanlarda çekilen ikinci EKG'nin klinik belirtilerin tam olarak şekillendiği toksikasyondan sonraki 3.günde alınmasına dikkat edildi.

Bulgular bölümünde sunulan EKG grafik sonuçları incelendiğinde; toksikasyonun 3.gününde çekilen elektrokardiyografide QRS aralığının 0.28 saniyeden 0.32 saniye ye kadar uzadığı ve aynı zamanda QRS aralığında belirgin bir deformasyon tablosunun şekillendiği görülmektedir. Yine P dalgasının grafikte kaybolduğu ve D1, D2 ve D3 derivasyonları ile V2 ve V4 derivasyonlarında görülen T dalgalarının toksikasyondan sonra yerini negatif ve bifazik T dalgalarına bıraktığı belirlenmiştir. (Şekil 4.)

8.5 Otopsi Bulguları:

8.5.1 Makroskobik Bulgular:

Salinomisin verilmesinden sonra şekillenen toksikasyon sonucu ölen kuzuların yapılan otopsilerinde arka bacak kaslarının kesit yüzeyinde beyaz odaklar tespit edildi. Göğüs ve karın

boşluğunda bol miktarda bir sıvı görüldü. Barsak mukozasında hiperemi, mezenteriyel lenf yumrularında büyüme ve kesit yüzeyleri ödemliydi. Karaciğerde ise koyu kırmızı renkte, şişkin gevrek bir kıvamda ve kenarlarında kütleşme tesbit edildi. Safra kesesi dolgun ve oldukça büyümüştü. Böbreklerde hafif büyüme ve kapsulası kolayca soyuluyordu. Akciğerlerde şişkinlik, konjesyon ve elle yapılan palpasyonlarda krepatasyon sesleri mevcuttu. Trachea ve büyük bronşlar ile akciğerlerin kesit yüzeylerinde köpüklü bir sıvı vardı.

Perikard boşluğunda bol miktarda sıvı vardı. Epikard üzerinde özellikle bazise yakın bölgelerde yer yer peteşiyel kanama alanları görüldü (Resim 1). Benzer kanama alanlarına özellikle ventrikuluslarda endokardium ve miyokardiumda da rastlandı. Miyokard da yer yer çizgisel tarzda beyaz odaklar gözlendi.

8.5.2 Histopatolojik Bulgular:

Kalp: Çoğunlukla epi ve endokard altında, bir kaç odak halinde ve miyokardiumdaki miyofibriler arasında kanama alanları gözlendi (Resim-2). Bazı kesitlerde bir kaç eozonofilik yapıda ve piknotik çekirdekli, boyanma özelliklerini kaybetmiş miyofibrilere rastlandı. Bazı alanlarda ise parçalanma gösteren aralarında sarkoplazması koyu eozonofilik olan ve çoğunluğu granüler sarkoplazmaya sahip nekrotik yapıda miyofibrilerin oluşturduğu mononükleer hücre infiltrasyonuna rastlandı.

İskelet kasları: Çoğu kas gruplarında kas fibrilerinin ondülal bir yapı kazandığı gözlendi. Bu kas demetleri arasında piknotik çekirdekli, çizgiliğini kaybetmiş, sarkoplazmaları granüler ya da daha az olarak vakuollü görünümde miyofibriler dikkati çekti. Bazılarının tamamen nekrotik yapıda olduğu, bazılarının ise tamamen gözden silindiği görüldü. Bu alanlardaki çoğu miyofibrillerde bütünlük bozulmuş ve yer yer parçalanmalar olduğu tesbit edildi. Nekrotik yapıdaki miyofibrillerde kireçlenmeler gözlendi (Resim. 4). İnterstisyel doku

ise ödemliydi. Özellikle dejenere ve nekrotik alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttu (Resim.5).

Akciğer: Damarlar oldukça hiperemikti. Çoğu bronş, bronşiyol ve alveol lumenleri pembe renkte sıvı ile dolu iken , bazı alveoler ise amfizematik görünümdeydi. Özellikle bazı damarlar çevresinde geniş kanama alanlarına rastlandı. (Resim. 6.).

Böbrekler: Damarlar hiperemikti. Kortikal bölgedeki tubulusların çoğunun epitelleri şişkin yapıda, piknotik çekirdekli ve granüler görünümdeydi. Epitel hücrelerin şişkinliğine bağlı olarak tubulusların lumenleri daralmıştı. Bazı glomerular boşluklarda ve özellikle medulladaki bazı tubulusların lumenende hyalin silindirleri ile karşılaşıldı.

Karaciğer: Sinuzoidler genişlemiş ve içleri yoğun şekilde eritrositlerle dolu durumdaydı. Bu nedenle Remark kordonları dissosiyeye olmuştu. Periasiner olarak ise hepatositlerde dejeneratif değişiklikler gözlemlendi.

8.6 Sağaltım:

Salinomisin ile zehirlenen onaltı kuzuda klinik belirtiler ortaya çıktıktan sonra onaltı tanesine sağaltım uygulanırken, dört tanesine herhangi bir işlem yapılmamıştır. Sağaltım uygulamalarından sonra bu grupta yer alan 5, 7, 11, ve 16 nolu kuzular 3.günde 1, 2, 3, 4, 6, 12 ve 13 nolu kuzular 4.günde gelişen şiddetli kalp yetmezliği sonucu öldüler. 8, 9, 10 ve 15 nolu kuzular ise başlangıçta olumlu yanıt vermelerine rağmen toksikasyonu takip eden 7.günde aniden öldüler.

Salinomisin verilerek zehirlenen fakat herhangi bir sağaltım uygulanmadığı kontrol grubu olarak bırakılan dört kuzu toksikasyondan sonraki 3.günde tam bir felç tablosu içerisine girerek öldüler.

Bu kuzularda iştahsızlık, kaslarda titreme, mukoza ve konjunktivalarda hiperemi, karın bölgesinde duyarlılık, sürekli dış gıcırdatması, solunumun giderek hızlanması ve başlangıçta

pis kokulu daha sonra üzerinde kan lekeleri bulunan bir ishal tespit edilmiştir. Bunlara ilave olarak her dört kuzuda nabzın arttığı ve aritmik bir tablonun zaman zaman ortaya çıktığı belirlenmiştir. Kuzularda belirlenen kalple ilgili bozuklukların ölüme kadar devam ettiği görülmüştür. Bu hayvanlarda yeme ve içmenin tamamen durmasına bağlı olarak dehidrasyonun şekillendiği, hızlı zayıflamanın ortaya çıktığı, kıları karışık ve mat olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca kontrol grubundaki hayvanların iki tanesinde sürekli bir salivasyon, burun akıntısı, ve derinin kılsız bölgelerinde ekimotik tarzda kanama odaklarına rastlanmıştır. Her dört kuzuda arka bacaklarda başlayan parezis ve paralizis tablosunun daha sonra bütün vücuda yayıldığı görülmüştür.

İstatistiki Değerlendirmeler:

Salinomisin ile zehirlenen kuzularda toksikasyon öncesi ve sonrası(1, 2, 3 ve 4. günde) tespit edilen bazı kan değerleri (Eritrosit, Lökosit, Hematokrit, Hemoglobün) ile bazı biyokimyasal parametrelerin kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarda oluşan farkların önemli olduğu tespit edilmiştir. Buna göre zehirlenen kuzuların toksikasyon öncesi belirlenen eritrosit, lökosit ve hemoglobün değerlerinin ile toksikasyondan sonraki 1. 2. 3. ve 4.günde saptanan değerleri arasındaki farkın istatistiki açıdan önemli olmadığı anlaşılmıştır. Buna karşılık deneme hayvanlarında toksikasyon öncesi belirlenen hematokrit değerinin, toksikasyon sonrası(4.günde) hematokrit değerleri arasındaki farkın($p<005$) önemli olduğu görülmüştür. (tablo 2)

Salinomisin ile zehirlenen kuzuların toksikasyon öncesi ve sonrası(3. ve 4.günde) biyokimyasal bulgulara ait değerleri arasındaki farkın önemli olduğu t testi ile ortaya konulmuştur. Bunlarla ilgili ayrıntılar Tablo 3 ve 5'te gösterilmiştir.

Buna göre denemeye alınan kuzuların toksikasyon öncesi tespit edilen serum glikoz, Üre ve Amilaz ile Laktat dehidrogenaz(LDH), Aspartat aminotransferaz (AST) Alanin transaminaz(ALT), Kreatin fosfokinaz (CPK) değerleri ile toksikasyon sonrası (3.ve 4.gündeki) değerleri arasında önemli bir farkın olduğu ve bu farkın istatistiki açıdan da ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$), ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.001$,) güven eşiğinde önemli olduğu tespit edilmiştir. Buna karşın toksikasyondan sonra (1.ve 2.günde) belirlenen serum glikoz, Üre ve Amilaz ile Laktat dehidrogenaz (LDH), Aspartat aminotransferaz (AST) Alanin transaminaz (ALT), Kreatin fosfokinaz (CPK) değerleri toksikasyon öncesi değerler ile karşılaştırıldığında aralarında önemli bir farkın ortaya çıkmadığı görülmektedir.

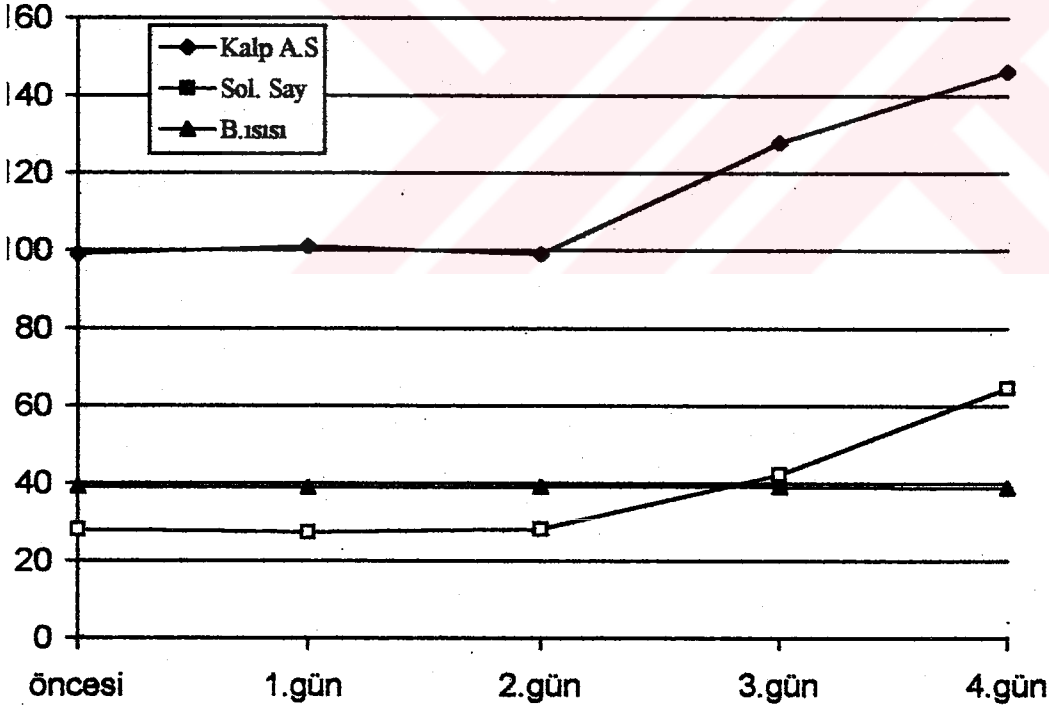
Serumdaki sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor ve magnezyum değerleri ise tablo 4'te gösterilmiştir. Buna göre deneme kuzularında toksikasyon öncesi belirlenen serum Na^+ , K^+ , Cl , P , Ca^{++} ve Mg^{++} değerleri ile toksikasyon sonrası tespit edilen değerler arasında önemli sayılabilecek bir farkın meydana gelmediği görülmektedir. Ancak deneme hayvanlarında toksikasyon sonrası saptanan kalsiyum değerleri ile toksikasyon öncesi değerler arasında bir farkın meydana geldiği, bu farkında istatitiki açıdan $p<0.01$ güven eşiğinde önemli olduğu tespit edilmiştir.

