T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# MAKROLİD GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN ENDOTOKSEMİDE SİTOKİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

**Ayşe ER**

**DOKTORA TEZİ**

FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

**Danışman**
**Prof. Dr. Enver YAZAR**

**KONYA-2009**

## ii. ÖNSÖZ

Yapılan araştırmalarda bazı antibiyotiklerin antibakteriyel etki dışında farklı mekanizmalar ile yangısal durumlarda da etkili oldukları bildirilmektedir. Bu konudaki bilgi birikiminin büyük çoğunluğu beşeri hekimlikte kullanılan makrolid grup antibiyotikler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. İlk defa yapılan mevcut çalışma ile veteriner hekimlik alanında kullanılan ve *in vivo* olarak immun sistem üzerine etkisi bildirilmemiş makrolid antibiyotiklerden bazılarının etkinlikleri akciğer yangı modeli kullanılarak araştırılmıştır.

Sunulan bu tez projesi Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (SUBAP, 07102001) tarafından desteklenmiştir.

Bu araştırmanın gerçekleştirilmesinde bilimsel yardım ve desteklerini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Bünyamin TRAŞ, Prof. Dr. Ahmet Levent BAŞ, Prof. Dr. Halis OĞUZ, Prof. Dr. Muammer ELMAS, Doç. Dr. Aziz BÜLBÜL, Yrd. Doç. Dr. Gülcan Erbil AVCI, Dr. Kamil ÜNEY ve Arş. Gör. Feray ALTAN'a, her zaman yanımda olan ve yanımda hissedeceğim aileme, maddi olarak destek sağlayan Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

**iii. İÇİNDEKİLER**

**iv. SİMGELER ve KISALTMALAR** **v**

**1. GİRİŞ** **1**

1.1. Makrolid Grubu Antibiyotikler 1

1.2. Akciğer Enfeksiyonu ve Akciğer Enfeksiyon Modeli 7

1.2.1. Akciğer Enfeksiyon Parametreleri 9

1.3. LPS Uygulanması ve Organ Yetmezliği 12

1.4. Makrolid Grubu Antibiyotiklerin Sitokinler, PGM ve Organ Hasarı Belirteçlerine Etkileri 13

**2. GEREÇ ve YÖNTEM** **19**

2.1. Kullanılan Cihazlar 19

2.2. Kullanılan Malzemeler 19

2.3. Araştırma Materyali (Hayvanlar) 20

2.4. Deneysel Uygulama 20

2.5. Örneklerin Analiz için Hazırlanması 21

2.6. Analizlerin Yapılması 21

2.7. İstatistiksel Analiz 21

**3. BULGULAR** **23**

**4. TARTIŞMA** **64**

**5. SONUÇ ve ÖNERİLER** **72**

**6. ÖZET** **73**

**7. SUMMARY** **74**

**8. KAYNAKLAR** **75**

**10. ÖZGEÇMİŞ** **88**

## iv. SİMGELER ve KISALTMALAR

ALP; Alkalen fosfataz

ALT; Alanin aminotransferaz

ARDS; Akut Respiratuar Distres Sendromu

AST; Aspartat aminotransferaz

BAL; Bronko alveolar lavaj

CK-MB; Kreatin kinaz-MB

CRP; C-reaktif protein

DPB; Diffuz panbronşiolit

EAA; Eğrinin altında kalan alan

IFNγ; Gamma interferon

IL; İnterlökin

IM; Kas içi

IV; Damar içi

LPS; Lipopolisakkarit

NF-ќB; Nükleer faktör kappaB

PG; Prostaglandin

PGM; 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_2\alpha$

PO; Ağız yolu ile

QID; Günde dört kez (6 saatte bir)

SC; Deri altı

SID; Günde bir kez (24 saatte bir)

TID; Günde üç kez (8 saatte bir)

TİLM; Tilmikosin

TİLO; Tilozin

TNF; Tümör nekrozis faktör

TULA; Tulatromisin

# 1. GİRİŞ

Akciğer yangılarında mortalite oranı % 40-90 oranındadır. Bu nedenle sürekli yeni tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (Özyurt ve ark 2002). Günümüzde inflamatuar hastalıkların tedavisi büyük ölçüde proinflamatuar sitokinlerin sentezini azaltabilen ve/veya antiinflamatuar sitokinleri artırabilen ilaçların kullanılmasına dayanmaktadır (Tamaoki ve ark 2004, Ci ve ark 2008). İmmuno-farmakolojik çalışmalar imipenem, piperasilin, florokinolon ve makrolid gibi antibiyotiklerin immun hücre fonksiyonlarını değiştirerek sitokin üretimi etkileyip, hayatta kalma ve inflamatuar durumu etkileyebildiklerini göstermektedir (Coopersmith ve ark 2003, Giacomettia ve ark 2005, Williams ve ark 2005, Ci ve ark 2008). Makrolid grubu antibiyotiklerin antimikrobiyel etkinlikleri dışında sahip olduğu antiinflamatuar etkinliği hakkındaki bilgiler oldukça fazladır. Ancak bu bilgilerin klinik verileri kısıtlıdır veya az sayıda hastada yapılmıştır (Giamarellos-Bourboulis 2008). Beşeri hekimlikte kullanılan makrolid grubu antibiyotiklerin antiinflamatuar etkinliğini gösteren çalışmalar mevcut iken, veteriner hekimlik alanında kullanılan türleri hakkında bilgiler ise yetersizdir.

## 1.1. Makrolid Grubu Antibiyotikler

Makrolid grubu antibiyotikler *Streptomyces* türlerinden elde edilen bir ya da daha fazla şeker bağlanmış makrosiklik lakton halkasına sahip antibiyotiklerdir. Bu gruptaki antibiyotikler makrosiklik halkasındaki karbon atomu sayısına göre sınıflandırılmaktadır Eritromisin, klaritromisin, roksitromisin, diritromisin ve troleandomisin 14-üyeli, tilozin, tilmikosin, spiramisin, josamisin ve midekamisin ise 16-üyeli makrolid grubu antibiyotiklerdir. Telitromisin, azitromisin, tulatromisin ve gamitromisin sırasıyla makrolid grubu antibiyotiklerin alt sınıfı olan bir ketolit, azalid, triamilid ve azalid türevidir. Makrolid grubu antibiyotiklerin yapısındaki değişiklikler, ilaçların gastrointestinal kanalda dayanıklılıklarını artırmakta ve dokuya daha iyi nüfuz etmelerini sağlamaktadır (Jaffe ve Bush 2001, Retsema ve Fu 2001, Traeder ve Grothues 2004). İlaçların hücrelere iyi girmeleri, doku ve organlara iyi nüfuz etmeleri ve yarı ömürlerinin uzun olması gibi önemli üstünlükleri vardır (Kaya 2002).

Makrolid grubu antibiyotikler duyarlı olan bakterilerin 50S ribozomal alt ünitesine dönüşümlü bağlanıp aynı yere tRNA molekülünün bağlanmasını engelleyerek protein sentezini inhibe ederler. Genel olarak bakteriostatik etkinlik göstermekle birlikte, yüksek yoğunluklarda bakterisidal etki gösterebilmektedirler. Gram (+) bakterilerde gram (-)'lerden 100 kat daha fazla birikirler (Farrington 1998).

Makrolid grubu antibiyotiklerin etki spektrumunda başlıca *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Clostridium perfringens, Corynebacterium diphtheriae* gibi gram (+), *Haemophilus* spp., *Bordetella pertussis, Pasteurella multocida, Neisseria gonorrhoeae* gibi gram (-) bakteriler ile hücre içi mikroorganizmalar olan *Mycoplasma spp, Ureaplasma* spp., *Leptospira* spp. ve *Chlamydia* spp. bulunmaktadır (Anadon ve Reeve-Johnson 1999, Kaya 2002, Giamarellos-Bourboulis 2008). Bu antibiyotiklerin *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı bakteriostatik ya da bakterisit etkinliği yetersizdir (Jaffe ve Bush 2001).

Eritromisin, grup A β-hemolitik *Streptococcus* ve *Streptococcus pneumoniae*'ye son derece etkilidir. Penisiline dirençli *S. pneumoniae* suşları eritromisin ve diğer makrolid grubu antibiyotiklere de dirençlidir. Grup B, C, F ve G β-hemolitik *Streptococcus* türlerinin çoğu suşları da duyarlıdır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşları, eritromisin ve diğer makrolid grubu antibiyotiklere dirençlidir. Eritromisin *Neisseria meningitidis, N. gonorrhoeae* ve *Bordetella pertussis* gibi gram (-) bakterilere karşı etkilidir. *Campylobacter jejuni*'e karşı bakterisit etki gösterirken *Haemophilus*'a karşı etkinliği zayıftır. Ayrıca eritromisin, *Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophlia, Chlamydia* türleri ve *Rickettsia*'nın bazı suşlarına karşı da etkilidir (Alvarez-Elcoro ve Enzler 1999, Kaya 2002).

Azitromisin ve klaritromisin, eritromisinden kimyasal olarak daha çok dayanıklıdır ve canlı tarafından daha iyi tolere edilir. Bu ilaçlar *Mycobacterium avium complex* (MAC), *Haemophilus influenzae, Nontuberculous mycobacteria* ve *Chlamydia trachomatis*'e karşı da etkinlik gösterir. Azitromisin ayrıca *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Peptostreptococcus micros, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*'e karşı etkinlik göstermektedir. Klaritromisin *S.*

*pneumoniae*, viridans *Streptococcus* ve grup A *Streptococcus'*ları, eritromisine benzer şekilde kolaylıkla inhibe etmektedir. Eritromisine dirençli *Streptococcus* ve *Staphylococcus* türleri genellikle klaritromisine de dirençlidir. Klaritromisinin *M. pneumoniae, L. pneumophila* ve *C. pneumoniae* üzerine etkinliği eritromisinden daha iyidir. Gram (-) aerobik bakterilerin çoğu (*Escherichia coli, Pseudomonas* spp ve *Salmonella* spp vs), eritromisin kadar klaritromisine de dirençlidirler (Alvarez-Elcoro ve Enzler 1999). Klaritromisinin *H. influenzae*'ya karşı antibakteriyel etkinliği, metaboliti olan 14-hidroksi klaritromisinden zayıftır (Dabernat ve ark 1991). Klaritromisin hem β-laktamaz-pozitif hem de β-laktamaz–negatif *Moraxella catarrhalis*'e karşı etkilidir (Alvarez-Elcoro ve Enzler 1999). Klaritromisin *H. pylori* tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (Bartnik 2008).

Roksitromisin makrofaj ve lökositlere eritromisinden daha hızlı giren ve fagositik hücrelerde yüksek konsantrasyona ulaşan 14-üyeli bir makrolid antibiyotiktir. Bu durum antibiyotiğin *Legionella* ve *Chlamydia* türlerine karşı etkinliğini artırmaktadır (Farrington 1998).

Diritromisin alt ile üst solunum yolu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Eritromisin ile karşılaştırıldığında daha uzun yarılanma ömrü ve dokularda daha yüksek konsantrasyonda bulunması gibi özellikleri bulunmaktadır (Brogden ve Peters 1994, Wintermeyer ve ark 1996). Troleandomisin ise kortikosteroide bağımlı astım hastalarda antibakteriyel etkinliği dışında tedavide kullanılan bir diğer makrolid grubu antibiyotiktir (Rubin ve Henke 2004).

Veteriner hekimlikte kullanılan makrolid grubu antibiyotikler eritromisin, spiramisin, tilozin, tilmikosin, tulatromisin ve gamitromisindir (Anadon ve Reeve-Johnson 1999, Evans 2005, Anon. 2009a). Tilmikosin *Pasteurella* spp. üzerine daha çok etkiliyken, tilozin *Mycoplasma* spp. üzerine daha iyi etkinlik göstermektedir (Barragry 1994, Modric ve ark 1999). Spiramisin *Mycoplasma* spp. ve diğer antibiyotiklere dirençli *Pneumococcus* spp. ve *Staphylococcus* türlerine karşı etkilidir (Kaya 2002). Tulatromisin ise *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus parasuis* ve *Mycoplasma hyopneumoniae*'a karşı etkilidir (Nutsch ve ark 2005). Gamitromisin ise *Pasteurella*

spp. etkilidir. Günümüzde ülkemizde satışa sunulan preparatı bulunmamaktadır (Yazar 2009a).

Eritromisin baz olarak mide asidine dayanıklı değildir. Eritromisinin stearat, tiyosiyanat, etilsüksinat, etilkarbonat ve estolat türleri mide asidine dayanıklı olduğu için ağızdan uygulanırken, eritromisin glusefat ve laktobionat türleri parenteral olarak uygulanmaktadır (Kaya 2002). Midenin dolu olması estolat formu dışında kalan türlerinin emilimini azaltmaktadır. Eritromisin öncelikle safrayla atılır ve sadece % 2-5'i idrarla atılmaktadır. Safra konsantrasyonu plazmadakinin 10 katına çıkabilmektedir. Eritromisin, beyin ve serebrospinal sıvı dışında kalan birçok doku, plasenta ve süte geçmektedir (Alvarez-Elcoro ve Enzler 1999).

Spiramisin ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından hemen tümüyle emilmektedir. Tüm vücut kesimlerine dağılır ve karaciğer, böbrek, dalak ile akciğerde daha yüksek yoğunluklarda bulunur. Akciğerdeki yoğunluğu plazmadakinin 20-60 katına kadar ulaşabilmektedir. Değişmemiş halde vücudu başlıca safrayla terk etmektedir. İlaç etkili yoğunluklarda meme bezinden süte geçtiğinden, sistemik olarak meme hastalıklarının sağaltımında kullanılabilmektedir (Kaya 2002).

Tilozin baz ve tartarat şeklinde ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından iyi emilir. Ancak tilozinin fosfat şekli sınırlı ölçüde emilmektedir. Vücutta çok fazla değişikliğe uğramadan başlıca safra, süt ve idrarla vücuttan atılmaktadır (Kaya 2002).

Tilmikosin derialtı yolla uygulanmaktadır. Akciğer dokusunda hızla toplanmakta ve yoğunluğu plazmadakinin 50-60 katına çıkabilmektedir. Enfekte olmayan akciğer dokusuyla karşılaştırıldığında enfekte akciğer dokusunda önemli oranda yüksek yoğunlukta bulunmaktadır (Morck ve ark 1997, Kaya 2002, Yazar 2009a). Tek doz verildiğinde, öncelikle akciğerler olmak üzere, 3-4 gün süreyle etkili yoğunluklarda kalmaktadır. Vücuttan değişmemiş ve metabolitleri halinde öncelikle safra olmak üzere idrarla uzaklaştırılmaktadır (Kaya 2002).

Tulatromisin derialtı ve kas içi uygulandıktan sonra hızlı bir şekilde emilir. Biyoyararlanımı yüksek olan bu ilaç akciğerde yüksek düzeyde birikim göstermektedir (Benchaoui ve ark 2004, Nowakowski ve ark 2004).

Gamitromisin makrolid grubu antibiyotiklerin günümüzde son üyesidir ve enjeksiyon bölgesinden hızlı emilmektedir. Oral kullanımdan sonra ise ratlarda % 90 ve köpeklerde % 74 oranında dışkı ile atılmaktadır (Anon. 2009b).

Makrolid grubu antibiyotiklerin klinikte kullanımında yalnız antibakteriyel etkisi değil aynı zamanda bu etkisinden bağımsız bir şekilde gelişen antiinflamatuar etkisi de önemli rol oynamaktadır. Bu gruptaki antibiyotikler akciğerde yangıyı engellerler ve kortikosteroide bağımlı astımlı hastaların tedavisinde faydalı olabilmektedirler. Makrolid grubu antibiyotikler ayrıca deri enfeksiyonları, kronik sinuzit ve diffuz panbronşiolitte (DPB) etkilidir (Zalewska-Kaszubska ve Gorska 2001). Bunlar mikoplazma pnömonisi, klamidyal enfeksiyonlar, boğmaca ve kampilobakter enteriti dahil çocuklarda klinik önemi olan bir çok enfeksiyonda tercih edilmektedirler. Ayrıca makrolid grubu antibiyotikler penisiline alerjisi olan hastalarda ilk tercih edilen ilaçlardır (Farrington 1998). Dünyanın birçok yerinde penisilin, pnömokokal pnömoninin antibiyotik tedavisinde ilk seçenek sayılmaktadır. Penisilin alerjisi vakalarında ise eritromisin gibi makrolid grubu antibiyotikler verilmektedir. Ayrıca, makrolid grubu antibiyotikler penisiline dirençli pnömokokların ortaya çıkmasından dolayı pnömokokal pnömoni tedavisinde artan sıklıkta kullanılmaktadırlar (Schultz ve ark 1998).

Eritromisin *M. pneumoniae, Legionella pneumoniae, C. trachomatis* enfeksiyonları ve difteri, boğmaca, konjunktivit ve gebelik sırasında klamidyal pelvik enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (Alvarez-Elcoro ve Enzler 1999). Ayrıca eritromisinin kronik sinuzit, DPB ve bronşiyal astım gibi kronik solunum yolu hastalıklarının tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir. Bu etkiye antimikrobiyel etkisi yanında antiinflamatuar etkisinin de katkı verdiği düşünülmektedir (Miyatake ve ark 1991, Takizawa ve ark 1995). Aşırı mukus birikmesi ile karakterize ciddi tekrar eden solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde eritromisin ve diğer makrolid grubu antibiyotiklerin kullanımında, balgam üretiminin azaldığı ve traheada

siliyumların hareketinin düzeldiği bildirilmiştir (Suez ve Szefler 1986, Siddiqui 2004).

Makrolid grubu antibiyotiklerden klaritromisin ve azitromisin alt ile üst solunum yolları, deri enfeksiyonları ve *H. pylori*'e bağımlı mide ülserinde kullanılmaktadır (Alvarez-Elcoro ve Enzler 1999, Khan ve ark 1999).

Roksitromisin, eritromisinden daha yüksek doku ve plazma konsantrasyonu sağladığından (Scaglione ve Rossoni 1998) alt ve üst solunum yolu enfeksiyonların tedavisinde tercih edilir duruma gelmiştir (Konno ve ark 1992, Kawasaki ve ark 1998). Mekanizmaları tam olarak anlaşılamamasına rağmen roksitromisinin DPB, bronşiyal astım ve kronik sinüzit tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (Konno ve ark 1994, Shimizu ve ark 1994, Kusano ve ark 1995). Roksitromisin tonsilit, farenjit, pnömokokal pnömoni ve impetigonun tedavisinde de etkinlik göstermektedir. Ancak otitis mediada daha az etkilidir (Farrington 1998).

Spiramisin veteriner hekimlikte daha ziyade *Mycoplasma gallisepticum*'un yol açtığı hastalıkların kontrolü ve sağaltımı olmak üzere sığırlarda anaplazmoz, köpeklerde metrit ve keroto-konjunktivit ile danalarda septisemilerin sağaltımında da kullanılmaktadır. Etkili yoğunluklarda süte geçmesi sebebiyle duyarlı bakterilerden ve özellikle diğer ilaçlara dirençli *Streptococcus* ve *Staphylococcus* türlerinden ileri gelen meme hastalıklarının tedavisinde sistemik olarak kullanılmaktadır (Kaya 2002).

Tilozin özellikle mikoplazma olmak üzere, kanatlılarda kronik solunum yolu hastalıkları, gaga kesimi, aşılama ve taşınma gibi gerilime yol açabilen durumlarda ortaya çıkabilecek solunum yolları hastalıklarına karşı koruyucu olarak kullanılmaktadır. Hindilerde bulaşıcı sinovitin önlenmesi ve sağaltımında değerli bir ilaçtır. İlaç sığır ve danalarda uterus, akciğer hastalıkları ve çatal çürüğü; koyun ve keçilerde akciğer-göğüs zarı hastalıkları ve yavru atma; köpek ve kedilerde solunum yolu hastalıkları, dış kulak iltihabı, metrit, leptospiroz ve viral hastalıklarla birlikte seyreden ikinci bakteriyel hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Kaya 2002, Yazar 2009a).

