

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL ENDOTOKSEMİ OLUŞTURULAN  
BUZAĞILARDA SIVI TEDAVİSİNİN HEMODİNAMİK  
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

**Veteriner Hekim  
Enes AKYÜZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI (VET)ANABİLİM DALI**

**Danışman  
Prof. Dr. İsmail ŞEN**

**KONYA-2015**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL ENDOTOKSEMİ OLUŞTURULAN  
BUZAĞILARDA SIVI TEDAVİSİNİN HEMODİNAMİK  
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

**Veteriner Hekim  
Enes AKYÜZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI (VET)ANABİLİM DALI**

**Danışman  
Prof. Dr. İsmail ŞEN**

Sunulan bu araştırma TUBİTAK 112 O396 proje numarası ile tarafından desteklenmiştir

KONYA-2015

## ÖNSÖZ

Dünyada olduğu gibi ülkemiz sığır yetiştiriciliğinde de en önemli sorunlarından biri buzağı ölümleridir. Amerika Birleşik Devletlerinde buzağı ölümleri %6-7 ile sınırlı kalırken, ülkemizde devlet işletmelerinde %10, bireysel işletmelerde ise %50'lere kadar çıkabilmektedir. Neonatal buzağı ölümlerinin en önemli sebepleri; diyare, pnömoni ve sepsis olup, bunlar içerisinde sepsis daha yaygın olarak gözlenmektedir. Bu hastalıklarla ilgili ölümler bakteriyemi, viremi ve endotokseminin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Escherichia Coli (E.coli), Salmonella ve Pasteurella gibi sepsis/endotoksemiye neden olan bakteriyel enfeksiyonlar buzağı ölümlerinin önemli kısmını oluşturmaktadır. Sepsis/endotoksemi prognozu yönüyle beşeri hekimlikte olduğu gibi veteriner hekimlikte de en kompleks hastalıklar arasındadır.

Endotoksemili/Sepsisli bir hastanın prognozunun hızlı bir şekilde değişmesi ve kısa sürede ölüme sonuçlanması araştırmaların bu hastalık üzerinde yoğunlaşmasına yol açmıştır. Endotokseminin ve tedavisinin seyri sırasında oluşan klinik, biyokimyasal ve hematolojik değişimleri ortaya koymak, endotokseminin fizyopatolojisi üzerine bilgiler sağladığı gibi, endotoksemide etkili ve doğru tedavi seçeneğinin belirlenmesine de yardımcı olabilir. Deneysel araştırmalarda hayvanlarda sepsis/endotoksemiye oluşturmak için uygulanan LPS sonucu gelişen klinik, hematolojik, metabolik değişimlerin doğal olarak ortaya çıkan endotoksemili hayvanların semptomlarına benzediği belirtilmektedir. Ayrıca endotokseminin/sepsisin tedavisinde sıvının önemi bilinmekle birlikte, hangi tip sıvı (kristalloid/kolloid) uygulamasının daha etkili olduğu konusu hala tartışılmaktadır.

Sunulan bu çalışmamızda LPS uygulayarak deneysel endotoksemi oluşturduğumuz buzağılarda gelişen klinik, hematolojik, biyokimyasal ve hemodinamik parametrelere izotonik NaCl sıvı tedavisinin (15ml/kg İ.V) etkisi değerlendirildi.

Sunulan bu araştırma TÜBİTAK (Proje no: 112 O396) tarafından desteklenmiştir.

Yüksek lisans eğitimim süresince teorik ve pratik bilgilerinden yararlandığım başta danışmanım Prof. Dr. İsmail ŞEN olmak üzere S.Ü. Veteriner Fakültesi İç

hastalıkları A.B.D öğretim üyeleri; Prof. Dr. Kürşad TURGUT, Prof. Dr. Abdullah BAŞOĞLU, Prof. Dr. Mahmut OK, Prof. Dr. Mutlu SEVİNÇ ve Prof. Dr. Hasan GÜZELBEKTEŞ' e teşekkürlerimi sunarım.

Tez projemin gerçekleşmesinde emeği geçen Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Alparslan COŞKUN ve Yard. Doç. Dr. Uğur AYDOĞDU' a, ve ayrıca S.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, intörn öğrencilerine ve Veteriner Tekniker Metin YILDIZ' a teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar her zaman yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım İç Hastalıkları A.B.D Öğretim Görevlisi Amir NASERİ ve Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi İç Hastalıkları A.B.D Öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr. Ramazan YILDIZ' a ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

<b>İÇİNDEKİLER</b>	
<b>ÇİZELGELER VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....</b>	<b>v</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler .....	2
1.2. Endotoksemi.....	5
1.2.1.Endotokseminin Fizyopatolojisi .....	6
1.2.2.Deneysel Endotoksemi Oluşturulması .....	7
1.2.3.Klinik Semptomlar.....	7
1.2.4.Sıvı Tedavisi.....	8
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>10</b>
2.2. Hayvan Materyali.....	10
2.3. Endotokseminin Oluşturulması .....	10
2.4. Deney Aşamasında Çalışma Protokolü .....	10
2.5. Klinik Muayene .....	11
2.6. Kan Örneklerinin Alınması .....	11
2.7. Hemogram ve kan gazı analizleri .....	11
2.8. Biyokimyasal Analizler .....	11
2.9. Gruplar Arası İstatiksel Analiz .....	12
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>13</b>
3.1. Klinik Bulgular .....	13
3.2. Kan Gazı ve Hemogram Bulguları .....	15
3.3. Biyokimyasal Parametreler .....	19
3.4. Monitörizasyon Bulguları.....	24
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>26</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>32</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>33</b>
<b>7. EKLER .....</b>	<b>37</b>
Ek-A: Etik Kuruk Kararı.....	37
<b>8. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>38</b>

## ÇİZELGELER VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Çizelge 3.1. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda klinik parametrelerdeki değişimler.....	14
Çizelge 3.2. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda kan gazı parametrelerindeki değişimler.....	16
Çizelge 3.2 (Devam). Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda kan gazı parametrelerindeki değişimler.....	17
Çizelge 3.3. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda hemogram parametrelerindeki değişimler.....	18
Çizelge 3.4. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda biyokimyasal parametrelerdeki değişimler.....	20
Çizelge 3.4 (Devam). Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda biyokimyasal parametrelerdeki değişimler.....	21
Çizelge 3.5. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda kardiyak parametrelerdeki değişimler.....	22
Çizelge 3.6. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda pıhtılaşma parametrelerindeki değişimler.....	23
Çizelge 3.7. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda monitörize parametrelerdeki değişimler.....	25
Şekil 3.1. Deneysel endotoksemin oluşturulması.....	15
Şekil 3.2. Monitörizasyon.....	24

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	Alkaleen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
BE	Baz açığı
BUN	Kan Üre Nitrojen
cTn	Kardiyak troponin
DIC	Yaygın damar içi pıhtılaşma
GGT	Gamaglutamil transferaz
HCT	Hematokrit
HGB	Hemoglobin
IgG	İmmunoglobulin G
IL	İnterlöykin
IV	İntravenöz
LBP	Lipopolisakkarit bağlayan protein
LPS	Lipopolisakkarit
MCH	Ortalama hemoglobin
MCHC	Bir eritrositteki ortalama hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
PvCO <sub>2</sub>	Parsiyal venöz karbondioksit basıncı
PvO <sub>2</sub>	Parsiyal venöz oksijen basıncı
RBC	Eritrosit sayısı
SIRS	Sistemik yangı yanıt sendrom
SpO <sub>2</sub>	Oksijen saturasyonu
TNF	Tümör nekroz faktör
TP	Toplam protein
WBC	Lökosit

## ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

### DENEYSEL ENDOTOKSEMİ OLUŞTURULAN BUZAĞILARDA SIVI TEDAVİSİNİN HEMODİNAMİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Veteriner Hekim Enes AKYÜZ  
İç Hastalıkları (VET) Anabilim Dalı

#### YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2015

Endotoksin, gram negatif sepsisin önemli bir mediatörü olarak bilinmektedir. Endotoksemi neonatal buzağılarda yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle buzağılarda endotoksemi ile ilişkili ölüm oranını azaltmak için güvenilir ve etkili tedavi gerekmektedir. Bu projenin temel amacı endotoksemili buzağılarda izotonik NaCl'in klinik, hematolojik ve hemodinamik parametreler üzerine etkisini belirlemektir.

Araştırmanın hayvan materyalini 5-15 günlük 12 adet holstein ırkı buzağı oluşturdu. Buzağılara 1µg/kg dozunda Lipopolisakkarit (LPS) 50 ml fizyolojik %0.9 NaCl içerisinde 30 dakikada intravenöz yolla vena jugularis'ten verilerek endotoksemi oluşturuldu. Araştırma grupları aşağıdaki şekilde dizayn edildi. 1.GRUP (Deneme): LPS (1µg/kg, iv, 50ml %0.9 NaCl/30dk) uygulamasının başlangıcından 1. Saatte; %0.9 NaCl verildi 2.GRUP (kontrol): Serum fizyolojik (50ml/30dk) IV uygulamasının ardından herhangi bir ilaç verilmedi. Her iki grupta uygulama öncesi ve sonrası 1., 2., 4., 6., 8., 12., 18., 24., 36., 48., 72. ve 96. saatlerde kan örnekleri alındı. Endotoksin uygulamasını takiben laktat ve kalp atım sayısının yükselmesi, sistolik ve ortalama arterial kan basıncında azalmalar dolaşım bozukluğuna işaret etti. İzotonik NaCl uygulamasını takiben 8. ve 12. saatlerinde bu parametrelerin normale döndüğü görüldü.

Sonuç olarak Endotoksemi ile ilişkili klinik ve labratuvar anormalliklerin etki süresini 8-12 saat gibi kısa sürmesi, izotonik NaCl solüsyonunun hafif endotokseminin tedavisinde kullanılmasının faydalı olacağı kanısına varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Buzağı; Endotoksemi; Sepsis; %0.9 NaCl; Tedavi.



## **SUMMARY**

REPUBLIC of TURKEY  
SELÇUK UNIVERSITY  
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

### **THE EFFECTS OF FLUID RESUSCITATION ON THE HEMODYNAMIC PARAMETERS OF EXPERIMENTAL INDUCED ENDOTOXEMIA IN THE NEONATAL CALVES**

**Veterinarian Enes AKYÜZ**  
**Department of Internal Medicine (VET)**

**MASTER THESIS / KONYA-2015**

Endotoxin is known to be an important mediator of gram negative bacterial sepsis. Endotoxemia is associated with high mortality rates in neonatal calves. Therefore, a safe and effective treatment for endotoxemia in calves is needed in order to address this common and potentially fatal condition. The primary aim of the project is to determine the effects of NaCl on the hematologic and hemodynamic parameters of calves. For this reason twelve healthy calves, aged between 5 to 15 days included into the study. Calves which included into the study randomly divided into LPS and Control groups: 1.Group (LPS): LPS administration (0,1µg/kg, IV, 50ml 0.9% NaCl/30min),then 1 hour after begin to 0.9 % NaCl IV administration. 2. Group (Control): 0.9 % NaCl administration (IV, 50ml/30min). Blood samples for hemodynamic parameters were taken from vena Jugularis before LPS infusion at 0h (base line) and after LPS infusion at 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 72, and 96 hours. Following the LPS administration, increase in lactate levels and heart rate as well as decrease in systolic and mean arterial pressures were indicated the failure in circulatory system. However, administration of 0.9% NaCl was improved this parameters near the base line at within 8. and 12. hours of study period.

In conclusion, it was concluded that shortening to 6 to 8 hours of hematological and clinical disorders related to endotoxemia by LPS administration, the use of 0.9% NaCl in treatment of the mild endotoxemia would be useful in neonatal calves.

**Keywords:** Calves; Endotoxemia; Sepsis; %0.9 NaCl; Treatment.

## 1. GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletlerinde beşeri hekimlikte yoğun bakım ünitelerinde yılda 750.000 şiddetli sepsis, septik şok, endotoksemi vakasının görüldüğü ve bu hastalara bağlı mortalite oranının %80'lere ulaştığı bildirilmektedir (Angus ve Wax 2001) . Ülkemizde her yıl 50.000'den fazla hastada sepsis geliştiği düşünülmekte ve ölüm oranının %16-60 arasında seyrettiği belirtilmektedir (Baykal ve ark 2001). Yoğun bakımda uygulanan tedavi tekniklerinin geliştirilmesi ve yeni ilaçların kullanılmasına rağmen, sepsis hala ciddi bir durum olup, sıklıkla ölüme sonuçlanmaktadır (Novelli ve ark 2010).

Buzağılarda E. coli ve Salmonella spp. ile karakterize bakteriyemi ve sepsis olguları sıklıkla görülmektedir (Constable 2007). İshalli veya ishal gözlenmeyen buzağuların % 30'u bakteriyemiktir ve bakteriyemi riski, buzağuların kolostral immunglobulinlerin yetersiz transferi ile artar. Düşük düzeydeki serum protein ve immunglobulinler, kolostral immunglobulinlerin yetersiz transferi ile ilgilidir. Bu durum yeni doğan çiftlik hayvanlarında çoğunlukla gram negatif bakterilerin neden olduğu sepsisin görülmesiyle sonuçlanabilir (Aldridge ve ark 1993, Constable 2007).