Kontrol grubundaki hayvan sayısının az olması nedeniyle bu grup istatistiki değerlendirmeye alınmamıştır.

Tablo 1: Salinomisin uygulanan kuzulardaki klinik bulgular

Günler	N	Kalp atım sayısı/dk $\bar{x} \pm Sx$	Solumun sayısı /dk $\bar{x} \pm Sx$	Beden ısısı(°C) $\bar{x} \pm Sx$
Öncesi	16	99.00 \pm 3.81	28.12 \pm 2.03	39.20 \pm 0.20
1.gün	16	101.00 \pm 2.72	27.37 \pm 1.47	38.96 \pm 0.16
2.gün	16	99.00 \pm 3.81	28.25 \pm 1.22	39.20 \pm 0.16
3.gün	16	128.00 \pm 4.72*	42.75 \pm 1.64***	39.13 \pm 0.17
4.gün	16	146.25 \pm 4.71***	64.50 \pm 4.25***	38.88 \pm 0.14

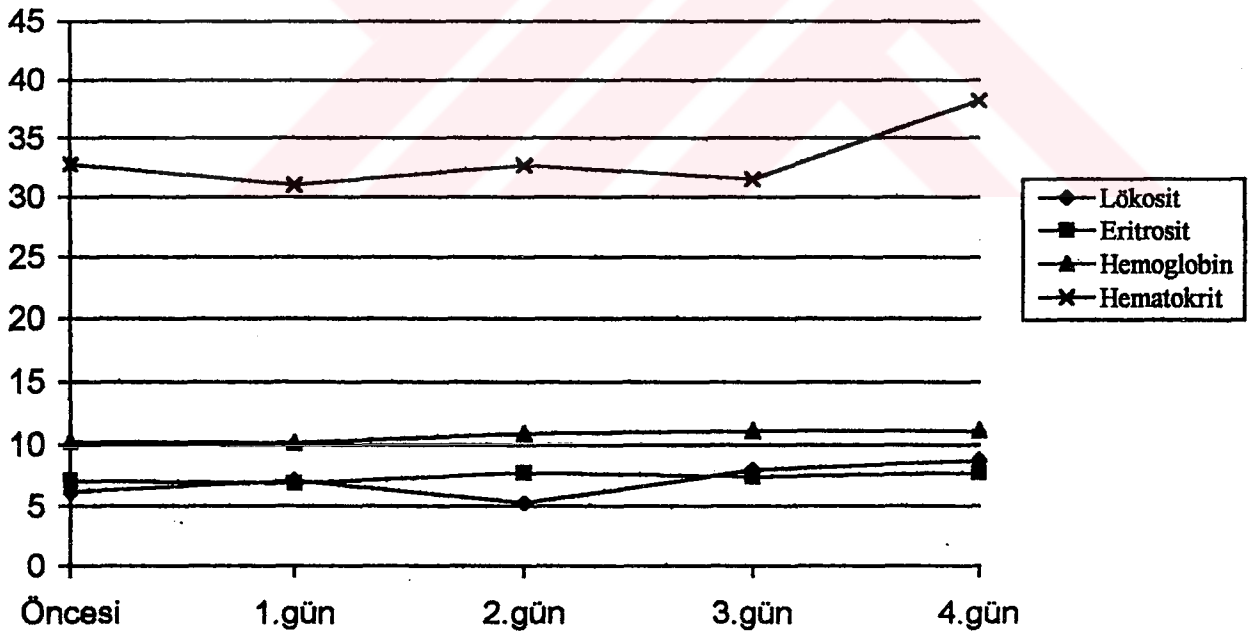
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

**Şekil 1: Salinomisin uygulanan kuzulardaki klinik bulgular**

Tablo-2: Salinomisin verilen kuzuların hematolojik bulgular

Günler	N	Lökosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$) $\bar{x} \pm Sx$	Eritrosit ($\times 10^6/\text{mm}^3$) $\bar{x} \pm Sx$	Hemoglobin (g/dl) $\bar{x} \pm Sx$	Hematokrit (%) $\bar{x} \pm Sx$
Öncesi	16	6250.00 \pm 1059.4	7.13 \pm 0.591	10.30 \pm 0.740	32.75 \pm 1.52
1.gün	16	7162.50 \pm 616.71	6.93 \pm 0.52	10.15 \pm 0.739	31.00 \pm 1.26
2.gün	16	5262.50 \pm 1124.23	7.76 \pm 0.63	10.93 \pm 0.73	32.62 \pm 1.85
3.gün	16	7975.00 \pm 676.8	7.45 \pm 0.52	11.11 \pm 0.66	31.50 \pm 1.53
4.gün	16	8812.50 \pm 917.9	7.78 \pm 0.57	11.17 \pm 0.81	38.25 \pm 1.46*

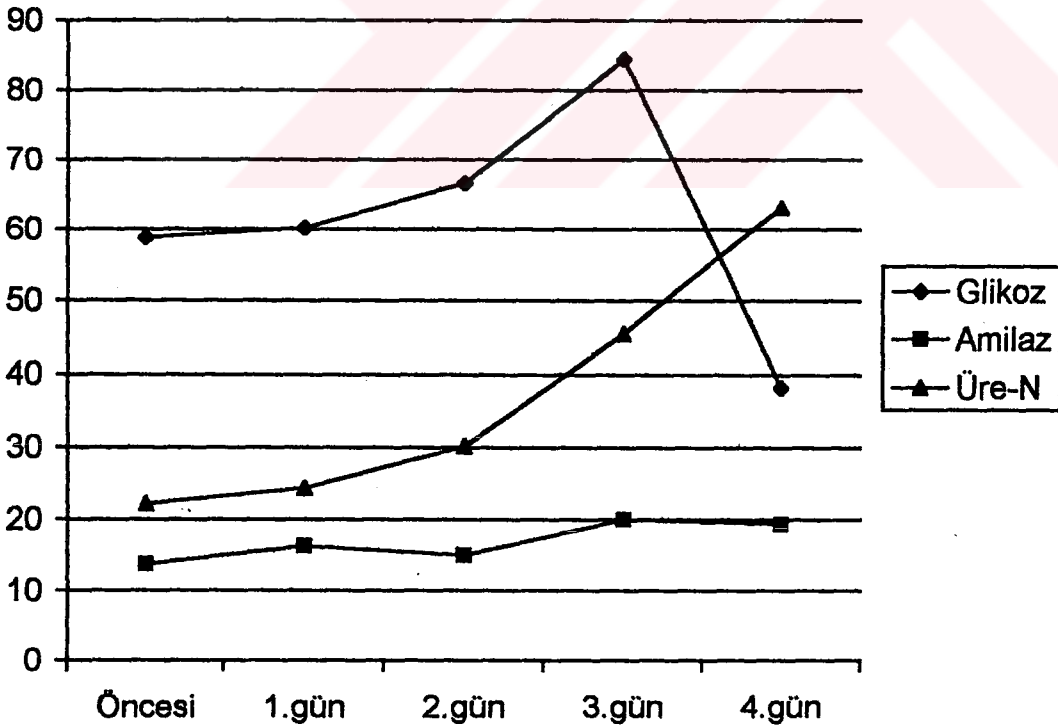
* p<0,05

**Grafik-2: Salinomisin verilen kuzuların Hematolojik Bulgular**

Tablo-3: Salinomisin verilen kuzuların serum biyokimyasal parametreleri

Günler	N	Glikoz (mg/dl) $\bar{x} \pm Sx$	Amilaz (IU/dl) $\bar{x} \pm Sx$	Üre-N (mg/dl) $\bar{x} \pm Sx$
Öncesi	16	58.87± 3.27	13.75± 1.69	22.12± 1.31
1.gün	16	60.25±2.40	16.25± 1.27	24.37±1.28
2.gün	16	66.62± 3.68	15.00±1.69	30.12±1.07
3.gün	16	84.50± 5.65**	20.00± 1.18**	45.50± 3.90**
4.gün	16	38.25± 4.36*	19.33±0.88*	63.16± 2.45***

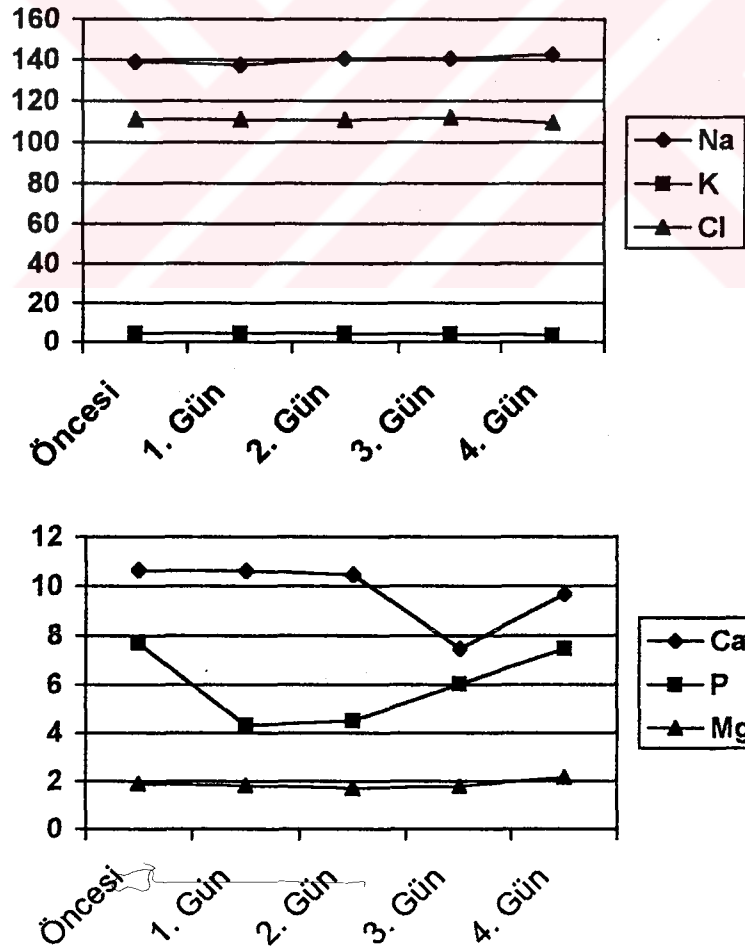
*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