Tilmikosin sığırlarda pasteurellosisin tedavisinde etkili bir antibiyotiktir (Morck ve ark 1997). Gorham ve ark (1990) sığırlarda solunum yolu hastalıklarının tedavisinde tilmikosinin 5, 10 ve 20 mg/kg dozlarının derialtı uygulanması sonucu bütün dozların plasebo grubu ile karşılaştırıldığında ölüm oranını düşürdüğünü, ağırlık kazancını artırdığını, vücut ısısını düşürdüğünü ve klinik bulguların şiddetinin azalttığını tespit etmişlerdir.

Tulatromisin özellikle pasteurella olmak üzere sığır ve domuzların solunum yolları enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Sığırlarda derialtı, domuzlarda ise kas içi yolla uygulanmaktadır (Yazar 2009a, Anon. 2009c).

Gamitromisin sığırların solunum yolu hastalıklarında derialtı kullanılmaktadır. Yapılan kaynak taramalarında bu antibiyotik ile ilgili daha fazla bilgiye rastlanılmamıştır (Yazar 2009a, Anon. 2009b).

Çizelge 1.1. Veteriner hekimlikte kullanılan makrolid antibiyotiklerin dozları.

| | At | Sığır | Koyun | Keçi | Köpek | Kedi |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Eritromisin | 25 mg/kg TID/QID, PO 5 mg/kg QID, IV | 2,2-4,4 mg/kg, SID, IM | 2,2 mg/kg, SID, IM | 2,2 mg/kg, SID, IM | 10-20 mg/kg, TID, PO | 10-20 mg/kg, TID, PO |
| Spiramisin | - | 30.000 IU/kg, SID, IM | - | - | - | - |
| Tilozin | - | 17,6 mg/kg, SID, IM | 17,6 mg/kg, SID, IM | 17,6 mg/kg, SID, IM | 5-15 mg/kg, TID, IM, IV | 5-15 mg/kg, TID IM, IV |
| Tilmikosin | - | 10 mg/kg, SC (bir kez) | 10 mg/kg, SC (bir kez) | - | - | - |
| Tulatromisin | - | 2,5 mg/kg SC (bir kez) | - | - | - | - |
| Gamitromisin | - | 6 mg /kg SC (bir kez) | - | - | - | - |

## 1.2. Akciğer Enfeksiyonu ve Akciğer Enfeksiyon Modeli

Veteriner hekimlikte sığır ve köpeklerde traheabronşitis, tüm hayvanlarda bronşitis, akciğer kanaması, akciğerde atelektazi, akciğer konjesyonu ve ödemi, bronkopnömoni, akciğer amfizemi, parazitik bronşitis ve bronkopnömoniler, viral hastalıklar, sığır, koyun ve keçilerde pasteurella, tüberküloz ve mikoplazmik

enfeksiyonlar olmak üzere solunum sistemi hastalıklarına sık rastlanılmaktadır (İmren ve Şahal 1991).

Bakteriyel pnömoni ve gastrik asit aspirasyonu gibi akciğer kaynaklı ya da başka nedenlere bağlı olarak olarak ortaya çıkan ve inflamatuar mediatörlerin önemli rol oynadıkları Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), lipopolisakkarit (LPS) tarafından oluşturulan deneysel akut akciğer hasarı ile benzer özellik göstermektedir. Her iki durumda da akciğerde sitokin üretimi ve nötrofil akımı olmaktadır (Brigham ve Meyrick 1986, Ulich ve ark 1991, Ooi ve ark 1994, Hirano 1997, Bhatia ve Moochhala 2004).

Gram (-) bakterinin hücre duvarında bulunan LPS (endotoksin), gram (-) ve (+) bakteriden gelen peptidoglikan ve flagellan, gram (+) bakteriden gelen lipoteikoik asit, mantardan gelen mannan ve infeksiyöz ajanlardan gelen diğer antijenler vücut tarafından hemen belirlenmektedir. Cevap olarak vücut nötrofiller, monositler ve makrofajlar gibi yangı hücrelerini uyararak inflamatuar cevap reaksiyonları aracılığında yabancı maddeleri yok etme çabası göstermektedir (Horn ve ark 1996, Rice ve Bernard 2005). Bu durumda sitokinler ve diğer yangı mediatörlerin salınımı gerçekleşmektedir (Shimazu ve ark 1999, Fitch ve Gossage 2002, Fujihara ve ark 2003). Canlının gösterdiği aşırı immun tepki sonucunda ağır doku hasarı, birçok organda yetmezlik ve ölüm meydana gelebilmektedir (Bone 1991, Glauser ve ark 1991, Wischmeyer ve ark 2001).

LPS kendini bağlayan protein ile birleştikten sonra monosit ve makrofajların hücre yüzeyinde bulunan CD14 reseptörü ile etkileşime girerek nükleer faktör kappaB (NF-ќB) aracılığında inflamatuar olayları başlatmaktadır (Haziot ve ark 1993, Luchi ve Munford 1993, Chow ve ark 1999, Kleinpell ve ark 2006). NF-ќB organizmada her zaman bulunmaktadır. Uyarılmamış hücrede, inhibitör kappaB (IќB)'ye bağlı olarak etkisiz şekilde bulunurken, inflamatuar uyarılar ikisinin ayrılmasına neden olmaktadır. Serbest kalan NF-ќB çekirdeğe girerek DNA'ya bağlanır ve akut inflamasyonda önemli rol oynayan genlerin ekspresyonunda artışa neden olmaktadır (Siebenlist ve ark 1994, Blackwell ve Christman 1997). Solunum yollarındaki inflamatuar süreçte belirgin tümör nekrozis faktör faktör-α (TNFα) ve interlökin (IL)-1β salınımı olmaktadır (Ulich ve ark 1991, Wesselius ve ark 1995,

O'Leary ve ark 1996). Proinflamatuar olan bu sitokinler akciğer yangı cevabını artırmaktadır (Striter ve Kunkel 1994).

### 1.2.1. Akciğer Enfeksiyon Parametreleri

**Sitokinler**

NF-ќB aracılığı ile üretilen sitokinler, yangı sürecinin düzenlenmesine karışan küçük molekül ağırlıklı proteinlerdir (Schultz ve ark 1998, van den Berg ve ark 2001). Sitokinler proinflamatuar [TNF, IL-1, IL-8, IL-12 ve gamma interferon (IFNγ)] ve antiinflamatuar (IL-4, IL-10 ve IL-13) olarak iki grupta değerlendirilmektedir (Horn ve ark 1996, Wales ve Whoodhead 1999). IL-6 ise önemli sitokinlerden biridir ve IL-10 salınımına neden olmaktadır. Bu nedenle hem antiinflamatuar hem de proinflamatuar olarak değerlendirilmektedir (Pathan ve ark 2004). Proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinler arasındaki dengenin bozulması zararlı etkiler oluşturmaktadır (Boscolo ve ark 2008).

Yangısal olaylarda ilk önce TNF uyarılmaktadır (van der Poll ve van Deventer 1999, van der Poll 2001). TNF'nin 2 farklı tipi vardır. TNFα aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreler tarafından sentez edilmektedir. TNF beta (TNFβ) ise başlıca T lenfositlerden salınmaktadır. Daha zayıf olmak üzere TNFα'ya benzer etki göstermektedir (Özmen ve ark 2006). TNF'yi takiben diğer proinflamatuar sitokinler olan IL-1 ve IL-6 dolaşıma salınmaktadır (van Deventer ve ark 1990, Thijs ve Hack 1995). TNFα ve IL-1β düzeylerinin çoklu organ yetmezliği ve ölüm ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Brigham ve Meyrick 1986, Beutler ve Cerami 1987, Bone ve ark 1989, Dinarello 1989, Parrillo ve ark 1990).

IL-1'in alfa ve beta olmak üzere 2 alt tipi olup monosit, lenfosit, endotel hücreleri ve mikroglia gibi bağışıklık sistemi hücrelerinden salınmaktadırlar (Özmen ve ark 2006). TNFα ve IL-1β sinerjik etkileşim ile doğrudan veya dolaylı yollarla hemodinamik ve inflamatuar değişikliklerin birçoğuna aracılık etmektedirler (Remick ve ark 1990, Doherty ve ark 1992, Philippart ve Cavaillon 2007). Moleküler düzeyde TNFα, vasküler permeabiliteyi, lökosit-endotel etkileşimini artıran ve trombositleri uyaran başlıca mediatördür (Parrillo 1993). Ayrıca TNFα makrofaj ve

endotelyel hücrelerden IL-1 salınımını uyarmaktadır. IL-1β damar geçirgenliğini artırmakta ve hem endotelyal hem de inflamatuar hücrelerin aktivasyonunda görev almaktadır (Sullivan ve ark 1989, Guidot ve ark 1994). Bu sitokin ayrıca IL-6 gibi diğer proinflamatuar sitokinler ve prostaglandinlerin (PG) salınımını başlatmaktadır (Locksley ve ark 2001, Ato ve ark 2002, Itoh ve ark 2003).

TNFα'ya ilaveten IL-6'da inflamasyonda önemli bir sitokindir (Dofferhoff ve ark 1991, Gardlund ve ark 1995). IL-6 seviyesi çoğu vakada yüksek bulunduğundan birçok organ yetmezliğinin boyutu ile ilişkilendirilmektedir. Yüksek seviyesi klinik iyileşmeye kadar devam etmektedir (Creasey ve ark 1993, Gardlund ve ark 1995, Rosenbloom ve ark 1995, Taylor ve ark 1998).

IL-1 reseptör antagonist (ra)'nin yanı sıra, canlıda IL-4 ve IL-10'u içeren antiinflamatuar mediatörler üretilmektedir (Gerard ve ark 1993). IL-10'nun klinik kullanımı üzerine bilgi bulunmaması nedeniyle antiinflamatuar mediatörlerin potansiyel rolü daha çok ilgi çekmektedir (Vincent 1997). IL-10'un proinflamatuar sitokinlerin sentezini azaltması ile bunların neden olduğu mikrovasküler protein sızıntısının engellendiği ve lökosit-endotel hücre ilişkisinin azaltılması sonucunda hemodinamik bozuklukların düzeltildiği bildirilmiştir (Curfs ve ark 1997, Hickey ve ark 1998).

İnsan ve farelere uygulanan IL-10, TNF seviyesini ve öldürücü etkisini azaltmıştır (Gerard ve ark 1993, Philippart ve Cavaillon 2007). Eksojen IL-10 *in vitro* olarak LPS'nin neden olduğu TNFα üretimini güçlü bir şekilde engellemiştir. Anti–TNFα tedavisi endotoksinin neden olduğu IL-10 salınımını azaltmaktadır, bu durum endotoksemide IL-10 salınımına TNFα'nın aracılık edebileceğini göstermektedir. Bu nedenle IL-10 ve TNFα arasında bir otoregulatör geri döngü bulunmaktadır (van der Poll ve ark 1994). Ayrıca TNFα üretimini engelleyen ilaçlar LPS'nin neden olduğu IL-10 sentezini artırmaktadır (Platzer ve ark 1995, Shames ve ark 1998, Ward ve Lentsch 2002).

Sitokinler her ne kadar proinflamatuar ve antiinflamatuar olarak 2 gruba ayrılsalar ve proinflamatuar sitokinler tetikleyici rol oynasalarda da unutulmamalıdır

ki, proinflamatuar sitokinlerin tamamen engellenmesi hastalığa duyarlılığı artırmakta ve yaşama oranını azaltmaktadır (van de Vosse ve van Agtmael 2007).

**13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_2\alpha$ (PGM)**

Araşidonik asidin siklooksijenaz ürünü olan prostaglandin farklı dokulardan salınan ve yangı dahil birçok fizyolojik olaylarda rol oynayan mediatördür (Bhattacherjee ve Paterson 1994, Coleman ve ark 1994, Parkington ve ark 2004). Siklooksijenaz metabolitleri, endotoksemiden sonra akciğerde mekanik ve pulmonar vasokonstruktör değişiklikleri düzenlemektedir (Brigham ve Meyrick 1986). Prostaglandin metaboliti olan 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_2\alpha$ (PGM) yangının varlığını göstermektedir. Ayrıca plazma düzeyinin bir enfeksiyon belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Hagman ve ark 2006, Basu 2007). Domuzlarda yapılan çalışmada damar içi LPS uygulandıktan sonra yangı belirteci olarak ölçülen PGM'nin 2. saatte en yüksek düzeye yükseldiği bildirilmiştir (Basu 1998, Basu ve Eriksson 2000). Doğal endometritli sığırlar (Mateus ve ark 2003, Jana ve ark 2004), pyometralı köpekler (Hagman ve ark 2006) ve endometritli domuzlarda (Jana ve ark 2007) kan PGM düzeyi yüksek tespit edilmiştir.

**C-reaktif protein (CRP)**

IL-6 tarafından uyarılan CRP karaciğerden salgılanan ve yangının sistemik cevabında rol oynayan plazma proteinidir. Aktif ve devam eden inflamasyon göstergesi olarak kanda seviyesi artar. İnflamatuar süreçteki birçok mediatör gibi çok yönlü etkilere sahiptir. Bu akut faz proteinin hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar etkinliğe sahip olduğu bildirilmektedir (Black ve ark 2004, Lakoski ve Herrington 2005, Özmen ve ark 2006, Ohsugi 2007). Alveolar makrofajlardan üretilen CRP'nin yangıyı takiben nötrofil göçünü ve alveoler protein sızıntısını azaltarak akciğer hasarını azalttığı bildirilmektedir (Heuertz ve ark 1994, Dong ve Wright 1996). Serum CRP ölçümü ağır neonatal sepsisin diagnozu için faydalıdır. Yapılan çalışmada ilk tedavisi uygun olmayan antibiyotik kullanılan neonatal sepsis hastaların serum CRP'si tedavinin ikinci günü aşırı artmıştır. Aksine uygun antibiyotik tedavisinde aynı zaman periyodunda hastaların serum CRP'sinde önemli bir azalma belirlenmiştir (Jankovic ve ark 2001).

### 1.3. LPS Uygulanması ve Organ Yetmezliği

Organ veya organların vücudun normal hemostazis mekanizmalarında yeterince görev alamamalarına organ yetmezliği denmektedir. Yaygın damariçi pıhtılaşmaların sonucunda dokulara yeterince kan gidememesi sonucu kaynaklanan iskemi ve/veya salınan yangı ürünlerinin (sitokin, serbest oksijen radikalleri) dokular üzerindeki direk hasarı sonucunda organ yetmezlikleri oluşmaktadır (Bay ve ark 2006, Prittie 2006, Raghavan ve Marik 2006, ten Boekel ve ark 2006). Enfeksiyonların son dönemlerinde oluşan ölümler ise organ yetmezliğinden kaynaklanmaktadır (Titheradge 1999).

Büyük oranda kalp kasında bulunan ve kalpteki toplam kreatin kinazın (CK) % 5-30'unu oluşturan kreatin kinaz-MB (CK-MB) düzeyi kalp hasarını belirlemede sıklıkla kullanılmaktadır (ver Elst ve ark 2000). Enfeksiyonlarda üretilen proinflamatuar sitokinlerin kalp kasına doğrudan etkisi ile kalpte baskılanma ve hasar gelişebilmektedir (Titheradge 1999, Fromm 2007, Rastaldo ve ark 2007).

Karaciğer hasarı belirteci olarak serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri dikkate alınmaktadır. Yangısal durumda kupffer hücrelerinden üretilen sitokinler karaciğer hasarına neden olmaktadır (Titheradge 1999, Vincent ve ark 2000, Sakaguchi ve Furusawa 2006, Berger ve Chiolero 2007). ALT ve AST hücresel nekroz testleridir. Kedi ve köpeklerde karaciğer nekrozisinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılırlar. AST, kalp-iskelet kası ve böbrek dokusunda da bulunmaktadır. Bu dokularda nekrozis geliştiğinde serum AST konsantrasyonunda da artış görülebilmektedir. Hepatositlerde bulunan AST'nin % 60-80'i mitokondrial formdadır. Buradan salınım için hücre membran permeabilitesinde değişime neden olan harabiyetten daha şiddetli bir bozukluğun olması gerekmektedir. Bunun sonucu serum ALT aktivitesindeki artış daha çabuk gelişmekte ve genellikle serum AST aktivitesinden daha yüksek bulunmaktadır. ALT sitoplazmik bir enzimken AST sitoplazmada ve mitokondria içinde bulunmaktadır. Genel olarak ALT ve AST konsantrasyonlarındaki artış normal değerlerin iki katı yükselmediği sürece önemli olarak kabul edilmemektedir (Turgut 2000, Tremlett ve Oger 2004). Alkalen fosfataz (ALP) ise karaciğerde safra kanallarını çevreleyen membranlar ve karaciğerin

sinozoidal yüzeylerinden köken alan kolestatik bir enzimdir. Karaciğer dışında ise osteoblast, ince barsak mukozası, böbrekteki proksimal tubüllerin fırça uçlu kenarları ve plasentadan köken almaktadır. Karaciğer dışındaki dokulardan köken alan izoenzimlerin yarı ömürleri çok kısa olduğu için serum ALP aktivitesindeki artışlar ender olarak bu organlardan köken almaktadır. Karaciğerde safra akışının bozulması sonucu tüm türlerde ALP düzeyi artmaktadır (Turgut 2000).

Kolesterol ve trigliserid plazma lipidlerindendir. Kolesterol hücre membranının önemli bir yapısal komponenti ve safra asitleri ile steroid hormonlarının biyosentezi için bir prokürsördür. Trigliserid ise intestinal mukozada ve karaciğerde gıdasal lipitlerden sentezlenmaktedir (Turgut 2000).

Böbrek fonksiyon testi olarak serum üre (BUN) ve kreatinin düzeyi ölçülmektedir. Üre, protein metabolizmasının temel son ürünüdür, karaciğerde sentez edilir ve daha sonra idrarla atılır. Glomerüllerden süzülür ve tubüllerde % 40 oranında geri emilir. Kan üre değerinin yükselmesi böbrek hasarına işaret etmektedir. Kreatinin başlıca karaciğer ve pankreasta sentez edilmektedir. Glomerüller süzülme ve tubüler salgılanma ile vücuttan uzaklaştırılır. Bir günde belirli miktarda üretildiği için kan değeride belirli sınırlar içindedir. Serumda kreatinin seviyesinin artmasının en önemli sebebi böbrek hasarı olduğu için BUN'a göre böbrek hasarının değerlendirilmesinde daha özeldir (Klein ve ark 1999, Kaya ve Doğan 2002, Stromberger ve ark 2003).

### 1.4. Makrolid Grubu Antibiyotiklerin Sitokinler, PGM ve Organ Hasarı Belirteçlerine Etkileri

Son yıllarda, bazı antibiyotiklerin antibakteriyel etkilerinin yanı sıra immunite üzerine de önemli etkileri olduğu bildirilmiştir. Bu özellikteki antibiyotiklerin yangısal hastalıklarda ve immun sistemi gelişmemiş hastalarda immun cevabın değiştirilmesinde klinik önemi olabilmektedir (Khan ve ark 1999).