Endotoksin, gram negatif sepsisin önemli mediatörü olarak bilinmektedir. Neonatal sepsislerde gelişen endotoksemi genellikle yüksek mortalite ile seyretmektedir. Malesef yeni doğan buzağular sepsisin gelişimi için büyük risk altındadır. Çünkü buzağuların enfeksiyonlardan tamamen korunması kolostral antikorlara ve hücrelere bağlıdır. Buzağuların pasif antikor ile korunması için yeterli kolostrum alması gerekir. Ayrıca, buzağular normal erişkin sığırlar gibi bağırsak florasına da sahip değildir (Aldridge ve ark 1993, Constable 2007).

Buzağular kontamine çevrede doğdukları zaman normal bağırsak florası oluşmadan virulent patojenler çoğalarak enfeksiyonun gelişmesine neden olurlar. İnhalasyon, uterus, göbek kordonu ve kontamine kolostrum (sindirim) buzağular için önemli enfeksiyon giriş yollarıdır. Gram negatif bakteriler özellikle E. Coli sepsis/endotoksemiye neden olan en yaygın bakteriyel enfeksiyondur ve buzağı ölümlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Şiddetli diyareli ve depresif buzağuların yaklaşık % 30 'u E.Coli ile ilişkili bakteriyel enfeksiyon söz konusudur. Bakteriyel enfeksiyonlar iki haftalıktan küçük ve yetersiz kolostral IgG konsantrasyonuna sahip buzağılarda daha yaygın olarak gözlenir (Constable

2007). İnsan hekimliğinde olduğu gibi veteriner hekimlikte de şiddetli sepsis veya septik şoklar yaygın problemlerdir. Gram negatif bakterilerin membranlarının dış yüzeylerinde bulunan temel bileşiklerden biri olan lipopolisakkarit (LPS) sepsisin veya septik şokun gelişimden sorumludur. Endotoksin seviyesi ile hayvanların klinik görünümü arasında pozitif ilişki söz konusudur. Bilindiği gibi, endotoksemi buzağuların ve sığırların birçok organ ve sistemi olumsuz etkilemesi ile birlikte kardiyovasküler sistemin yetersizliğine de sebep olmaktadır. Gelişen komplikasyonun şiddetine bağlı olarak buzağularda kondüsyon kayıplarına, hatta ölümlere dahi neden olabilmektedir. Buzağularda gözlenen sepsis/ endotoksemi ile ilgili ölümler ve sepsis/ endotoksemi ile ilgili tedavi giderleri önemli ekonomik kaybına neden olmaktadır (Aldridge ve ark 1993, Constable 2007). Endotoksemi/Septik şoklu hastalarda hemodinamik desteğin öncelikli amacı etkili doku perfüzyonunu ve normal hücre metabolizmasını sağlamaktır. Hemodinamik optimizasyondaki hedef intravasküler völüm, kan basıncı ve kardiyak outputu kapsamaktadır. İntravasküler völümün restorasyonu resutasyonda (canlandırmada) öncelikli hedefdir. (Aldridge ve ark 1993, Constable 2007).

Bu nedenle çalışmanın hipotezi LPS ile endotoksemi oluşturulan buzağularda acil sıvı tedavisi (altın saatte izotonik NaCl sıvı uygulaması; 15ml/kg İ.V dozda) hasta kaybını önleyecektir ve parametrelerde hızlı iyileşmeye götürecektir. Bu araştırmadan elde edilecek sonuçlar doğrultusunda sepsis/endotoksemiye bağlı mortalite oranının azaltılması ile önemli ekonomik kazanımlar elde edilecektir.

### **1.1. Genel Bilgiler**

Sepsis ve sepsisle ilişkili durumlar için çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. Bu tanımlamalar “North American and European Intensive Care Societies” tarafından gözden geçirilerek düzenlenmiştir (Bone ve ark 1992, Levy ve ark 2003, Tsiotou ve ark 2005, Nguyen ve ark 2006). Bu tanımlamaya göre;

- Vücut ısısı > 38oC veya <36oC
- Kalp hızı > 90 vuru/dakika
- Solunum hızı > 20/dakika veya PvCO<sub>2</sub> >50 mmHg
- Lökosit > 12.000/mm<sup>3</sup> veya < 4.000/mm<sup>3</sup> > % 10 band formasyonu

Yukarıdaki belirtilerden en az iki ve daha fazla bulgunun olması SIRS, buna ilave olarak enfeksiyon veya enfeksiyon şüphesinin bulunması sepsis olarak değerlendirilir (Mackay 1996).

**Bakteriyemi:** Kanda canlı bakterinin varlığını tanımlar. Ancak şiddetli sepsis ve septik şok vakalarının %50'sinde bakteri tespit edilememektedir (Mackay 1996).

**Endotoksemi:** Kan dolaşımında endotoksinin varlığını tanımlar (Bone ve ark 1989; Mackay 1996) Sepsis ve septik şoklu hastalarda görülmekle beraber, deneysel olarak da lipopolisakkarit (LPS) infüzyonlarında oluşabilmektedir (Bone ve ark 1989).

**Enfeksiyon:** Patojenik veya potansiyel olarak patojen olma olasılığı olan mikroorganizmaların normal olarak steril vücut boşluklarında, dokularda veya vücut sıvılarında bulunmasıyla karakteristik patolojik bir gelişmedir (Mackay 1996).

**Sistemik yangısal yanıt sendromu (SIRS):** Çeşitli ciddi klinik durumlara karşı oluşan yaygın yangısal yanıttır. Sepsiste belirtilen bulgulardan en az iki tanesinin görülmesi SIRS'ın varlığını gösterir (Mackay 1996).

**Şiddetli sepsis:** Sepsise bağlı olarak bir veya daha fazla organ bozukluğunu ifade eder. Akut akciğer hasarı, koagulasyon, anormaliteleri, trombositopeni, mental durum değişikliği, böbrek, karaciğer ve kalp hasarı veya laktik asidozis ve hipoperfüzyon gibi organ bozukluklarını kapsar (Bone ve ark 1989).

**Septik şok:** Gerekli sıvı tedavisine rağmen devam eden inatçı bir hipotansiyon (sistolik kan basıncının 90 mmHg'dan, ortalama arteriyal basıncın 65 mmHg'dan az veya 20–40 ml/kg bir kristalloid sıvı uygulamasına karşı verilen yanıtın 40 mmHg'den az olması) ile diğer organ ve sistem yetmezlikleri yanında kardiyovasküler sistem bozukluklarının da görüldüğü şiddetli sepsis olarak tanımlanır (Mackay 1996).

Amerika Birleşik Devletlerinde beşeri hekimlikte yoğun bakım ünitelerinde yılda 750.000 şiddetli sepsis, septik şok vakası görülürken bu hastaların mortalite oranı %80'lere ulaşmaktadır (Angus ve Wax 2001, Cruz 2007) . Ülkemizde ise her yıl 50.000'den fazla hastada sepsis geliştiği düşünülmekte ve ölüm oranı %16-60 arasında seyretmektedir (Baykal ve ark 2001). Yoğun bakımda uygulanan tedavi

tekniklerinin geliştirilmesi ve yeni ilaçların kullanılmasına rağmen, sepsis hala ciddi bir durum olup, sıklıkla ölümlerle sonuçlanmaktadır (Novelli ve ark 2010).

Buzağılarda *E. coli* ve *Salmonella spp.* ile karakterize bakteriyemi ve sepsis olguları sıklıkla görülmektedir (Constable 2007). İshalli veya ishal gözlenmeyen ancak şiddetli rahatsızlığı bulunan buzağuların % 30'u bakteriyemiktir ve bakteriyemi riski, buzağuların kolostral immunglobulinlerin yetersiz transferi ile artar. Düşük düzeydeki serum protein ve immunglobulinler, kolostral immunglobulinlerin yetersiz transferi ile ilgilidir. Bu durum yeni doğan çiftlik hayvanlarında çoğunlukla gram negatif bakterilerin neden olduğu sepsisin görülmesiyle sonuçlanabilir (Aldridge ve ark 1993, Constable 2007). Sepsisin tanısı oldukça zor olup; genel olarak hipertermi/hipotermi, taşikardi, taşipne, lökopeni/lökositoz bulguları ile karakterizedir (Vincent ve Abraham 2006).

Endotoksemi kanda endotoksinin varlığını ifade eder, klinik olarak bu terim kullanıldığı zaman endotoksemiye ait klinik belirtilerin var olması gerekmektedir (Mackay 1996). Endotoksin gram negatif bakterilerin hücre duvarının bir parçasını oluşturur ve canlı dokuya girdikten sonra akut bir yangı başlatılmasından sorumludur (Lohuis ve ark 1988).

Lipopolisakkarid tabakada bulunan endotoksin molekülü, hücre membranında kaldığı sürece inaktiftir. Gram negatif bakterin hücre duvarı; içte peptidoglikan tabaka, dışta lipopolisakkaridler, proteinler ve fosfolipitlerden oluşur. Hücrenin hızlı büyümesi veya hücre yıkımı sırasında açığa çıkan endotoksin, sepsis/endotoksemide olaylar dizisini başlatan anahtar moleküldür (Fışgın 2004). Sepsiste bakteriler tarafından oluşturulan enfeksiyonun morbidite ve mortalitesi üzerinde, endotoksinin önemli rolü olduğu bildirilmektedir (Levi ve ark 1997, Hardaway 2000, Levi ve ark 2000, Çöl ve Durgun 2004, Constable 2007).

Endotoksin seviyesi ile hayvanların klinik görünümü arasında pozitif ilişki söz konusudur. Ayrıca, endotoksemi buzağuların ve sığırların abomazal motilite yetersizliğine de sebep olmaktadır. Buzağılarda abomazal hipomotiliteye bağlı olarak, içirilen süt abomazumda birikerek, ince bağırsaklara geçişte gecikmelere sebep olur. Oral verilen sütün abomazumda uzun süre kalması abomazum içeriğinin pH'sını asidik ortamdan alkali ortama dönüştürür. Bu alkali ortamda özellikle *E.coli* ve *salmonella* gibi etkenler çoğalarak ciddi enfeksiyonların gelişmesine neden

olabilir. Gelişen komplikasyonun şiddetine bağlı olarak buzağılarda kondisyon kayıplarına, hatta ölümlere dahi neden olabilmektedir (Constable ve ark 2006).

## **1.2. Endotoksemi**

Endotoksemi kanda endotoksinin varlığını ifade eder, klinik olarak bu terim kullanıldığı zaman endotoksemiye ait klinik belirtilerin var olması gerekmektedir (Mackay 1996). Endotoksin gram negatif bakterilerin hücre duvarının bir parçasını oluşturur ve canlı dokuya girdikten sonra akut yangının başlatılmasından sorumludur (Lohuis ve ark 1988). Gram negatif bakteri hücre duvarı; içte peptidoglikan tabaka, dışta lipopolisakkaridler, proteinler ve fosfolipitlerden oluşur. Lipopolisakkarid tabakada bulunan endotoksin molekülü, hücre membranında kaldığı sürece inaktiftir. Hücrenin hızlı büyümesi veya hücre yıkımı sırasında açığa çıkan endotoksin, sepsis/endotoksemiye olaylar dizisini başlatan anahtar moleküldür (Fışgın 2004). Sepsiste bakteriler tarafından oluşturulan enfeksiyonun morbidite ve mortalitesi üzerinde, endotoksinin önemli rolü olduğu bildirilmektedir (Levi ve ark 1997, Hardaway 2000, Levi ve ark 2000, Çöl ve Durgun 2004, Constable 2007).

Endotoksemi buzağı ve sığırlarda abomazal motilite yetersizliğine sebep olmaktadır. Endotoksemili buzağılarda abomazal hipomotiliteye bağlı olarak, içirilen süt abomazumda birikerek, ince bağırsaklara geçişte gecikmelere sebep olur. Oral verilen sütün abomazumda uzun süre kalması abomazum içeriğinin pH'sını asidik ortamdaki alkali ortama dönüştürür. Bu alkali ortamda özellikle E.coli ve salmonella gibi etkenler çoğalarak ciddi enfeksiyonların gelişmesine neden olabilir. Gelişen komplikasyonun şiddetine bağlı olarak buzağılarda kondisyon kayıpları, hatta ölümler görülebilmektedir (Constable ve ark 2006).

Sığırlarda görülen pek çok hastalıkta özellikle koliform mastitis, neonatal koliform septisemi, pasteurellozis ve salmonellozis gibi gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda lipopolisakkaritten (LPS) kaynaklanan yangısal semptomlar gözlenir. Endotoksin seviyesi ile hayvanların klinik görünümü arasında pozitif ilişki söz konusudur. Sığırların çeşitli laboratuvar hayvan türlerine göre LPS'nin etkilerine karşı daha duyarlı olduğu ve düşük dozlardaki LPS'nin dahi ciddi etkiler oluşturabileceği bildirilmiştir (Jacopsen ve ark 2005). Deneysel araştırmalarda hayvanlarda sepsis/endotoksemiye oluşturmak için LPS uygulamalarının model oluşturduğu bildirilmekte (Fink ve ark 1990, Riederman ve ark 2003, Garrido ve ark

2004) ve bu hayvanlarda gelişen klinik, hematolojik, solunum, metabolik değişimlerin doğal olarak ortaya çıkan endotoksemili hayvanların semptomlarına benzediği belirtilmektedir (Templeton ve ark 1988, Biniek ve ark 1998). LPS enjeksiyonu ile endotoksemi ve endotoksik şok için bir model oluşturulacağı düşünülmektedir (Fink ve ark 1990, Riederman ve ark 2003, Garrido ve ark 2004).