**Grafik-3: Salinomisin verilen kuzuların serum biyokimyasal parametreleri**

Tablo-4: Salinomisin verilen kuzuların serum elektrolit değerleri

ünler	N	Na (mEq/l) x ± Sx	K (mEq/l) x ± Sx	Cl (mEq/l) x ± Sx	Ca (mg/dl) x ± Sx	P (mg/dl) x ± Sx	Mg (mg/dl) x ± Sx
ncesi	16	139.21± 3.04	4.47± 0.20	111.37± 1.82	10.65± 0.31	7.70± 0.45	1.90± 0.13
.gün	16	137.50±1.79	4.47±0.16	111.50±1.90	10.61±0.35	4.31±0.22	1.81±0.119
.gün	16	140.68±1.8	4.61± 0.13	111.12± 2.58	10.46±0.30	4.52±0.131	1.72±0.082
.gün	16	140.82±2.73	4.08±0.18	112.50± 1.90	7.47± .31**	6.02±0.29**	1.78± 0.12
.gün	16	142.48± 3.20	3.53±0.24*	109.75±1.97	9.67±0.52*	7.47±0.415	2.15±0.126

p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

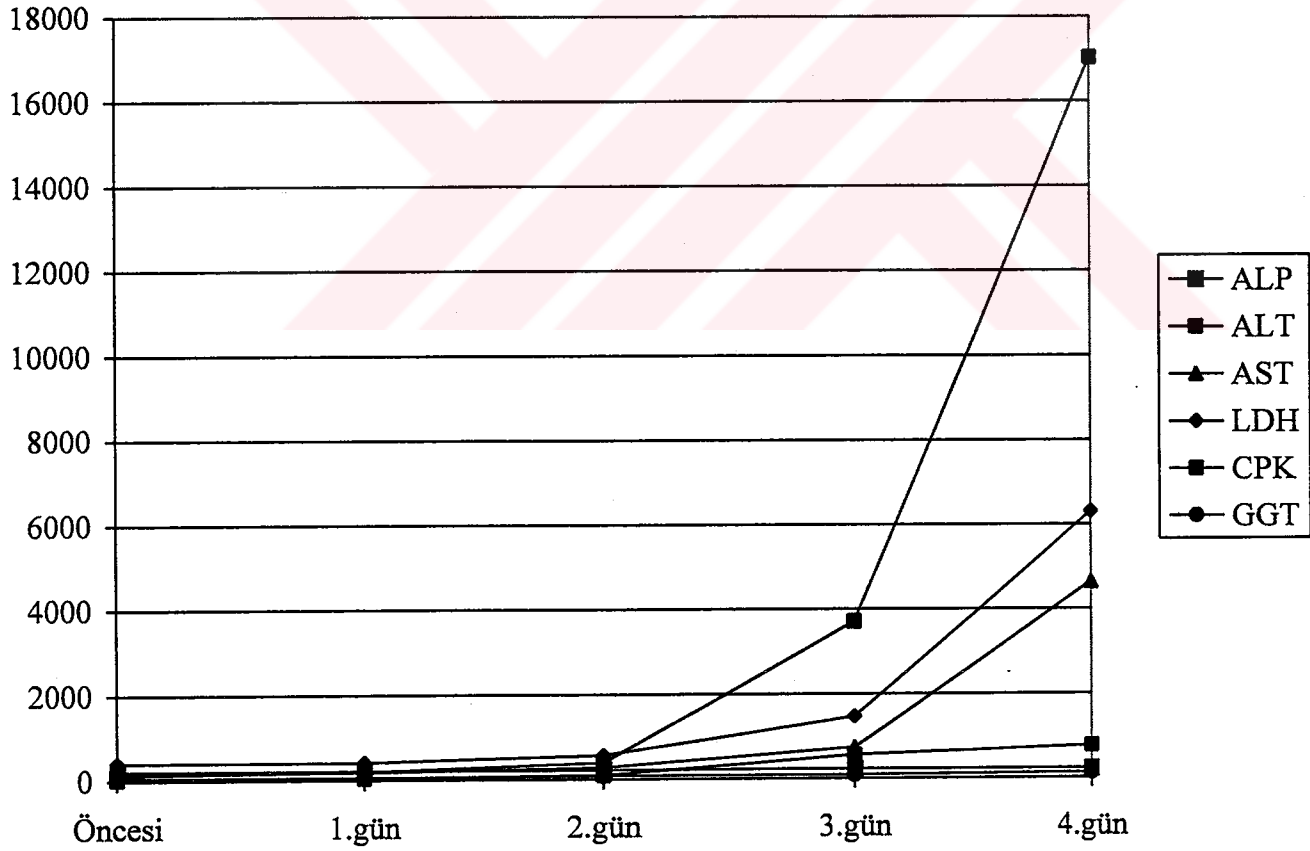


Grafik 4. Salinomisin verilen kuzuların serum elektrolit değerleri

Tablo-5: Salinomisin verilen kuzuların serum enzim değerleri

İnönler	N	ALP (IU/L) x ± Sx	ALT(IU/L) x ± Sx	AST(IU/L) x ± Sx	LDH(IU/L) x ± Sx	CPK(IU/L) X ± Sx	GGT(IU/L) x ± Sx
Öncesi	16	213.12± 14.92	28.62± 2.47	186.62± 26.11	405.12±26.73	119.12±22.69	61.12±5.18
1.gün	16	208.87± 14.94	46.00± 3.64	172.25± 14.43	408.75± 26.73	189.87± 22.69	56.00± 5.32
2.gün	16	211.25± 16.33	92.12± 17.16	272.00± 15.27	559.37± 33.17	383.75± 64.30	78.87± 3.73
3.gün	16	225.37± 18.39	552.62± 124.9*	738.00± 94.10***	1468.75± 278.97**	3708.75± 556.65***	87.00± 5.19
4.gün	16	221.75 ± 15.10	769.16± 65.89***	4646.66± 597.74***	6298.33± 1193.80**	17030.0± 2490.12***	123.66± 16.26

*P<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

**Grafik-5: Salinomisin verilen kuzuların serum enzim değerleri**

Tablo –6 Kontrol grubu kuzulardaki klinik bulgular

Günler	N	Kalp atım sayısı x± Sx	Solunum sayısı X± Sx	Beden ısısı(°C) x± Sx
Öncesi	4	97.00 ± 3.81	27.00 ± 2.00	41.00 ± 0.20
1.gün	4	103.00 ± 2.78	25.30 ± 1.70	37.93 ± 0.19
2.gün	4	96.00 ± 3.01	30.20 ± 1.28	37.24 ± 0.46
3.gün	4	125.02 ± 5.42	40.95 ± 1.80	41.18 ± 0.11

Tablo –7 Kontrol grubu kuzulardaki Hematolojik Bulgular

Günler	N	Lökosit (x10 ³ /mm ³) x± Sx	Eritrosit (x10 ⁶ /mm ³) x± Sx	Hemoglobin (g/dl) x± Sx	Hematokrit (%) x± Sx
Öncesi	4	6050.00 ± 1009.8	8.18 ± 0.651	9.90 ± 1.40	33.80 ± 1.92
1.gün	4	6867.75 ± 711.73	7.03 ± 0.32	11.12 ± 0.578	33.08 ± 1.56
2.gün	4	5430.54 ± 1224.21	8.74 ± 0.53	12.03 ± 0.63	30.42 ± 1.65
3.gün	4	7895.00 ± 872.8	7.05 ± 0.48	10.09 ± 0.58	34.50 ± 1.73

Tablo –8 Kontrol grubu kuzulardaki serum biyokimyasal parametreleri

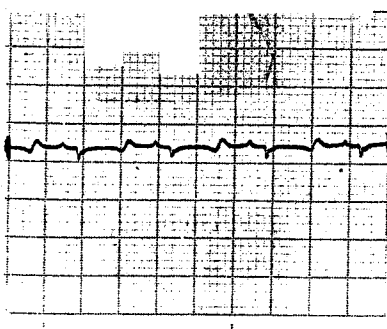
Günler	N	Glikoz x± Sx	Amilaz x± Sx	Üre-N x± Sx
Öncesi	4	59.67± 3.07	15.57± 1.96	21.15± 1.61
1.gün	4	58.55± 3.40	14.95± 1.70	23.87± 1.82
2.gün	4	64.69± 4.78	17.09± 1.60	33.00± 1.70
3.gün	4	87.30± 5.85	18.20± 1.30	48.10± 4.20

Tablo –9: Kontrol grubu kuzulardaki serum elektrolit değerleri

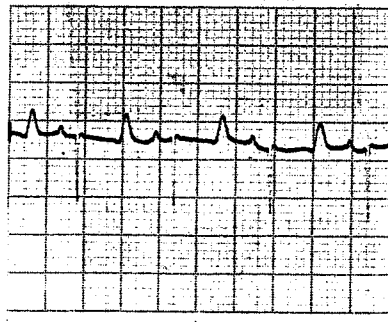
Günler	N	Na x ± Sx	K x ± Sx	Cl x ± Sx	Ca x ± Sx	P x ± Sx	Mg x ± Sx
Öncesi	4	125.23± 3.10	5.00± 0.20	113.17± 1.52	11.60± 0.51	6.90± 0.43	2.10± 0.17
1.gün	4	157.50±1.54	5.27±0.17	114.00±1.70	10.31±0.30	4.21±0.27	1.51±0.110
2.gün	4	138.28±1.08	4.81± 0.14	113.22± 2.88	10.06±0.28	4.72±0.141	1.52±0.062
3.gün	4	141.22±2.79	4.18±0.15	112.00± 2.20	8.43± 0.41	6.42±0.59	1.72± 0.15

Tablo –10: Kontrol grubu kuzulardaki serum elektrolit değerleri

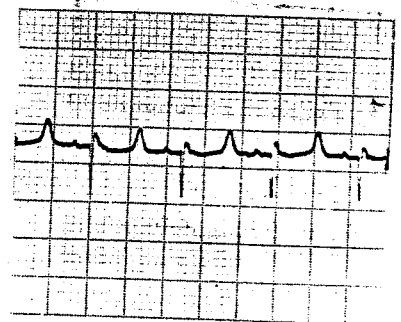
Günler	N	ALP x ± Sx	ALT x ± Sx	AST x ± Sx	LDH x ± Sx	CPK x ± Sx	GGT x ± Sx
Öncesi	4	223.12± 14.52	25.60± 1.67	156.42± 24.1	415.10±21.63	100.1±21.69	50.10±6.18
1.gün	4	208.87± 11.74	44.08± 2.93	152.65± 15.44	428.65± 36.53	219.57± 20.69	56.00± 5.32
2.gün	4	200.15± 13.33	96.25± 14.11	282.25± 14.47	565.47± 31.27	353.45± 61.30	88.97± 5.73
3.gün	4	215.37± 18.19	500.46± 116.4	758.14± 85.10	1878.55± 245.98	3915.55± 545.55	97.00± 6.19