Makrolid grubu antibiyotiklerin immun sistem hücre fonksiyonundaki etkilerinin antibakteriyel etkisi kadar iyi olduğu uzun zamandır bilinmektedir (Wales ve Whoodhead 1999). Bu antibiyotiklerin antiinflamatuar etkilerinin olduğu ilk kez eritromisin ve treoleandomisinin astımlı hastaların tedavisinde etkili olduğunun

gösterildiği 1970'li yılların erken dönemlerinde kabul edilmiştir (Scaglione ve Rossoni 1998).

Makrolid grubu antibiyotiklerin antiinflamatuar potansiyeli hakkında fazla sayıda çalışma bulunmasına rağmen, mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır (Labro 1998). Makrolid grubu antibiyotiklerin fagositlerde oksidatif patlama, çeşitli sitokinlerin üretimi ve nötrofillerin göçü dahil yangının birkaç sürecini etkiledikleri ortaya konmuştur (Scaglione ve Rossoni 1998). Makrolid grubu antibiyotiklerin bu etkilerinin, fagositlerde hücre dışı sıvıdan daha yüksek yoğunluklara ulaşmalarından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Laufen ve ark 1985, Vazifeh ve ark 1997). TNFα ya da IFNγ ile uyarılmış makrofajlar ile uyarılmamış makrofajlar karşılaştırıldığında uyarılmış makrofajlar tarafından azitromisinin alınımının yaklaşık % 200 arttığı tespit edilmiştir (Bermudez ve ark 1991). Bakteriyel LPS'lere maruz kalınması, NF-ќB'ın aktivasyonuna neden olmaktadır (Müller ve ark 1993). Makrolid grubu antibiyotiklerin, NF-ќB etkinliğini engelleyen antiinflamatuar ajanlar olarak rol oynayabilecekleri de düşünülmektedir (Desaki ve ark 2000, Ianaro ve ark 2000).

Makrolid grubu antibiyotiklerin çeşitli yangı modellerinde antiinflamatuar etkinlik gösterdikleri bildirilmiştir (Tarayre ve ark 1987). Eritromisin hem lokal hem de sistemik antiinflamatuar etkinlik gösterebilmektedir. İnsanlarda lokal ve oral uygulamayı takiben, eritromisinin potasyum iyodürün neden olduğu inflamatuar cevabı engellediği bildirilmiştir (Plewig ve Schopf 1975). Özellikle lokal olarak uygulanan eritromisinin akut inflamatuar reaksiyonları engelleyici etkileri olduğu kanıtlanmış ve bu etkilerin prostaglandin sentezinin engellenmesi ile ilgili olmadığı bildirilmiştir. Farelerde oluşturulan lokal yangıda eritromisin indometasin, fenilbutazon ve asetilsalisilikden daha fazla, fakat hidrokortizon asetatdan daha az antiinflamatuar etki gösterdiği tespit edilmiştir (Tarayre ve ark 1987).

Hücre içine eritromisinden daha iyi geçen üç yeni makrolid grubu antibiyotiklerden olan azitromisin, klaritromisin ve roksitromisin ratlarda karragenin ile oluşturulan deneysel ödemde etkinliği araştırılmış ve roksitromisinin nimesulid kadar ödemi engelleyici etkinliği belirlenmiştir. Aynı çalışmada azitromisin ve klaritromisinin daha az antiinflamatuar etki gösterdiği tespit edilmiştir (Scaglione ve Rossoni 1998). Agen ve ark (1993) karragen ile rat ayağında ödemin 5 ve 20 mg/kg

roksitromisin ve 5 mg/kg indometasin ile önemli derecede azaltıldığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada indometasinin daha etkili olduğu ve roksitromisinin ödem üzerinde etkinliğinin dozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, roksitromisin indometasin gibi antiinflamatuar ilaçlardan farklı mekanizmalarla akut inflamatuar reaksiyonu engellediği bildirilmiştir.

Ianaro ve ark (2000) roksitromisin, klaritromisin, eritromisin ve azitromisinin proinflamatuar sitokinlerin üretimini azaltma yeteneklerini hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak araştırmışlardır. Araştırmada normal ratlarda akciğere lökosit toplanmasını ve eksudat hacmini önemli ölçüde azaltan roksitromisin (20 ve 40 mg/kg), klaritromisin (40 mg/kg) ve eritromisinin (40 mg/kg) adrenalektomize edilmiş ratlarda aynı inhibitör etkiyi gösterdiğinden dolayı, bu etkinin endojen kortikoid üretiminin uyarımına bağlı olmadığı gösterilmiştir. Araştırmada roksitromisinin, eritromisin ve klaritromisinden etkili olduğu bulunmuştur. Azitromisinin, mononükleer hücrelerde TNFα'nın sentezi üzerine güçlü baskılayıcı etkinliği olduğu ve immunomodulatör etkisinin antibakteriyel etkinliğine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (Khan ve ark 1999).

Sonuç olarak, makrolid grubu antibiyotikler antibakteriyel etkilerinden bağımsız ve klinik etkilerini artırıcı terapötik etki de gösterdikleri ve bu etkinin proinflamatuar sitokinlerin üretimini engelleme kabiliyetleri ile ilişkili olduğu daha çok kabul edilen bir görüştür (Ianaro ve ark 2000, Zalewska-Kaszubska ve Gorska 2001).

Fagositler ve ürünleri (oksidantlar, enzimler ve sitokinler) yangıda anahtar rol oynadıklarından dolayı çalışmalar bu ürünlerin üzerinde yoğunlaşmıştır. Bazı çalışmalarda ise özellikle sitokin üretimindeki muhtemel değişikliler araştırılmıştır (Labro 1998). Makrolid grubu antibiyotiklerin sistemik uygulanmasının, TNFα ve IL-1'i içeren proinflamatuar sitokinlerin üretiminde azalma ile sonuçlandığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Konno ve ark 1994, Kadota ve ark 1996, Wales ve Whoodhead 1999).

Eritromisin türevlerinin, yangıda rol oynayan sitokin üretimi ve nötrofil fonksiyonları üzerinde doğrudan etkiye sahip oldukları *in vitro* çalışmalarda

gösterilmiştir (Labro 1998). Özellikle eritromisinin etkinliği çalışılmış ve eritromisinin makrofajların fagositozunu artırdığı (Konno ve ark 1992), nötrofillerin hareketini (Nelson ve ark 1987, Sugiyama ve ark 1999) ve oksijen radikallerinin üretimini azalttığını (Miyachi ve ark 1986) gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Deneysel olarak uyarılmış hücrelerden TNFα, IL-1 ve IL-6 üretiminin eritromisin (Iino ve ark 1992, Konno ve ark 1992, Takizawa ve ark 1995, Schultz ve ark 1998, Sugiyama ve ark 1999, Ianaro ve ark 2000), roksitromisin (Yoshimura ve ark 1995, Ianaro ve ark 2000, Yoshii ve ark 2002), klaritromisin (Takizawa ve ark 1995, Morikawa ve ark 1996, Khan ve ark 1999, Ianaro ve ark 2000, Miyanohara ve ark 2000), azitromisin (Khan ve ark 1999, Ianaro ve ark 2000) tilozin ve tilmikosin (Cao ve ark 2006) tarafından engellendiği belirlenmiştir. Ancak bazı araştırmalarda ise makrolid antibiyotiklerin yukarıda belirtilen sitokinlerin sentezi üzerine etkisinin olmadığı veya artırdığı bildirilmiştir. LPS ile uyarılmış insan monositlerinden IL-1α, IL-1β ve TNFα üretimininde eritromisin ve spiramisinin etkisinin olmadığı ve IL-6 üretimini artırdığı, roksitromisinin ise bütün sitokin düzeylerinde değişiklik yapmadığı ifade edilmiştir (Bailly ve ark 1991). Tilmikosin sağlıklı farelere uygulandığı zaman TNFα ve IL-10 düzeylerini etkilemezken, IL-1β düzeyinde artışa neden olmuştur. Aynı çalışmada LPS ile birlikte tilmikosin uygulamasının TNFα ve IL-10 düzeylerinde LPS grubundaki pik zamanlarına göre önemli artış olduğu ve IL-1β düzeyinin ise genel olarak LPS grubundan da fazla olduğu bildirilmiştir (Üney ve ark 2009).

Yapılan *in vitro* çalışmalarda, klaritromisinin endotoksin ile uyarılmış insan monositlerinden IL-10 üretimini artırdığı tespit edilmiştir (Morikawa ve ark 1996). Klaritromisinin fare periton makrofajlarında, IL-1 üretimini baskılarken eritromisinin benzer bir etki göstermediği bildirilmiştir. Sonuçta, klaritromisinin makrofajlar tarafından üretilen IL-1'in erken döneminde baskılayıcı etkisi olduğu ve bu mekanizmanın eritromisininkinden farklı olduğu bildirilmiştir. Klaritromisinin baskılayıcı etki mekanizması makrofajlardaki LPS reseptörlerinde yaptığı blokaj olduğu düşünülmektedir. Klaritromisinin siklooksijenazı uyarıcı etkisi yoktur ve bu da klaritromisinin lenfositlerin proliferasyonunda ve fare periton makrofajlarında üretilen IL-1 üretimindeki baskılayıcı etkisinin prostaglandin biyosentezi ile ilişkili olmadığını göstermektedir (Takeshita ve ark 1989).

Yapılan literatür taraması sonucu tilozin, tilmikosin ve tulatromsinin *in vivo* olarak LPS ile akciğer enfeksiyon modeli yapılan deneklerde bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı ve kan sitokin düzeyleri üzerine etkisinin araştırılmadığı tespit edilmiştir.

Makrolid grubu antibiyotiklerin *in vitro* ve *in vivo* olarak LPS ya da carragenin neden olduğu PGF1, PGD2 ve PGE2'nin üretimini engellemek suretiyle yangıyı etkilemektedir (Ianaro ve ark 2000, Miyazaki ve ark 2003, Cao ve ark 2006, Sato ve ark 2007, Kase ve ark 2009). Yapılan literatür taraması sonucu tilozin, tilmikosin ve tulatromsinin *in vivo* olarak LPS ile akciğer enfeksiyon modeli yapılan deneylerde BAL sıvısı ve plazma PGM düzeyleri üzerine etkisinin araştırılmadığı tespit edilmiştir.

Mikoplazma pnömonili hastalardaki yüksek CRP ile ağırlaşan durumun, makrolid grubu anitibiyotik tedavisi ile düzeldiği bildirilmektedir (Siret ve Picherot 2000). Tilozinin CRP düzeyini ishalli maymunlarda önemli oranda azalttığı (Blackwood ve ark 2008), azitromisinin ise pnömonili insanlarda değiştirmediği (Parchure ve ark 2002) bildirilmektedir.

Makrolid grubu antibiyotiklerin organ hasarı belirteçleri üzerine kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Altunok ve ark (2002) tavşanlara tilmikosini tek doz derialtı uyguladıkları zaman ALT düzeyinin değişmediğini fakat AST'nin azaldığını bildirmişlerdir. Ratlara oral olarak 2 hafta boyunca verilen tilmikosin ise ALT düzeyini azaltmıştır (Jordan ve ark 1993). Azitromisinin, pnömonili çocuklarda serum AST ve ALT düzeylerinde dalgalanmalar şeklinde geçici artışlara neden olduğu belirlenmiştir (Manfredi ve ark 1992). Mikoplazma pnömonili hastalarda artmış ALT düzeyi makrolid grubu antibiyotik tedavisi ile önemli olmamakla birlikte azaltılmıştır (Daxboeck ve ark 2005). Tilmikosin güçlü kardiyotoksik etkilidir ve CK-MB düzeyinde artışa neden olmaktadır (Yazar ve ark 2002, Kart ve ark 2007).

Beşeri hekimlik alanında kullanılan makrolidlerin yangı mediatörleri üzerine etkileri incelendiğinde; sitokin sentezi üzerine düzenli olmamakla birlikte etkilerinin olduğu, enfeksiyöz durumlarda hayatta kalma oranını artırdığı, etkilerinin bireysel olarak değişebildiği ve araştırma sonuçlarının bir örneklik göstermediği

gözlenmektedir. Araştırma sonuçları arasındaki uyumsuzluğun en büyük nedeni ise yapılan araştırma düzeneklerinin farklılıkları ve immun sistemin kompleks yapısından kaynaklanabilir. Bu bilgiler ışığında veteriner hekimlik alanında kullanılan makrolid antibiyotiklerin de yangı sürecine etkilerinin olabileceği ve etkilerinin bireysel olarak farklı olabileceği düşünülmektedir. Yapılan kaynak taramalarında ise veteriner sahada kullanılan makrolid antibiyotiklerin deneysel akciğer enfeksiyon modelinde yangı sürecine etkisini belirten bilgilere ulaşılamamıştır.

Sunulan tezin amacı, veteriner hekimlikte kullanılan makrolid antibiyotiklerin (tilozin, tilmikosin, tulatromisin) intratraheal LPS uygulanarak oluşturulan deneysel akciğer enfeksiyon modelinde BAL sıvısı ile serum/plazma sitokin (TNFα, IL-1β, IL-6, IL-10), PGM, CRP düzeyleri, serum kalp (CK-MB), karaciğer (AST, ALT, ALP), böbrek hasar (üre, kreatinin) belirteçleri, lipit metabolizması (kolesterol, trigliserid) ve ölçümü yapılan maddelerin kinetik parametreleri [eğrinin altında kalan alan (EAA), maksimum konsantrasyon (Cmax), maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı (Tmax)] üzerine etkilerini araştırmaktır.

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Kullanılan Cihazlar

- ELISA/Spektrofotometre okuyucusu (MWGt Lambda Scan 200, ABD).
- Otoanalizör (ILab 300 Plus, Milano, İtalya).
- ELISA pleyt yıkayıcı (EL×50 Automated Strip Washer, ABD).
- Santrifüj (Sigma, 3K 18, Almanya).
- Derin dondurucu (Jouan VX 100-83 ºC, Herbloin-Fransa).

### 2.2. Kullanılan Malzemeler

**Kitler**

- TNFα kiti (Biosource Rat TNFα kit, California, ABD).
- IL-1β kiti (Biosource Rat IL-1β kit, California, ABD).
- IL-10 kiti (Biosource Rat IL-10 kit, California, ABD).
- IL-6 kiti (Biosource Rat IL-6 kit, California, ABD).
- PGM kiti (13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_2\alpha$ EIA kit, Cayman Chemical, Michigan, ABD).
- CRP kiti (Biokit quantex CRP plus, Barcelona, İspanya).
- CK-MB kiti (IL Test CK-MB, Milano, İtalya).
- AST kiti (IL Test AST, Milano, İtalya).
- ALT kiti (IL Test ALT, Milano, İtalya).
- ALP kiti (IL Test ALP, Milano, İtalya).
- Kolesterol kiti (IL Test CHOL, Milano, İtalya).
- Trigliserid kiti (IL Test Triglycerides, Milano, İtalya).
- Üre kiti (IL Test UREA, Milano, İtalya).
- Kreatinin kiti (IL Test Creatinine, Milano, İtalya).

**LPS** (Lipopolysaccharides from *Escherichia coli* 0111:B4, 100 mg, Sigma-Aldrich Corp. St. Louis, MO, ABD).

**Makrolid antibiyotikler**

- Tilozin (Tylan® 200 mg enj. çöz., 50 ml, Lilly İlaç Tic. Ltd. Şti., İstanbul).
- Tilmikosin (Micotil® 300 mg enj. çöz., 20 ml, Lilly İlaç Tic. Ltd. Şti., İstanbul).

- Tulatromisin (Draxxin® 100 mg enj. çöz., 100 ml, Pfizer İlaçları Ltd.Şti., İstanbul).

**Tiopental sodyum** (Pental® Sodyum 1 g Enj. Sol., İ. E. Ulagay İlaç Sanayi Türk A. Ş., Topkapı, İstanbul).

**Fizyolojik tuzlu su**

**Rutin laboratuvar malzemeleri;** enjektör, intraket, ependorf tüpü, serum çıkarma tüpü, EDTA'lı tüp, tüp sporu, otomatik pipet, operasyon malzemeleri.

## 2.3. Araştırma Materyali (Hayvanlar)

Araştırmada Ankara Hıfz-ı Sıhha Enstitüsü'nden temin edilen sağlıklı 198 adet (99 adet dişi 210 ± 6,74 g ve 99 adet erkek 252 ± 12,5 g) erişkin Sprague-Dawley ırkı rat kullanıldı. Araştırma projesi Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu (SUVEK) tarafından onaylandı.

## 2.4. Deneysel Uygulama

Çalışmada 198 (dişi n:99, erkek n:99) adet ratın 6'sı (3 dişi, 3 erkek) 0. saat grubu olarak ayrıldı. Kalanları LPS (n: 48, 24 dişi + 24 erkek, 0,5 mg LPS 200 µl fizyolojik tuzlu su içerisinde intratraheal) (Miller ve ark 2002), LPS+tilozin (n: 48, 24 dişi + 24 erkek, 10 mg/kg, derialtı) (Ness 2004), LPS+tilmikosin (n: 48, 24 dişi + 24 erkek, 20 mg/kg, derialtı) (Modric ve ark 1999) ve LPS+tulatromisin (n: 48, 24 dişi + 24 erkek, 2,5 mg/kg, derialtı) (Anon. 2009c) uygulama grubları olarak 4 eşit gruba ayrıldı.

Bütün gruplarda hayvanlar tiopental sodyum (70 mg/kg) anestezisi altında (Lukashenko ve ark 2004) ve ön kısımları yukarıda olacak şekilde tablaya yerleştirildi. Daha sonra bütün hayvanların gırtlak seviyesinin altından 0,5 cm uzunluğunda boyuna paralel ensizyon yapılarak trahea ortaya çıkarıldı ve 0. saat grubu dışındakilere 200 µl fizyolojik tuzlu su içerisinde 0,5 mg LPS intratraheal olarak verildi. 0. saat grubu olarak ayrılan hayvanlara ise sadece 200 µl fizyolojik tuzlu su verildi. LPS+ antibiyotik gruplarında antibiyotik uygulamaları LPS ile eş zamanlı olarak derialtı yapıldı. Uygulamalardan sonraki 0,5., 1., 1,5., 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde ve 0. saat olarak ayrılan hayvanlardan anestezi altında iken 5 ml' lik

enjektörde bulunan 1 ml fizyolojik tuzlu su intraket yardımı ile hayvanın akciğerine verilerek BAL sıvısı toplandı. İki kez tekrarlanan bu işlem hemen sonra ratların kalbinden kan alındı.

### 2.5. Örneklerin Analiz için Hazırlanması

Kan örneklerinin bir kısmı ETDA'lı tüplere, bir kısmıda jelli serum çıkarma tüplerine konulup santrifüj (1200 rpm, +4 $^0$C, 10 dk) edilerek plazma ile serumlar elde edildi. Ependorflara konulan BAL sıvısı da 1200 rpm, +4 $^o$C'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen numuneler ölçüm zamanına kadar –80 $^0$C'de (Jouan VX 100-83 ºC, Herbloin-Fransa) saklandı.

### 2.6. Analizlerin Yapılması

Serum ile BAL sıvısında TNFα (Biosource Rat TNFα kiti, California, ABD), IL-1β (Biosource Rat IL-1β kiti), IL-6 (Biosource Rat IL-6 kiti) ve IL-10 (Biosource Rat IL-10 kiti) düzeyleri ve plazma ile BAL sıvısında PGM (13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_2\alpha$ EIA kit, Cayman Chemical, Michigan, ABD) düzeyleri prospektüslerine uygun olarak ELISA/spektrofotometre okuyucusunda (MWGt Lambda Scan 200, ABD), serum CRP (Biokit quantex CRP plus, Barcelona, İspanya), CK-MB (IL Test CK-MB kiti, Milano, İtalya), AST (IL Test AST kiti), ALT (IL Test ALT kiti), ALP (IL Test ALP kiti), kolesterol (IL Test cholesterol kiti), trigliserid (IL Test triglyseride kiti), üre (IL Test urea kiti) ve kreatinin (IL Test creatinine kiti) düzeyleri ise otoanalizörde (ILab 300 Plus, Milano, İtalya) belirlendi. Araştırmada ölçümleri yapılan belirteçlerin kinetik parametreleri olan $EAA_{0\text{-}24}$, Cmax ve Tmax WinNonlin bilgisayar programında (version 4.1, Pharsight, Mountain View, CA, ABD) non-kompartmental modele göre hesaplandı.