### **1.2.1. Endotokseminin Fizyopatolojisi**

Sepsis/endotokseminin fizyopatolojisi oldukça karmaşıktır. Mikroorganizmaların hücre yapıları ve toksinleri dolaşımdaki mononükleer fagositleri, endotel hücrelerini ve diğer farklı birçok hücreyi uyararak güçlü mediatörlerin salınmasına neden olurlar. Bu mediatörlerin en önemlileri TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6'dır (Bone ve ark 1992, Worthley 2000, Fışgın 2004). Endotoksinlerin etkileri hücrel ön ara ürünler ve onların doğal karşıtlarının salgılanması ve dengelenmesi ile ortaya çıkar. Bu etki şiddeti endotoksinin yapısı ve konağın genetik yapısı ile yakından ilişkilidir. LPS'lerin farklı yapıda olmaları onların komplemanı uyarmaları, sitokin oluşturmaları, toksisiteleri, antibiyotik direnci ve biyolojik özelliklerinin de farklı olması sonucunu doğurur. LPS'nin hedef hücre tarafından nasıl algılandığının mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalar CD14'ün bu aşamada önemli rol aldığını ortaya koymuştur. LPS, ilk basamak olarak LPS-bağlayan protein (LBP) tarafından tutularak LPS-LBP bileşimi oluşturulur (Aygün 2002, Yeğenağa 2006). Bu bileşim poliform nükleer nötrofil, makrofaj, mesangiyal hücreler gibi hücrelerin membranlarında bulunan glikozil fosfatidilinozitle takılı CD14 reseptör ile reaksiyona girer. LPS, CD14 molekülleri sayesinde yangı hücrelerine tutunur ve böylece çeşitli sitokinleri ve kemokinleri (ön aracı ürünler) üretime geçirir. Septik şokta görülen lezyonlara LPS'nin uyarımı sonucu makrofajlardan salgılanan üç tip yangı mediatörü neden olur. Yangı sitokinleri (IL-1, IL-6, IL-12, TNF-  $\alpha$ ), reaktif oksijen ve nitrojen metabolitleri ile araşidonik asit metabolitleridir (prostaglandinler, leukotrienler) (Diker 2005). Bu ara ürünler dolaşımda hemodinamik dengesizliğe, hücre-organ işlev bozukluğuna neden olarak apoptozise, nekroz ile de hücre ölümüne neden olurlar (Yeğenağa 2006).

### **1.2.2. Deneysel Endotoksemi Oluşturulması**

Sığırlarda görülen pek çok hastalıkta özellikle koliform mastitis, neonatal koliform septisemi, pasteurellozis ve salmonellozis gibi gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda lipopolisakkaritten (LPS) kaynaklanan yangısal semptomlar gözlenir. Sığırların çeşitli laboratuvar hayvan türlerine göre LPS'nin etkilerine karşı daha duyarlı olduğu ve düşük dozlardaki LPS'nin bile ciddi etkiler oluşturabileceği bildirilmiştir (Jacopsen ve ark 2005a). Deneysel araştırmalarda hayvanlarda sepsis/endotoksemiye oluşturmak için LPS uygulamalarının model oluşturduğu bildirilmekte (Fink ve ark, 1990; Riederman ve ark 2003, Garrido ve ark 2004) ve bu hayvanlarda gelişen klinik, hematolojik, solunum, metabolik değişimlerin doğal olarak ortaya çıkan endotoksemili hayvanların semptomlarına benzediği belirtilmektedir (Templeton ve ark 1988, Biniek ve ark 1998).

LPS enjeksiyonu ile endotoksemi ve endotoksik şok için bir model oluşturulacağı düşünülmektedir (Fink ve ark 1990, Riederman ve ark 2003, Garrido ve ark 2004). LPS pek çok araştırmacı tarafından tavşan (Yazar ve ark 2004a, Yazar ve ark 2004b, Elmas ve ark 2006a, Elmas ve ark 2006b, Elmas ve ark 2007), rat (Liu 1996), fare (Inoue 2000, Yazar ve ark 2007, Yazar ve ark 2009), köpek (Declue ve ark 2008), keçi (Ismail 2006), at (Jacopsen ve ark 2005b), bufalo (Dardi ve ark 2005), sığır (Templeton ve ark 1988, Adams ve ark 1990, Semrad 1993, Gerros ve ark 1995, Biniek ve ark 1998, Jacopsen ve ark 2005a, Coşkun ve Şen 2008) gibi hayvanlarda deneysel endotoksemi ve septik şok oluşturmak için kullanılmıştır.

### **1.2.3. Klinik Semptomlar**

Endotoksemi sürecinde; kardiopulmoner fonksiyon bozukluğu, vasküler permeabilite artışı, kalp ve böbrek yetmezliğine yol açan organ kan akımında ve metabolizmada azalma, gastrointestinal motilitede azalma, şokla sonuçlanan periferik perfüzyonun azalması gibi çeşitli anormallikler gözlenir. Akut tokseminin klinik bulguları çoğu nonspesifik tokseminin bulguları ile benzeşir. Depresyon, anoreksi ve kas zayıflığı akut endotoksemide yaygın olarak gözlenir. Buzağular istekli emmez veya emme refleksine sahip değildirler. Yetersiz bir dışkı veya düşük hacimli ishal oluşabilir. Kalp vuruş sayısı artar, kalp sesi şiddeti ise başlangıçta artarken sonrasında, toksemi tablosu kötüleştikçe azalır. Nabız zayıf-hızlı fakat düzenlidir (Mackay 1996, Constable 2007).



Vücut ısısı endotokseminin erken döneminde yüksek, daha sonra normal veya normalin altında bir seyir gösterebilir. Neonatal buzağılarda, taylarda ve kuzularda yüksek ateş, kolostrum yoksunluğu ve termoregülasyonun yetersizliği nedeniyle oluşmayabilir (Mackay 1996, Constable 2007).

Şiddetli endotokseminin klinik semptomları şöyle sıralanmıştır (Lohuis ve ark 1988, Gerros ve ark 1995, Constable 2007);

- Hipotermiyi takip eden hipertermi
- Kalp atışında azalmayı takip eden taşikardi
- Sistemik kan basıncında azalma
- Soğuk deri ve ekstremiteler
- Kapiller tekrar dolun zamanında uzama
- Kas zayıflığı , yerde yatma ve depresyon

#### **1.2.4. Sıvı Tedavisi**

Erişkin ruminantların vücut ağırlığının yaklaşık % 60'ını su oluşturmaktadır. Genç ve zayıf hayvanlarda (yağ oranı az) bu oran daha fazla iken yaşlı veya yağlı (obez) hayvanlarda daha azdır. Çok zayıf bir hayvanda vücut ağırlığının % 70'i su iken çok şişman bir hayvanda bu değer sadece % 40 kadardır. Yeni doğan hayvanlarda vücut ağırlığının yaklaşık %70-80'ini su oluşturur. Bu durum genç hayvanlar için, ilave bir koruma sağlamaz, aksine diyare gibi büyük sıvı kaybı olan hastalıklardan daha kolay etkilenmesine neden olmaktadır. Yeni doğanlardaki bu yüksek su oranı doğumu takip eden günlerde hızla azalarak, canlı erişkin hale geldiğinde sabitlenir. Vücutta sıvılar iki temel kompartımana dağılmaktadır, bunlar intraselüler ve ekstraselüler kompartımanlardır. İntraselüler ve ekstraselüler kompartımanlardaki sıvılar farklı kompozisyona( elektrolit, protein v.s) sahiptir. Toplam vücut sıvısının % 40'ını intraselüler sıvı, % 20'ni ise, ekstraselüler sıvı oluşturmaktadır. Ekstraselüler sıvı da üç kısımdan meydana gelir: intersitisyel sıvı, intravasküler sıvı ve transselüler sıvı. Ekstraselüler sıvının % 15'i intersitisyel alanda, % 5'i plazmada bulunmaktadır. Damar içi sıvı, kanın sıvı kısmı olup plazma olarak adlandırılır ve genellikle plazma hacmi olarak belirtilir. Plazma hacminin

yaklaşık % 92'sini su, geri kalan kısmında büyük çoğunluğunu proteinler oluşturur (Turgut 2000).

Daha küçük olan üçüncü kompartıman, transselüler sıvıdan oluşmaktadır. Normal koşullar altında özelleşen bu sıvıların total volümü azdır. Transselüler sıvılar eklemlerde, plöral ve peritoneal boşluklarda, serebrospinal aralıkta ve gastrointestinal sekresyonda bulunur (Turgut 2000).

Endotoksemi/şok vakaların çoğunda hipoperfüzyon nedeniyle dokulara oksijen taşınmasının azalmasıyla sonuçlanır. Oksijen normal hücre fonksiyonları için oldukça önemlidir. Doku hipoperfüzyonu çoklu organ yetmezliğinde önemli faktördür. Erken tedavi veya uygun tedavi ile Endotoksemi/şokla oluşan hipoperfüzyon önlenabilir veya etkisi azaltıla bilinir. Endotoksemi/Septikşoklu hastalarda hemodinamik desteğin öncelikli amacı etkili doku perfüzyonunu ve normal hücre metabolizmasını sağlamaktır. Hemodinamik optimizasyon daki hedef intravasküler völüm, kan basıncı ve kardiyak outputu kapsamaktadır. İntravasküler völümün restorasyonu resutasyonda (canlandırmada) öncelikli hedefdir. Endotoksemi/Septik şoklu hastalarda resutasyonun her iki sıvı tipi ile yapılabileceği, fakat kolloidler kullanıldığında resutasyon için daha az miktarda sıvı kullanmanın yeterli olabileceği vurgulanmıştır (Constable 2007).

Sunulan bu çalışmamızda; LPS uygulayarak deneysel endotoksemi oluşturduğumuz buzağılarda gelişen klinik, hematolojik, biyokimyasal ve hemodinamik parametrelere izotonik NaCl sıvı tedavisinin (15ml/kg İ.V) etkisi değerlendirildi.

## **2. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **2.2. Hayvan Materyali**

Bu araştırmanın hayvan materyalini 5-15 günlük 12 adet sağlıklı erkek Holstein ırkı buzağı oluşturdu. Araştırmaya başlamadan önce buzağılar 3 gün gözlem altında tutularak rutin klinik ve hematolojik muayeneleri yapıldı. Muayeneler sonucu sağlıklı olduklarına karar verilen buzağılar araştırmaya dahil edildi. Deneme öncesi buzağılar sabah-akşam olmak üzere süt ikamesi (60 ml/kg) ile beslendi. Ayrıca buzağılara adlibitum su sağlandı. Buzağılar araştırma öncesi kontrol aşaması, deney aşaması ve deney sonrası kontrol aşaması olmak üzere 10 gün süreyle takip edildi.

### **2.3. Endotokseminin Oluşturulması**

LPS infüzyonundan 24 saat önce Vena jugularis'e aseptik olarak intravenöz kateter yerleştirildi. Ayrıca, LPS infüzyonu öncesi buzağılar 12 saat aç bırakıldı. Endotoksemi oluşturmak için buzağılara 1µg/kg dozunda LPS (Sigma 0111:B4) 50 ml fizyolojik % 0.9 NaCl içerisinde Vena jugularis'ten 30 dakikada intravenöz yolla verildi. (Coşkun ve Şen 2008). Endotoksemi oluşturma ve tedavi aşamalarındaki intravenöz solüsyonların verilme hızı infüzyon pompası (Eickmyer-vet) kullanılarak ayarlandı.

### **2.4. Deney Aşamasında Çalışma Protokolü**

Araştırmada çalışma grupları her grupta 6 buzağı olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Buzağılarda sıvı uygulaması LPS uygulamasını takiben gelişen endotokseminin klinik bulgularının (Coşkun ve Şen 2008, Constable ve ark 1991) belirgin hale geldiği 1. saatte yapıldı.

Araştırmada çalışma grupları aşağıda şekilde dizayn edildi.

1. GRUP (LPS-Deneme): LPS (1µg/kg, iv, 50ml %0.9 NaCl/30dk) uygulamasının başlangıcından 1. Saatte; %0.9 NaCl (15 ml/kg, IV)
2. GRUP (Kontrol): 1. Saatte; %0.9 NaCl (15 ml/kg, IV)

## **2.5. Klinik Muayene**

LPS uygulamasını takiben deneme süresince buzağular sürekli olarak gözlenerek ve her kan alımı zamanı ile birlikte aynı anda klinik muayeneleri de yapıldı. Klinik muayene için buzağuların vücut ısısı, kalp atım sayısı, solunum sayısı, kapiller tekrar dolum zamanı, mukoza muayenesi, mental durum ve bilinç kaybı, ayakta durabilme yeteneği, iştah ve dışkı şekli gibi değişimler kayıt edildi. “

Çalışmaya alınan her buzağı deneme öncesi ve süresince hasta başı monitörüne (BM5VET) bağlanarak solunum sayısı, kalp atım sayısı, vücut ısısı, noninvaziv kan basıncı ( sistolik-diastolik-mean, oksijen saturasyonu (SpO2) bulguları tespit edildi.

## **2.6. Kan Örneklerinin Alınması**

Araştırmaya dahil olan gruptan LPS infüzyonu öncesi 0.dakika ve LPS infüzyonunu takiben 1., 2., 4., 6., 8., 12., 18., 24.,36., 48., 72. ve 96.saatlerde kan örnekleri alındı. Hemogram için K3EDTA’lı tüplere, kan gazları analizi için için heparinli 2,5ml’lik enjektörlere kan örnekleri alındı.