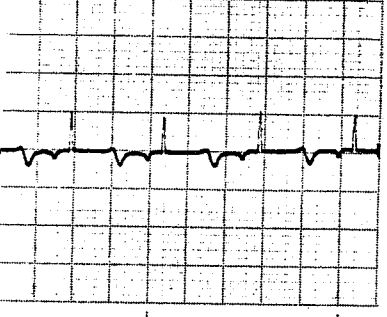
I



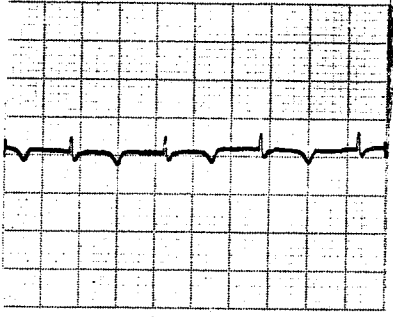
II



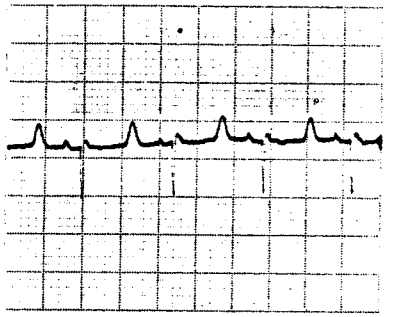
III



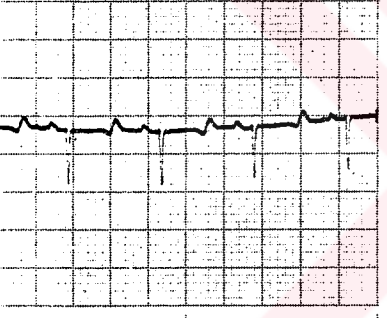
aVR



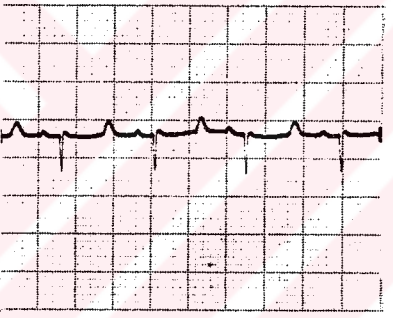
aVL



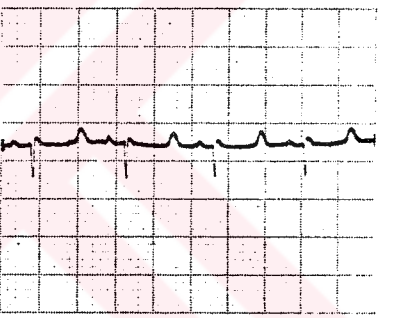
aVF



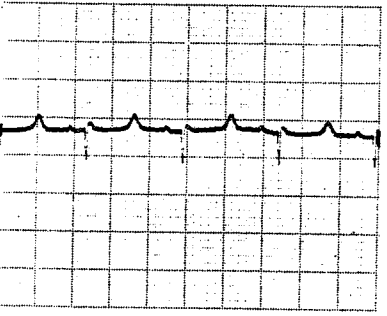
V₁



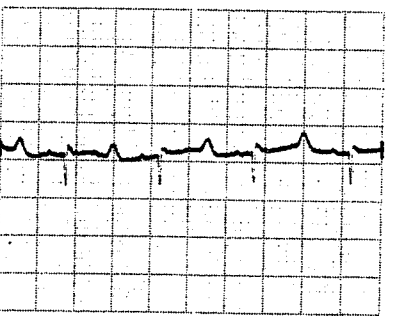
V₂



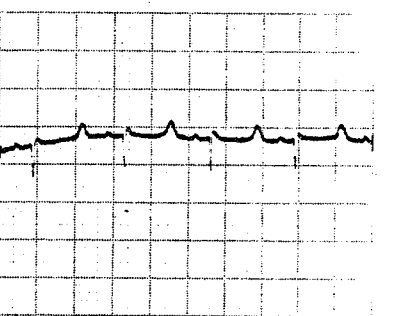
V₃



V₄



V₁₀



Vax₂

Şekil-3 İlaç uygulamasından önceki Elektrokardiyografi bulguları



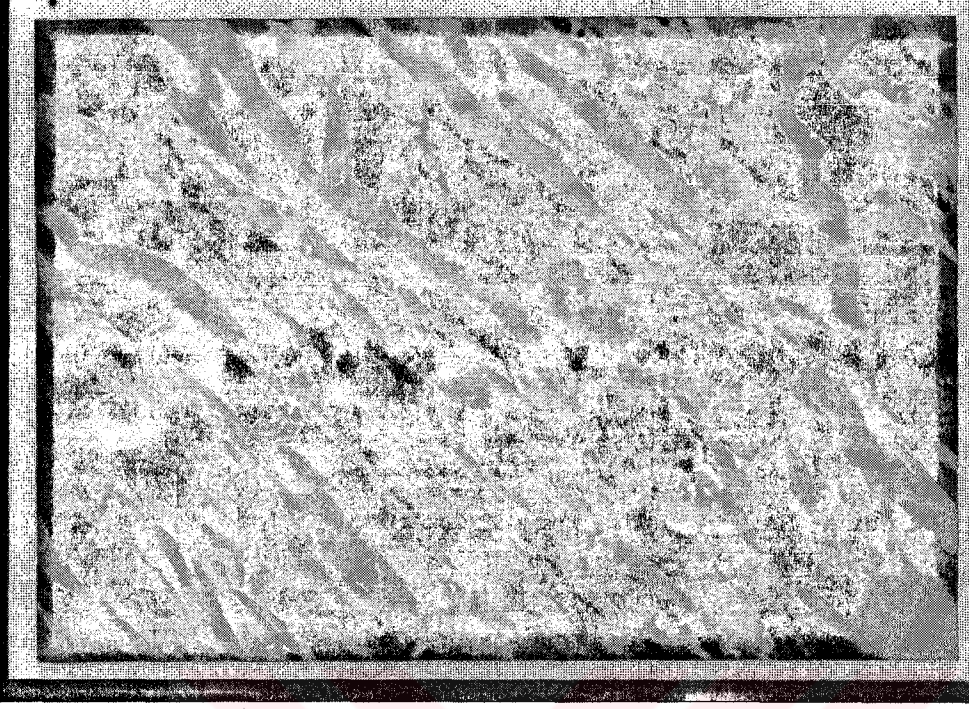
Şekil-4 İlaç uygulamasından sonraki (3.gün) Elektrokardiyografi bulguları



Resim .1: Kalpte apokse yakın olarak şekillenmiş subepikardial peteşiyel kanamalar.



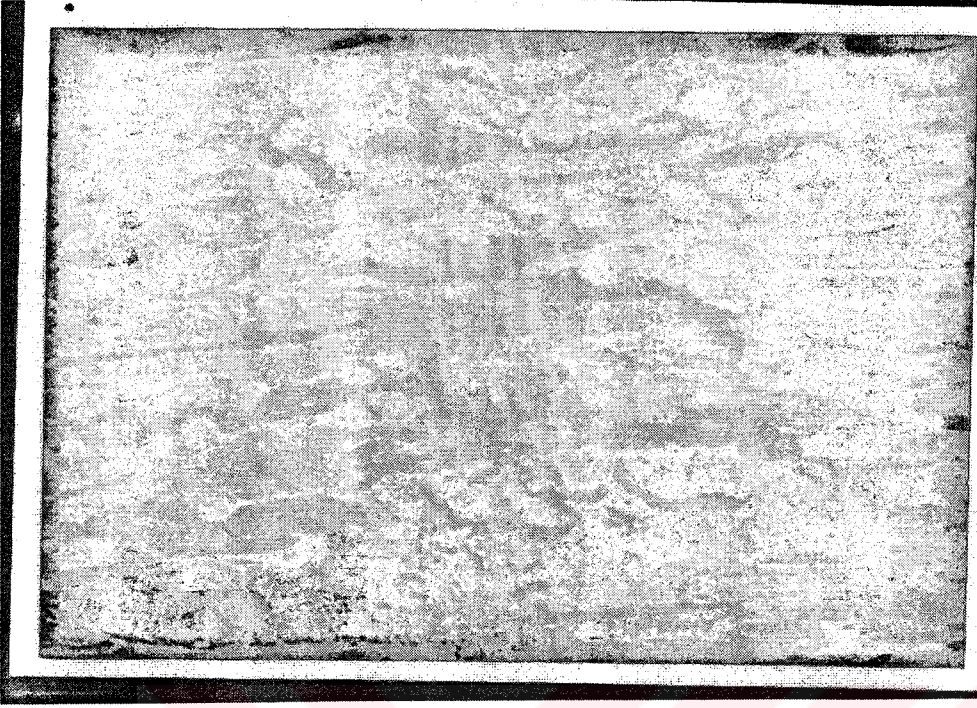
Resim .2: Miyokardlunda miyofibriller arasında yaygın kanama HE, X90.



Resim.3: Miyofibrillerde hiyalin dejenerasyonu ve nekroz yanında parçalanma ve sarkoplazmalarında granüler görünüm. Myokard. HE, X120.

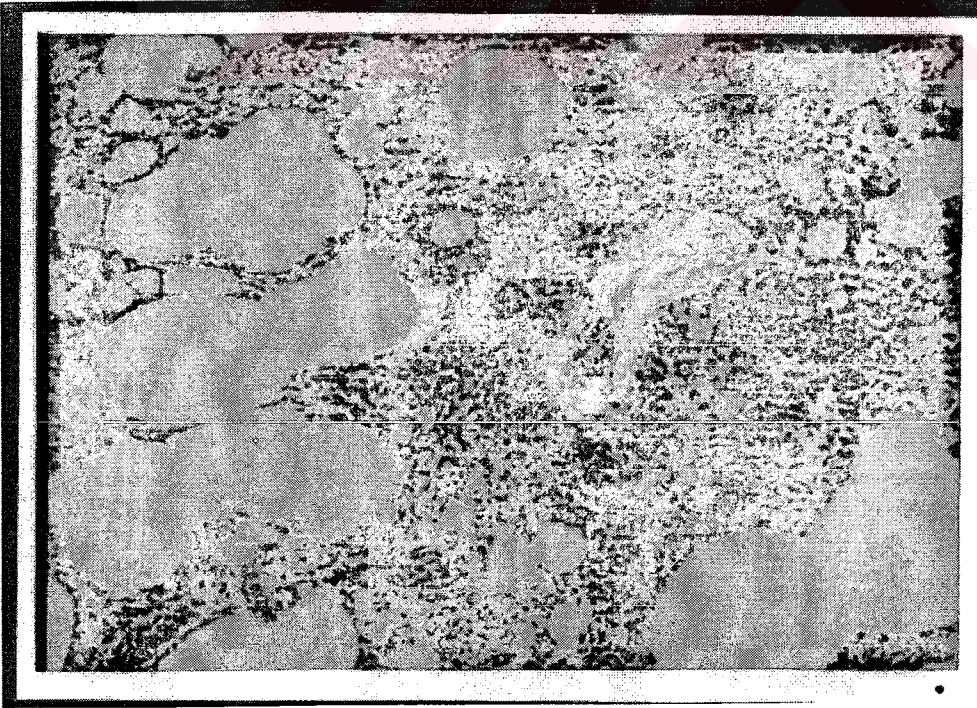


Resim.4: İskelet kaslarında dejenere olmuş miyofibrillerde kireçlenme. HE, X200



Resim.5: İskelet kaslarında dejenerasyona uğrayan bölgede mononükleer hücre infiltrasyonu.

HE, X50



Resim.6: Akciğerde perivasküler kanama ve amfizematöz alveoller. HE, X60

9. TARTIŞMA ve SONUÇ

Genç ruminantlarda canlı ağırlık artışını hızlandırmak ve birim yemden daha fazla yararlanmayı sağlamak amacıyla ionofor grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Ancak bu antibiyotiklerin yemlerdeki dozlarının iyi ayarlanmaması, yemlere iyi karıştırılmaması bunları içeren yemlerin uzun süre kullanılması sonucunda hayvanlarda toksikasyonların meydana geldiği belirlenmiştir. Bu tür toksikasyon olaylarında zehirlenen hayvanların önemli bir kısmında ölümlerin ortaya çıktığı görülmüştür (2, 3, 5, 6, 8, 26, 27, 28, 29).

Gerek dünyada ve gerekse ülkemizde yukarıda sözü edilen amaçlarla kullanılan ionoforların zaman zaman istenmeyen durumlara yol açtığı yapılan literatür taramalarında ortaya konulmuştur (28, 29, 30, 46, 47, 48). Irmak ve Şahal (41) buzağılarda kriptospirodiozisin sağaltımında yüksek dozda lasalosid-Na uygulaması sonucunda 2. buzağının ani olarak öldüğünü bildirmişlerdir. Yine Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi kliniklerine getirilen keçilerde yüksek dozda Salinomisin yemlere katılmasına bağlı olarak toksikasyon şekillendiği görülmüştür. Zehirlenen otuz adet keçiden on tanesinin öldüğü belirlenmiştir. Aynı şekilde Pongs (89) da lasalosid-Na ile yaptığı sağaltım denemeleri sırasında 3 buzağıda toksikasyon belirtilerinin ortaya çıktığı ve bunların her üçünde ilk 24 saat içinde öldüğünü bildirmiştir.

Diğer bir araştırmada Shlosberg ve ark (90) 1200 buzağının bulunduğu bir çiftlikte kilogram yeme 30 mg monensin katılması sonrasında 91 buzağıda ani ölümlerin ortaya çıktığı ve yemin kesilmesine rağmen bu ölümlerin sporadik olaylar şeklinde 3-4 ay devam ettiğini bildirmiştir. Diğer bir araştırmada da Kavanagh ve arkadaşları (91) Almanyada 400 adet besi domuzun bulunduğu bir çiftlikte kilogramında 166mg Salinomisin bulunan yemin hayvanlara verilmesinden sonra toksikasyonun şekillendiği ve bu domuzlardan 39 tanesinin aniden öldüğünü tespit etmişlerdir. Bu konuda yapılan diğer bir araştırmada; Newsholme ve arkadaşları (57) Güney afrikada 3 ayrı koyun sürüsünde yapılan ani yem değişikliği sonucu

yaklaşık 300 koyunun öldüğünü ve hayvanlardaki ölümlerin yemde bulunan yüksek dozdaki monensinin olduğu anlaşılmıştır.