### 2.7. İstatistiksel Analiz

Tmax dışında kalan parametrelerin her bir zamanlama için grup içi ve gruplar arası analizinde ANOVA ve Duncan testi ile kullanıldı. Sonuçlar mean±SE olarak sunuldu. Tmax ise Mann-Withney U testi ile değerlendirildi (SPSS 10,0 for Windows/ SPSS® Inc, Chicago, USA). Bu parametrenin değerlendirilmesi LPS ile

diğer gruplar arasında yapıldı. Sonuçlar median olarak verildi. $p<0,05$ değeri istatistiki açıdan önemli kabul edildi.

## 3. BULGULAR

BAL sıvısı TNFα, IL-1β, IL-6 ve IL-10 düzeyleri sırasıyla Çizelge 3.1-3.4 ve Şekil 3.1-3.4, serum TNFα ve IL-6 düzeyleri sırasıyla Çizelge 3.5 ve 3.6 ile Şekil 3.5 ve 3.6, BAL sıvısı PGM düzeyi Çizelge 3.7 ve Şekil 3.7, plazma PGM düzeyi Çizelge 3.8 ve Şekil 3.8, BAL sıvısı CRP düzeyi Çizelge 3.9 ve Şekil 3.9, serum CRP düzeyi Çizelge 3.10 ve Şekil 3.10, serum CK-MB, AST, ALP, ALT, kolesterol, trigliserid, üre (BUN) ve keratinin düzeyleri ise sırasıyla Çizelge 3.11-3.18 ve Şekil 3.11-3.18'de sunuldu.

BAL sıvısı TNFα, IL-1β, IL-6 ve IL-10'un kinetik parametreleri sırasıyla Çizelge 3.1.1-3.4.1, serum TNFα ve IL-6'nın kinetik parametreleri sırasıyla Çizelge 3.5.1 ve 3.6.1, BAL sıvısı PGM'nın kinetik parametreleri Çizelge 3.7.1, plazma PGM'nın kinetik parametreleri Çizelge 3.8.1, BAL sıvısı CRP'nın kinetik parametreleri Çizelge 3.9.1, serum CRP'nın kinetik parametreleri Çizelge 3.10.1, serum CK-MB, AST, ALP, ALT, kolesterol, trigliserid, üre (BUN) ve keratininin kinetik parametreleri sırasıyla Çizelge 3.11.1-3.18.1'de sunuldu.

BAL sıvısı TNFα pik seviyesi LPS grubunda 2. saatte diğer gruplarda 1,5. saatte belirlendi (Çizelge 3.1., Şekil 3.1.). LPS ile birlikte tilmikosin uygulanan grupta LPS'nin neden olduğu pikin azaldığı ($p<0,05$) tespit edildi. EAA değerlendirildiğinde, LPS'nin neden olduğu artışı tilmikosin ve tilozinin sırasıyla % 35 ve % 27 oranında engellediği ($p<0,05$) belirlendi (Çizelge 3.1.1.). En yüksek Cmax düzeyi 1,5. saatte LPS+tulatromisin grubunda belirlenmiştir ($p<0,05$).

BAL sıvısı IL-1β düzeyinde gruplarda belirgin değişiklikler gözlenmemekle birlikte tüm gruplarda 12. saatte pik belirlendi (Çizelge 3.2., Şekil 3.2.). İlaç uygulamalarının LPS'nin neden olduğu IL-1β seviyesi ve EAA düzeylerine belirgin etkisi tespit edilmedi (Çizelge 3.2.1.). En yüksek Cmax düzeyi LPS+tilmikosin grubunda 6. saatte belirlendi ($p<0,05$).

BAL sıvısı IL-6 pik seviyesi LPS, LPS+tilozin, LPS+tilmikosin ve LPS+tulatromisin gruplarında sırasıyla 4., 6., 12. ve 6. saatlerde belirlendi. LPS+tilmikosin grubunda 4. saatte ve LPS+tulatromisin grubunda ilk 1,5 saat

içerisinde meydana gelen azalmalar ($p<0,05$) dışında ilaçların belirgin etkisi tespit edilemedi (Çizelge 3.3., Şekil 3.3.).

BAL sıvısı IL-10 düzeyinde, bütün gruplarda IL-1β'daki gibi fazla artış gözlenmedi. BAL sıvısı IL-10 pik düzeyleri LPS+tilozin ve LPS+tilmikosin gruplarında 2. saatte, LPS ve LPS+tulatromisin gruplarında 4. saatte belirlendi (Çizelge 3.4., Şekil 3.4.). LPS+tilmikosin grubu EAA değerinin LPS grubundan % 24 oranında daha düşük ($p<0,05$) olduğu belirlendi (Çizelge 3.4.1.).

Serum TNFα pik seviyesi LPS ile LPS+tilozin gruplarında 1,5. ve LPS+ tilmikosin ile LPS+tulatromisin gruplarında ise 4. saatte belirlendi. LPS grubunda 2. saatten sonra TNFα tespit edilmezken, LPS+tulatromisin grubunda 12 saat ve LPS+tilozin ile LPS+tilmikosin gruplarında tüm örnekleme zamanlarında tespit edildi (Çizelge 3.5., Şekil 3.4.). LPS+antibiyotik uygulamalarının EAA değeri, LPS grubundan oldukça yüksek ($p<0,05$) tespit edildi. En düşük Cmax düzeyi LPS+tilozin grubunda 3,75. saatte belirlendi ($p<0,05$) (Çizelge 3.5.1.).

Deneme gruplarında serum IL-1β ve IL-10 düzeyleri tespit edilemezken, IL-6 pik düzeyi LPS, LPS+tilozin, LPS+tilmikosin ve LPS+ tulatromisin gruplarında sırasıyla 6., 4., 2. ve 4. saatlerde belirlendi. LPS+tilozin grubunun ise IL-6'nın en düşük seviyede başlayan ve devam eden grubu olduğu tespit edildi (Çizelge 3.6., Şekil 3.6.). EAA değerlendirildiğinde LPS+tilozin uygulamasının LPS grubunda % 66 oranında daha düşük ($p<0,05$) olduğu belirlendi (Çizelge 3.6.1.).

BAL sıvısı PGM pik seviyesi LPS, LPS+tilozin, LPS+tilmikosin ve LPS+tulatromisin gruplarında sırasıyla 1., 1,5., 4. ve 6. saatlerde belirlendi (Çizelge 3.7., Şekil 3.7.). LPS grubunda dalgalanmalar görülmekle birlikte genel olarak ilk 12 saat yüksek düzeyde seyrederken son örnekleme zamanında ise 0. saat değerine düştüğü belirlendi. LPS ile birlikte tilozin ve özellikle tulatromisin uygulamasının LPS'nin neden olduğu PGM seviyesindeki artışı engellediği ($p<0,05$) belirlendi. LPS ile birlikte tilmikosin uygulamasının ise 4. saatten sonra PGM seviyesini artırdığı tespit edildi. LPS grubu EAA değerinin, LPS+tulatromisin ve LPS+tilozin grubu ile kıyaslandığında sırası ile % 77 ve % 40 oranında azalma ($p<0,05$) olduğu ancak LPS+tilmikosin uygulamasının ise % 95 oranında artırdığı ($p<0,05$) belirlendi

(Çizelge 3.7.1.). En düşük Cmax değeri LPS+tulatromisin grubunda 9. saatte belirlendi ($p<0,05$).

Plazma PGM düzeyi genel olarak bütün gruplarda dalgalanmalar göstermiştir (Çizelge 3.8., Şekil 3.8.). Pik seviyesi LPS, LPS+tilozin ile LPS+tulatromisin gruplarında 2. saatte ve LPS+tilmikosin grubunda 6. saatte belirlendi. Örnekleme zamanlarında LPS+antibiyotik uygulamalarındaki değerler, genel olarak LPS grubundan fazla belirlendi. LPS grubu EAA değerini, LPS+antibiyotik uygulamaları ile kıyaslandığında LPS+tilozin ve LPS+tulatromisin uygulamasının sırası ile % 57 ve % 53 oranında artırdığı ($p<0,05$) tespit edildi (Çizelge 3.8.1.). En yüksek Cmax değerleri LPS+tilozin ve LPS+tulatromisin gruplarında 2. saatte belirlendi ($p<0,05$).

BAL sıvısı CRP düzeyi, LPS grubunda istatistiksel olarak pik zamanı olan 2. saat ve en düşük seviyesi olan 6. saat dışında 0. saat ile aynı belirlendi (Çizelge 3.9., Şekil 3.9.). LPS+tilozin ve LPS+tulatromisin gruplarında CRP düzeyi oldukça düşük ($p<0,05$) tespit edildi. LPS+antibiyotik uygulamalarının EAA değerlerinin de LPS grubundan önemli oranda ($p<0,05$) düşük olduğu belirlendi (Çizelge 3.9.1.). En yüksek Cmax değeri LPS grubunda 1,5. saatte belirlendi ($p<0,05$).

Serum CRP düzeyi bütün gruplarda dalgalanmalar göstermekle birlikte sıklıkla istatistiksel olarak 0. saatten farksız ($p>0,05$) ve sağlıklı ratlarla benzer bulundu (Çizelge 3.10., Şekil 3.10.).

Serum CK-MB pik seviyesi LPS+tilmikosin grubu dışındakilerde 1,5. saatte bu grupta ise 0,5. saatte tespit edildi (Çizelge 3.11., Şekil 3.11.).

AST (Çizelge 3.12., Şekil 3.12.), ALT (Çizelge 3.13., Şekil 3.13.), ALP (Çizelge 3.14., Şekil 3.14.), kolesterol (Çizelge 3.15., Şekil 3.15.), üre (Çizelge 3.17., Şekil 3.17.) ve kreatinin (Çizelge 3.18., Şekil 3.18) parametrelerinde bazı örnekleme zamanlarında istatistiksel olarak fark alınmakla birlikte, bu değerler referans aralıkta bulundu. Trigliserid düzeyi (Çizelge 3.16., Şekil 3.16.) ise bütün gruplarda ilk örnekleme zamanlarında yüksek tespit edilmekle birlikte ilerleyen örnekleme zamanlarında referans aralıklara indiği belirlendi.

Yapılan antibiyotik uygulamalarının BAL sıvısı ve serum/plazma örneklerinde ölçülen parametrelerin EAA değerlerine etkileri Çizelge 3.19'da belirtilmiştir. Değerlendirmeler ise LPS grubuna göre yapılmıştır.

Çizelge 3.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısı TNFα (pg/mL) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. Saat | 1. saat | 1,5. Saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | BLD | 78,2 ± 13,5 | 1016 ± 230 | 1090 ± 214 | 1374 ± 61,4 | 1326 ± 74,2 | 1201 ± 174 | 504 ± 91,1 | 122 ± 10,2 |
| | | C, x | A, xy | A, x | A, x | A, x | A, x | B, x | C, xy |
| LPS+TİLO | BLD | BLD | 927 ± 288 | 1249 ± 381 | 1077 ± 108 | 953 ± 240 | 706 ± 134,6 | 312 ± 65,7 | 223 ± 61,9 |
| | | | A, y | A, x | A, x | A, x | AB, x | BC, x | BC, x |
| LPS+TİLM | BLD | 101 ± 28,3 | 712 ± 240 | 1340 ± 174 | 597 ± 132 | 919 ± 148 | 723 ± 64,6 | 289 ± 95,3 | 159,54 ± 20,3 |
| | | D, x | B, y | A, x | BC, y | B, x | B, x | CD, x | D, xy |
| LPS+TULA | BLD | 83,8 ± 21,2 | 1777 ± 303 | 1848 ± 297 | 1295 ± 218 | 1335 ± 75,8 | 958 ± 229 | 283 ± 97,6 | 84,8 ± 29,8 |
| | | C, x | A, x | A, x | AB, x | AB, x | B, x | C, x | C, y |

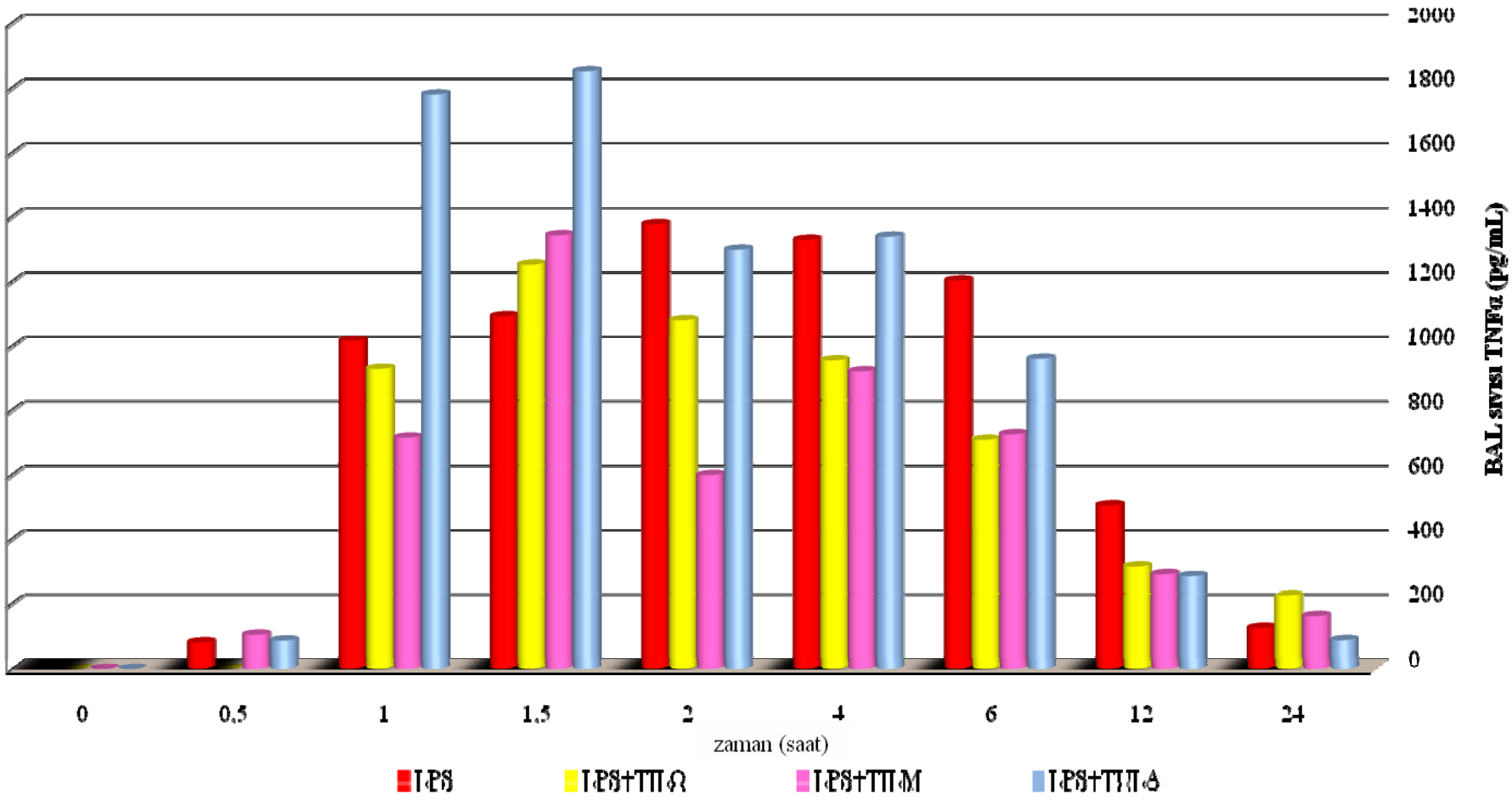
Aynı satır (A, B, C, D) ve sütundaki (x, y) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).

Çizelge 3.1.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısında TNFα'nın kinetik parametreleri üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA pg.saat/mL | $15540 \pm 1029^{a}$ | $11318 \pm 437^{b}$ | $10113 \pm 709^{b}$ | $13038 \pm 1783^{ab}$ |
| % oran | | % 27 ↓ | % 35 ↓ | % 16 ↓ |
| Cmax pg/mL | $1538 \pm 53,7^{b}$ | $1627 \pm 151^{b}$ | $1434 \pm 104^{b}$ | $2187 \pm 126^{a}$ |
| % oran | | % 5.8 ↑ | % 6,8 ↓ | % 42 ↑ |
| Tmax (saat) | $5^{a}$ | $1,5^{a}$ | $1,5^{a}$ | $1,5^{a}$ |

LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

a, b; aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).




