

Wpływ enrofloksacyny i florfenikolu podawanych w okresie okołolęgowym na wybrane parametry biochemiczne krwi u kurcząt^{*)}

KLAUDIA CHRZĄSTEK, TOMASZ PIASECKI, ALINA WIELICZKO

Katedra Epizootologii z Kliniką Ptaków i Zwierząt Egzotycznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP, Pl. Grunwaldzki 45, 50-366 Wrocław

Chrząstek K., Piasecki T., Wieliczko A.

Blood biochemical studies of enrofloxacin and florfenicol in newly hatched chicks

Summary

Enrofloxacin and florfenicol are broad-spectrum, synthetic antibacterials widely used in poultry production. In the present study, the effects of enrofloxacin and florfenicol on biochemical parameters in newly hatched chicks were investigated following repeated oral administration for 5 consecutive days. Enrofloxacin or florfenicol was administered once a day, orally at a dose rate of 10 mg or 30 mg/kg b. wt., respectively. The effect of the antibiotics on selected blood parameters (AST, albumins, total proteins, total bilirubin, bile acids, uric acid) revealed insignificant changes after the discontinuation of the drug regimen. This study shows that repeated administration of enrofloxacin or florfenicol during 5 days does not induce any adverse effects when used in a therapeutic regimen.

Keywords: enrofloxacin, florfenicol, chicken, blood chemistry

Chemioterapeutyki przeciwbakteryjne, w tym enrofloksacyna i florfenikol, są często wykorzystywane w wielkotowarowej produkcji drobiarskiej do zwalczania infekcji przewodu pokarmowego czy układu oddechowego. Dotyczy to zarówno ptaków dorosłych, jak i kurcząt w okresie okołolęgowym. Enrofloksacyna, pochodna kwasu karboksylowego z grupy fluorochinolonów, posiada szerokie spektrum działania w stosunku do bakterii Gram-ujemnych, Gram-dodatnich oraz z rodzaju *Mycoplasma* spp. Wykazano, że enrofloksacyna u kur jest metabolizowana do ciprofloksacyny (2, 11, 19), która z kolei wykazuje większą aktywność w stosunku do *Mannheimia haemolytica* i *E. coli* (10). Mechanizm działania polega na hamowaniu w komórce bakteryjnej aktywności gyrazy, enzymu warunkującego tworzenie spirali nici DNA (2). Rekomendowana dzienna dawka terapeutyczna *per os* dla kur i indyków wynosi 10 mg/kg m.c. a proponowany czas terapii między 3 a 10 dni (9). Z kolei florfenikol wykazuje aktywność w stosunku do większości bakterii Gram-dodatnich (np. *Staphylococcus* sp., *Bacillus* sp., *Corynebacterium* sp., *Erysipelothrix rhusiopathiae*) i Gram-ujemnych (np. *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus* sp., *Pasteurella* sp.) (3, 18, 23). Florfenikol w protoplazmie wiąże się z podjed-

nostką rybosomalną 50S i 70S, gdzie hamuje aktywność enzymu peptydylotransferazy i w efekcie dochodzi do hamowania syntezy białek rybosomalnych wrażliwych bakterii (4, 13, 15). Rekomendowana dawka terapeutyczna u drobiu wynosi 30 mg/kg m.c. (8). Przewodzone badania dotyczące oddziaływania enrofloksacyny oraz florfenikolu w warunkach *in vivo* u drobiu dotyczą głównie farmakokinetyki i farmakodynamiki tych leków, oznacza się również pozostałości ich metabolitów w tkankach, jajach, czy też określa wpływ enrofloksacyny na chrząstki stawowe rosnących ptaków (6, 7, 11, 13, 14, 16, 17, 21, 22). Natomiast niewiele jest wiadomo o wpływie tych chemioterapeutyków na parametry biochemiczne krwi, szczególnie u kurcząt w okresie okołolęgowym, a informacje te są niezwykle istotne, ponieważ ewentualne uszkodzenie narządów mięsnych będzie miało wpływ na dalszą produktywność ptaków.

Celem badań było określenie wpływu enrofloksacyny i florfenikolu podawanych w dawce terapeutycznej na wybrane parametry biochemiczne krwi kurcząt, po 5-dniowej terapii.