Duzhurov ve arkadaşları (54) ise yapılan bir araştırmada; 300-700 ppm/kg monensinin bulunduğu tavuk yemlerinin yanlışlıkla 23 koyuna verilmesi sonucunda hayvanların tamamının kısa sürede öldüklerini bildirmişlerdir.

Doğal ionofor toksikasyonlarında inkübasyon süresi 3 gün- 3 ay oranında değiştiği halde deneysel olarak oluşturulan toksikasyon olaylarında bu sürenin 1 saat ile 48 saat arasında değiştiği belirlenmiştir (10, 22, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 62). Bizde bu çalışma ile deneysel Salinomisin toksikasyon olgularında inkübasyon süresinin 48 saat ile 72 saat arasında olduğunu belirledik.

Bazı araştırmacılar tarafından (2, 16, 20) koyunlarda yapılan inofor toksikasyon denemlerinde bu hayvanlarda letal dozun 12- 24.1 mg/kg arasında değiştiği bildirilmiştir. Tarafımızdan yapılan çalışmada ise Salinomisin kuzular için letal dozun 12 mg/kg/3gün olduğu tespit edilmiştir. Yapılan literatür taramalarından Salinomisinin koyun ve kuzulardaki letal dozu hakkında herhangi bir bilgiye rastlanılmamıştır.

Bir kısım araştırmacı (10, 20, 22, 52, 54, 55, 56, 62) tarafından ionoforlarla zehirlenen koyunlarda saptanan iştahsızlık, titreme, dış gıcırdatması, ataksi, aşırı susuzluk, uyuşukluk, şiddetli kalp yetmezliği gibi belirtiler tarafımızdanda her iki gruba ait kuzularda saptanmıştır .

Plumlee ve arkadaşları (65); salinomisin ile zehirlenen domuzlarda, Hazlet ve arkadaşları (46); monensin ile zehirlenen köpeklerde, Gill ve arkadaşları (68); monensin ile zehirlenen buzağılarda bildirdikleri beden ısısındaki yükselme olayına çalışmamızda kullanılan hayvanlarda rastlamadık. Buna karşın Nuytten ve arkadaşları (72); atlarda ki monensin toksikasyonunda beden ısısındaki düşüş olayına bizde denememizde kullanılan bazı kuzularda rastladık. Ancak deneme hayvanlarının beden ısılarında bireysel olarak tespit edilen yükselme ve düşmelerin istatistiki açıdan önemli olmadığı anlaşılmıştır.

rastladık. Ancak deneme hayvanlarının beden ısılarında bireysel olarak tespit edilen yükselme ve düşmelerin istatistiki açıdan önemli olmadığı anlaşılmıştır.

Bu arada deneyde kullandığımız bazı kuzularda tespit ettiğimiz beden ısısında normal sınırlar içinde kalma olayı; daha önce bir kısım araştırmacılar tarafından da ionoforlarla zehirlenen değişik hayvan türlerinde saptandığı bildirilmiştir (62). Denemede kullandığımız bazı kuzularda tespit ettiğimiz burun kanaması gibi semptomları daha önce Blanchard ve arkadaşları (92) lasalosid ile zehirlenen buzağularda tespit ettiklerini ifade etmişlerdir.

Araştırmamızda Salinomisin ile zehirlenen kuzularda belirlediğimiz konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, atrial paroksimal taşikardi, ekstrasistol ve aritmi gibi kardiyak anormallikler gibi semptomları daha önce Newsholme ve arkadaşları (57), Gerhards ve arkadaşları (93), Nuytten (72), Doonan ve arkadaşları (77), Bastianello ve arkadaşları (26), Van Vleet ve arkadaşları (21); ionoforlarla zehirlenen değişik hayvan türlerinde tespit edilen kalp ile ilgili bulgularına benzerlik göstermektedir.

Gerek sağaltım grubundaki kuzulardaki ve gerekse kontrol grubundaki kuzularda tespit edilen parezis ve paralizis tablosuna Nation ve arkadaşları (94) tarafında monensin ile doğal olarak zehirlenen iki koyun sürüsünde, Dilov ve arkadaşları (95) deneysel olarak monensin ile zehirlenen domuz yavrularında, Van Vleet ve arkadaşları (96) deneysel olarak monensin ile zehirlenen ergin domuzlarda, Anderson ve arkadaşları (62) deneysel olarak monensin ile zehirlenen hayvanlarda, Galitzer ve arkadaşları (74) deneysel olarak lasalosid-Na ve monensin ile zehirlenen sığırlarda, Kavanagh ve arkadaşları (91) doğal olarak monensin ile zehirlenen domuzlarda, Confer ve arkadaşları(55) ise deneysel olarak monensin ile zehirlenen kuzularda rastlandığını bildirilmişlerdir. Ayrıca Anderson ve arkadaşları (62) deneysel olarak monensin ile zehirlenen koyunlarda eklem üzerine basarak yürüme semptomunu tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bizde araştırmamızda hayvanların tamamında toksikasyon üçüncü gününden itibaren eklemlerin üzerine basarak yürüme olgusunu tespit ettik. Bununla birlikte

eklem üzerine basarak yürüme sendromunun erken ölümün görüldüğü deney hayvanlarında daha şiddetli seyrettiği belirlenmiştir.

İonoforların değişik hayvan türlerinde neden olduğu toksilasyonlarla ilgili olarak yapılan bir çok çalışmada (21, 45, 46, 47, 48, 51, 53, 62, 63) zehirlenen hayvanların mukoza ve konjunktivalarla ilgili olarak herhangi bir değişikliğin belirtilmemiş olmasına rağmen, çalışmamızda kullanılan deneme kuzularında mukoza ve konjunktivalarında hiperemik olduğu saptandı.

Bastianello ve arkadaşlarının (26) Salinomisinle zehirlenen sığırlarda tespit ettikleri solunum yetmezliği ve güçlüğüne bizde salinomisin ile zehirlenen kuzularda rastladık. Aynı şekilde Confer ve arkadaşlarında (55) monensin ile zehirlenen kuzularda şiddetli solunum güçlüğü tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Bir kısım araştırmacı tarafından (20, 21, 66, 68) değişik ionoforlarla çeşitli hayvanlarda meydana gelen toksikasyon olaylarında; şiddetli dehidrasyonun yanısıra toksikasyondan sonra lökosit sayısının artışı ve hematokrit değerinin yüksek oluşu tarafımızdan da belirlenmiştir. Deneysel olarak salinomisin ile zehirlediğimiz kuzularda toksikasyondan sonra 1. 2. 3. günlerde tespit ettiğimiz lökosit sayısındaki artış istatistikî açıdan önemsiz bulunurken, hematokrit değerinde meydana gelen değişikliğin toksikasyondan sonraki 1. 2. ve 3.gündelerde istatistikî bakımdan önemsiz 4.günde ise $p < 0.05$ güven eşiğinde önemli olduğu belirlenmiştir. Hematokrit değeri bakımından tespit edilen bu önemli artışın daha önce bir kısım araştırmacı tarafından yapılan çalışmalarda (7, 59, 66, 68) elde edilen bulgularla benzerlik gösterdiği anlaşılmıştır. Buna karşılık Fourie ve arkadaşları (71) Anderson ve arkadaşları (62) ile Foreyt (56) ionoforlarla zehirlenen hayvanlarda kan tablosunda önemli bir değişikliğin meydana gelmediğini bildirmişlerdir.

Van Vleet ve arkadaşları (21), Geor ve arkadaşları.(70), Gill ve arkadaşları(68) tarafından sığırlarda oluşturulan monensin toksikasyonlarında hayvanlarda belirledikleri total

lökosit sayısındaki artışı, bizde araştırmamızda 3.ve 4.günde tesbit ettik. Ancak istatistiki bakımdan bu artışın önemli olmadığını saptadık.

İonofor tokikasyonlarında total lökosit sayılarında tespit edilen bu artışların zehirlenme esnasında ortaya çıkan strese ve dokularda meydana gelen yoğun dejenerasyona bağlı olarak geliştiği ileri sürülmüştür (21, 66).

Bulgular bölümünde belirtildiği gibi toksikasyondan önce ve toksikasyondan sonra serum glikoz, amilaz, üre, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum ve fosfor iyon değerlerinin değiştiği, bunlardan sodyum, fosfor, glikoz, amilaz ve üre değerlerinde artış kaydedildiği halde potasyum ve kalsiyum değerlerinde düşüş olduğu belirlenmiştir (21, 22, 66, 75, 76). Zehirlenen kuzularda toksikasyon sonra belirlediğimiz serum potasyum ve kalsiyum değerlerindeki düşüş istatistiki bakımdan ($p<0,05$, $p<0.01$) olduğu halde, sodyum, klor, fosfor ve magnezyum değerlerindeki artışlar istatistiki bakımdan önemli olmadığı görülmüştür. Serum glikoz, üre ve amilaz değerlerinde meydana gelen artışların istatistiki açıdan önemli ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$) olduğu tarafımızdan saptanmıştır. Kuzularda bu konu ile ilgili daha önce yapılmış herhangi bir literatüre rastlanılmamıştır. Ancak Miller ve arkadaşları(67) doğal olarak koyunlarda meydana gelen monensin toksikasyon olayında serum glikoz ve üre değerlerinde artış, kalsiyum değerlerinde ise düşüş kaydedildiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar aynı zamanda tespit ettikleri artış ve düşüşlerin istatistiki bakımdanda önemli olduğunu vurgulamışlardır.

Bununla birlikte salinomisin toksikasyonunu takiben kuzularda tespit ettiğimiz değişikliklerin daha önce çeşitli hayvan türlerinde yapılmış doğal ve deneysel monensin ve lasalosid-Na toksikasyonlarında da görüldüğü bildirmektedir. Bundan da kuzulardaki salinomisin toksikasyonlarında serum elektrolit ve non elektrolit dengenin değiştiği gerçeği ortaya çıkmaktadır.

Bir kısım araştırmacı tarafından (7, 10, 20, 21, 22,, 53, 62, 66) ionoforlarla zehirlenen hayvanlarda görülen kas dejenerasyonları ile birlikte toksikasyondan sonra serum Kreatin

fozfokinaz (CPK), Alanin aminotransaminaz (ALT), Aspartat aminotrasferaz (AST), Laktat dehidrogenaz (LDH) enzimleri düzeylerinde tespit edilen önemli artışlar tarafımızdan da belirlenmiştir. Aynı zamanda bu artışların istatitiki açıdan da önemli ($p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$,) olduğunu tespit ettik. Bu enzim düzeylerinde tespit edilen yüksek artışların ionofor toksikasyonunda ortaya çıkan akut kalp yetmezliği gerçeğini ortaya koyan en iyi kanıttır.

Bazı araştırmacılar (20, 21, 52) tarafından belirtildiği gibi ionofor toksikasyonlarından sonra hayvanlarda; QRS aralığında uzama ve aynı zamanda belirgin bir deformasyon tablosunun meydana geldiği, P dalgasının grafikte kaybolduğu, T dalgalarının şekillenmemesi ile karakterize kalp bozuklukları tarafımızdan da aynı şekilde tespit edilmiştir.

Toksikasyondan sonra ölen hayvanların yapılan otopsilerinde başlıca lezyonların kas dokusuna yerleştiği ve burada bozukluklar meydana getirdiği, göğüs ve karın boşluğunda bol miktarda sarımtırak renkte sıvı toplandığı, barsak mukozasında hiperemi, mezenteriyal lenf yumrularında büyüme, karaciğerde konjesyon ve kenarlarında kütleşme, safra kesesininde büyümüş olduğu görülmüştür. Gerek böbreklerde ve gerekse akciğerlerde ki paranşim dokuda şiddetli hiperemik görünümün yanısıra perikard kesesinde bol miktarda sıvı epikartta yer yer peteşiyel kanama odaklarına rastlanılmıştır. Salinomisin ile zehirlenen kuzularda tespit edilen bu değişiklikler çeşitli araştırmacılar tarafından da ifade edilmiştir (10, 20, 54, 55, 62, 71, 83).