Şekil 3.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısı TNFα (pg/mL) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.2. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısı IL-1β (pg/mL) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. saat | 1. saat | 1.5. saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | BLD | 82,4 ± 20,8 | 84,1 ± 13,3 | 32,5 ± 6,33 | 11,6 ± 3,07 | 58,2 ± 11,6 | 57,2 ± 7,11 | 84,7 ± 7,44 | 15,6 ± 2,76 |
| | | A, x | A, x | BC, x | CD, y | AB, xy | AB, x | A, xy | CD, y |
| LPS+TİLO | BLD | BLD | BLD | 47,8 ± 8,59 | 52,4 ± 16,1 | 41,6 ± 7,44 | 64,2 ± 7,85 | 94,7 ± 9,20 | 21,2 ± 4,29 |
| | | | | BC, x | BC, x | CD, y | B, x | A, xy | DE, y |
| LPS+TİLM | BLD | 13,5 ± 4,56 | 16,3 ± 3,56 | 37,1 ± 6,27 | 28,2 ± 7,75 | 104 ± 36,4 | 74,7 ± 26,2 | 113 ± 25,9 | 7,80 ± 0,68 |
| | | C, yz | C, yz | BC, x | BC, xy | A, x | AB, x | A, x | C, y |
| LPS+TULA | BLD | 33,4 ± 4,14 | 22,5 ± 3,59 | 32,7 ± 8,26 | 24,1 ± 8,92 | 38,1 ± 7,54 | 50,7 ± 10,9 | 51,3 ± 11,0 | 42,9 ± 11,2 |
| | | AB, y | BC, y | AB, x | ABC, xy | AB, y | A, x | A, y | AB, x |

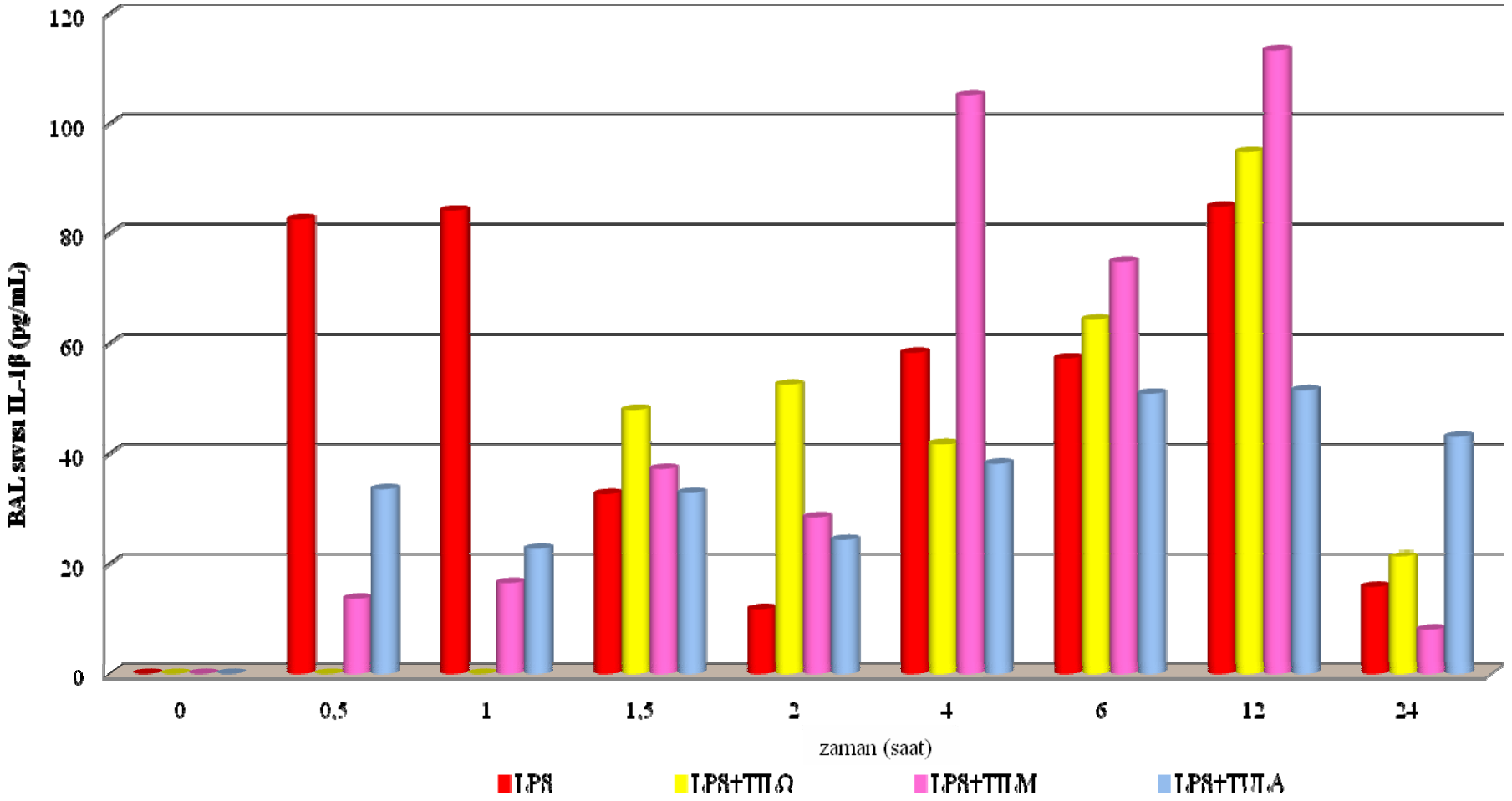
Aynı satır (A, B, C, D, E) ve sütundaki (x, y, z) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).

Çizelge 3.2.1 Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısında IL-1β'nın kinetik parametreleri üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA pg.saat/mL | $1314 \pm 83,6^{ab}$ | $1408 \pm 68,4^{ab}$ | $1641 \pm 191^{a}$ | $1072 \pm 147^{b}$ |
| % oran | | % 7,2 ↑ | % 25↑ | % 18 ↓ |
| Cmax pg/mL | $101 \pm 10^{b}$ | $96,1 \pm 6,67^{b}$ | $158 \pm 16,4^{a}$ | $72,2 \pm 5,11^{b}$ |
| % oran | | % 4,9 ↓ | % 56 ↑ | % 29 ↓ |
| Tmax (saat) | $6,5^{a}$ | $12^{a}$ | $6^{a}$ | $9^{a}$ |

LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

a, b; aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).




Şekil 3.2. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısı IL-1β (pg/mL) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.3. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısı IL-6 (pg/mL) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. Saat | 1. saat | 1,5. saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | BLD | 208 ± 23,2 | 369 ± 80,9 | 555 ± 85,5 | 371 ± 40,1 | 1001 ± 161 | 845 ± 264 | 918 ± 233 | 21,1 ± 3,63 |
| | | CD, x | CD, x | BC, x | CD, xy | A, x | AB, x | AB, x | D, y |
| LPS+TİLO | BLD | 153 ± 45,2 | 151 ± 27,9 | 505 ± 102 | 448 ± 102 | 811 ± 297 | 1199 ± 159 | 729 ± 89,2 | 375 ± 105 |
| | | DE, x | DE, y | BCD, x | BCD, x | B, xy | A, x | BC, x | CDE, x |
| LPS+TİLM | BLD | 151 ± 9,08 | 322 ± 65,8 | 565 ± 44,2 | 163 ± 64,5 | 280 ± 128 | 845 ± 231 | 998 ± 186 | 72,6 ± 29,4 |
| | | D, x | CD, x | BC, x | D, y | CD, y | AB, x | A, x | D, y |
| LPS+TULA | BLD | 58,6 ± 6,96 | 156 ± 16,1 | 181 ± 32,2 | 347 ± 88,7 | 1055 ± 183 | 1301 ± 126 | 748 ± 162 | 61,76 ± 8,88 |
| | | CD, y | CD, y | CD, y | C, xy | A, x | A, x | B, x | CD, y |

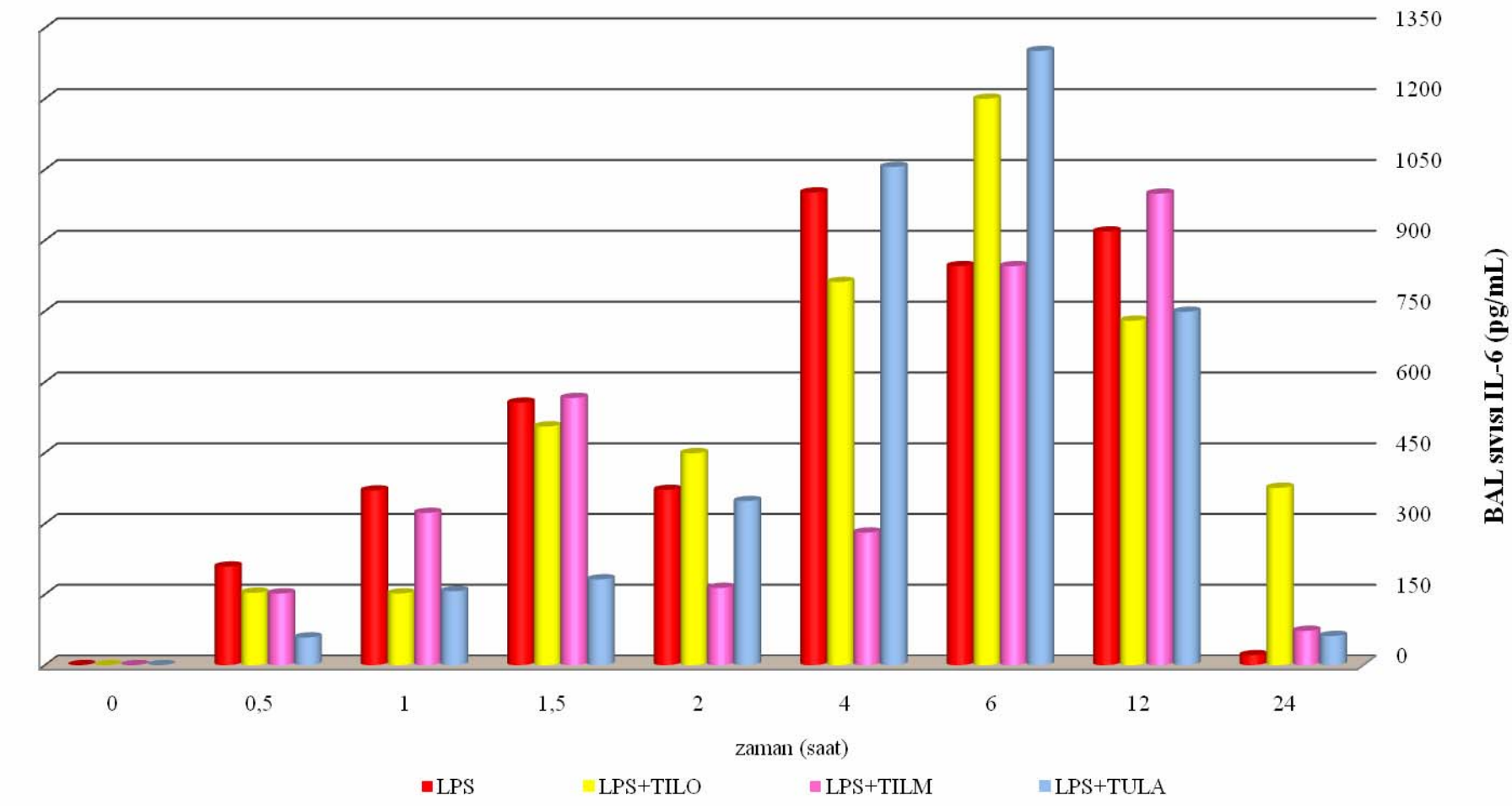
Aynı satır (A, B, C, D, E) ve sütundaki (x, y) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).

Çizelge 3.3.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısında IL-6'nın kinetik parametreleri üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA pg.saat/mL | 14806 ± 2332 | 16207 ± 1612 | 14089 ± 1707 | 15052 ± 1125 |
| % oran | | % 9,5 ↑ | % 4,8 ↓ | % 1,7 ↑ |
| Cmax pg/mL | 1348 ± 142 | 1355 ± 134 | 1159 ± 150 | 1390 ± 86 |
| % oran | | % 0,5 ↑ | % 14 ↓ | % 3,1 ↑ |
| Tmax (saat) | 9 | 6 | 12 | 6 |

LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

Aynı satırda istatistiksel fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).




Şekil 3.3. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısı IL-6 (pg/mL) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.4. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısı IL-10 (pg/mL) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. Saat | 1. saat | 1,5.saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | BLD | 33,3 ± 10,6 | 35,7 ± 6,36 | 28,5 ± 4,92 | 23,8 ± 7,66 | 44,8 ± 4,43 | 37,3 ± 6,88 | BLD | BLD |
| | | AB, x | AB, x | AB, y | B, x | A, xy | AB, x | | |
| LPS+TİLO | BLD | 28,3 ± 5,17 | 19,1 ± 3,89 | 29,5 ± 4,72 | 38,5 ± 4,86 | 30,7 ± 1,98 | 16,1 ± 6,28 | BLD | BLD |
| | | AB, x | BC, x | AB, y | A, x | A, yz | C, y | | |
| LPS+TİLM | BLD | 17,9 ± 2,25 | 21,7 ± 5,80 | 38,7 ± 5,47 | 41,4 ± 7,25 | 13,1 ± 7,94 | 38,9 ± 5,27 | BLD | BLD |
| | | B, x | B, x | A, xy | A, x | BC, z | A, x | | |
| LPS+TULA | BLD | 24,5 ± 3,37 | 29,3 ± 6,18 | 45,5 ± 3,55 | 37,3 ± 4,18 | 53,6 ± 8,21 | 30,6 ± 7,10 | BLD | BLD |
| | | C, x | C, x | AB, x | BC, x | A, x | C, xy | | |

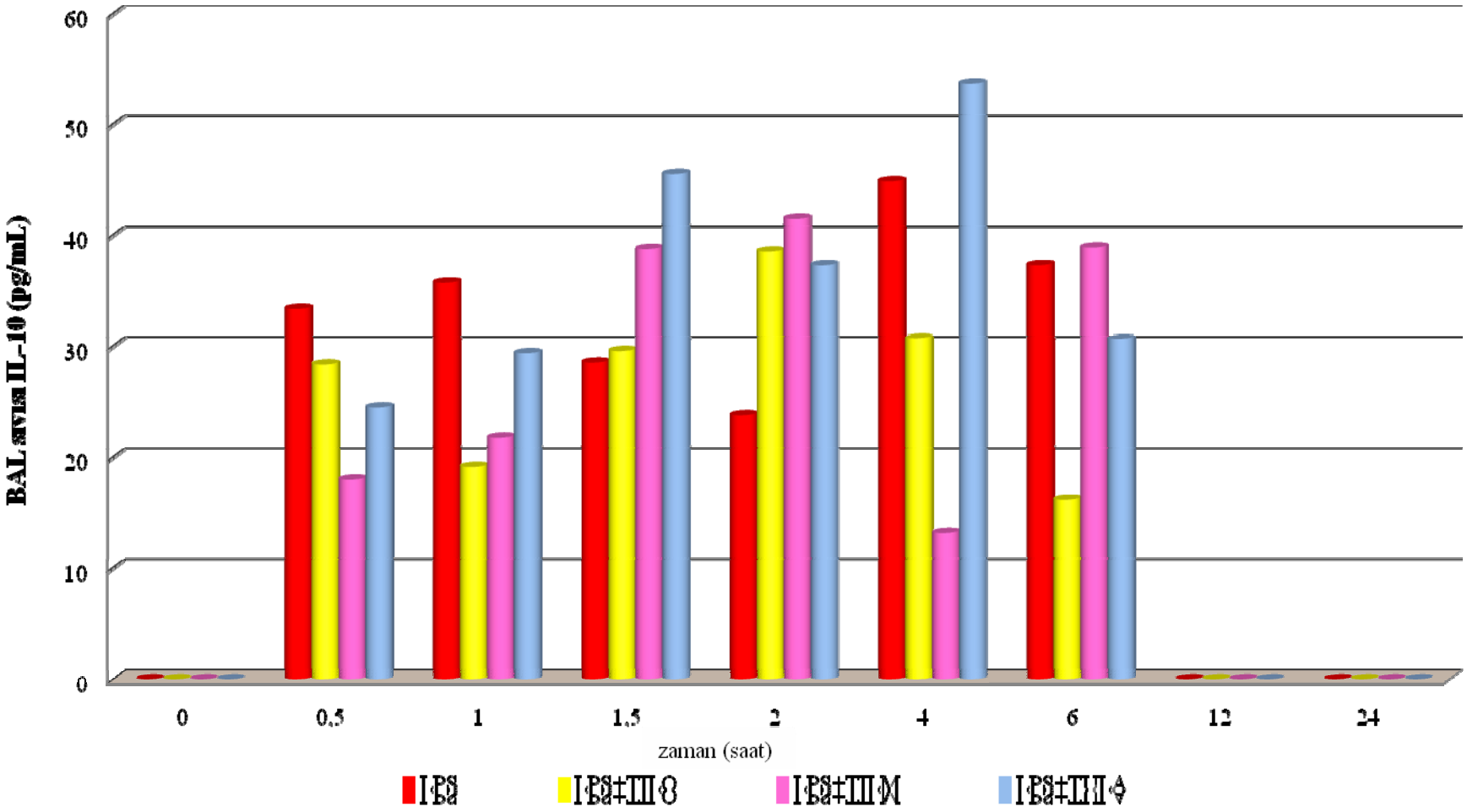
Aynı satır (A, B, C) ve sütundaki (x, y, z) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).

Çizelge 3.4.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısı IL-10'un kinetik parametreleri üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA pg.saat/mL | $205 \pm 14,6^{ab}$ | $163 \pm 9,87^{bc}$ | $155 \pm 19,3^{c}$ | $224 \pm 16,1^{a}$ |
| % oran | | % 21 ↓ | % 24 ↓ | % 9,3 ↑ |
| Cmax pg/mL | $52,7 \pm 4,61^{ab}$ | $41,6 \pm 3,66^{b}$ | $50,3 \pm 4,55^{ab}$ | $62,3 \pm 5,58^{a}$ |
| % oran | | % 21 ↓ | % 4,6 ↓ | % 9,6 ↑ |
| Tmax (saat) | $2,5^{a}$ | $2^{a}$ | $2^{a}$ | $4^{a}$ |

LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

a, b, c; aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).




Şekil 3.4. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısı IL-10 (pg/mL) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.5. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum TNFα (pg/mL) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. saat | 1. saat | 1,5. saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | BLD | BLD | 45,2 ± 11,8 | 820 ± 212 | 362 ± 164 | BLD | BLD | BLD | BLD |
| | | | C, x | A, x | B, x | | | | |
| LPS+TİLO | BLD | 62,6 ± 18,1 | 247 ± 124 | 250 ± 93,6 | 190 ± 105 | 77,1 ± 38,8 | 160 ± 101 | 101 ± 53,5 | 137 ± 43,6 |
| | | A, x | A, x | A, y | A, x | A, y | A, xy | A, xy | A, y |
| LPS+TİLM | BLD | 37,6 ± 7,11 | 311 ± 128 | 485 ± 168 | 53,7 ± 30,6 | 651 ± 140 | 18,2 ± 11,9 | 89,2 ± 45,5 | 372 ± 98,2 |
| | | CD, x | BC, x | AB, xy | CD, x | A, x | D, y | CD, xy | B, x |
| LPS+TULA | BLD | 33,2 ± 9,82 | 156 ± 23,9 | 401 ± 154 | 411 ± 164 | 531 ± 154 | 353 ± 182 | 285 ± 106 | BLD |
| | | C, x | BC, x | AB, xy | AB, x | A, x | ABC, x | ABC, x | |

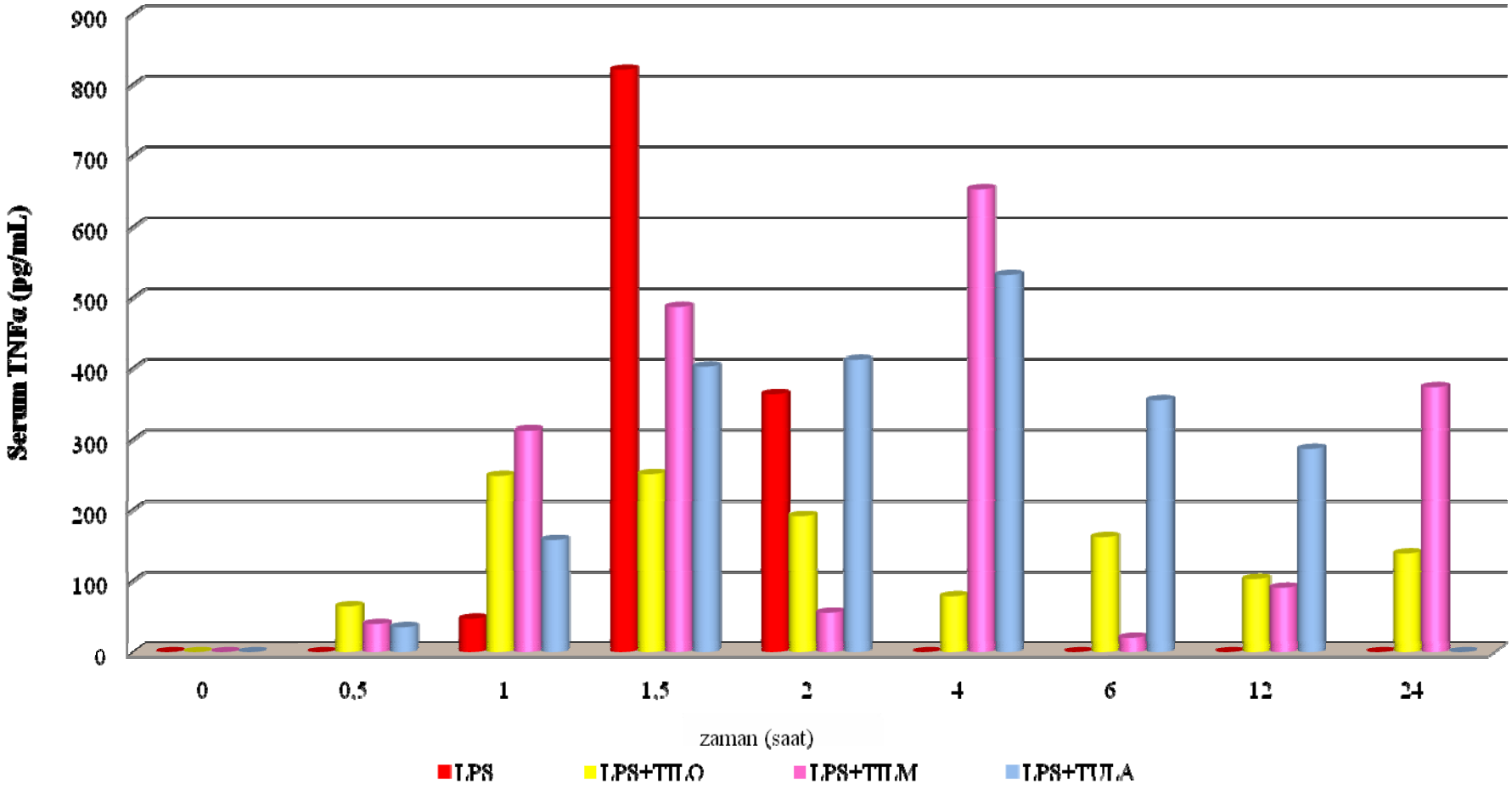
Aynı satır (A, B, C, D) ve sütundaki (x, y) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).