Materiał i metody

Materiał doświadczalny stanowiło 46 jednodniowych kurcząt stada reprodukcyjnego, płci męskiej (Hubbard Flex), o średniej masie ciała równej 52,33 g ± 1,97. Przed roz-

^{*)} Badania współfinansowane przez UE w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.

poczęciem podawania chemioterapeutyków od 10 kurcząt została pobrana krew do analizy biochemicznej (grupa K0). Pozostałe kurczęta w pierwszym dniu doświadczenia zostały podzielone na trzy grupy doświadczalne, po 12 sztuk w każdej. Grupa 1 (K1) – kurczęta nie otrzymujące żadnego z chemioterapeutyków, jedynie ekwiwalent wody do picia. Grupa 2 (2F) – kurczęta otrzymujące florfenikol (Florion[®], KRKA, Novo Mesto, Słowenia) w dawce 30 mg/kg m.c. bezpośrednio do wola, począwszy od 1. dnia życia przez 5 kolejnych dni. Grupa 3 (3E) – kurczęta otrzymujące enrofloksacynę (Enrofloxan[®], Biofaktor, Skierniewice, Polska) bezpośrednio do wola w dawce terapeutycznej 10 mg/kg m.c., począwszy od 1. dnia życia, przez 5 kolejnych dni. W 7. dniu doświadczenia od wszystkich kurcząt została pobrana krew do badań biochemicznych. Po odwirowaniu krwi oznaczono w osoczu następujące parametry: albuminę, AST, białko całkowite, bilirubinę całkowitą, kwas moczowy oraz kwasy żółciowe za pomocą automatycznego analizatora biochemicznego (BioSystems, Barcelona, Hiszpania).

Wszystkie doświadczenia wykonano w warunkach zgodnych z Ustawą z dnia 21 sierpnia 2007 r. o ochronie zwierząt (Dz. U. z 2003, Nr 106, poz. 1002), przy całodobowym dostępie do wody i paszy, za zgodą II Lokalnej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach we Wrocławiu.

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej, wyliczając średnią i odchylenie standardowe oraz istotność różnic między średnimi wartościami cechy dla grup, które oceniono za pomocą jednoczynnikowej analizy wariancji i testu Duncana. Obliczenia statystyczne wykonano za pomocą programu Statistica 10.0 (StatSoft Polska Sp. z o.o., Kraków, Polska).

Wyniki i omówienie

Wartości średnie oraz odchylenia standardowe wybranych parametrów biochemicznych przedstawiono w tab. 1. Po zakończonej 5-dniowej terapii antybiotykowej nie zauważono istotnej statystycznie różnicy w badanych parametrach w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazano jedynie wyższy poziom kwasu moczowego w grupie otrzymującej enrofloksacynę ($136,50 \pm 25,17$) niż w grupie kurcząt otrzymujących florfenikol ($187,17 \pm 41,72$) ($p \leq 0,05$). Podobne wyniki uzyskali Elkholy i wsp. (7), którzy wykazali, że podawanie enrofloksacyny w dawce terapeutycznej przez pięć kolejnych dni nie wpływa znacząco na parametry biochemiczne krwi niosek. Z kolei w przypadku florfenikolu brak jest dostępnych danych piśmiennictwa w odniesieniu do kurcząt. Badania przeprowadzone na innych gatunkach zwi-

erząt (np. kozy, owce), wykazały brak odchylenia parametrów biochemicznych krwi od normy (1).

W niniejszych badaniach, porównując uzyskane rezultaty przed i po rozpoczętej terapii, zauważono wyższy, ale nieistotny statystycznie poziom kwasów żółciowych oraz kwasu moczowego u jednodniowych kurcząt w porównaniu do 7-dniowych. Wysoki poziom kwasów żółciowych u jednodniowych piskląt może być związany z trwającym w tym okresie intensywnym wchłanianiem substancji odżywczych z woreczka żółtkowego (np. cholesterolu, który w wątrobie ulega przemianom do kwasów żółciowych). O wysokim poziomie kwasu moczowego może natomiast decydować ewentualne odwodnienie piskląt. Wiadomo bowiem, że zanim ptaki zostaną przeniesione na fermę, a tym samym uzupełnią niedobory wody, mija czas, na który składa się okres klucia, ewentualne seksowanie, szczepienie, przygotowanie do transportu oraz sam transport i w związku z powyższym nie można wykluczyć wpływu tych czynników.