## **2.7. Hemogram ve kan gazı analizleri**

Hemogram; Alınan EDTA’lı kan örnekleri 30 dakika içinde eritrosit sayısı (RBC), ortalama eritrosit hacmi (MCV), hematokrit (HCT), lökosit (WBC), lenfosit, nötrofil, monosit, hemoglobin (HGB), ortalama hemoglobin (MCH) ve bir eritrositteki ortalama hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), trombosit parametreleri MS4 VET Hemocell Counter cihazında belirlendi.

Kan Gazların Ölçümü;Heparinli enjektöre alınan kan örneklerinden 15 dakika içinde pH, parsiyal venöz karbondioksit basıncı (PvCO<sub>2</sub>), parsiyal venöz oksijen basıncı (PvO<sub>2</sub>), TCO<sub>2</sub>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, HCO<sub>3</sub>std, baz açığı (BE), O<sub>2</sub> saturasyonu, Ca<sup>++</sup>, glukoz, laktat parametreleri GEM Premier Plus kan gazı cihazında ölçüldü.

## **2.8. Biyokimyasal Analizler**

Biyokimyasal analizler için alınan kan örnekleri oda ısısında 15 dakika bekletildikten sonra 5000 rpm’de, +4 °C’de soğutmalı santrifüj ile 10 dakika santrifüj edilerek serumlar çıkarıldı. Serum ve plazmalar analizler yapılabilmeye kadar -80°C’de

saklandı. Serum biyokimyasal parametreler: BUN, Kreatin, Glukoz, ALP, AST, ALT, GGT, TP, Albumin, otoanalizatörde (Mindray, BS-200) ölçüldü.

Kardiyak Parametreler: cTn-I multiplate spektrofotometrede (Thermo Multiscan-GO), Kreatinkinaz-MB otoanalizatörde (BT 3000) ölçüldü.

DIC parametreleri: AT III ve fibrinojen koagulametre cihazında (Tromboscreen), trombosit sayısı MS4 VET cihazında ölçüldü.

## **2.9. Gruplar Arası İstatiksel Analiz**

Biyokimyasal, kan gazları, hemogram ve klinik bulgular bağımsız t testi ile analiz edildi. İstatistiksel önemin seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. İstatistiksel analiz için SPSS 15.00 programı kullanıldı.

### **3. BULGULAR**

#### **3.1. Klinik Bulgular**

Araştırma süresince buzağuların vücut ısısı, kalp atım sayısı, solunum sayısı(Çizelge 3.1), kapiller tekrar dolun zamanı, mukoza muayenesi, mental durum ve bilinç kaybı, ayakta durabilme yeteneği, iştah ve dışkı şekli değerlendirildi.

Birinci gruptaki buzağuların tamamında değişen derecelerde klinik semptomlar gözlemlendi. Vücut ısısı, solunum sayısı, kalp vuruş sayısı, gibi klinik parametrelerde değişiklikler tespit edilirken, 2.gruptaki buzağularda çalışma süresince her hangi bir anormallik tespit edilmedi. 1.gruptaki buzağuların vücut ısıları ve diğer klinik bulguların normalleşme süreci 8-12 saat aralığında gözlemlendi (Çizelge 3.1). 1.gruptaki buzağularda emme refleksinde, mental duruşta, ayakta durabilmesinde belirgin değişimler gözlenmesine rağmen, istatistiksel fark gözlenmedi. 1. Grup buzağularda denemenin 2 ile 6 saat arasında solunum sayısında istatistiksel fark gözlemlendi ( $p<0.05$ ). 1.grupta gözlenen klinik anormalliklerin uygulamayı takiben 12 saat içerisinde 2.gruptaki buzağularda gözlenen klinik bulgularla benzerlik gösterdi.

Çizelge 3.1. Endotoksemili ve sağlıklı buzağularda klinik parametrelerdeki değişimler.

Parametre/ saat	Başlangıç 0.dk	Uygulama Başlangıcından Sonra											
		1.sa	2.sa	4.sa	6.sa	8.sa	12.sa	18.sa	24.sa	36.sa	48.sa	72.sa	96.sa
Vücut ısısı (°C)													
1.grup	39,0±0,08	39,1±0,07	39,0±0,12	38,9±0,27	39,3±0,27	39,1±0,30	39,0±0,24	38,7±0,08	38,6±0,09	38,8±0,09	38,7±0,13	38,9±0,18	39,0±0,15
2.grup	38,7±0,17	38,9±0,11	38,9±0,12	38,8±0,15	38,8±0,15	38,7±0,09	38,6±0,15	38,4±0,25	38,5±0,11	38,6±0,0,18	38,4±0,28	39,0±0,19	38,8±0,15
Nabız (dk)													
1.grup	95,0±7,11	113±10,4	102±7,47	117±6,19	138±8,60*	132±14,0	122±5,30	112±7,90	122±8,80	118±10,2	126±10,4	103±14,6	108±11,9
2.grup	93,0±13,3	95,3±9,32	97,2±10,4	101±12,0	97,8±10,1	97,3±9,20	108±8,11	106±11,4	101±11,5	108±13,3	96,0±12,5	93,3±13,2	88,0±21,6
Solunum Sayısı (dk)													
1.grup	30,4±7,44	65,8±9,68*	61,6±8,63**	41,6±3,71*	41,4±5,33*	30,8±6,50	27,6±6,52	21,2±1,74	32,0±5,06	27,2±1,96	24,8±2,33	30,8±2,94*	24,0±2,83
2.grup	29,7±2,09	22,7±0,84	21,3±1,33	30,0±3,06	25,3±1,61	26,7±2,46	25,8±4,69	25,7±1,67	28,3±3,36	24,0±3,27	20,5±2,68	21,3±1,61	33,0±9,49

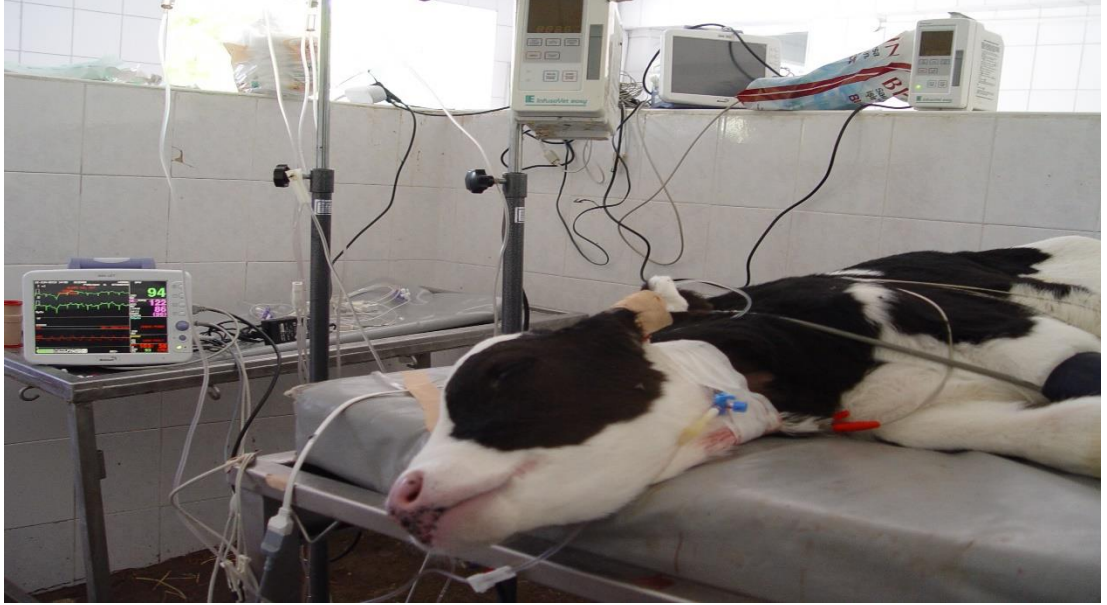
\* P < 0,05 ; \*\* P < 0,01 ; \*\*\*P < 0,001

### 3.2. Kan Gazı ve Hemogram Bulguları

Araştırmadaki gruplara ait kan gazı parametreleri Çizelge 3.2’de, hemogram parametreleri ise Çizelge 3.3’te sunuldu.

Birinci grupta WBC, granülosit ve lenfosit sayılarının 0.saate göre uygulama sonrası 1, 2, 4 ve 6. saatlerde önemli oranda ( $p<0.05$ ) azaldığı, 8.saatte daha az şiddetli azaldığı, 12.saat ve sonrasında ise 2.grup buzağularına yakın seviyede seyretti. 1.grupta monosit sayısı araştırmanın başlangıcına göre 1, 2, 4, 6, 8. saatlerde düşük, 12.saat ve sonrasında yüksek olmasına rağmen, bu değişimin istatistiksel önem arz etmediği görüldü. 2. grupta WBC, granülosit, lenfosit ve monosit değerlerinde önemli bir değişiklik oluşmamıştır (Çizelge 3.3).

Birinci gruptaki buzağuların kan gazları parametrelerinde dalgalanmalar gözlenmiş, fakat istatistiksel bir fark belirlenmemiştir. Birinci gruptaki buzağularda laktat seviyesi uygulama öncesine göre uygulama sonrası 1.saat ve sonrasında önemli oranda ( $p<0.05$ ) artarken, 2.grupta değişmemiştir (Çizelge 3.2).



Şekil 3.1. Deneysel endotoksemin oluşturulması.



Çizelge 3.2. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda kan gazı parametrelerindeki değişimler.

Parametre/saat	Süre 0.dk	1.ss	2.sa	4.sa	6.sa	8.sa	12.sa	18.sa	24.sa	36.sa	48.sa	72.sa	96.sa
pH													
1.grup	7,41±0,01	7,35±0,01*	7,35±0,01	7,35±0,02	7,35±0,00	7,34±0,33	7,35±0,02	7,35±0,02	7,37±0,02	7,35±0,04	7,38±0,01	7,37±0,02	7,37±0,02
2.grup	7,41±0,01	7,40±0,01	7,38±0,01	7,40±0,02	7,40±0,00	7,38±0,02	7,38±0,06	7,37±0,02	7,41±0,01	7,39±0,01	7,38±0,01	7,35±0,22	7,37±0,01
PCO2 (mmHg)													
1.grup	39,8±1,24*	40,6±2,35	38,2±2,74	38,6±2,42*	38,2±1,82*	41,8±1,93	43,6±1,28	45,8±3,36	42,6±1,66	41,0±1,81	40,6±1,74	40,0±2,48	38,8±2,03*
2.grup	44,5±1,54	45,8±1,37	45,0±0,57	44,5±0,99	44,6±1,22	47,8±2,24	49,0±3,14	47,6±2,53	44,6±2,43	46,1±1,95	47,8±1,86	46,8±2,92	47,0±2,50
PO2 (mmHg)													
1.grup	32,0±3,80	25,6±1,72	28,4±2,94	27,8±2,45	24,6±2,31	24,2±1,46	25,0±1,76	24,0±3,39	24,8±2,20	26,2±2,57	27,6±1,72	31,4±7,50	25,6±3,58
2.grup	29,5±5,35	25,3±3,00	28,5±2,97	25,5±2,10	25,6±2,48	25,3±1,02	24,6±1,92	25,1±2,82	31,3±2,80	29,0±2,35	25,6±2,44	30,3±3,61	29,3±3,27
Na (mmol/L)													
1.grup	140±0,96	140±1,02	143±2,24	142±2,22	142±1,88	143±1,80	142±2,87	140±2,15	139±2,09	138±2,33	138±0,87	137±1,26	135±1,63*
2.grup	145±2,17	142±1,99	146±1,97	144±1,72	144±2,30	144±2,29	143±2,23	141±0,87	142±2,50	140±1,66	140±0,87	139±1,66	143±2,18
K (mmol/L)													
1.grup	4,12±0,29	3,90±0,03	3,78±0,11	3,82±0,12	4,04±0,22	4,06±0,12	3,80±0,18	4,20±0,21	4,08±0,10	4,06±0,18	4,04±0,19	4,04±0,09	4,18±0,09
2.grup	4,01±0,26	3,75±0,12	3,46±0,18	3,73±0,15	3,81±0,16	3,98±0,12	4,05±0,15	4,10±0,26	3,80±0,13	3,93±0,15	3,86±0,13	4,33±0,31	3,86±0,14
Ca (mmol/L)													
1.grup	0,98±0,04	0,97±0,02	0,86±0,03*	0,88±0,04*	0,88±0,02***	0,93±0,02	0,88±0,02	0,95±0,05	1,02±0,04	1,02±0,05	1,02±0,05	0,97±0,05	1,01±0,08
2.grup	1,00±0,04	1,03±0,04	1,02±0,05	1,03±0,02	1,08±0,02	1,04±0,04	1,11±0,4	1,03±0,04	0,94±0,09	1,04±0,04	0,98±0,03	1,09±0,03	0,99±0,01

\* P < 0,05 ; \*\* P < 0,01 ; \*\*\*P < 0,001

Çizelge 3.3 (Devam). Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda kan gazı parametrelerindeki değişimler.