Bununla birlikte salinomisinle oluşturulan toksikasyonu takiben kuzularda kalpte tespit ettiğimiz anemik sahalar ve peteşiyel kanamalara daha önce yapılmış doğal ve deneysel (10, 55, 62) ionofor toksikasyonlarında da rastlanıldığı bildirilmiştir.

Bir kısım araştırmacılar (24, 55, 62, 85) tarafından bildirildiği gibi ionofor toksikasyonu sonucu ölen hayvanların karaciğerinden yapılan histopatolojik incelemelerinde nekroz odakları, sitoplazmik vakulizasyon ile karakterize sentrilobuler hepatik nekroz ve yağ dejenerasyonu tarafımızdan da aynı şekilde tespit edilmiştir.

Kalp ve iskelet kaslarında ise araştırmacıların (22, 55, 62, 62, 69, 74, 78, 82) gözlemledikleri gibi histopatolojik muayenelerimizde de miyofibriller arasında kanama sahaları, parçalanmış miyofibrillerle birlikte granüller sarkoplazmaya sahip nekrotik yapıda miyofibrillerin olduğu ve mononükleer hücre infiltrasyonu görülmüştür. Yine otopsi kontrollerinde kortekste bulunan tubuluslardaki epitelde şişkin yapıda piknotik çekirdekli yapılar şekillenirken, diğerk bazı tubulusların epitel hücrelerinde ki şişkinliğe bağılı olarak lumenlerinin daraldığı ve dejenerasyonların şekillendiğı görülmüştür. Ayrıca böbrek tubuluslarında geniş hiyalin dejenerasyonları ile karşılaşıldı.

Bununla birlikte akciğerklerde özellikle bronşiooller ve alveoller çevresinde geniş kanama odakları ve çok miktarda sıvı ile dolu olduğu gözlenmiştir. Akciğerklerde tespit edilen bu bulgular bir kısım araştırmacının (57, 62, 74) bildirdiğı bulgulara paralellik göstermektedir.

Salinomisin ile zehirlenen onaltı kuzuya sağıltım işlemin uygulanmıştır. Sağıltım amacıyla kuzulara, kalsiyum kanal blokörü olan Verapamil HCL, (isoptin amp/knoll) , Vitamin E (10 mg/kg ephynal amp/Roche), Vitamin C (Redoxan amp/Roche), Kalsiyum preparatları (%10'luk Kalsiyum Glukonat), Atropin sülfat(%0,1 Vetaş) verilmiştir. Bununla birlikte kuzulara procalamine(Eczacıbaşı), %5 glikoz(Eczacıbaşı), isolyte(Eczacıbaşı), laktatlı ringer(Eczacıbaşı), izotonik sodyum klorür(Eczacıbaşı) ve sodyum bikarbonat(%1.3) gibi sıvılar sıvı sağıltımını amacıyla kullanılmıştır. Buna karşılık kontrol grubu olarak ayrılan dört kuzuya sağıltım amacıyla hiç bir şey yapılmamıştır.

Dünyanın bir çok ülkesinde ionoforlarla zehirlenen hayvanların sağıltımında çeşitli ilaç denemeleri yapılmıştır (21, 25, 60, 67, 86). Miller ve arkadaşları (67) koyunlarda doğal olarak meydana gelen monensin toksikasyonunda sağıltım için kortikosteroid, atropin sülfat, B kompleks vitaminleri, vitamin E-selenyum kombinasyonu kullanıldığı, ancak zehirlenen hayvanların tamamının öldüğünü bildirmişlerdir. İonoforların toksikasyonlarının sağıltım üzerine yapılan başka bir çalışmada (86) kalsiyum kanal blokürleri ve antagonisti (Verapamil,

Diltazem), kalsiyum inhibitörleri (lidokain) ile kamodulin antagonistleri (klorpromazin) uygulandığı fakat hayvanlarda herhangi bir iyileşme belirtisinin sağlanmadığı belirtilmiştir. Van vleet ve arkadaşları (96) monensin ile zehirlenen buzağı ve domuzların sağaltımında vitamin E-Selenyum kombinasyonu kullandıklarını sağaltımın uygulandığı deneme grubu hayvanların sağaltım uygulanmayan kontrol grubu hayvanlarına göre daha uzun süre yaşamalarına rağmen iyileşme sağlanmadığını bildirmişlerdir.

Buna karşılık Nikolov ve arkadaşları (87) ise monensin ile zehirlenen domuzlarda sağaltım amacıyla vitamin A, thiamine (B₁ vitamini), vitamin E, Siyanokobalamin (B₁₂ vitamini), vitamin C, kolekalsiferol ve sodyum selenit 4 gün süre ile verdiklerini sağaltıma alınan bütün domuzların iyileştiklerini ifade etmişlerdir. Doğal olarak salinomisin ile (60) domuzlarda vitamin E- Selenyum kombinasyonu uygulamak sureti ile hayvanların iyileştiklerini beyan etmişlerdir.

Bu çalışmada; sağaltım grubunda yer alan deneme hayvanlarına iştahsızlığın başlaması ile birlikte kalsiyum kanal blokörleri, kalsiyum preparatları, vitamin E, vitamin C, atropin sülfat ve prednisolone uygulanmıştır. Bu uygulamaların sonucunda hayvanların hiç birinde klinik iyileşmenin sağlanmadığı gibi hayvanların yapılan bütün medikal sağaltım yöntemlerine olumsuz cevap verdikleri görülmüştür. Tarafımızdan yapılan literatür taramalarında bugüne kadar salinomisinle zehirlenen koyun veya kuzuların sağaltımı konusunda herhangi bir yayına rastlanılmamıştır. Bu nedenle bu çalışmadan elde edilen sağaltım sonuçları diğer araştırmaların sonuçlarıyla karşılaştırılmamıştır.

Bazı araştırmacılar tarafından (7, 20) ionoforlarla zehirlenen hayvanlarda tespit edilen sıvı sağaltımının etkisizliği tarafımızdan yapılan araştırmada da ortaya konulmuştur. Bu bulguların araştırmacıların bulguları ile tam bir benzerlik içinde olduğu görülmüştür. Bir kısım araştırmacı tarafından (4, 7, 10, 20, 21,22) bildirilen ionoforlarla zehirlenme olaylarında sağaltım şansı ile ilgili ilaç dozunun önemi konusundaki görüşlerine tamamen katılmaktayız.

Sonuç olarak;

1. Besi kuzularında gelişmeyi hızlandırmak için yemlere katılan salinomisin dozunun aşımının ortaya çıkması halinde hayvanlarda geri dönüşümü olmayan ölümlerin ortaya çıkabileceği,
 2. Gerek dünyada ve gerekse ülkemizde kuzularda salinomisin ile ilk toksikasyon denemesi olması,
 3. Salinomisinle zehirlenen kuzuların sağaltımında kullanılan ilaçların bugün için herhangi bir olumlu etkilerinin olmadığı,
 4. Zehirlenen hayvanlardaki kan serumundaki Elektrolit ve Nonelektrolit dengesinin değiştiği,
 5. Salinomisinle oluşturulan toksikasyon olaylarında hayvanların kan serumunda bazı enzim değerlerinde çok önemli artışların ortaya çıktığı,
 6. Salinomisinle zehirlenen hayvanlarda EKG bulgularının hastalığın tanı için önemli olduğu,
- bu çalışma ile belirlenmiştir.

10. ÖZET

Bu çalışmada, antikoksidial ve yemden yararlanmayı artırmak amacıyla kullanılanması sırasında doz aşımına bağlı olarak toksikasyona yol açan ionoforlardan salinomisinle besi kuzularında deneysel olarak toksikasyon oluşturarak, klinik, hematolojik, biyokimyasal, patolojik ve elektrokardiyografik değişiklikleri ortaya koyarak, tedavi imkanları araştırılmıştır.

Araştırmada kullanılan hayvan materyali; ortalama 6 aylık ve canlı ağırlık ortalamaları 26.4 ± 4.2 kg olan 20 adet Akkaraman ırkı kuzu oluşturmuştur. Hayvanların yeme alıştırma, antiparaziter ilaç uygulaması ve gerekli aşılamlar yapıldıktan sonra 12 mg/kg canlı ağırlığa 3 gün süre ile salinomisin 50 ml sıvı yağ içerisinde eritilerek mide sondası ile verildi. İlk ilaç uygulamasını takiben ilk klinik bulgular 24 saat sonra hafif bir iştahsızlık 3.günden sonra solunum ve kalp atım sayılarında belirgin bir artış şekillenmiştir. Zehirlenen hayvanlarda taşikardi, aritmi, dispnea, hiperpnea, ayakta durmada güçlük, diare ,ön ve arka ayaklarda parezis ve paralizis tesbit edilmiştir. Bütün kuzularda ilaç uygulamasından önce ve zehirlenen hayvanlarda beden ısısında günler arasında istatistiksel olarak bir fark görülmedi.($P>0.05$) Solunum ($p<0.001$)ve kalp atım sayısında ($p<0.01$) ise ilaç uygulamasından sonraki 3.ve 4.günlerde istatistiksel olarak çok önemli artışlar tesbit edildi.

Hematolojik muayenelerde ise deneme boyunca eritrosit, lökosit ve hemoglobin düzeyinde hafif artışlar şekillenmesine rağmen istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Hematokrit düzeyinde ise 3.günden sonra önemli bir artış şekillenmiştir.($p<0.05$)

Salinomisin verildikten sonra ki 3.günde serum Glikoz ($p<0.01$), Üre-N ($p<0.01$), Amilaz ($p<0.01$), ALT, AST, LDH, CPK, düzeylerinde önemli artışlar şekillenirken, Ca düzeyinde ($p<0.01$), düşüş belirlendi. Sağaltım denemelerinden sonra serum glikoz ve Ca düzeyi normal seviyelere döndü.

ALP, GGT, Na, K, Cl, P, Mg istatistiksel olarak önemli bir değişiklik tesbit edilmedi.

Tedavi denemelerinden sonra serum Ca düzeyi ile Glikoz seviyesi ilaç öncesi değerlere yaklaştı.

Elektrokardiyografide konjestif kalp yetmezliğinin belirtisi olarak QRS aralığında uzama ile birlikte P dalgası şekillenmediği tesbit edilmiştir.

Toksikasyon sonucu ölen hayvanların yapılan otopsilerinde, arka bacak kaslarının kesit yüzeylerinde beyaz odaklar, hidrotoraks, hidroperikardium, asites, miyokardiumda hemorajik odaklar, akciğerlerde konjesyon ve ödem, trahea ve bronşlarda bol miktarda köpüklü sıvı, karaciğerde konjesyon ve kenarlarında kütleleşme, safra kesesinde dolgunluk, lenf yumrularında ve böbreklerde büyüme, barsaklarda hiperemi tesbit edilmiştir.

Histopatolojik olarak miyokardiumda kanama alanları, miyofibrillerde parçalanma ile mononükleer hücre infiltrasyonu, iskelet kaslarında miyofibrillerde parçalanma, nekrotik alanlar ile mononükleer nücre infiltrasyonu görülmüştür. Akciğerlerde ödem, nefritis, karaciğerde periasinar olarak hepatositlerde dejenerasyonlar tespit edilmiştir.

Sağaltım denemelerinde ise kalsiyum kanal blokörü, vitamin E, vitamin C ve destekleyici sağaltıma rağmen sadece bazı kuzularda bir kaç gün daha fazla yaşadığı sonuçta bütün kuzularda ölüm şeillendi. Sağaltım uygulanmayan kontrol grubunda ise toksikasyonunun klinik belirtilerinin tam olarak ortaya çıktığı 3.günde öldüler.

11. SUMMARY

In this study, the experimental salinomycin toxicosis were performed in feedlot lambs. Clinical, hematological, biochemical, electrocardiographic, pathological changes and possibility of therapy were investigated.

20 Akkaraman lambs that aged about six months old and weighting 26.4 ± 4.2 were used. The lambs were let get to used to food after they were vaccinated and received antiparasiter drugs. Salinomycin were administered to the lambs in 12 mg/kg of body weight in 50 ml liquid oil by stomach tube for 3 days.