Çizelge 3.5.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum TNFα'nın kinetik parametreleri üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA pg.saat/mL | $488 \pm 97,6^{c}$ | $3053 \pm 615^{b}$ | $4896 \pm 660^{a}$ | $3382 \pm 605^{ab}$ |
| % oran | | % 525 ↑ | % 903 ↑ | % 593 ↑ |
| Cmax pg/mL | $890 \pm 178^{a}$ | $471 \pm 71,1^{b}$ | $815 \pm 68,5^{ab}$ | $768 \pm 136^{ab}$ |
| % oran | | % 47 ↓ | % 8,4 ↓ | % 14 ↓ |
| Tmax (saat) | $1,5^{a}$ | $3,75^{a}$ | $4^{a}$ | $4^{b}$ |

LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

a, b, c; aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).




Şekil 3.5. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum TNFα (pg/mL) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.6. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum IL-6 (pg/mL) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. Saat | 1. saat | 1,5. saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | BLD | BLD | BLD | 353 ± 33,3 | 443 ± 91,9 | 360 ± 95,7 | 573 ± 215 | 256 ± 152 | BLD |
| | | | | A, x | A, xy | A, x | A, x | AB, xy | |
| LPS+TİLO | BLD | BLD | BLD | 189 ± 74,8 | 232 ± 123 | 456 ± 112 | 169 ± 76,1 | BLD | BLD |
| | | | | BC, x | B, y | A, x | BC, x | | |
| LPS+TİLM | BLD | BLD | BLD | 405 ± 172 | 856 ± 254 | 486 ± 180 | 249 ± 127 | BLD | BLD |
| | | | | B, x | A, x | B, x | BC, x | | |
| LPS+TULA | BLD | BLD | BLD | 412 ± 134 | 580 ± 126 | 933 ± 333 | 349 ± 174 | 543 ± 178 | BLD |
| | | | | BC, x | AB, xy | A, x | BC, x | AB, x | |

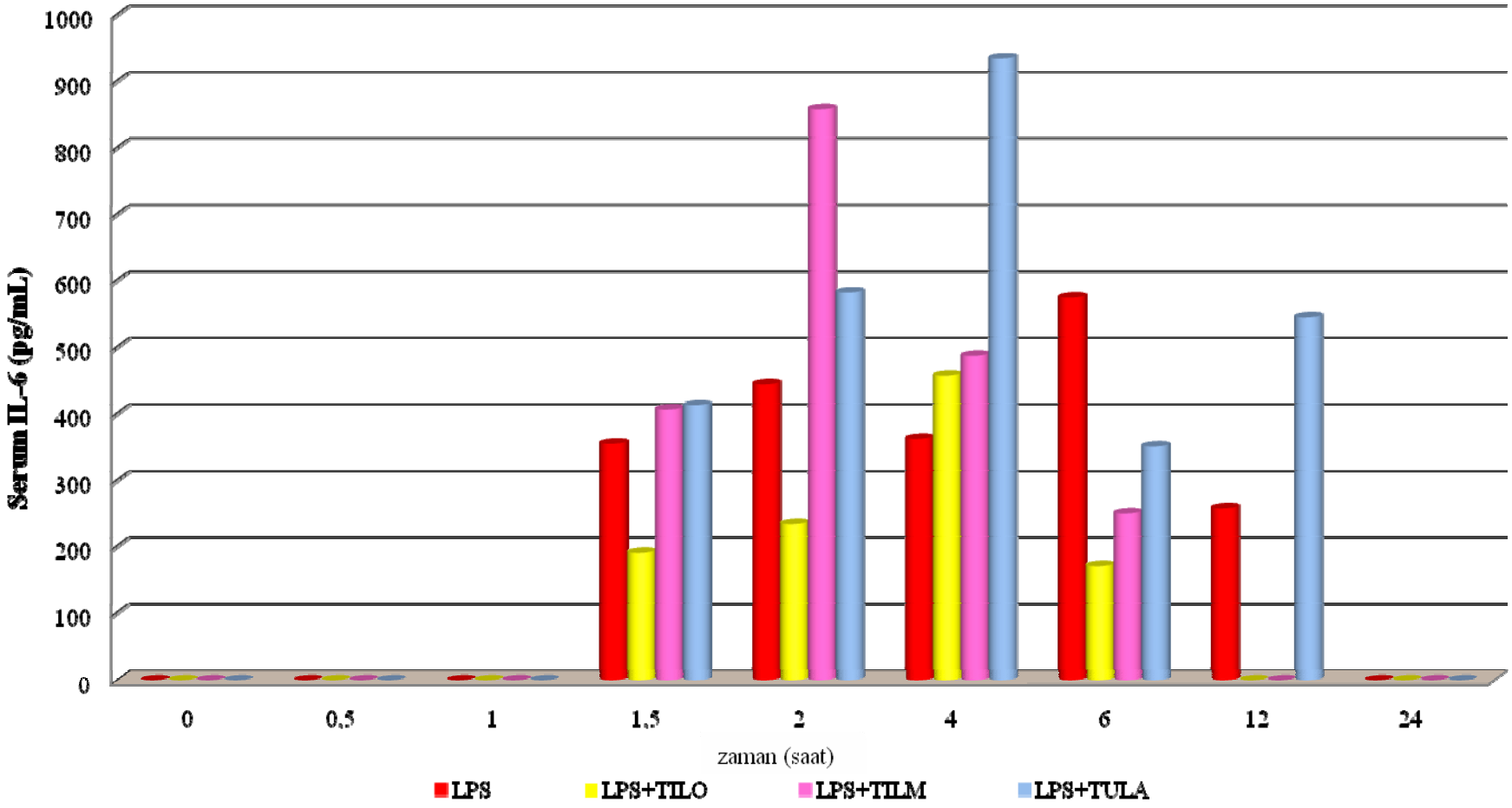
Aynı satır (A, B, C) ve sütundaki (x, y) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).

Çizelge 3.6.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum IL-6'nın kinetik parametreleri üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA pg.saat/mL | $3928 \pm 939^{ab}$ | $1343 \pm 334^{c}$ | $2211 \pm 347^{bc}$ | $5624 \pm 988^{a}$ |
| % oran | | % 66 ↓ | % 44 ↓ | % 43 ↑ |
| Cmax pg/mL | $858 \pm 114^{ab}$ | $521 \pm 83,8^{b}$ | $916 \pm 161^{ab}$ | $1161 \pm 248^{a}$ |
| % oran | | % 39 ↓ | % 6,8 ↑ | % 35 ↑ |
| Tmax (saat) | $6^{a}$ | $4^{a}$ | $2^{a}$ | $5^{a}$ |

LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

a, b, c; aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).




Şekil 3.6. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum IL-6 (pg/mL) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.7. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısı PGM (pg/mL) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. saat | 1. saat | 1,5. saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | 8,02 ± 2,66 | 100 ± 23,8 | 164 ± 30,8 | 87,9 ± 21,6 | 129 ± 38,3 | 80,9 ± 7,47 | 42,9 ± 14,9 | 74,2 ± 16,8 | 13,3 ± 3,03 |
| | E, x | BC, x | A, x | BC, x | AB, x | BC, y | CDE, y | BCD, y | DE, y |
| LPS+TİLO | 8,02 ± 2,66 | 94,3 ± 14,9 | 98,1 ± 22,7 | 137 ± 37,3 | 120 ± 24,6 | 57,9 ± 4,61 | 53,4 ± 14,4 | 11,9 ± 4,78 | 17,4 ± 6,79 |
| | C, x | AB, x | AB, y | A, x | A, x | BC, y | BC, y | C, z | C, y |
| LPS+TİLM | 8,02 ± 2,66 | 42,9 ± 15,4 | 67,1 ± 23,2 | 96,9 ± 18,7 | 4,24 ± 3,83 | 189 ± 36,5 | 160 ± 44,5 | 130 ± 13,9 | 78,7 ± 22,5 |
| | E, x | DE, y | CDE, yz | BCD, x | E, y | A, x | AB, x | ABC, x | CDE, x |
| LPS+TULA | 8,02 ± 2,66 | 9,97 ± 0,50 | 10,5 ± 6,04 | 2,91 ± 1,84 | 5,75 ± 3,71 | 3,90 ± 2,48 | 22,1 ± 11,4 | 12,7 ± 5,72 | 16,6 ± 6,64 |
| | AB, x | AB, y | AB, z | B, y | AB, y | AB, z | A, y | AB, z | AB, y |

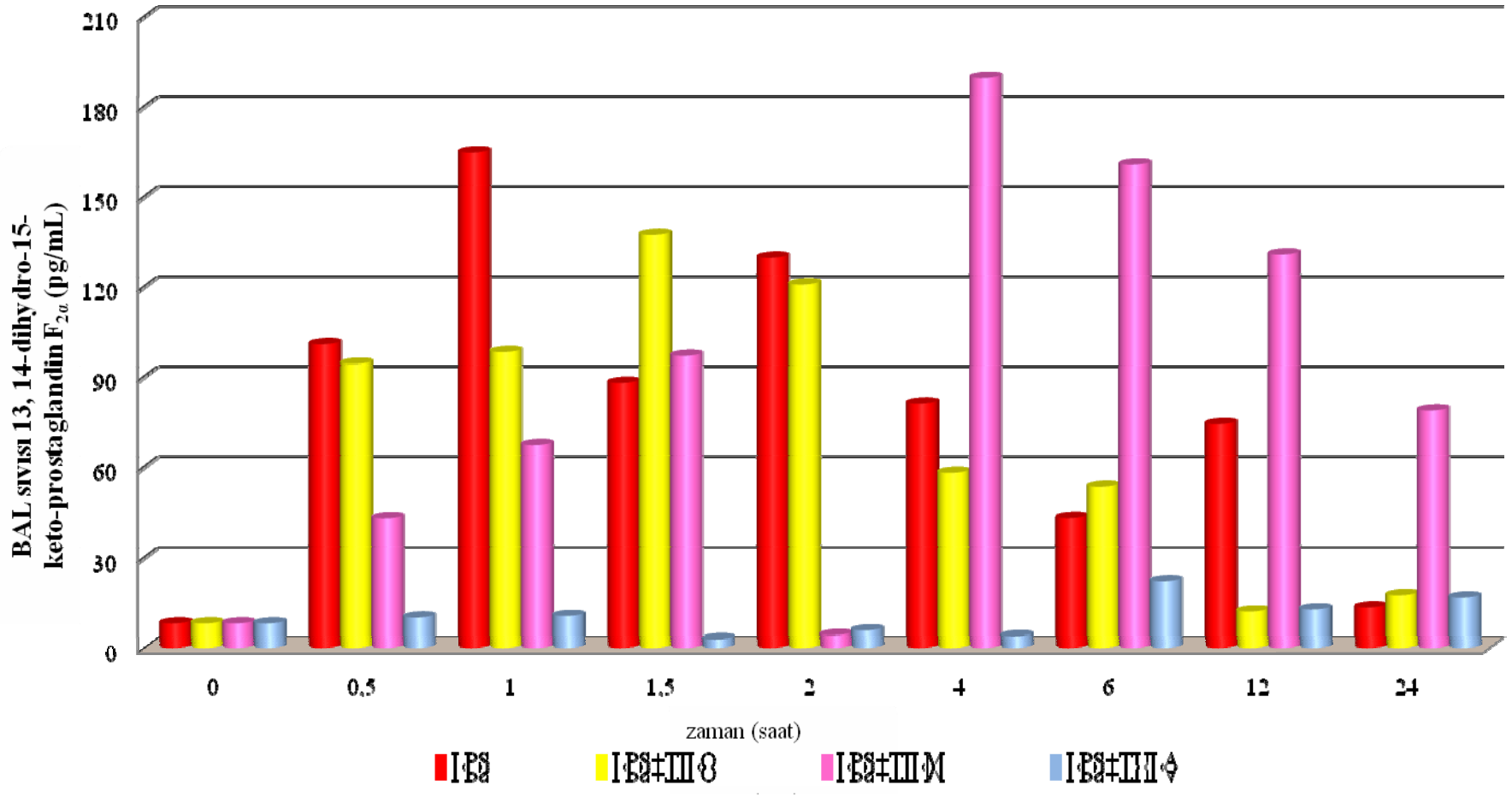
Aynı satır (A, B, C, D, E) ve sütundaki (x, y, z) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).

Çizelge 3.7.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısında PGM'nin kinetik parametreleri üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA pg.saat/mL | $1421 \pm 164^{b}$ | $858 \pm 64,2^{c}$ | $2778 \pm 267^{a}$ | $328 \pm 89,9^{d}$ |
| % oran | | % 40 ↓ | % 96 ↑ | %77 ↓ |
| Cmax pg/mL | $213 \pm 20,7^{a}$ | $184 \pm 22,5^{a}$ | $226 \pm 30,8^{a}$ | $35 \pm 8,51^{b}$ |
| % oran | | % 14 ↓ | % 6,1 ↑ | % 84 ↓ |
| Tmax (saat) | $1^{a}$ | $1,75^{a}$ | $5^{b}$ | $9^{b}$ |

PGM; 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_{2\alpha}$, LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

a, b, c, d; aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).




Şekil 3.7. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısı 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_{2\alpha}$ (pg/mL) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.8. Makrolid grubu antibiyotiklerin plazma PGM (pg/mL) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. Saat | 1. saat | 1,5. saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | 61,6 ± 12,8 | 77,2 ±23,9 | 94,9 ± 23,9 | 148 ± 34,9 | 406 ± 58,9 | 30,2 ± 9,00 | 237 ± 51,1 | 74,9 ± 29,2 | 105 ± 6,90 |
| | CD, x | CD, y | CD, z | BC, x | A, y | D, z | B, x | CD, x | CD, xy |
| LPS+TİLO | 61,6 ± 12,8 | 180 ± 16,4 | 263 ± 51,4 | 237 ± 51,9 | 647 ± 112 | 150 ± 54,6 | 434 ± 140 | 84,8 ± 15,2 | 120 ± 15,4 |
| | C, x | C, x | BC, xy | BC, x | A, xy | C, xy | B, x | C, x | C, xy |
| LPS+TİLM | 61,6 ± 12,8 | 117 ± 26,8 | 310 ± 64,2 | 200 ± 25,5 | 56,3 ± 14,0 | 99,8 ± 20,7 | 397 ± 80,7 | 71,6 ± 18,1 | 60,5 ± 13,6 |
| | D, x | CD, xy | AB, x | BC, x | D, z | CD, yz | A, x | D, x | D, y |
| LPS+TULA | 61,6 ± 12,8 | 185 ± 42,2 | 142 ± 17,5 | 246 ± 30,2 | 760 ± 106 | 254 ± 33,1 | 255 ± 52,7 | 91,6 ± 28,3 | 161 ± 44,2 |
| | C, x | BC, x | BC, yz | B, x | A, x | B, x | B, x | C, x | BC, x |

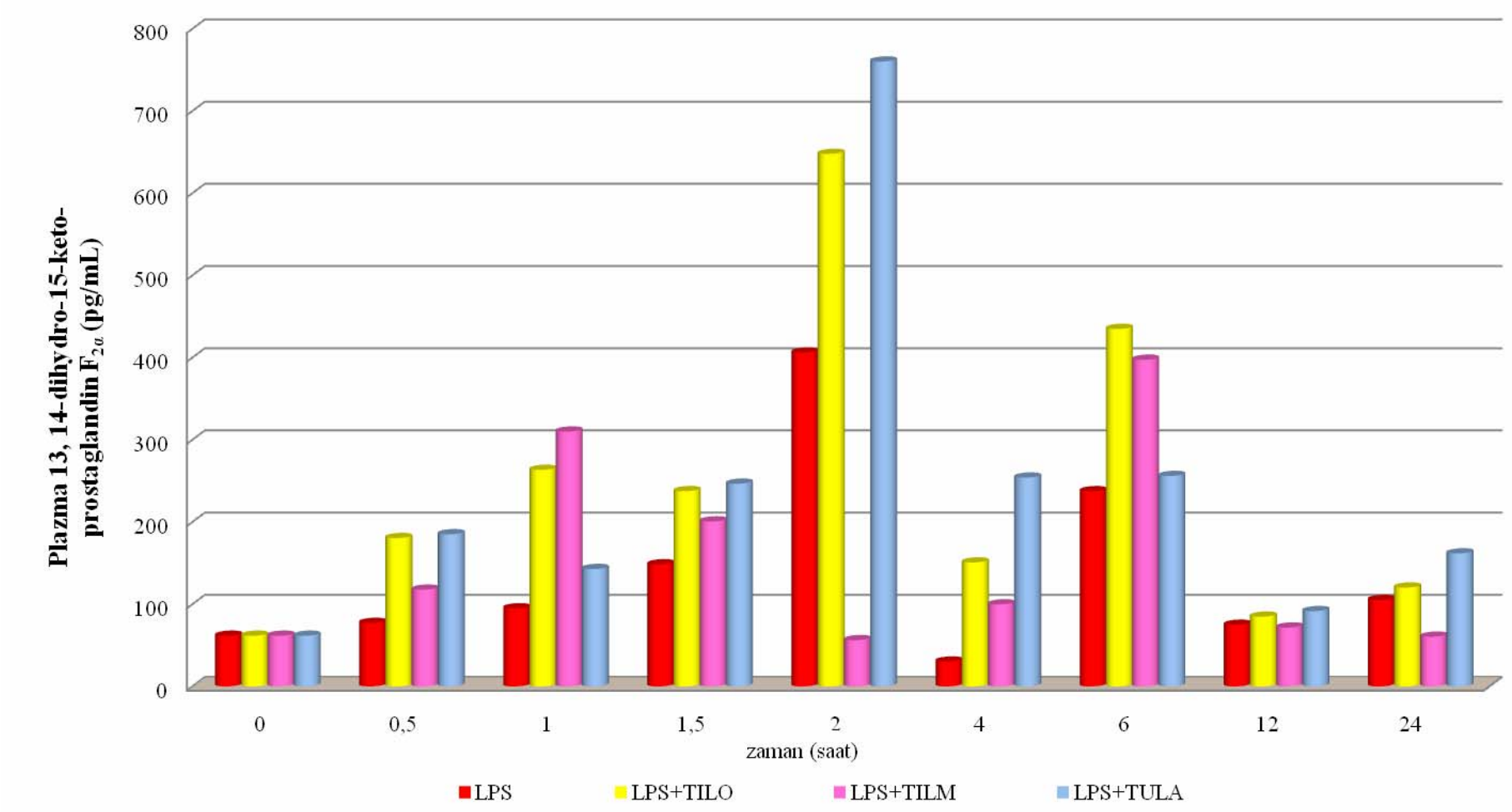
Aynı satır (A, B, C, D) ve sütundaki (x, y, z) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).