Parametre/saat	Süre 0.dk	1.ss	2.sa	4.sa	6.sa	8.sa	12.sa	18.sa	24.sa	36.sa	48.sa	72.sa	96.sa
<b>Laktat(mmol/L)</b>													
1.grup	0,40±0,07	2,28±0,56*	2,46±0,51*	2,62±0,93	2,40±0,38	2,54±0,68	1,78±0,38	1,74±0,53	1,20±0,14	0,68±0,07	0,84±0,39	0,64±0,15	0,52±0,10
2.grup	1,18±0,39	0,66±0,16	0,60±0,15	0,62±0,18	0,95±0,21	1,35±0,19	1,16±0,36	0,96±0,17	0,73±0,14	0,81±0,14	2,10±1,54	1,30±0,46	0,78±0,18
<b>Hct (%)</b>													
1.grup	26,0±1,81	25,8±1,77	25,6±1,63	26,8±2,17	26,6±2,15	26,2±2,13	25,4±2,11	26,4±1,93	25,4±1,88	24,6±1,80	24,2±1,52	25,0±2,21	25,2±2,26
2.grup	29,0±2,08	27,1±1,88	26,3±2,21	27,1±1,72	27,5±1,64	27,6±2,13	28,6±2,23	28,3±2,04	26,0±1,63	27,6±1,85	26,6±1,74	27,3±1,45	27,6±2,02
<b>HCO3(mmol/L)</b>													
1.grup	25,3±1,53	22,6±1,92*	21,2±1,99*	21,7±1,79*	22,8±1,06**	23,0±1,34*	24,4±2,16	25,0±2,50	25,1±1,96	25,3±2,06	24,2±1,35	23,3±1,50	22,9±1,67
2.grup	28,9±0,82	28,9±0,70	27,1±0,87	27,5±0,41	27,9±0,37	28,2±0,57	28,7±0,45	27,9±0,73	26,8±1,81	28,2±1,43	28,0±0,94	26,3±1,72	27,6±1,82
<b>TCO2 (mmHg)</b>													
1.grup	6,6±1,57	23,7±1,87*	22,4±2,07*	22,9±1,84*	23,9±1,12**	24,3±1,35*	25,7±2,19	34,8±7,97	26,5±2,01	26,6±2,10	25,6±1,45	24,6±1,56	24,1±1,75
2.grup	30,3±0,83	30,3±0,71	28,5±0,87	28,9±0,79	29,3±0,39	29,7±0,58	31,0±0,95	29,3±0,74	29,9±1,25	29,6±1,47	29,4±0,95	27,7±1,79	29,0±1,89
<b>BEecf (mmol/L)</b>													
1.grup	0,74±1,76	-2,92±2,12*	-4,36±2,15*	-1,06±2,76	-1,72±1,31*	-2,60±1,82*	0,20±2,69	0,02±2,33	0,02±2,29	0,44±2,42	0,59±1,60	1,84±1,69	-2,20±1,99
2.grup	4,50±0,98	4,26±0,86	0,01±0,54	2,73±0,46	1,28±0,52	3,18±0,72	5,26±1,20	2,80±0,99	4,00±1,22	3,30±1,60	2,96±1,07	0,81±1,90	2,40±2,00
<b>SO2 (%)</b>													
1.grup	61,6±7,22	40,4±3,38	48,6±5,99	48,0±5,91	42,4±5,72	39,6±5,28	43,2±3,52	38,8±8,79	42,6±5,67	47,0±5,38	50,4±4,92	50,6±12,6	47,0±11,8
2.grup	52,5±11,4	46,0±7,25	51,5±6,00	46,0±5,21	46,3±6,20	44,8±2,84	42,8±5,46	93,0±48,4	59,6±5,33	53,6±4,97	44,8±2,25	52,8±8,93	51,8±7,31

\* P < 0,05 ; \*\* P < 0,01 ; \*\*\*P < 0,001

Çizelge 3.4. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda hemogram parametrelerindeki değişimler.

Parametre/saat	Başlangıç 0.dk	1.sa	2.sa	4.sa	6.sa	8.sa	12.sa	18.sa	24.sa	36.sa	48.sa	72.sa	96.sa
<b>WBC(m/mm3)</b>													
1.grup	8,65±0,57	1,76±0,29***	1,57±0,13***	1,04±0,28***	2,37±0,38	4,74±0,44**	12,5±2,04	16,1±3,58	14,7±4,01	11,4±2,49	11,5±0,87	17,3±2,71	13,9±1,77
2.grup	8,78±1,14	9,06±0,99	8,51±1,05	8,80±0,88	9,91±1,19	9,15±0,92	10,2±1,39	9,82±1,03	8,94±1,00	13,8±4,50	8,43±1,39	10,2±0,38	9,18±1,03
<b>LYM(m/mm3)</b>													
1.grup	4,23±0,33	1,38±0,24**	1,11±0,13**	0,60±0,07**	0,86±0,09*	1,38±0,32**	3,26±1,23	4,17±1,30	4,69±1,45	4,14±0,62	3,92±0,53	6,40±1,46	4,77±0,38
2.grup	3,93±1,31	4,47±0,75	4,26±0,69	4,18±0,67	4,67±1,16	4,47±0,78	5,42±1,02	5,68±0,86	5,52±1,02	8,29±3,06	5,00±1,23	5,51±1,05	5,09±0,70
<b>MON(m/mm3)</b>													
1.grup	0,70±0,11	0,11±0,02**	0,10±0,01**	0,06±0,01***	0,11±0,01**	0,37±0,18	1,29±0,78	1,57±0,96	1,44±0,85	1,02±0,41	1,11±0,56	1,33±0,54	1,17±0,56
2.grup	0,48±0,07	0,49±0,08	0,48±0,06	0,49±0,05	0,54±0,09	0,53±0,06	0,63±0,10	0,51±0,06	0,44±0,05	0,52±0,07	0,74±0,34	0,67±0,10	0,79±0,24
<b>GRA(m/mm3)</b>													
1.grup	4,65±0,44	0,26±0,04*	0,35±0,06**	0,15±0,02**	0,85±0,11	2,97±0,49	9,14±1,08*	12,3±2,53	10,40±2,27	7,12±2,00	6,43±0,26	9,60±1,65*	7,95±1,51*
2.grup	3,55±0,70	4,11±0,92	3,78±0,83	4,13±0,94	4,70±0,80	4,14±0,60	4,21±0,48	3,63±0,36	2,98±0,43	4,98±1,46	2,70±0,58	4,09±1,24	3,27±0,55
<b>RBC(10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>													
1.grup	6,89±0,55	6,88±0,49	6,77±0,37	7,24±0,56	7,30±0,59	7,24±0,55	7,29±0,62	7,29±0,43	7,47±0,13	6,87±0,42	6,60±0,38*	7,03±0,32	6,32±0,75
2.grup	8,50±0,62	8,09±0,62	7,71±0,68	7,89±0,61	7,96±0,71	7,81±0,61	8,24±0,69	8,30±0,59	7,34±0,57	8,38±0,75	8,85±0,85	7,92±0,36	7,61±0,51
<b>MCV (fl)</b>													
1.grup	34,3±1,65	35,5±1,23	35,3±1,75	35,4±1,64	34,8±1,56	35,0±1,55	35,0±1,60	35,2±1,63	35,6±1,78	35,3±1,27	34,9±1,51	33,9±1,52	35,5±3,25
2.grup	34,3±1,51	34,6±1,33	34,4±1,54	33,7±1,47	34,3±1,53	34,3±1,44	34,3±1,31	36,1±1,05	35,6±1,30	36,5±1,13	38,8±1,73	38,2±1,54	36,8±1,15
<b>MCH (pg)</b>													
1.grup	12,5±0,42*	10,6±1,3	11,7±0,40	11,2±0,46	11,0±0,47	11,3±0,55	11,4±0,32	11,5±0,31	11,2±0,38	11,7±0,29	11,0±0,44	12,0±0,41	13,7±1,61
2.grup	10,9±0,45	10,8±0,42	11,0±0,34	18,1±7,47	15,9±4,96	11,3±0,56	11,1±0,36	11,2±0,64	11,6±0,19	11,5±0,50	11,1±0,43	11,1±0,31	11,4±0,42
<b>MCHC (g/dl)</b>													
1.grup	36,7±1,01	30,0±3,63	33,4±0,77	32,0±1,31	32,0±1,06	32,6±1,36	33,0±1,59	33,1±0,99	31,8±1,25	33,5±1,80	31,8±0,40	35,8±1,84*	38,7±1,48**
2.grup	31,8±0,80	31,5±0,93	32,0±1,37	43,3±11,4	44,3±11,1	33,1±0,81	32,4±0,80	31,2±1,29	33,1±1,26	31,8±0,92	29,0±1,23	29,3±0,94	30,8±0,61
<b>HGB (g/dl)</b>													
1.grup	8,62±0,61	8,04±0,47	7,96±0,43	8,08±0,43	8,04±0,56	8,26±0,75	8,30±0,60	8,48±0,59	8,44±0,42	8,12±0,61	7,32±0,46	8,48±0,38	8,34±0,57
2.grup	9,30±0,82	8,80±0,72	8,31±0,71	8,50±0,59	8,72±0,77	8,88±0,83	9,18±0,87	9,40±0,86	8,61±0,69	9,70±0,95	9,91±1,11	8,85±0,39	8,70±0,74

\* P < 0,05 ; \*\* P < 0,01 ; \*\*\*P < 0,001

### 3.3. Biyokimyasal Parametreler

Serum glikoz düzeyi 1. grupta önemli dalgalanmalar gösterirken, 2.grupta yatay seyir izlemiştir. Buzağılarda serum glikoz düzeyinin LPS infüzyonu sonrası 1.saatte arttığı, 2, 4, 6.saatlerde azaldığı, 12.saat ve sonrasında ise arttığı gözlenmiş, ancak bu değişiklikler istatistiki açıdan önem arz etmemiştir (Çizelge 3.4). 1.grupta serum ALP, AST ve LDH enzim aktivitelerinde artış görülmüş, bu artışın istatistiki açıdan önemsiz ve referans sınırlar içerisinde olduğu belirlenmiştir. Serum kreatinin, BUN, GGT, TP, ALT, ALB, CK, CK-MB ve cTn-I düzeylerinde 1.grupta aşağı veya yukarı yönlü dalgalanmalar gözlenirken, 2.grupta belirgin bir değişiklik tespit edilmemiştir.

Birinci grupta serum ALP, AST ve LDH enzim aktivitelerinde artış görülmüş, bu artışın istatistiki açıdan önemsiz ve referans sınırlar içerisinde olduğu belirlenmiştir. Birinci grup ve sağlıklı buzağılardaki trombosit, fibrinojen ve antitrombin III düzeylerinde değişimler Çizelge 3.4’de belirtilmiştir. 1. Grup buzağılarda trombosit, fibrinojen ve antitrombin III düzeylerinde bireysel değişimler gözlenmesine rağmen, istatistiksel fark belirlenmedi.

Çizelge 3.5. .Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda biyokimyasal parametrelerdeki değişimler.

Parametreler Gruplar	Başlangıç	Uygulama başlangıcından sonra											
	0. dk.	1.saat	2.saat	4.saat	6.saat	8.saat	12.saat	18.saat	24.saat	36.saat	48.saat	72.saat	96.saat
Glikoz(mg/dl)													
1.grup	58,0±3,29**	86,0±15,6	54,0±7,77	31,6±5,65***	45,4±4,99**	68,0±14,0*	81,0±15,6	93,6±16,6	101±15,4	90,5±12,1	70,8±7,47*	87,4±10,9	92,4±18,1
2.grup	84,2±5,07	81,7±5,61	74,8±4,84	78,5±5,38	78,7±6,64	125±9,69	122±15,3	97,2±6,95	105±12,3	105±6,93	115±16,7	118±8,23	92,3±10,3
Kreatinin(mg/dl)													
1.grup	1,36±0,13	1,27±0,05	1,26±0,10	1,52±0,17	1,42±0,08	1,42±0,07	1,43±0,07	1,34±0,10	1,39±0,08	1,37±0,14	1,32±0,04	1,30±0,09	1,28±0,07
2.grup	1,46±0,12	1,45±0,12	1,42±0,14	1,41±0,13	1,43±0,15	1,52±0,11	1,45±0,16	1,50±0,13	1,46±0,11	1,40±0,13	1,35±0,11	1,42±0,10	1,34±0,12
BUN(mg/dl)													
1.grup	12,2±1,62	12,8±1,39	13,4±1,47	13,8±1,39	13,6±1,94	14,6±1,75	15,0±1,82*	15,2±1,88	15,2±2,24	14,0±3,19	13,6±1,36	11,8±0,37	12,2±0,37
2.grup	10,2±0,87	9,50±0,99	9,33±0,92	9,33±0,88	9,50±1,06	9,83±1,14	10,0±0,82	10,3±1,09	10,5±1,15	10,8±1,33	9,50±1,34	12,8±2,39	10,5±1,26
GGT(U/L)													
1.grup	106±48,3	109±49,4	108±49,0	109±48,1	108±47,5	106±44,9	104±44,8	104±44,7	96,0±41,0	114±43,9	81,0±34,3	75,4±32,9	66,2±27,9
2.grup	135±69,0	130±65,7	123±62,9	126±63,8	120±61,5	125±61,0	121±60,6	117±58,3	110±53,0	93,7±51,5	98,0±47,8	92,5±47,6	69,2±28,6
LDH(U/L)													
1.grup	1097±119	1101±125	1062±114	1263±161	1362±169	1497±178	1511±198	1495±191	1381±146	1203±156	1410±179	1385±185	1336±177
2.grup	1261±122	1251±95,7	1173±82,2	1196±83,7	1246±119	1292±131	1166±52,2	1262±124	1178±76,4	1279±100	1124±78,4	1081±86,5	1047±82,0
ALP(U/L)													
1.grup	144±23,7	170±28,3	237±27,8	263±50,8	249±56,8	224±56,0	181±41,0	147±23,9	138±21,1	158±27,2	140±24,8	148±27,4	135±24,0
2.grup	222±29,5	208±25,4	199±26,4	204±30,0	200±24,4	213±23,9	203±32,2	199±25,3	194±29,7	192±30,8	170±29,2	157±24,6	134±13,7
ALT(U/L)													
1.grup	9,60±2,84	10,2±3,01	10,4±2,69	10,8±2,35	11,4±2,79	11,8±2,78*	12,2±1,80*	11,4±2,18	10,6±1,66	8,25±2,66	12,0±2,14	11,8±2,27	11,0±2,66
2.grup	6,67±0,95	7,50±0,43	6,17±0,95	7,33±0,80	7,33±1,23	6,83±0,65	6,83±0,91	7,00±0,58	7,50±0,85	8,17±0,83	7,33±1,02	6,50±0,76	6,67±0,99

\* P < 0,05 ; \*\* P < 0,01 ; \*\*\*P < 0,001

Çizelge 3.6 (Devam). .Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda biyokimyasal parametrelerdeki değişimler.