Clinical, hematological, biochemical, electrocardiographic values of the lambs were performed 1 day before experiment and during the experiment. Tachycardia, arytmia, dispnea, hiperpnea, and stifnes, paresis and paralysis were observed as a clinical symptoms after application of salionmycin . In terms of body temprature no statical significiance difference were observed when the body temprature recorded before toxicosis copmared and after the toxicosis. ($P > 0.05$) However, respiratory and heart rate were significantly different before and after toxicosis. ($P < 0.001$) Similarly hematocrit level were also significantly ($P < 0.05$) changed after toxicosis. On the other hand hematological parametres were slightly increased after toxicosis but were not significant.

Increase in serum glikoz ($P < 0.05$) ALT, AST, LDH, CPK, Ure-N, ($P < 0.001$), amilase ($P < 0.05$) were significant after toxicosis. Decreased in serum Ca^{++} were also significant after toxicosis. ($P < 0.01$) The changes in the serum ALP, GGT, Na^+ K^+ , Cl^- P, Mg were not

significant. After the treatment serum Ca^{++} level was increased ($P < 0.05$) while glikoz level were decreased ($P < 0.05$)

Electrocardiographic abnormalities were observed in the lambs which had given salinomycin. Prolonged QRS and deformation of P wave curve were observed.

After salinomycin toxicosis the lambs had pale streaks in their skeletal muscles and hemorrhagic area on the surface of myocardium. In pathological examination hydrothorax, hydropericardium, ascites, pulmonary oedema, congestion, frothy exudation of tracheal lumen, thick edge of liver, fullness in gall bladder, enlargement of lymphoid nodules and kidneys, hyperemia of intestines were observed after toxicosis.

In histopathologic examination, hemorrhagic area on myocardium, degeneration in myofibrils of skeletal and heart muscles, infiltration of mononuclear cells and necrotic areas were seen after microscopic examination.

Calcium channel blockers, vitamin E, vitamin C and supportive treatment were carried out for therapy. Although some lambs survived a few days more in the end all of the lambs were died. The control lambs which were not treated died in 3rd day which the day first clinical changes were observed.

12. KAYNAKLAR

1. Yalçın, C., Özcan, H. (1985) Özel Zootečni 129-131
2. Or, E., Tan, H (1993) Antikoksidyal ve Yemden Yararlanmayı Artırmak Amacıyla Kullanılan Ionoforlar. Türk Veteriner Hekimliği Dergisi. Cilt 5: 2, 25-28
3. Çınar, A. (1994) Monensinin buzağularda büyüme ve gelişme üzerine etkisi. Doktora Tezi.
4. Blood, D.C., Radostits, D.M. (1989) A Textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats, and horses. Veterinary Medicine. Seveth Edtion Bailliere and Tindal pp 1301-1302
5. Bolat, D., Deniz, S., Baytok, E., Aksu, T., Arıkan, H. (1995) Mer'ada Beslenen Kuzulara Arpaya İlave Olarak Pamuk Tohumu Küspesi ve Salinomisin Verilmesinin Besi Performansı ve Karkas Özelliklerine etkisi
6. Bolat, D., Drochner, W., Elkholi, M. (1988) Zur Pansenfermentation beim Schaf bei Austausch der taglichen Gerstegabe gegen Melasseschnitzel und bei Zulage eines Polyetherantibiotikums (Salinomycin-Na). Wirtschaftseigene-Futter. 34: 3, 199-217
7. Booth, N.H., McDonald, L.E (1986) Veterinary Pharmacology and Therapeutic. Iowa state University Pres. 6.th edition page 1138-1142
8. Sarı, M. (1990) Monensin kullanılmasıının keçilerde yem tüketimi ve sindirim derecesi ile azot dengesi üzerine etkileri. Fırat Üniver. Derg.(Sağlık Bilimleri) 4 (1) 117-135
9. Sarı, M., Odabaşoğlu, F., Bolat, D., Tekin, O. (1989) Monensinin morkaraman kuzularda besi performansına etkileri. İ.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi Cilt: 15, sayı: 2, 29-39.
10. Novilla, M.N. (1992) The veterinary importance of the toxic syndrome induced by ionophores. Veterinary-and-Human-Toxicology. 34: 1, 66-60.
11. Takahashi, Y., Nakamura, H., Ogatta, R., Matsuda, N., Hamada, M., Naganawa, H., Takita, T., Tlitaka, Y., Sato, K., Takeuchi, T. (1990) Kijimicin, a polyether antibiotic. Journa of antibiotics. XLIII, 4, 441-443

12. Hammond, A.C., Carlson, J.R., Breeze, R.G., Selman, I.E. (1979). Progress in the prevention of acute bovine pulmonary emphysema. 14: 9-10, 12-14
13. Merchen, N.R., Berger, L.L. (1985) Effect of Salinomycin Level on Nutrient Digestibility and Ruminal Characteristics of Sheep and Performance of Cattle. *Journal of Animal Science*. 60:5, 1338-1346
14. Pressman, B.C., Fahim, M. (1982) Pharmacology and toxicology of the monovalent carboxylic ionophores. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 22:465-490.
15. Spears, J.W. (1990) Ionophores and Nutrient Digestion and Absorptions in Ruminants. *The Journal of Nutrition*. 120: 6, 632-638
16. Dalvi, R.R., Sawant, S.G. (1990) Studies on monensin toxicity in goats. *Journal of Veterinary Medicine. Series A*. 37 (5) 352-355.
17. Atef, M., Ramadan, A., Youssef, S.A.H., Abo-El-Sooud, K., El-Sooud, K.A. (1993) Kinetic disposition systemic bioavailability and tissue distribution of Salinomycin in chicks.
18. Donoho, A. L (1984) Biochemical studies on the fate of monensin in animals in the environment. *Journal of animal science*. 58:6, 1528-1539
19. Dimenna, G.P., Lyon, F.S., Creegan, J.A., Wright, G.J., Wilkes, L.C., Johnson, D.E., Syzmanski, T. (1990) Salinomycin residues and their ionophoricity in pig tissue. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 4: 179-183
20. Langston, V.C., Galey, F., Lovell, R., Buck, W.B. (1985) Toxicity and therapeutics of monensin: a review. *Veterinary Medicine*, 80: 10, 75-84
21. Van Vleet, J.F., Amstutz, H.E., Weirich, W.E., Rebar, A.H., Ferrans, V.J. (1983) Clinical, clinicopathologic, and pathologic alterations in acute monensin toxicosis in cattle.

22. Egyed, M.N., Perl, S., Klopfer, U., Sholesberg, A., Yakobsan, B., Nobel, T.A. (1987) Monensin Toxicosis in Cattle and Sheep with Reference to its Differential Diagnosis. *Israel-Journal-of-Veterinary-Medicine*. 43: 3, 204-211
23. Meral, İ. (1996) Monensin Etkisinin Hücresel Mekanizması. *Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi*. 7, 1-2; 102-105
24. Mollenhauer, H.H., Rowe, L.D., Witzel, D.A. (1984) Effect of monensin on the morphology of mitochondria in rodent and equine striated muscle. *Veterinary-and-Human-Toxicology*. 26: 1, 15-19
25. Meral, İ. (1997) Investigation of a Counteragent for Monensin Toxicity. *TÜBİTAK Dergisi* 21, 355-358
26. Bastianello, S.S., McGregor, H. L., Penrith, M.L., Fourie, N. (1996) A chronic cardiomyopathy in feedlot cattle attributed to toxic levels of Salinomycin in the feed. *Journal of South African Vet. Assoc.* 67:1, 38-41
27. Wheeler, S.J. (1996) Feline Neuropathy Contaminated Food. *Veterinary-Record* 139: 13, 323
28. Demirözü, K. (1990) Hindilerde Salinomisin Zehirlenmesi. *Pendik Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsü. Dergisi*. 21:2, 57-64
29. Nel, P.W., Kellerman, T.S., Schultz, R.A., Coetzer, J.A.W., Basson, A.T., Fourie, N., Walt, J.J., Van-Arade, N., Van-der-Walt, .J.J. (1988) Salinomycin poisoning in horses. *Journal-of-the-South-African-Veterinary-Association*. 1988, 59: 2, 103
30. Stuart, J.C. (1983) Salinomycin poisoning in turkeys. *Veterinary Records*. 113: 597
31. Esteve-Garcia, E., Rilley, W.W., Austic, R.E. (1985) Effects of monensin on aminoacid absorption in small intestine. *Poultry Sci.* 64 (Suppl.1) 97
32. Yalçın, S., Çolpan, İ., Ergün, A., Öno, A.G. (1991) Merinos kuzularda monensinin besi performansı üzerine etkisi. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.* 38 (1-2)1-8

33. Nagaraja, T.G., Taylor, M.B. (1987) Susceptibility and Resistance of Ruminant Bacteria to Antimicrobial Feed Additives. *Applied- and- Enviromental- Microbiology*. 1987,53:7,1620-1625
34. Suda, K., Hidaka, S., Kudo, H., Kidari, H., Okada, M. (1993) Effect of Salinomycin on Performance and Ruminant and Blood Charecteristic in Growing Steers. *Animal science and technology*.1993, 64: 4,395-402
35. Scholout, W., Agde, K., Wachendorfer, G. (1983) Use of salinomycin for lambs. *Tierzuchter*, 35: 1, 28-29.
36. Tuncer, Ş.D., Çoşkun, B., Cantoray, R., Tekeş, M.A. (1986) Sütten Kesilmiş Akkaraman Kuzularında Sodyum Lasalosidin Besi Performansı Üzerine ve Muhtemel Bir Koksidiyöze Karşı Etkisi. *Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. Cilt 2. Sayı 1, 9-25
37. Benz, G.W., Ernst, J.V. (1979) Efficacy of Salinomycin in Treatment of Experimental *Eimeria Bovis* İnfections in Calves. *American-Journal-of-Veterinary-Research*. 40:8, 1180-1186.
38. Bergstrom, R.C., Jolley, W.R. (1977) Toxicity and therapeutic value of monensin in ovine coccidiosis. *Veterinary- Medicine- and- Small- Animal- Clinician*. 72: 6, 1052-1053
39. Ralkovic-Janje, -R., Jovanovic-Bunta, V. (1990): Coccidiosis in kids. *Veterinarska- Stanica*. 21: 2, 137-141.
40. Sambeth, W., Valder, W.-A., Agde, K., Wachendorfer, G. (1983): Experimentelle subklinische Kokzidiose bei Schaflammern und deren Prophylaxe mit Salocin. *Tierarztliche-Umschau*, 38: 12, 917.
41. Irmak, K., Şahal, M. (1993) Buzagalarda deneysel Cryptosporidiosis'de klinik bulgular ve sağaltım. *Doğa- Tr. J. of Veterinary and animal Science*. 17: 81-88