Çizelge 3.8.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin plazma PGM'nin kinetik parametreleri üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA pg.saat/mL | 2997 ± 295[b] | 4690 ± 369[a] | 3104 ± 339[b] | 4578 ± 431[a] |
| % oran | | % 57 ↑ | % 3,6 ↑ | % 53 ↑ |
| Cmax pg/mL | 405 ± 48,1[b] | 738 ± 100[a] | 423 ± 60,9[b] | 760 ± 87,1[a] |
| % oran | | % 82 ↑ | % 4,4 ↑ | % 88 ↑ |
| Tmax (saat) | 2[a] | 2[a] | 6[a] | 2[a] |

PGM; 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_{2\alpha}$, LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

a, b; aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).




Şekil 3.8. Makrolid grubu antibiyotiklerin plazma 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_{2\alpha}$ (pg/mL) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.9. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısı CRP (mg/dL) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. Saat | 1. saat | 1,5. saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | 2,80 ± 0,10 | 2,85 ± 0,22 | 3,10 ± 0,26 | 3,43 ± 0,11 | 3,48 ± 0,16 | 2,47 ± 0,23 | 1,75 ± 0,40 | 2,38 ± 0,14 | 2,38 ± 0,12 |
| | BCD, w | ABCD, w | ABC, w | AB, w | A, w | CD, w | E, w | DE, w | DE, w |
| LPS+TİLO | 2,80 ± 0,10 | 0,75 ± 0,11 | 0,77 ± 0,12 | 0,88 ± 0,08 | 0,73 ± 0,10 | 0,72 ± 0,13 | 0,67 ± 0,19 | 0,52 ± 0,16 | 0,43 ± 0,11 |
| | A, w | BC, y | BC, y | B, y | BC, y | BC, x | BC, x | BC, y | C, x |
| LPS+TİLM | 2,80 ± 0,10 | 2,00 ± 0,21 | 2,35 ± 0,30 | 2,52 ± 0,30 | 2,88 ± 0,21 | 2,27 ± 0,22 | 2,28 ± 0,18 | 1,58 ± 0,21 | 1,85 ± 0,36 |
| | A, w | BC, x | ABC, x | AB, x | A, x | ABC, w | ABC, w | C, x | BC, w |
| LPS+TULA | 2,80 ± 0,10 | 0,45 ± 0,02 | 0,42 ± 0,02 | 0,25 ± 0,02 | 0,25 ± 0,07 | 0,62 ± 0,03 | 0,72 ± 0,07 | 0,63 ± 0,15 | 0,65 ± 0,16 |
| | A, w | BCD, y | CD, y | D, z | D, z | BC, x | B, x | BC, y | BC, x |

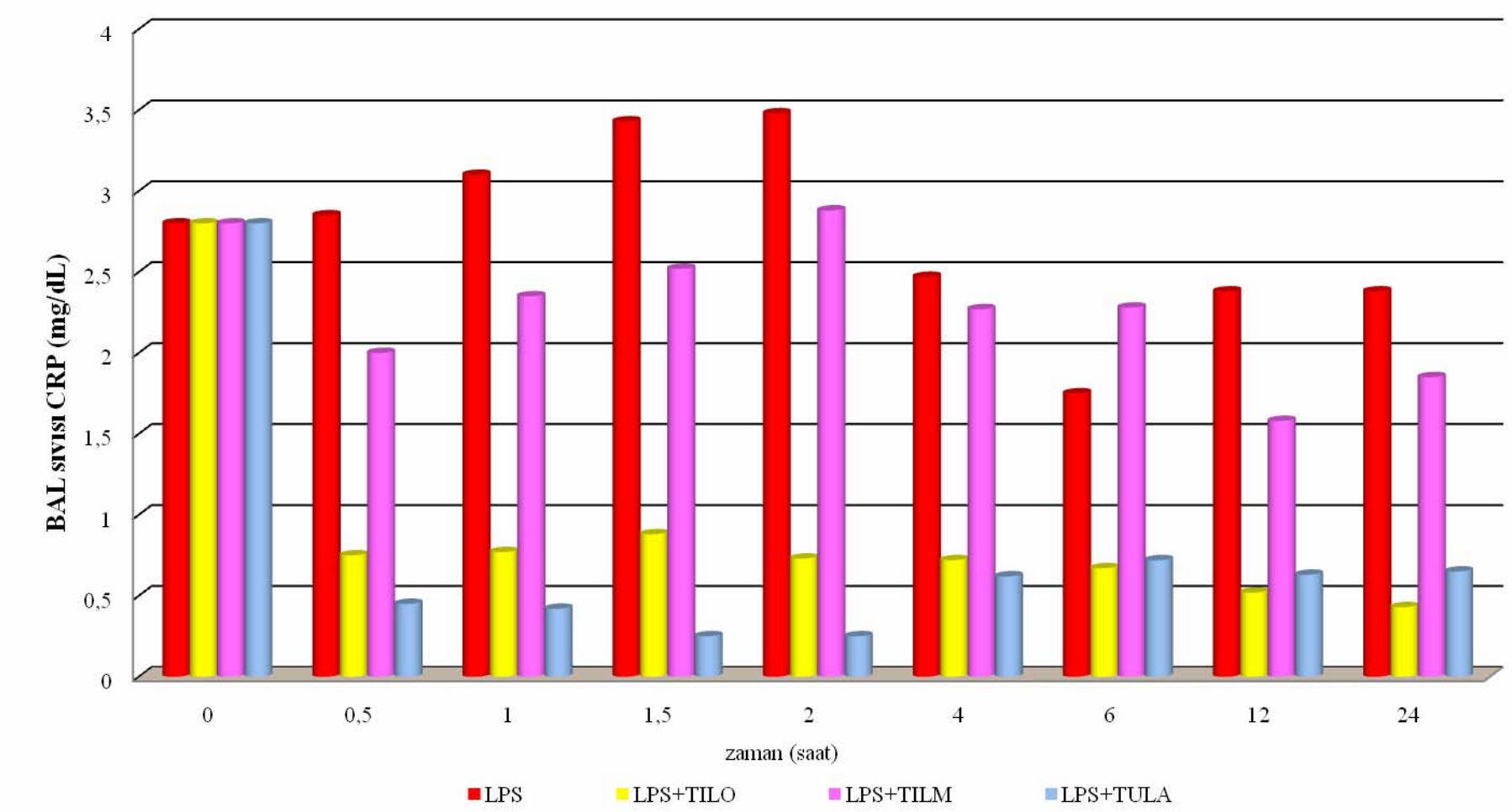
Aynı satır (A, B, C, D, E) ve sütundaki (w, x, y, z) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).

Çizelge 3.9.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısı CRP'nin kinetik parametreleri üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA mg.saat/dL | $57,5 \pm 3,23^{a}$ | $14,2 \pm 2,22^{c}$ | $46,8 \pm 3,05^{b}$ | $15,3 \pm 1,16^{c}$ |
| % oran | | % 75 ↓ | % 19↓ | % 73 ↓ |
| Cmax mg/dL | $3,78 \pm 0,15^{a}$ | $2,8 \pm 0,1^{c}$ | $3,13 \pm 0,05^{b}$ | $2,8 \pm 0,1^{c}$ |
| % oran | | % 26 ↓ | % 17 ↓ | % 26 ↓ |
| Tmax (saat) | $1,5^{a}$ | $0^{b}$ | $1,75^{a}$ | $0^{b}$ |

LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

a, b, c; aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).




Şekil 3.9. Makrolid grubu antibiyotiklerin BAL sıvısı CRP (mg/dL) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.10. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum CRP (mg/dL) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. saat | 1. saat | 1,5. saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | 0,43 ± 0,13 | 0,22 ± 0,08 | 0,08 ± 0,05 | 0,47 ± 0,08 | 0,58 ± 0,14 | 0,32 ± 0,14 | 0,75 ± 0,19 | 0,50 ± 0,11 | 0,72 ± 0,19 |
| | ABCD, x | CD, x | D, x | ABCD, y | ABC, xy | BCD, x | A, x | ABCD, x | AB, x |
| LPS+TİLO | 0,43 ± 0,13 | 0,13 ± 0,03 | BLD | 0,58 ± 0,08 | 0,35 ± 0,13 | BLD | 0,45 ± 0,12 | 0,47 ± 0,10 | 0,78 ± 0,17 |
| | BC, x | CD, x | | AB, y | BC, y | | B, x | B, x | A, x |
| LPS+TİLM | 0,43 ± 0,13 | 0,27 ± 0,08 | BLD | 1,03 ± 0,08 | 0,67 ± 0,17 | BLD | 0,47 ± 0,15 | 0,37 ± 0,12 | 0,82 ± 0,10 |
| | CD, x | DE, x | | A, x | BC, xy | | CD, x | CD, x | AB, x |
| LPS+TULA | 0,43 ± 0,13 | 0,13 ± 0,04 | 0,10 ± 0,04 | 0,48 ± 0,11 | 0,80 ± 0,10 | 0,13 ± 0,08 | 0,33 ± 0,10 | 0,68 ± 0,12 | 0,48 ± 0,11 |
| | BC, x | D, x | D, x | BC, y | A, x | D, xy | CD, x | AB, x | BC, x |

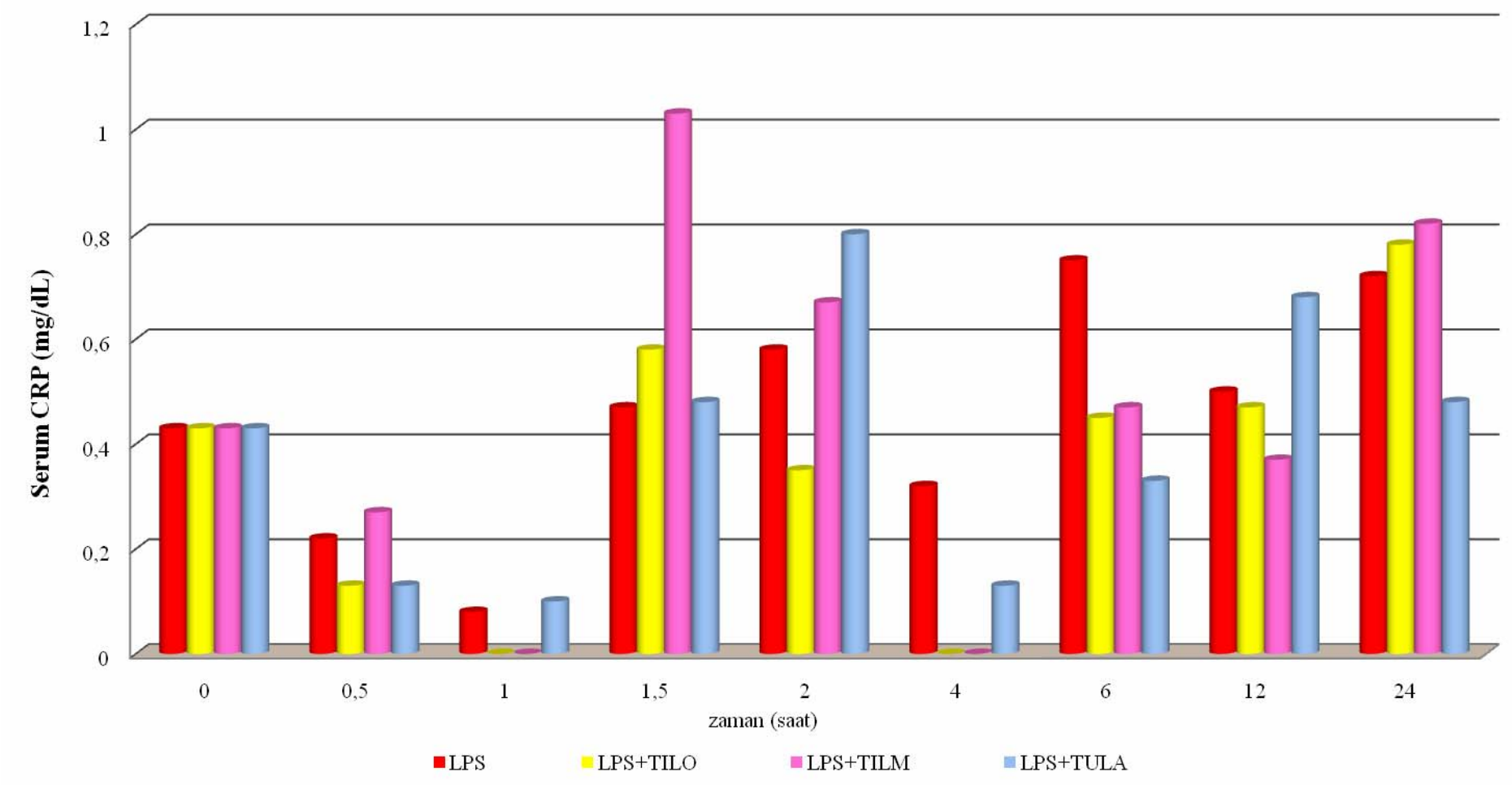
Aynı satır (A, B, C, D, E) ve sütundaki (x, y) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$). Referans aralık; 0,41-1 mg/dL (Don ve ark 2001, Li ve ark 2009).

Çizelge 3.10.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum CRP'nin kinetik parametreleri üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA mg.saat/dL | 13,7 ± 1,91[a] | 11,6 ± 1,1[a] | 11,7 ± 1,2[a] | 11,8 ± 2,06[a] |
| % oran | | % 15 ↓ | % 15 ↓ | % 13 ↓ |
| Cmax mg/dL | 1,03 ± 0,11[a] | 0,95 ± 0,11[a] | 1,18 ± 0,07[a] | 0,97 ± 0,08[a] |
| % oran | | % 7,8 ↓ | % 15 ↑ | % 5,8 ↓ |
| Tmax (saat) | 15[a] | 1,75[a] | 1,75[a] | 1,75[b] |

LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

a, b; aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).




Şekil 3.10. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum CRP (mg/dL) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.11. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum kreatin kinaz-MB (IU/L) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. saat | 1. saat | 1,5. saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | 979 ± 178 | 1325 ± 386 | 1926 ± 341 | 2900 ± 582 | 1102 ± 268 | 585 ± 73,7 | 1931 ± 406 | 870 ± 141 | 990 ± 124 |
| | BC, x | BC, xy | B, x | A, x | BC, y | C, y | B, x | C, x | BC, x |
| LPS+TİLO | 979 ± 178 | 994 ± 143 | 360 ± 23,3 | 2679 ± 558 | 845 ± 173 | 1312 ± 244 | 1250 ± 260 | 1078 ± 248 | 911 ± 386 |
| | BC, x | BC, y | C, y | A, x | BC, y | B, x | B, xy | BC, x | BC, x |
| LPS+TİLM | 979 ± 178 | 2699 ± 857 | 821 ± 96,5 | 2630 ± 671 | 896 ± 142 | 1100 ± 218 | 762 ± 125 | 974 ± 387 | 1259 ± 323 |
| | B, x | A, x | B, y | A, x | B, y | B, xy | B, yz | B, x | B, x |
| LPS+TULA | 979 ± 178 | 1221 ± 307 | 1785 ± 203 | 3205 ± 1210 | 1740 ± 187 | 1399 ± 266 | 442 ± 94,2 | 1148 ± 234 | 1577 ± 215 |
| | B, x | B, xy | B, x | A, x | B, x | B, x | B, z | B, x | B, x |

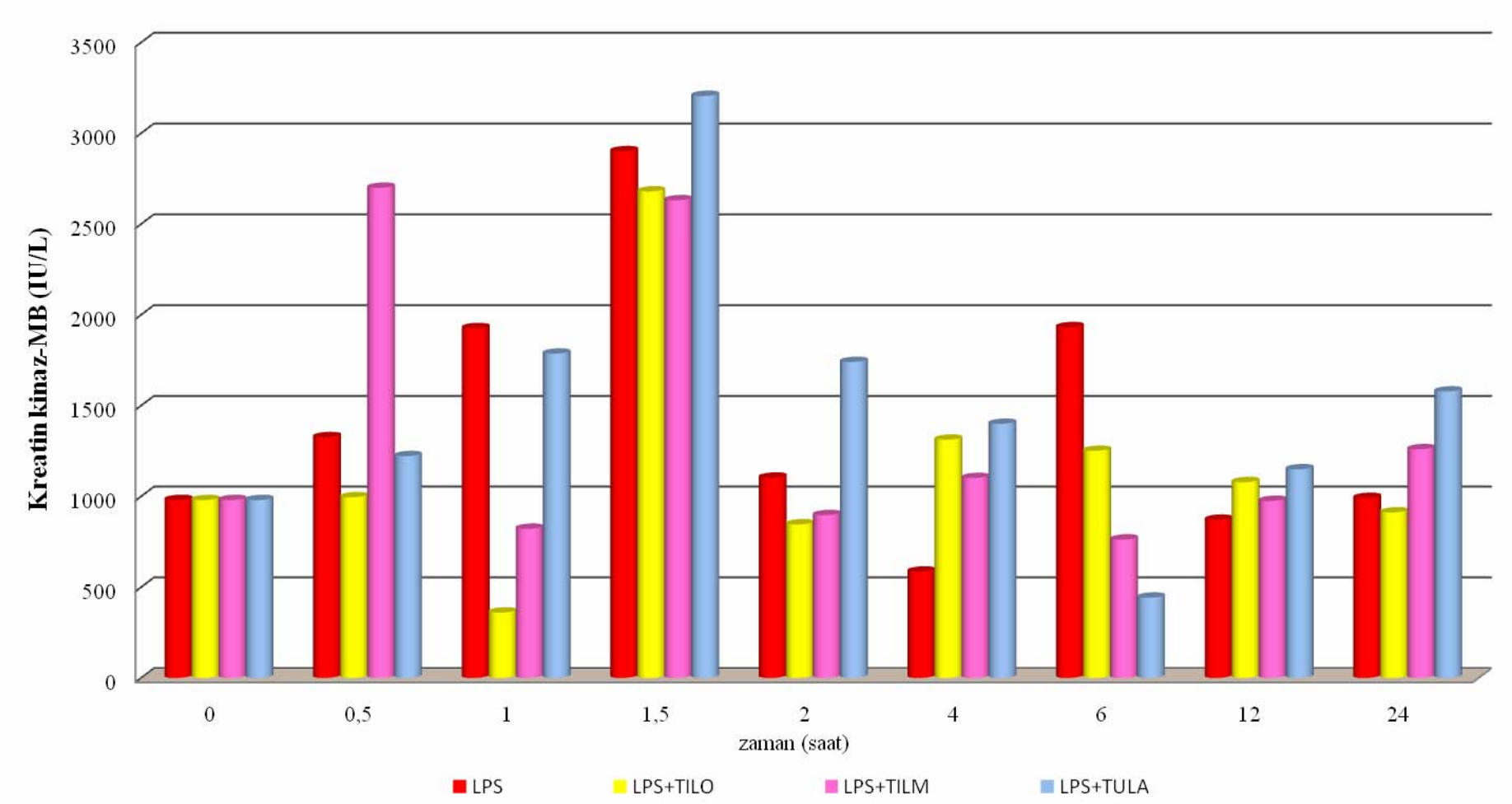
Aynı satır (A, B, C) ve sütundaki (x, y, z) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$). Referans aralık; 545-1000 IU/L (Ahmed ve ark 2004, Yazar ve ark 2009b).