Podsumowując, przeprowadzone badania pozwoliły na określenie wpływu enrofloksacyny i florfenikolu podawanych w okresie okołolegowym na wybrane parametry biochemiczne krwi kurcząt. Jak wynika z otrzymanych rezultatów, podawanie pisklątom w dawce terapeutycznej omawianych chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych nie wpływa istotnie na analizowane wskaźniki. Wykazano, że mogą występować znaczne różnice w parametrach biochemicznych krwi u jednodniowych piskląt w porównaniu do ptaków starszych, dlatego w ocenie ich poziomu należy uwzględnić oprócz fizjologicznie trwających procesów, wieku ptaków, także czynniki zewnętrzne, które mogą fałszować wyniki. Należy również pamiętać, że w przypadku ptaków trudno mówić o określonych dla danego gatunku normach czy schematach badań biochemicznych, które mogłyby definitywnie wskazywać na uszkodzenie wątroby lub nerek, a interpretacja wyników badań biochemicznych czasem wydaje się problematyczna. Podobne uwagi dotyczące papugowych zamieszczono również w pracach Scope'a i wsp. (20) oraz Craya i wsp. (5), a w przypadku innych ptaków przez Hochleithnera (12).

Tab. 1. Poziom ($\bar{x} \pm SD$) wybranych parametrów biochemicznych krwi kurcząt

Parametr	Grupa K0 n = 10	Grupa K1 n = 12	Grupa 2F n = 12	Grupa 3E n = 12
Albuminy (g/L)	11,03 ± 1,15	15,50 ± 1,14	15,70 ± 1,06	15,57 ± 1,20
AST (U/L)	316,00 ± 87,78	303,60 ± 41,08	333,30 ± 24,25	344,55 ± 10,57
Białko całkowite (g/L)	22,88 ± 2,20	27,80 ± 1,90	28,10 ± 2,40	28,02 ± 2,02
Bilirubina całkowita (μmol/L)	2,57 ± 0,60	4,60 ± 0,94	3,70 ± 0,86	4,39 ± 1,69
Kwas moczowy (μmol/L)	499,78 ± 120,51	163,20 ± 21,41	136,50 ± 25,17 ^a	187,17 ± 41,72 ^b
Kwasy żółciowe (μmol/L)	35,07 ± 5,73	7,90 ± 0,81	7,60 ± 1,90	6,51 ± 1,63

Objaśnienia: a, b – średnie oznaczone różnymi literami różnią się istotnie przy $p \leq 0,05$; grupa K0 – przed rozpoczęciem podawania chemioterapeutyków, grupa K1 – kontrolna, grupa 2F – otrzymująca florfenikol, grupa 3E – otrzymująca enrofloksacynę