Parametreler Gruplar	Uygulama başlangıcından sonra													
	Başlangıç	0. dk.	1.saat	2.saat	4.saat	6.saat	8.saat	12.saat	18.saat	24.saat	36.saat	48.saat	72.saat	96.saat
AST(U/L)														
1.grup	42,6±3,75	45,6±4,57	49,2±5,60	83,8±17,8	87,2±14,9*	94,6±17,2*	85,6±12,9*	79,8±13,9	67,2±8,11*	51,5±6,89	67,2±13,2	58,4±9,69	48,2±6,34	
2.grup	40,8±2,43	41,2±2,66	40,2±2,80	42,5±3,60	45,2±3,81	46,5±3,33	43,3±3,26	43,0±3,62	43,3±4,09	46,2±7,06	39,0±3,27	34,7±2,60	35,8±1,17	
TP(g/dl)														
1.grup	5,19±0,40	5,03±0,38	4,97±0,40	4,94±0,42	4,92±0,36	5,03±0,32	5,02±0,37	5,20±0,39	5,00±0,37	4,84±0,47	4,83±0,35	5,06±0,40	5,00±0,41	
2.grup	5,54±0,21	5,34±0,21	5,05±0,23	5,42±0,35	5,30±0,18	5,40±0,06	5,08±0,43	5,40±0,19	5,10±0,23	5,28±0,23	5,06±0,27	5,14±0,33	4,85±0,16	
ALB(g/dl)														
1.grup	2,86±0,17	2,89±0,16	2,76±0,11	2,82±0,14	2,83±0,13	2,87±0,13	2,92±0,16	2,95±0,15	2,86±0,12	2,71±0,11	2,84±0,12	2,89±0,12	2,91±0,12	
2.grup	3,24±0,09	3,17±0,09	3,01±0,05	3,08±0,12	3,05±0,19	3,17±0,13	3,03±0,11	3,29±0,12	3,10±0,16	3,15±0,10	3,08±0,09	3,08±0,06	2,95±0,10	

\* P < 0,05 ; \*\* P < 0,01 ; \*\*\*P < 0,001

Çizelge 3.7. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda kardiyak parametrelerdeki değişimler.

Parametreler Gruplar	Başlangıç		Uygulama başlangıcından sonra					
	0. dk.	2.saat	6.saat	12.saat	24.saat	48.saat	72.saat	96.saat
Tn I (ng/ml)								
1.grup	0,003±0,003	0,023±0,010	0,144±0,078	0,051±0,023	0,030±0,017	0,013±0,006	0,021±0,011	0,005±0,003
2.grup	0,006±0,002	0,009±0,003	0,005±0,010	0,006±0,004	0,024±0,016	0,005±0,003	0,011±0,010	0,005±0,001
CK-MB (U/L)								
1.grup	379±130	351±116	375±120	367±135	316±103	322±58,5	331±60,5	317±61,0
2.grup	305±81,2	270±79,9	323±97,6	360±104	345±110	278±72,3	274±71,4	264±63,5
CK (U/L)								
1.grup	128±58,0	135±45,7	145±49,2	145±56,1	145±23,4	200±85,5	145±36,4	133±24,7
2.grup	128±30,2	195±78,7	202±78,9	172±46,0	153±40,6	133±31,8	106±28,3	108±20,9

\* P < 0,05 ; \*\* P < 0,01 ; \*\*\*P < 0,001

Çizelge 3.8. Endotoksemili ve sağlıklı buzağularda pıhtılaşma parametrelerindeki değişimler.

Parametreler/ Gruplar	Başlangıç		Uygulama başlangıcından sonra										
	0. dk.	1. saat	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	12. saat	18. saat	24. saat	36. saat	48. saat	72. saat	96. saat
PLT (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )													
1. grup	380±40,0	336±53,3	182±31,3	253±44,1	277±42,1	293±48,8	237±48,1	270±74,8	172±8,9	317±92,3	270±65,2	195±41,4	394±128
2. grup	471±106	420±58,4	322±32,6	398±74,1	461±86,9	385±29,0	358±42,9	469±61,9	376±59,7	492±83,1	434±106	490±51,3	355±70,9
Fibrinojen (mg/dl)													
1. grup	323±65,6	392±98,1	369±97,9	280±53,6	226±52,9	274±56,2	365±61,9	379±63,0	396±51,4	-	-	-	-
2. grup	463±83,7	320±94,0	368±90,8	450±119	503±138	457±79,6	421±103	543±112	274±80,8	-	-	-	-
AT 3 (%)													
1. grup	93,0±3,48	86,2±3,17	83,2±4,85	90,6±4,93	89,4±2,48	88,4±2,54	86,4±2,11	88,8±6,72	90,6±9,45	-	-	-	-
2. grup	95,8±17,3	88,3±19,0	73,5±10,9	103±19,9	70,3±8,09	114±18,1	74,8±14,0	98,0±21,9	84,2±2,79	-	-	-	-

\* P < 0,05 ; \*\* P < 0,01 ; \*\*\*P < 0,001



### 3.4. Monitörizasyon Bulguları

Birinci grupta monitörize edilen buzağılarda O<sub>2</sub> saturasyonu birinci saatte hafif düşme gösterip sonraki saatlerde başlangıç seviyelerinde devam etmiştir. Sistolik, diastolik ve mean (ortalama) kan basıncındaki değişimler 1. Grup buzağılarda dalgalanmalı seyir gözlenmiş, fakat sistolik basıncınca 6. Saatte, distolik basıncada 2, 6 ve 8. saatlerinde ve ortalama arteriyal basıncında ise 2. saatlerinde kontrole kıyasla istatistiki fark gözlemlendi. Monitörizasyonla ilgili bulguların normalleşme süreci 12-18 saat içerisinde tespit edilmiştir.



Şekil 3.2. Monitörizasyon

Çizelge 3.9. Endotoksemili ve sağlıklı buzağılarda monitörize parametrelerdeki değişimler.

Parametre/ Saat	Başlangıç		Uygulama Başlangıcından Sonra											
	0.dk	1.sa	2.sa	4.sa	6.sa	8.sa	12.sa	18.sa	24.sa	36.sa	48.sa	72.sa	96.sa	
O <sub>2</sub> Sat	1.grup	93,3±1,49	87,8±5,93	91,2±1,50	92,6±2,42	95,8±1,07	96,4±1,21	91,2±1,02	91,4±2,11	93,4±1,91	93,5±1,55	93,0±3,62	92,8±1,74	91,6±1,29
	2.grup	95,8±1,35	92,2±1,58	94,8±1,85	95,7±0,99	90,5±2,78	93,8±1,43	91,8±2,63	93,2±1,64	91,6±3,59	93,2±2,20	92,0±1,69	94,8±1,24	95,3±0,99
Sistol	1.grup	130±6,45	125±4,50	125±2,50	111±1,65	105±6,90*	114±6,39	127±15,8	115±10,4	119±9,43	128±6,44	130±12,0	119±9,40	121±14,7
	2.grup	129±4,72	142±7,21	134±5,27	136±4,71	134±7,22	111±5,47	119±7,45	119±7,00	120±4,38	120±7,98	129±9,63	111±6,98	127±6,67
Mean	1.grup	90,0±2,92**	96,5±4,84	104±3,09*	83,8±5,41	86,4±6,28	95,4±5,59	79,0±6,36	91,2±10,0	85,2±8,11	100±5,28	99,6±10,4	84,8±10,4	93,4±11,0
	2.grup	105±3,07	109±5,11	93,7±1,87	101±3,35	105±7,75	84,8±3,60	86,8±4,12	92,2±4,70	91,0±4,39	85,8±6,66	93,8±9,52	81,7±4,87	90,5±4,51
Diyastol	1.grup	75,0±2,28	90,8±2,69	87,0±3,67*	66,8±4,15	63,2±8,11*	89,4±4,82*	66,8±9,95	77,2±11,4	70,0±7,94	82,4±5,48	82,0±10,2	69,2±11,3	75,6±10,5
	2.grup	82,8±4,15	91,7±8,27	73,5±3,15	80,3±5,22	92,5±8,51	72,8±4,78	69,5±4,19	78,0±4,20	73,0±5,09	76,8±8,51	70,3±5,68	64,3±4,34	70,5±3,37

\* P < 0,05 ; \*\* P < 0,01 ; \*\*\*P < 0,001

#### 4. TARTIŞMA

Akut endotokseminin klinik bulguları çoğu nonspesifik tokseminin bulguları ile benzerlik gösterir. Depresyon, anoreksi ve kas zayıflığı akut endotoksemide yaygın olarak gözlenir. Buzağular istekli emmez veya emme refleksine sahip değildir ve hafif ishal de oluşabilir (Mackay 1996, Constable 2007). Endotokseminin genel bulguları; depresyon, yerde yatma, emme refleksi kaybı veya yokluğu, dehidrasyon, yüksek ateş, ishal, mukoz membranlarda konjesyon, güçsüzlük, zayıflık ve hızlı ölüm olarak sıralanır (Constable 2007). Sunulan bu çalışmada buzağularda 1 µg/kg dozda LPS'nin uygulanmasıyla buzağularda oluşan klinik görünüm (emme refleksi, ayakta durabilmesi, mukoza görünümü, dışkı şekli, vücut ısısı, kalp vuruş sayısı, solunum sayısı ve kapiller tekrar dolma zamanı değerlerindeki anormallikler) buzağularda endotokseminin oluştuğu düşünülmüştür. 1. grupta gözlenen endotoksemiyle ilişkili klinik bulguların deneysel endotoksemi oluşturulan diğer çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermiştir (Constable ve ark 1991, Coşkun ve Sen 2012).

Emme refleksinde azalma ve iştahsızlık 1.gruptaki buzağularda LPS uygulamasını takiben belirgin şekilde azalmış, fakat 12 saatten sonra iştah düzelmiştir. Çalışma süresince takip edilen CRT, emme refleksi ve iştah, mukozal görünüm, ayakta durabilme kabiliyeti, mental durum ve dışkı şekli incelendiğinde 2. grup buzağularına benzer klinik tablonun 8 ile 12 saat içerisinde olduğu gözlenmiştir. Endotokseminin seyri sırasında nabız zayıf-hızlı fakat düzenlidir. Şiddetli endotokseminin klinik semptomları; depresyon, hipotermiyi takip eden hipertermi, kalp atışında azalmayı takip eden taşikardi, sistemik kan basıncında azalma, soğuk deri ve ekstremiteler, kapiller tekrar dolma zamanında uzama, kas zayıflığı ve yerde yatma olarak değerlendirilmiştir (Lohuis ve ark 1988, Gerros ve ark 1995, Constable 2007). Vücut ısısı endotokseminin erken döneminde yüksek, daha sonra normal veya normalin altında bir seyir gösterebilir. Neonatal buzağı, tay ve kuzularda, kolostrum yoksunluğu ve termoregülasyonun yetersizliği nedeniyle her zaman yüksek ateş oluşmayabilir (Mackay 1996, Constable 2007). Çalışmaya dahil edilen 1. gruptaki buzağularda bireysel farklılık olmakla beraber 1. ve 3. saatler arasında kalp vuruş sayısında ve solunum sayısında artışlar olurken, 6. saatten sonra başlangıç seviyelerine ulaşması, vücut ısısı 3.saatte pik seviyesine ulaşmış fakat 12. saatte başlangıç seviyelerine geriledi (Şekil 3.2). Coşkun ve Şen (2008) buzağulara 0,1

$\mu\text{g}/\text{kg}$  dozda LPS uygulamasını takiben vücut ısısı başta olmak üzere, mental durum, kalp ve solunum sayılarındaki değişimlerin 24 ile 36. saat sürdüğünü ifade etmişlerdir. Sunulan bu araştırmada endotoksemiyle ilişkili klinik bulguların 8 ile 12 saat gibi kısa sürmesi intravenöz izotonik NaCl sıvı uygulamasının etkili olabileceği düşünüldü.

Granülosit, monosit ve trombositlerin damar endotellerine yapışmasına bağlı olarak endotoksemide lökopeni gözlenmektedir. Bu durum endotoksin dozu ile ilişkilidir. Küçük dozlarda endotoksemi uygulaması geçici bir lökopeni fazına neden olurken, bir sonraki fazda lökositozis gözlenir. Lökositozis muhtemelen kemik iliğinden olgunlaşmış lökositlerin dolaşıma salınmasıyla ilgilidir (Andersen 2003). Coşkun ve Şen (2012), buzağılara  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$  dozda LPS uygulamasını takiben 1. ve 8. saatler arası lökopeni 18. saatten sonra lökositosis geliştiğini ifade etmişlerdir. Sunulan bu çalışmada LPS infüzyonu yapılan tüm buzağılarda uygulama sonrası 1, 2, 4 ve 6.saattlerde şiddetli, 8.saatte ise daha az şiddetli lökopeni (beraberinde lenfopeni, monositopeni ve granülositopeni) gözlendi. Uygulama sonrası 12.saatten itibaren lökosit sayısı 2.grup ile benzerlik göstermiştir.