42. Mathiesson, A.O., Hosie, B.D., Caldow, G.L. (1990) Monensin and ovine toxoplasmosis. *Veterinary Record*. 126 (1), 20.
43. Kumar, A., Srivastava, P.S., Sinha, S.P.R. (1988) Chemotherapy of experimental caprine sarcocystosis in goats and young dogs with salinomycin. *Journal -of- Veterinary-Parasitology*. 2: 2, 129-132
44. Leek, R.G., Fayer, R. (1983) Experimental *Sarcocystis ovis* infection in lambs; Salinomycin chemoprophylaxis and protective immunity. *Journal-of- Parasitology*. 69:2,271-276
45. Amend, F., Nicholson, R.L., King, R.S., Mallon, F.M., Freeland, L. (1986) Equine monensin toxicosis: useful anti-mortem and post-mortem clinicopathologic tests. : *Proceedings-of-the-Annual-Convention-of-the-American-Association-of-Equine-Practitioners.*, 31, 361-371
46. Hazlett, M.J., Houston, D. M., Maxie, M.G., Dreumel, T.V., Ramsey, J. (1992) Monensin/roxarsone contaminated dog food associated with myodegeneration and renal medullary necrosis in dogs. *Can. Vet. Journ.* vol. 33: 749-751
47. Pott, J.M. (1990) Salinomycin toxicity in pigs. *Veterinary-Record*.1990, 127:22, 554
48. Perl, S., Shlosberg, A., Hodia, G., Davidson, M., Yakobson, B., Orgad, U. (1991) Cardiac Failure in Beef Cattle Dried Poultry Litter. *Veterinary- Record*. 129: 2, 35-36
49. Safran, N., Aizenberg, I., Bark, H. (1993) Paralytic syndrome attributed to lasalocid residues in a commercial ration fed to dogs. *J.A.V.M.A* 202:8, 1273-1275
50. Ficken, M.D., Wages, D.P., Gonder, E. (1989) Monensin toxicity turkey breeder hens. *Avian diseases* 33 (1), 186-190.
51. Schweitzer, D., Kimberling, C., Spraker, T., Sterner, F.E., McChesney, A.E. (1984) Accidental monensin sodium intoxication of feedlot cattle. *Journal-of-the-American-Veterinary-Medical-Association*. 184: 10, 1273-1276

52. Bastianello, S.S. (1988) Ionophore toxicity in sheep. *Journal of South African Vet. Assoc.* June: 105
53. Kamphues, V., Meyer, H., Liebler, E. M., Johansen, A. (1990) Clinical signs in horses after ingestion of feedstuffs containing ionophores. *Dtsch. Tierartz. Wschr* 97: 537-538
54. Dzhurov, A., Chushkov, P., Juorov, A. (1981) Biochemical, electrocardiographic and pathological studies of monensin poisoning. *Veterinarnomeditsinski-Nauki*, 18: 10,12-21
55. Confer, A.W., Reavis, D., Panciera, R.J.(1983) Light and electron microscopic changes in cardiac and skeletal muscle of sheep with experimental monensin toxicosis. *Veterinary-Pathology* 20: 5, 590-602
56. Bourque, J.G., Smart, M., Wobeser, G. (1986) Monensin toxicity in lambs. *Canadian-Veterinary-Journal*. 27: 10, 397-399
57. Newsholme, S.J., Howert, E.W., Bastianello, S.S., Prozesky, L., Minne, J.A. (1983) Fatal cardiomyopathy in feedlot sheep attributed to monensin toxicosis. 54: 1, 29-32
58. Foreyt, W.J. (1990) Evaluation of toxicity of lasalocid in sheep. *Sheep-Research-Journal*. 6: 3, 35-38
59. Simeonov, S.P., Nikolov, I., Iordanova, V., Vencherski, P. (1987) Clinical, biochemical and haematological studies of acute monensin poisoning in pigs. *Veterinarnomeditsinski Nauki*. 24 (7), 43-48.
60. Ganter, M., Wendt, M., Kuczka, A. (1989) Salinomycin poisoning in a pig fattening unit. *Praktische Tierarzt*. 70 (10), 7-12.
61. Vleet Van, J.F., Ferrans, V.J.(1984) Ultrastructural Alterations in Skeletal Muscle of Pigs with Acute Monensin Myotoxicosis. *American-Journal-of-Pathology* 114:3, 461-467
62. Anderson, T.D., Van Alstine, W.G., Ficken, M.D., Miskimins, D.W., Carson, T.L., Oswieler, G.D. (1984) Acute Monensin Toxicosis in Sheep: Light and Electron Microscopic Changes. *American Journal Veterinary Research*. Vol. 45 No: 6 , 1142-1147

63. Yong, C.W. (1990) Salinomycin toxicity in turkeys. *Canadian veterinary Journal*. 31: 3, 220
64. Potter, E.L., VanDuyn, R.L., Cooley, C.O. (1984) Monensin Toxicity in Cattle. *Journal-of-Animal-Science*. 58: 6, 1499-15
65. Plumlee, K.H., Johnson, B., Galey, F.D. (1995) Acute Salinomycin Toxicosis of Pigs. *Journal-of-Veterinary-Dianostic-Investigations*. 7:419-420
66. Galitzer, S.J., Ochme, F.W., Barley, E.E., Daytor, A.D.(1986) Lasalocid Toxicity in Cattle; Acute Clinicopathological Changes. *Journal-of-Animal-Science*. 62:1308-1316
67. Miller, R.E., Boever, W.J., Junge, R.E., Thornburg, L.P., Raisbeck, M.F. (1990) Acute monensin toxicosis in Stone Sheep (*Ovis dalli stonei*), blesbok (*Damaliscus dorcus philipsi*) and a Bactrian camel (*Camelus bactrianus*) *Journal of American Veterinary Medical Association*. 196. (1), 131-134.
68. Gill, B.S., Singh, H., Singh, J., Singh, A., Kwatra, M.S. (1988) Experimental monensin toxicity in crossbred calves clinical, clinicopathological and histopathological studies. *Indian Journal of Veterinary Pathology*. 12, 58-65.
69. Gill, B.S., Singh, J., Kwatra, M.S.(1991) Experimental monensin toxicity in buffalo calves clinical, clinicopathological and histopathological studies. *Journal of Research, Punjab-Agricultural-University*. 28:3, 401-407
70. Geor, R.J., Robinson, W.F. (1985) Suspected monensin toxicosis in feedlot cattle. *Australian Veterinary Journal*. Vol. 62, No.4.
71. Fourie, N., Bastianello, S.S., Prozesky, L., Nel, P.W., Kellerman, T.S. (1991) Cardiomyopathy of Ruminants Induced By the Litter of Poultry Fed on Rations Containing the Ionophore Antibiotic, Maduramicin. I. Epidemiology, Clinical Signs and Clinical Pathology. Onderstepoort. *Journal Veterinary Research*. 58: 291-296

72. Nuytten, J., Bruynooghe, D., Muylle, E., Hende, C., Vlaminck, K., Oyaert, W., Van-den-Hende, C. (1981) Accidental monensin poisoning in horses: acute and subacute symptoms. *Vlaams-Diergeneeskundig-Tijdschrift.*, 50: 4, 242-249
73. Mazurkiewicz, M., Nicpon, J., Gawel, A., Jopek, Z., Wieliczko, A. (1989) Studies on the side effects of salinomycin sodium in turkeys. *Medycyna-Weterynaryjna.* 45: 3, 154-157
74. Galitzer, S.J., Ochme, F.W., Barley, E.E., Daytor, A..D.(1986) Pathologic changes associated with experimental lasalosis and monensin toxicosis in cattle. *American journal Vet. Research.* 47: 12, 2624-2626
75. Katoh, K., Tsuda, T. (1986) Effects of monensin and salinomycin on amylase release from superfused parotid segments of sheep and rats. *Research in Veterinary Science.* 41: 207-210
76. Watson, E.L., Farnham, C.J., Friedman, J. (1982) Effect of monensin on amylase release from mouse parotid acini. *Am. J Physiol.* 240: C 189-C192
77. Doonan, G.R., Brown, C. M., Mullaney, P. T., Brooks, D. B., Ulmanis, E.G., Slanker, M. R. (1989) Monensin poisoning in horses an international incident. *Canadian Vet. Jour.* 30:2, 165-169
78. Bastianello, S.S., Fourie, N., Prozesky, L., Nel, P.W., Kellerman, T.S. (1995) Cardiomyopathy of Ruminants Induced By the Litter of Poultry Fed on Rations Containing the Ionophore Antibiotic, Maduramicin. II. Macropathology and Histopathology. Onderstepoort. *Journal of Veterinary Research.* 62: 5-18
79. Drumev, D., Pashov, D., Vangelov, S., Lashev, L., Dyakov, L., Petkov, A., Enev, E., Oblakov, N. (1989) Subchronic and chronic toxicity of Salinopham premix (salinomycin) for male lambs. *Veterinana Sbirka.* 87 (5), 59-61.

80. Donev, B., Stoyanov, K., Dzhurov, A., Dilov, P. (1980) Acute and subacute toxicity of monensin in lambs. *Veterinarnomeditsinski-Nauki*. 17: 1, 17-25.
81. Smyth, J.B., Wang, J.H., Barlow, R.M., Humphreys, D.J., Robins, M., Stodulski, J.B.J. (1990) Effects of concurrent oral administration of monensin on the toxicity of increasing doses of selenium in lambs. *Journal of Comparative Pathology*. 102 (4), 443-455.
82. Van Vleet, J.F., Ferrans, V.J. (1984) Ultrastructural Alterations in Atrial Myocardium of Pigs with Acute Monensin Myotoxicosis. *American-Journal-of-Pathology* 114:3, 367-379
83. Bergmann, V.V., Baumann, G., Kahle, B. (1989) Pathology of acute monensin poisoning in broilers and lambs. *Monatshefte für Veterinärmedizin*. 44 (13), 460-463.
84. Vanderkop, P. A., Macneil, J. D. (1989) Thin layer Chromatography method for detection of monensin in poultry. *Journal Association of Official Analytical Chemists*. 72 : 5 , 735-738
85. Ryssen, J.B.J-van., Barrowman, P.R. (1987) Effect of ionophores on the accumulation of copper in the livers of sheep. 44: 2, 255-261
86. Miterma, E.S., Sangah, S., Martinsson, T. (1990) Effects of some calcium modulators on monensin toxicity. *Veterinary and Human Toxicology*. 30(5), 409-413.
87. Nikolov, I., Simeonov, S., Iordanov, V., Vencharski, P., Jordanov, V. (1987) Diagnosis and treatment of acute monensin poisoning in pigs. *Veterinarna-Sbirka*., 85: 3, 18-19
88. NORUSIS, J.M. (1986) SPSS/PC, SPSS Inc. Illinois. Chicago.
89. Pongs, P. (1989) Kryptosporidien-Infektion beim Kalb. Behandlungsversuch mit Lasalocid-Na unter Praxishedingungen. *Tierärztl. Umschau*. 44: 100-101
90. Shlosberg, A., Perl, S., Yakobson, B., Klopfer, U., Egyed, M.N., Nobel, T.A. (1986) The chronic course of a probable monensin toxicosis in cattle. *Veterinary-and-Human-Toxicology*. 28: 3, 230-233

91. Kavanagh, N. T., Sparow, D.S.H. (1990) Salinomycin toxicity in pigs. *Veterinary Record*. 127: 20, 507
92. Blanchard, C.P., Galey, F.D., Ross, F., Langraf, W.W., Meyer, H., Spiro, N. (1993) Lasalocid Toxicosis in Dairy Calves. *Journal-of-Veterinary-Diagnostic-Investigation*. 5: 300-302
93. Gerhards, H., Fenner, A., Schoon, H.A. (1986) Monensin poisoning in horses. *Deutsche-Tierarztliche-Wochenschrift.*, 93: 7, 323-326
94. Nation, P.N., Crowe, S.P., Harries, W.N. (1982) Clinical signs and pathology of accidental monensin poisoning in sheep. *Canadian-Veterinary-Journal*. 23: 11, 323-326.
95. Dilov, P., Dimitrov, S., Dzhurov, A., Stoyanov, K., Donev, B., Dimitrov, K. (1981) Toxicity of monensin sodium for piglets. *Veterinarnomeditsinski- Nauki*. 18: 8, 55-63
96. Van Vleet, J.F., Runnels, L.J., Cook, J.R., Scheidt, A.B. (1987) Monensin toxicosis in swine: Potentiation by tiamulin administration and ameliorative effect of treatment with selenium and/or Vit.E. *Am. J. Vet. Res.* Vol: 48, No:10.

ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Mardin ili Mazıdağı ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimini Diyarbakır'da tamamladım. Daha sonra 1986 yılında 100. Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandım. 1991 yılında aynı fakülteden mezun oldum. 1993 yılında 100. Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında doktora başladım. 1995 yılında Gevaş Meslek Yüksekokulu Hayvan Sağlığı ve Yetiştiriciliği bölümüne öğretim görevlisi olarak atandım. Evli ve 3 çocuk babasıyım.