Piśmiennictwo

1. *Ali B. H., Al-Qarawi A. A., Hashaad M.*: Comparative Plasma Pharmacokinetics and Tolerance of Florfenicol following Intramuscular and Intravenous Administration to Camels, Sheep and Goats. *Vet. Res. Com.* 2003, 27, 475-483.
2. *Anadon A., Martinez-Larranaga M. R., Diaz M. J., Bringas P., Martinez M. A., Fernandez-Cruz M. L., Fernandez M. C., Fernandez R.*: Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens. *Am. J. Vet. Res.* 1995, 56, 501-506.
3. *Barigazzi G., Candotti P., Foni E.*: In vitro susceptibility of 108 isolated *Actinobacillus pleuropneumoniae* strains to 17 antimicrobial agents from pig lungs in Italy in 1994-1995. *Proc. 14th Int. Pig Vet. Society Congress, Bologna, Italy 1996*, s. 207.
4. *Cannon M., Harford S., Davies J.*: A comparative study on the inhibitory actions of chloramphenicol, thiamphenicol and some fluorinated derivatives. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990, 26, 307-317.
5. *Cray C., Gautier D., Harris D. J., Arheart K. L.*: Changes in clinical enzyme activity and bile acid levels in psittacine birds with altered liver function and disease. *J. Avian Med. Surg.* 2008, 22, 17-24.
6. *El-Banna H. A.*: Pharmacokinetics of florfenicol in normal and *Pasteurella*-infected Muscovy ducks. *Br. Poult. Sci.* 1998, 39, 492-496.
7. *Elkholy H. M., Elkomy A. A., Awidat S. K., Elmajdoub A. A.*: Tissue and Egg Residues and Adverse Effect of Two Oral Enrofloxacin Preparations; Baytril® and Enrotryl®. *Global Veterinaria* 2009, 3, 362-368.
8. EMEA/MRL/589/99-FINAL. Committee for veterinary medicinal products. Florfenicol. Extension to chicken.
9. European Economic Community. 1993. Council Regulation 2901/93 of 23/10/93 amending annex I-IV to council regulation (EEC) 2377/90. Laying down a community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. European Economic Community, Brussels.
10. *Grobbe M., Lubke-Becker A., Wielker L. H., Froyman R., Friederichs S., Fillios S.*: Comparative quantification of the in vitro activity of veterinary fluoroquinolones. *Vet. Microbiol.* 2007, 124, 73-81.
11. *Guo Q. J., Huang L. L., Fang K., Wang Y. L., Chen D. M., Tao Y. F., Dai M. H., Liu Z. L., Peng D. P., Yuan Z. H.*: Population pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in chicken based on retrospective data, incorporating first-pass metabolism. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2010, 33, 84-94.
12. *Hochleithner C., Fuchs A., Kübba-Heiss A.*: Problems in the interpretation of blood chemistry results in birds. *Tierärztl. Prax.* 1997, 25, 689-694.
13. *Ismail M., El-Kattan Y. A.*: Comparative pharmacokinetics of florfenicol in the chicken, pigeon and quail. *Br. Poult. Sci.* 2009, 50, 144-149.
14. *Knoll U., Glunder G., Kietzmann M.*: Comparative study of the plasma pharmacokinetics and tissue concentrations of danofloxacin and enrofloxacin in broiler chickens. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1999, 22, 239-246.
15. *Lobell R. D., Varma K. J., Johnson J. C., Sams R. A., Gerken D. F., Ashcraft S. M.*: Pharmacokinetics of florfenicol following intravenous and intramuscular doses to cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1994, 17, 253-258.
16. *Maślanka T., Jaroszewski J. J.*: Effect of long-term treatment with therapeutic doses of enrofloxacin on chicken articular cartilage. *Pol. J. Vet. Sci.* 2009, 12, 363-367.
17. *Maślanka T., Jaroszewski J. J., Mikołajczyk A., Rotkiewicz T.*: Effect of increasing doses of enrofloxacin on chicken articular cartilage. *Pol. J. Vet. Sci.* 2009, 12, 21-33.
18. *Neu H. C., Fu K. P.*: In vitro activities of chloramphenicol and thiamphenicol analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1980, 18, 311-316.
19. *Ovando G., Gorla H., Luders N., Poloni C., Errecalde G., Prieto C., Puelles I.*: Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin in chickens. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1999, 22, 209-212.
20. *Scope A., Schwendenwein I., Frommlet F.*: Biological variation, individuality and critical differences of eight biochemical blood constituents in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*). *Vet. Rec.* 2006, 159, 839-843.
21. *Shen J., Wu X., Hu D., Jiang H.*: Pharmacokinetics of florfenicol in healthy and *Escherichia coli*-infected broiler chickens. *Res. Vet. Sci.* 2002, 73, 137-140.
22. *Soliman G. A.*: Tissue distribution and deposition kinetics of enrofloxacin in healthy and *E. coli* infected broilers. *Dt. Tierärztl. Wschr.* 2000, 107, 23-27.
23. *Suzuki S., Ohmae K., Ohishi K.*: Antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* isolated from pigs with pleuropneumonia. *Jpn J. Vet. Sci.* 1989, 51, 450-452.

Adres autora: lek. wet. Klaudia Chrzastek, pl. Grunwaldzki 45, 50-366 Wrocław; e-mail: klaudia.chrzastek@up.wroc.pl