Lökosit parametrelerindeki değişimler Andersen (2003) ile uyumlu olmakla birlikte lökosit seviyesinin 12.saatten sonra normal seviyede kalmasıyla da Andersen (2003) ve Coşkun ve Şen (2008) in bulgularıyla uyuşmamıştır. Bunun muhtemel nedenin intravenöz sıvı tedavisinin dolaşımı restöre etmesiyle birlikte mikrosirkülasyonunu da iyileştirerek LPS'nin dokular üzerindeki olumsuz etkisini azaltmasıyla ilişkili olabilir.

Endotoksemisinin akut fazında asid-baz dengesinde bozulmalar görülebilir. Pulmoner vazokonstriksiyon nedeniyle respiratorik asidozis ve sonra hiperlaktatemi gibi metabolik değişikliklerden dolayı buna eşlik eden bir metabolik asidozis gelişir (Anderson 2003; Constable 2007). Endotoksemili atlarda gastrointestinal atoniye bağlı olarak gelişen hipokloremi ile ilişkili metabolik alkalozisin gelişebileceği de belirtilmektedir (Anderson 2003). Constable ve ark (1991), yapmış oldukları çalışmada deneysel  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$  dozda endotoksemi oluşturulan buzağılarda asit-baz dengesinde önemli değişiklikler meydana geldiği belirtilmiştir. LPS uygulanan 1. grupta uygulama öncesi 7,39-7,41 olan kan pH'sının uygulama sonrası 1, 2, 4, 6 ve 8.saatler arasında 7,33-7,36 aralığında seyretmesi, LPS uygulamasına bağlı olarak

buzağılarda hafif şiddette asidoz şekillendiğini göstermektedir, kan pH'sındaki bu değişikliklerin istatistiksel önem arz etmemesinin gruplardaki hayvan sayısının az, bireysel farklılıkların fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca 1.gruptaki buzağılardan elde edilen pH bulguların normal sınırlara yakın oranda seyir etmesi de izotonik NaCl solüsyon kullanımı ile ilişkili olabilir. Çünkü endotoksemi sonucu sirkülasyon bozukluğuna bağlı olarak dokularda oluşabilecek işeminin uygulanan sıvı tedavisi ile önlendiği düşünüldü.

Endotokseminin erken döneminde hepatik glikojenin mobilizasyonu ve glikoz üretiminin artışına bağlı olarak gelişen hipergliseminin aksine endotokseminin uzaması ya da geç döneminde hepatik glikoz üretiminin azalmasıyla birlikte hipoglisemi yaygın bulgulardandır (Constable 2007). Constable ve ark (1991) deneysel endotoksemi oluşturulan buzağılarda hipoglisemi geliştiğini bildirmişlerdir. Coşkun ve Şen (2012) tarafından deneysel endotoksemi oluşturdukları buzağılarda LPS uygulamasını takiben bir saat içinde glikoz düzeyinde artma (138,25 mg/dl) 4. saatte ise hipoglisemi ( 26,63 mg/dl ) tespit etmişlerdir. Sepsisli taylorlar da hipoglisemik tablo gözlenmiştir (Mackay 1996).

Bu araştırmada, LPS infüzyonu sonrası glikoz düzeyinin 1.saatte artması stres ile ilişkili olabileceği gibi, 2, 4, 6.saatlerde azalması ise de endotoksemiye bağlı olarak glikozun metabolize edilmesi ile ilişkili olabilir. Glikoz seviyesi 12.saatten sonra normal seviyelerde seyretmiştir.

Septiseminin şiddetine göre sıklıkla renal ve karaciğer parametrelerinde anormallikler gözlenmektedir (Fecteau ve ark 2009). Akut endotoksemide yüksek serum üre nitrojen düzeyi mevcuttur. Endotoksemide gözlenen azotemi, glomeruler filtrasyondaki azalmanın yansımasıdır (Constable 2007). Araştırmada LPS infüzyonu yapılan 1.grupta kan üre nitrojen ve kreatinin seviyelerinde belirgin bir yükselme tespit edilmemiştir. Bu çalışmada 1.grup buzağılarda serum LDH, AST ve ALP aktivitelerinde sayısal artış görülmesine rağmen bu artışın istatistiki açıdan önemsiz ve referans sınırlar içerisinde kalması, aynı zamanda BUN, kreatinin gibi parametrelerin değişmemesi ise uygulanan sıvı tedavisi ile dolaşımın restore edilmesi sonucu renal filtrasyon hızının etkilenmediği düşünülmüştür.

Miyokardiyal hasarın belirlenmesinde kardiyak biyomarkırlar kullanılmaktadır. Bu biyomarkırlar; LDH, miyogloblin, kardiyak troponinler, CK, CK-MB veya izoformlarıdır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda insanlarda CK-MB'nin kardiyak hasar için spesifik olmadığı ve bu nedenle miyokardiyal hasarın belirlenmesinde güvenilir olmayacağı belirtilmiştir (Trevisanuto ve ark 2000, Distefano ve ark 2006). Kalp yetmezliği teşhisinde kullanılan bir diğer biyomarkır ise troponinlerdir. (Apple 1999). Kardiyak troponinlerin yapısı türler arasında birbirine oldukça yakın olduğu için (O'brien ve ark 1997), insan hekimliğinde kullanılan reagent veya test kitlerinin sığır (Güneş ve ark 2008), buzağı (Güneş ve ark 2005, Tunca ve ark 2008) ve kuzularda (Ekici ve Işık 2005, Tunca ve ark 2009, Güneş ve ark 2010) gelişen kalp hastalıklarının tanısında da diagnostik öneme sahip olduğu ortaya konulmuştur ve holstein ırkı buzağılarda yaptıkları araştırmada LPS uygulamasından sonra 1.grupta uygulama öncesine ve 2. gruba (İzotonik NaCl uygulanan grup) göre cTnI ve CK düzeylerinde 3.saatte önemli artışlar görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmada LPS infüzyonu sonrası cTnI seviyelerinde önemli bir artış belirlenmemesine rağmen 6. saatte elde edilen veriler sığır için referans sınırlar olarak bildirilen cTnI seviyesinin (<0,04 ng/ml) üzerinde olduğu ve bu yüzden de endotoksemi sonucu buzağılarda kardiyak hasarın gelişebileceği söylenebilir. Fakat CK ve CK-MB seviyeleri 1. grupta dalgalı bir seyir izlemesine rağmen normal referans sınırlar içerisinde kalmış ve gruplar arasında her hangi bir fark tespit edilmemiştir. Bu sonuç Trevisanuto ve ark (2000) ile Distefano ve ark (2006)'nın da belirttiği gibi kardiyak hasarın belirlenmesinde CK ve CK-MB parametrelerinin güvenilir olmadığını göstermiştir.

Neoplazi, sepsis, şok ve pankreatitis gibi çeşitli hastalıklarda hemostatik bozukluk sonucu disseminant intravasküler kougulasyon gözlenir. Özellikle septisemi, DIC ile özdeşleştirilen en yaygın klinik bozukluktur. Hemen hemen bütün mikroorganizmalar DIC'e sebep olmakla birlikte, söz konusu sendromun gelişmesinde en sık bakteriyel enfeksiyonlar rol oynamaktadır. Thomson ve ark (1974) sığırılarda 20 µg/kg doz da intravenöz uygulanan endotoksini takiben plazma fibrinojen konsantrasyonunun ilk saatlerde azalma 12.saatten sonra artarak başlangıç seviyesine döndüğu belirtilmiştir. Septik şoklu hastalarda AT düzeyini azaldığı ve AT ile fibrinojen düzeylerinin deneysel endotoksemide önce düştüğu devamında normal değerlere yükseldiği ifade edilmiştir (Karabacak ve Yazar). 2006 Irmak ve

ark (2006) septik şok şüpheli buzağılarda koagülasyon profilini değerlendirdiklerinde fibrinojende önemli bir artış tespit etmişlerdir. Çöl ve Durgun (2004) tavşanlarda oluşturdukları endotokseminde APTT, PT seviyesinde önemli artış ve fibrinojen seviyesinde ise önemli azalmalar olduğunu belirtmişlerdir. Coşkun ve Şen, (2012)'nin buzağılarda LPS infüzyonu sonrasında fibrinojen seviyesi 30. dakikadan 6. saate kadar düşüş gösterirken 12. saatten sonra başlangıç seviyesine doğru yükseldiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda 1. grupta PLT, AT ve fibrinojen seviyelerinde 1. saatten itibaren azalmalar gözlenmiş ancak bu azalmalar istatistiksel olarak önemsizdi. PLT sayısı 2. saatte en düşük seviyesine ulaşmış (180 adet/mm<sup>3</sup>) ancak 2.grupla arasında fark tespit edilememiştir.

Hemodinamik monitörizasyon; kardiyorespiratuar performans hakkında bilgi edinilmesini, dolaşım sistemi ile ilgili bozuklukların hemen fark edilip tedavinin başlanabilmesini ve tedavinin izlenebilmesini sağlar. Hemodinamik monitörizasyon vital bulgular gibi temel klinik değerlendirmeye başlayıp, elektrokardiyografi, kan gazları gibi laboratuvar tetkiklerini de içeren geniş bir yelpazeyi kapsar. Sunulan bu araştırmada Birinci grupta monitörize edilen buzağılarda O<sub>2</sub> saturasyonu birinci saatte hafif düşme gösterip sonraki saatlerde başlangıç seviyelerinde devam etmiştir. Sistolik, diastolik ve mean(ortalama) kan basıncındaki değişimler 1. grup buzağılarda dalgalanmalı seyir gözlenmiş, fakat sistolik basıncında 6. saatte, distolik basıncında 2, 6 ve 8. saatlerinde ve ortalama arteriyal basıncında ise 2. Saatlerinde kontrole kıyasla istatistiksel fark gözlemlendi. Monitörizasyonla ilgili bulguların normalleşme süreci 12-18 saat içerisinde tespit edilmiştir.

Hemodinamik parametrelerdeki hızlı normalleşmenin nedeni olarak uygulanan sıvının kan basıncını arttırmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Hemodinamik monitörizasyon için izlenmesi istenen hemodinamik profile göre yöntem seçilir. İdeal olarak, hemodinamik parametreleri sağlayan teknolojinin noninvaziv, doğru, güvenilir, kesin sonuç veren ve devamlı olması gerekir. Hastaların hemodinamik monitörizasyonu organ perfüzyonlarının sağlanması için yol göstericidir. Sıvı ve vazoaaktif ilaçlar konusunda rasyonel kararlar verebilmek ve sıvı resüsitasyonunun durumu hakkında bilgi verir. Kan basıncı, akan kanın damarlarda uyguladığı lateral kuvveti yansıtır. Ventrikül sistolünden sonra ölçülen en yüksek değere sistol kan basıncı, diastolden sonra ölçülen en düşük kan basıncına diastol

kan basıncı denir. Noninvaziv kan basıncı indirekt olarak; istenilen arterin proksimaline bir kaf yerleştirilip Őřirilmesi ve indirilirken arteryel basıncın d6nmesiyle 6l6ülebilir veya direkt olarak vask6ler sistemin kateterizasyonu ile 6l6ülebilir (Marik 1999).



## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamızda 1µg/kg LPS (0111:B4) ile birlikte % 0.9 NaCl solüsyonun uygulanmasıyla endotoksemiyle ilişkili klinik ve laboratuvar anormalliklerin etki süresinin 8-12 saat gibi kısa sürmesi erken dönemde izotonik NaCl solüsyonun hafif endotoksemin tedavisinde kullanılmasının faydalı olacağı kanısına varılmıştır.

- Hafif endotoksemili buzağılarda erken dönemde yapılacak % 0.9 NaCl solüsyonun uygulanması dolaşımı restore ederek işeminin önüne geçecektir.
- Erken dönemde yapılan % 0.9 NaCl solüsyonu uygulaması kan basıncının düşmesini engelleyerek dolaşım sistemi hemostazisini sağlayacaktır.
- Gelecekte farklı dozlarda oluşturulacak endotoksemilerin tedavisinde farklı sıvı tiplerinin etkinliğinin araştırılması faydalı olacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

- Adams JL, Semrad SD, Czuprynski CJ. 1990. Administration of bacterial lipopolysaccharide Elicits circulating tumor necrosis factor-alpha in neonatal calves American Society for Microbiology. 28(5) : 998-1001.
- Aldridge BM, Garry FB, Adams R. 1993. Neonatal septicemia in calves: 25 cases (1985-1990) J Am Vet Med Assoc. 203(9); 1324-9.
- Andersen HP. 2003. Bovine Endotoxemia – Some Aspects of Relevance to Production Diseases A Review Acta vet Scand Suppl. 98: 141-155.
- Angus D, Wax R 2001. Epidemiology of sepsis: an update. Crit Care Med. 29(7 Suppl): 109-116.
- Apple FS 1999. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. Clinica Chimica Acta. 1999; 284: 151-159.
- Aygün G 2002. Sepsis ve septik şok. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. 2002; 31: 131-140.
- Başoğlu A, Sen İ, Sevinç M, Simsek A 2004. Serum concentrations of tumor necrosis factor-a in neonatal calves with presumed septicemia. J Vet Intern Med. 2004; 18(2): 238-241.
- Baykal Y, Erikçi S, Azal Ö, Karaayvaz M, Zeybek N 2001. Şok ve tedavisi . Aydın Kitabı GATA 2001.
- Biniek K, Szuster-Ciesielka A, Kaminska T, Konracki M, Witek M, Kandefer-Szerszen M 1998. Tumor necrosis factor and interferon activity in the circulation of calves after reated injection low doses of lipopolisaccharide. Veterinary Immunology and Immunopathology. 1998; 62: 297-307.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinder RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ 1992. Definitions for sepsis and organa failure and guidelines fort he use of innovative therapies in sepsis. Chest. 1992; 101: 1644-1655.
- Bone RC, Charles JF, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA 1989. Sepsis syndrome:A valid clinical entity. Critical Care Medicine. 17(5): 389-393.
- Borderas TF, Pasille AM, Rushen J 2008. Behavior of dairy calves after a low dose of bacterial endotoxin. J Anim Sci. 86: 2920-2927.
- Cavaillon JM, Conquy MA 2002. Involvement of pro-and anti-inflammatroy cytokines in sepsis. in; TheSepsisText Eds; Vincent JL, Carlet J and Opal SM, KluwerAcademic Publishers NY Pp. 159-98.
- Constable PD 2007 General Medicine. Veterinary Medicine Ed Radostits OM. 10th ed. Salinders. USA. 51-58.
- Constable PD, Schmall LM, Muir WW, Hoffsis GF. 1991. Respiratory, renal, hematologic, and serum biochemical effects of hypertonic saline solution in endotoxemic calves. Am J Vet Res. 52(7): 990-997.
- Constable PD, Thomas W, Ahmed FA, Tessa SM, Sen I and Nouri M. 2006. Abomasal pH and emptying rate in the calf and dairy cow and the effect of commonly administered therapeutic agents. WBC. Nice France,
- Coskun A, Sen I 2008. The importance in clinical diagnosis of acute phase protein in calves with experimentally Lipopolisaccharide (E.Coli) induced endotoxemia XXV. Jubilee World Buiatri Congress. Budapeşte.
- Coşkun A, Şen İ 2012. Haematological, Biochemical and Coagulation Changes in Calves with Endotoxemia. Agric J. 7(1): 37-41.
- Çöl R, Durgun Z 2004. Tavşanlarda endotoksin ile oluşturulan dissemine intravasküler koagülasyon

- üzerine vitamin e ve prednisolon'un etkileri. *Vet Bil Derg.* 20(1): 29-38.
- Çöl R, Keskin E 2013. Effects of Platelet-activating Factor Receptor Antagonist (PAFRA) on Selected Inflammatory and Biochemical Parameters in Lipopolysaccharide-Induced Rat Endotoxemia Model. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 19 (1): 97-102.
- Declue AE, Cohn LA, Lechner ES, Bryan ME, Dodam JR 2008 Effects of subanesthetic doses of ketamine on hemodynamic and immunologic variables in dogs with experimentally induced endotoxemia. *Am J Vet Res.* 69(2): 228-232.
- Diker S 2005. *İmmunoloji. Medisan* Ankara. 2005; 91-193.
- Distefano G, Sciacca P, Mattia C, Betta P, Falsaperla R, Romeo MG, Amato M 2006. Troponin I as a biomarker of cardiac injury in neonates with idiopathic respiratory distress. *Am J Perinatol.* 23(4): 229-32.
- Ekici OD, Isık N 2011. Investigation of the cardiotoxicity of imidocarb in lambs. *Revue Méd Vét.* 162(1): 40-44.
- Elmas M, Yazar E, Uney K, Karabacak A 2006. Pharmacokinetics of flunixin after intravenous administration in healthy and endotoxaemic rabbits. *Vet Res Commun.* 30: 73-81a.
- Elmas M, Yazar E, Uney K, Karabacak A 2006. Influence of escherichia coli endotoxin-induced endotoxaemia on the pharmacokinetics of enrofloxacin after intravenous administration in rabbits. *Journal of Veterinary Medicine A.* 53: 410-414b.
- Elmas M, Yazar E, Uney K, Karabacak A, Traş B 2007. Pharmacokinetics of enrofloxacin and flunixin meglumine and interactions between both drugs after intravenous co-administration in healthy and endotoxaemic rabbits. *Vet J.* 2007; 16.
- Fecteau G, Van Metre DC, Pare J, Smith BP, Higgins R, Holmberg CA, Jang S, Guterbock W 1997. Use of clinical sepsis score for predicting bacteremia in neonatal dairy calves on a calf rearing farm. *Can Vet J.* 38: 101-104.
- Fink MP 1990. Heard SO. Laboratory models of sepsis and septic shock. *J Surg Res.* 1990; 49: 186-96.
- Fışgın NT. 2004. Sepsis. *OMÜ Tıp Dergisi.* 21(2): 100-109.
- Garrido AG, Figueiredo LFP, Silva MR 2004. Experimental models of sepsis and septic shock: an overview. *Acta Cirúrgica Brasileira.* 19(2): 82-86.
- Gerros TC, Semrad SD, Proctor RA 1995. Alterations in clinical, hematological and metabolic variables in bovine neonatal endotoxemia. *Can J Vet Res.* 59: 34-39.
- Günes V, Erdoğan HM, Cıtil M, Ozcan K 2005. Assay of cardiac troponins in the diagnosis of myocardial degeneration due to foot-and mouth disease in a calf. *The Veterinary Record.* 156: 714-715.
- Güneş V, Atalan G, Çıtil M, Erdoğan C 2008. HM. Use of cardiac troponin kits for the qualitative determination of myocardial cell damage due to traumatic reticuloperitonitis in cattle. *The Veterinary Record.* 162: 514-517.
- Hardaway RM A Review of Septic Shock. *Am Surg.* 66: 22-29.
- Inoue G 2000. Effect of interleukin-10 (IL-10) on experimental LPS-induced acute lung injury. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 6(1): 51-60.
- İrmak K, Sen I, Cöl R, Birdane FM, Güzelbektes H, Civelek T, Yılmaz A, Turgut K 2006. The Evaluation of Coagulation Profiles in Calves with Suspected Septic Shock. *Veterinary Research Communications.* 30: 497-503.
- İsmail MA 2006. Pharmacokinetic Study Of Danofloxacin In Febrile Goats Following Repeated

- Administration Of Endotoxin, *J Vet Pharmacol Therap.* 29: 313-316.
- Jacopsen S, Niewold TA, Halling-Thomsen M, Nanni S, Olsen E, Lindegaard C, Andersen PH 2005. Serum amyloid A isoforms in serum and synovial fluid in horses with lipopolysaccharide-induced arthritis. *Veterinary Immunology and Immunopathology.* 110(15): 325-330b.
- Jacopsen S, Toelboell T, Andersen 2005. PH. Dose dependency and individual variability in selected clinical response after systemic lipopolysaccharide challenge in cattle. *Vet Res.* 36: 167-178.
- Levi M, de Jonge E, Van der Poll T, Ten CH. 2000. Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 28(9): 20-24.
- Levi M, Van der Poll T, Ten CH, van Deventer SJH 1997. The cytokine-mediated imbalance between coagulation and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxemia. *European Journal of Clinical Investigation.* 27: 3-9.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G 2003. 2001 SCCM/ESICM/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, *Crit Care Med.* 31(4): 1250-1256.
- Liu L, Kita L, Tanaka N, Kinoshita Y 1996. The Expression Of Tumour Necrosis Factor In The Hypothalamus After Treatment With Lipopolysaccharide. *International Journal Of Experimental Pathology.* 77(1): 37-44.
- Lohuis JACM Verheijden YHM, Burvenich C, Van Miert, ASJPAM. 1988. Pathophysiological effects of endotoxins in ruminants. Changes in body temperature and reticulo-rumen motility and the effect of repeated administration. *The Veterinary Quarterly.* 10(2): 109-116.
- Mackay RJ 1996. Endotoxemia, *Large Animal Internal Medicine.* Ed: Thomson B, Mosby. Missouri. 733-741.
- Marik PE 1999. Pulmonary artery catheterization and esophageal Doppler monitoring in the ICU. *Chest.* 116:1085-1.
- Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, Huang DT, Osborn T, Stevens D, Talan DA 2006. Severe sepsis and septic shock: Review of the literature and Emergency Department management guidelines. *Annals of Emergency Medicine.* 48(1): 28-54.
- Novelli G, Ferretti G, Poli L, Pretagostini R, Ruberto F, Perrella SM, Levi S, Morabito V, Berloco PB 2010. Clinical Results of Treatment of Postsurgical Endotoxin-Mediated Sepsis With Polymyxin-B Direct Hemoperfusion Transplantation Proceedings. 42: 1021–1024.
- O'Brien P J, Dameron GW, Beck ML, Kang YJ, Erickson BK, Di Battista T H, Miller KE, Jackson KN Mittelstadt S 1997. Cardiac troponin T is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Lab Anim Sci.* 47: 486–95.
- Okajima K. 2001. Regulation of inflammatory responses by natural anticoagulants. *Immunol Rev.* 184: 258–274.
- Riedermann NC, Guo RF, 2003. Ward PA The enigma of sepsis. *J Clin Invest.* 112: 460-7.
- Semrad SD 1993. Comparison of flunixin, prednisolone, dimethyl sulfoxide, and a lazaroid (U74389F) for treating endotoxemic neonatal calves. *Am J Vet Res.* 54(9): 1517-1522.
- Templeton CB, Bottoms GD, Fesler JF, Turek JJ 1988. Hemodynamics, plasma eicosanoid concentrations, and plasma biochemical changes in calves given multiple injections of *Escherchia coli* endotoxin. *Am J Vet Res.* 49(1): 90-95.
- Templeton CB, Bottoms GD, Fesler JF, Turek JJ 1988. Hemodynamics, plasma eicosanoid concentrations, and plasma biochemical changes in calves given multiple injections of *Escherchia coli* endotoxin. *Am J Vet Res.* 49(1): 90-95.

- Thomson GM, McSherry BJ, Valli VE 1974. Endotoxin Induced Disseminated Intravascular Coagulation in Cattle. *Can J comp Med.* 38: 457-466.
- Trevisanuto D, Zaninotto M, Altinier S, Plebani M, Zanardo V 2000. High serum cardiac troponin T concentrations in preterm infants with respiratory distress syndrome, *Acta Paediatr.* ; 89(9): 1134-6.
- Tsiotu AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J 2005. Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Med Sci Monit.* 11(3): 76-85.
- Tunca R, Sözmen M, Erdoğan HM, Çitil M, Özen H, Gökçe E. 2008. Determination of cardiac troponin I in the blood and heart of calves with foot-and-mouth disease. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* 20(5): 598-605.
- Tunca R, Erdoğan, HM, Sözmen M, Çitil M, Devrim AK, Erginsoy S, Uzlu E 2009. Evaluation of Cardiac Troponin I and Inducible Nitric Oxide Synthase Expressions in Lambs with White Muscle Disease. *Turk J Vet Anim Sci.* 33(1): 53-59.
- Turgut K 2000. Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis, Bahçivanlar Basımevi, Konya.
- Van Gucht S, Labarque G and KV Reeth 2004. The combination of PRRS virus and bacterial endotoxin as a model for multifactorial respiratory disease in pigs. *Vet Immunol Immunopathol.* 102: 165–178.
- Worthley, L.I.G 2000. Shock: A review of pathophysiology and management PartII, *Critical Care and Resuscitation,* 2, 66-84.
- Yazar E, Çöl R, Konyalıoğlu S, Birdane YO, Elmas M, Bas AL 2004. Effect of vitamin E and prednisolone on biochemical parameters in endotoxaemic. New Zealand White rabbits. *Bull Vet Ins Pulawy.* ; 48: 105-108b.
- Yazar E, Çöl R, Uney K, Atalay B, Elmas M, Tras B 2004. Effect of pentoxifyline on biochemical parameters in endotoxaemic. New Zealand White rabbits, *Bull Vet Ins Pulawy.* 48: 297-299a.
- Yazar E, Elmas M, Tıraş B, Üney K, Er A 2009. Septik şok tedavisinde kullanılan ilaçların şokun patofizyolojisine etkisi. 107O042 Tubitak projesi sonuç raporu.
- Yazar E, Er A, Uney K, Altunok V, Elmas M 2007. Effect of flunixin meglumine on cytokine levels in experimental endotoxemia in mice. *Journal of veterinary medicine. A Physiology Pathology Clinical Medicine.* 54(7): 352-355.
- Yeğenağa I 2006. Sepsis ve akut böbrek yetmezliğinde hemodinamik ve patofizyolojik değişiklikler. *Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi.* 15: 25-34.

## **8. ÖZGEÇMİŞ**

Enes AKYÜZ 10.07.1988 tarihinde Malatya’da dünyaya geldi. İlk ve orta öğrenimini İnönü İlköğretim Okulunda tamamladı. Lise öğrenimini Malatya Cumhuriyet Lisesi’nde (2003-2006 yılları arasında) tamamladı. 2006 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi’ne girmeye hak kazandı ve 2011 yılında eğitimini tamamladı. 2012 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı (VET)’nda yüksek lisans eğitimine başladı. Çalışma hayatına ise 2015 yılında Konya Büyükşehir Belediyesi Geçici Hayvan Bakımevi sorumlu veteriner hekimi olarak başladı.