Çizelge 3.11.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum kreatin kinaz-MB'nin kinetik parametreleriüzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA IU.saat/L | 27374 ± 2199 | 26113 ± 2734 | 26017 ± 3645 | 29893 ±2852 |
| % oran | | % 4,6 ↓ | % 5 ↓ | % 9,2 ↑ |
| Cmax IU/L | 3218 ± 482 | 2950 ± 307 | 3670 ±614 | 3751 ± 1017 |
| % oran | | % 8,3 ↓ | % 14 ↑ | % 16 ↑ |
| Tmax (saat) | 1,5 | 1,5 | 1 | 1,5 |

LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

Aynı satırda istatistiksel fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).




Şekil 3.11. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum kreatin kinaz-MB (IU/L) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.12. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum aspartat aminotransferaz (IU/L) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. saat | 1. saat | 1,5. saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | 157 ± 34,9 | 222 ± 97,2 | 159 ±18,3 | 209 ± 27,7 | 121 ± 16,9 | 152 ± 43,9 | 339 ± 31,9 | 278 ± 66,9 | 392 ± 21,7 |
| | CD, x | BCD, xy | CD, y | BCD, y | D, y | CD, x | AB, x | ABC, x | A, x |
| LPS+TİLO | 157 ± 34,9 | 304 ± 41,9 | 272 ± 48,3 | 222 ± 42,3 | 134 ± 24,8 | 184 ± 21,7 | 173 ± 30,9 | 241 ± 44,3 | 342 ± 84,8 |
| | C, x | AB, x | ABC, x | ABC, y | C, xy | BC, x | BC, y | ABC, x | A, x |
| LPS+TİLM | 157 ± 34,9 | 149 ± 18,7 | 238 ±22,2 | 224 ± 37,2 | 153 ± 23,6 | 186 ± 38,3 | 243 ± 62,5 | 280 ± 66,6 | 271 ± 31,5 |
| | A, x | A, y | A, xy | A, y | A, xy | A, x | A, xy | A, x | A, x |
| LPS+TULA | 157 ± 34,9 | 122 ± 20,8 | 153 ± 42,1 | 224 ± 31,5 | 207 ± 31,4 | 255 ± 76,8 | 348 ± 51,7 | 327 ± 51,3 | 280 ± 49,1 |
| | BC, x | C, y | BC, y | ABC, y | ABC, x | ABC, x | A, x | A, x | AB, x |

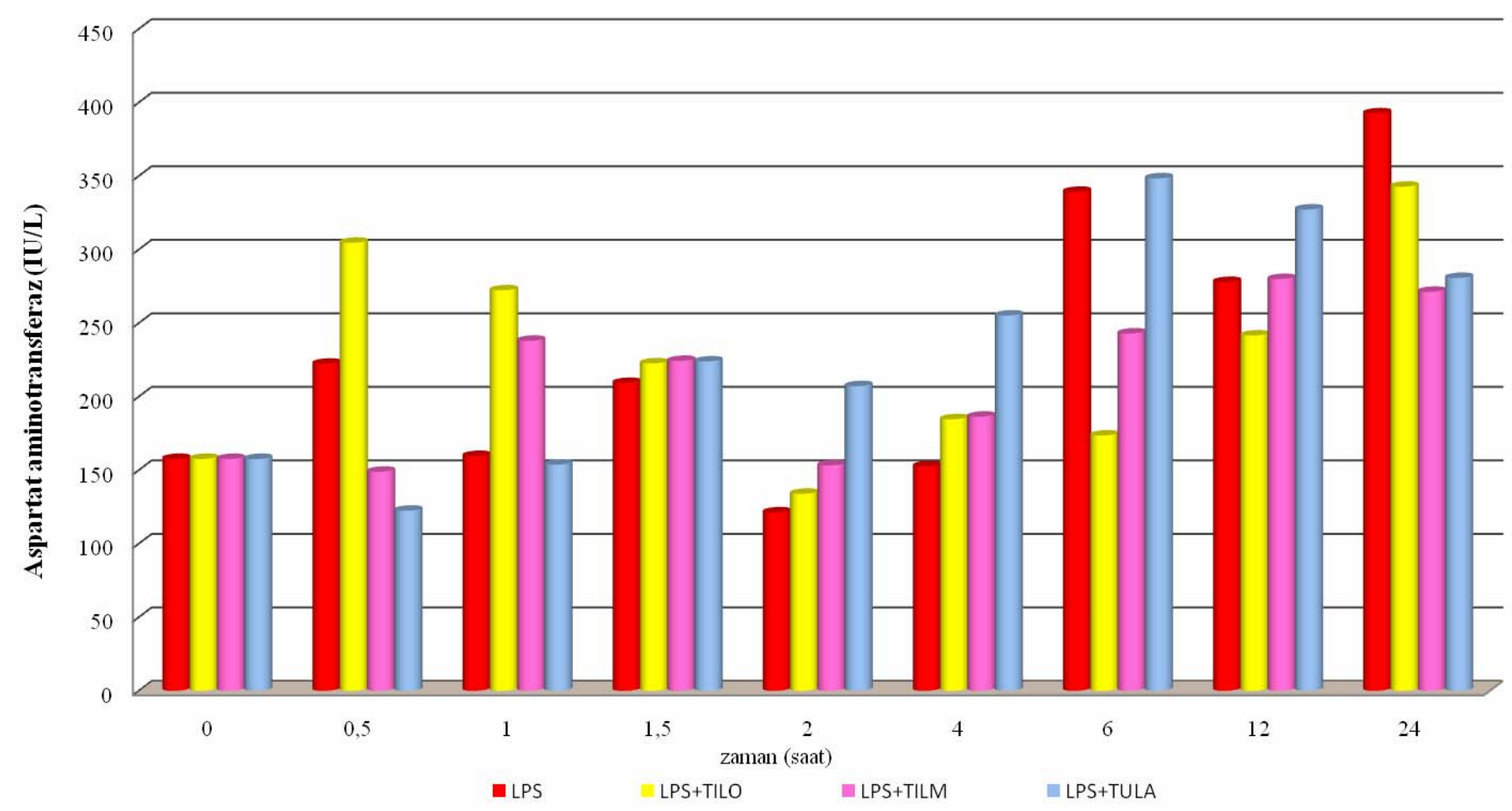
Aynı satır (A, B, C, D) ve sütundaki (x, y) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$). Referans aralık; 46-262 IU/L (Yavru ve Yavru 2000, Orr 2002).

Çizelge 3.12.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum aspartat aminotransferazın kinetik parametreleri üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA IU.saat/L | 7007 ± 568 | 5899 ± 370 | 6029 ± 582 | 7082 ± 505 |
| % oran | | % 15,8 ↓ | % 14 ↓ | % 1,07 ↑ |
| Cmax IU/L | 470 ± 37,5 | 435 ± 33,4 | 390 ± 29,8 | 451 ± 21,6 |
| % oran | | % 7,45 ↓ | % 17 ↓ | % 4,04 |
| Tmax (saat) | 9 | 1,25 | 6 | 6 |

LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

Aynı satırda istatistiksel fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).




Şekil 3.12. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum aspartat aminotransferaz (IU/L) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.13. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum alanin aminotransferaz (IU/L) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. saat | 1. saat | 1,5. saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | 82,2 ± 18,8 | 78,3 ± 25,4 | 94,8 ± 15,9 | 96,8 ± 27,1 | 62,1 ± 7,14 | 36,1 ± 3,86 | 144 ± 23,1 | 100 ± 27,3 | 117 ± 17,1 |
| | ABC, x | BC, x | ABC, x | ABC, x | BC, xy | C, y | A, x | AB, x | AB, x |
| LPS+TİLO | 82,2 ± 18,8 | 55,8 ± 13,5 | 49,4 ± 12,7 | 76,7 ± 15,9 | 62,7 ± 13,5 | 70,1± 17,79 | 65,6 ± 21,5 | 102 ± 24,1 | 100 ± 29,4 |
| | A, x | A, x | A, y | A, x | A, xy | A, xy | A, y | A, x | A, x |
| LPS+TİLM | 82,2 ± 18,8 | 34,1 ± 3,58 | 36,2 ± 7,39 | 72,5 ± 8,81 | 45,3 ± 10,4 | 115 ± 32,94 | 94,2 ± 29,1 | 123 ± 52,2 | 70,7 ± 9,61 |
| | ABC, x | C, x | C, y | ABC, x | BC, y | AB, x | ABC, xy | A, x | ABC, x |
| LPS+TULA | 82,2 ± 18,8 | 35,1 ± 6,41 | 53,8 ± 5,08 | 86,8 ± 12,1 | 106 ± 30,8 | 61,7 ± 12,61 | 96,1 ± 16,2 | 154 ± 30,5 | 88,7 ± 16,4 |
| | BC, x | C, x | BC, y | BC, x | AB, x | BC, xy | BC, xy | A, x | BC, x |

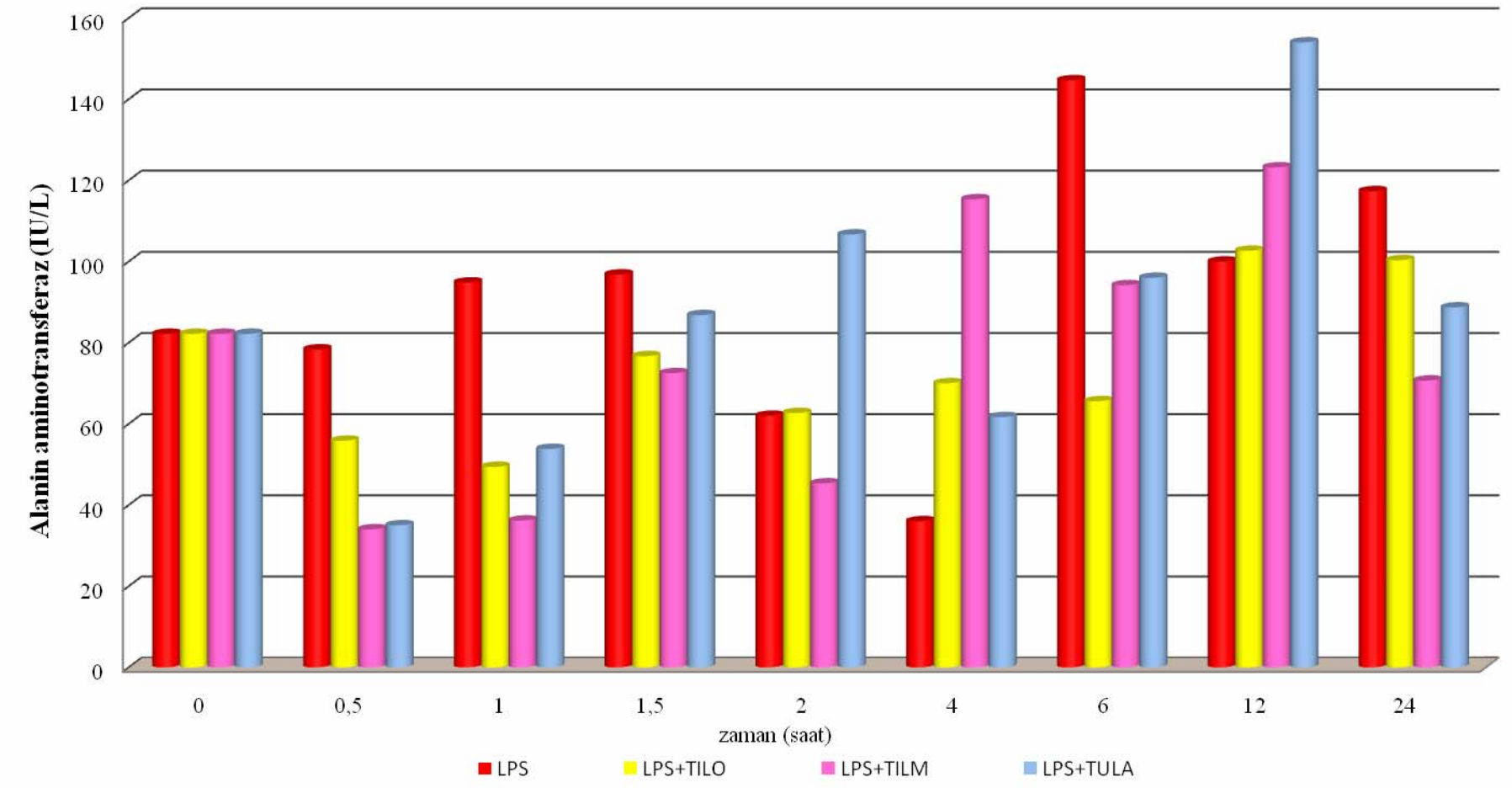
Aynı satır (A, B, C) ve sütundaki (x, y) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$). Referans aralık; 50-150 IU/L (Orr 2002).

Çizelge 3.13.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum alanin aminotransferazın kinetik parametreleri üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA IU.saat/L | 2487 ± 202 | 2117 ± 170 | 2288 ± 407 | 2666 ± 976 |
| % oran | | % 14,9 ↓ | % 8 ↓ | % 7,2 ↑ |
| Cmax IU/L | 176 ± 16,5 | 159 ± 18,4 | 198 ± 33,8 | 171 ± 24,3 |
| % oran | | % 9,66 ↓ | % 12,5 ↑ | % 2,84 ↓ |
| Tmax (saat) | 9 | 12 | 9 | 12 |

LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

Aynı satırda istatistiksel fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).




Şekil 3.13. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum alanin aminotransferaz (IU/L) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.14. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum alkalen fosfataz (IU/L) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. saat | 1. saat | 1,5. saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | 173 ± 5,36 | 101 ± 11,8 | 199 ± 24,6 | 106 ± 14,2 | 114 ± 14,9 | 95,8 ± 11,7 | 151 ± 14,9 | 204 ± 14,8 | 121 ± 7,35 |
| | AB, x | D, yz | A, x | D, x | CD, x | D, y | BC, x | A, x | CD, x |
| LPS+TİLO | 173 ± 5,36 | 148 ± 14,3 | 133 ± 14,9 | 117 ± 14,2 | 68,0 ± 4,73 | 72,0 ± 13,4 | 71,3 ± 7,55 | 207 ± 20,5 | 57,6 ± 9,17 |
| | AB, x | BC, y | C, y | C, x | D, y | D, y | D, y | A, x | D, z |
| LPS+TİLM | 173 ± 5,36 | 92 ± 9,21 | 122 ± 15,2 | 124 ± 17,9 | 91,3 ± 17,3 | 62,4 ± 12,9 | 70,0 ± 11,3 | 115 ± 12,0 | 71,3 ± 9,15 |
| | A, x | BC, z | B, y | B, x | BC, xy | C, y | C, y | B, y | C, yz |
| LPS+TULA | 173 ± 5,36 | 196 ± 24,9 | 172 ± 303 | 124 ± 18,3 | 110 ± 12,3 | 168 ± 20,1 | 109 ± 20,5 | 178 ± 13,5 | 100 ± 19,3 |
| | AB, x | A, x | AB, xy | BC, x | C, x | AB, x | C, xy | AB, x | C, xy |

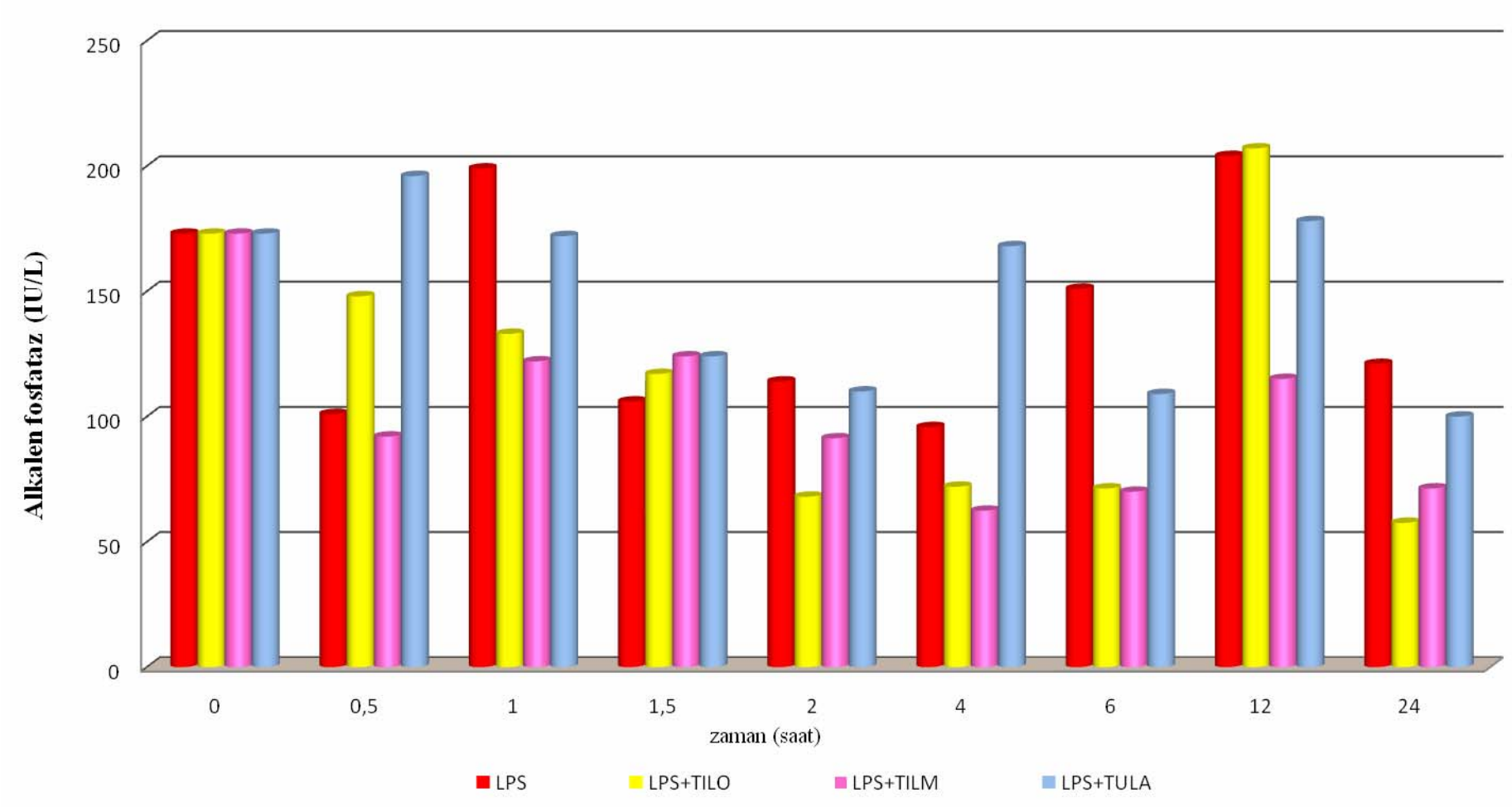
Aynı satır (A, B, C, D) ve sütundaki (x, y, z) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$). Referans aralık; 100-250 IU/L (Orr 2002).

Çizelge 3.14.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum alkalen fosfatazın kinetik parametreleri üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA IU.saat/L | 3749 ± 208[a] | 2967 ± 201[b] | 2195 ± 96,8[c] | 3404 ± 120[ab] |
| % oran | | % 20,9 ↓ | % 41,5 ↓ | % 9,2 ↓ |
| Cmax IU/L | 216 ± 13,3[a] | 221 ± 7,9[a] | 180 ± 3,34[b] | 232 ± 10,6[a] |
| % oran | | % 2,31 ↑ | % 16,7 ↓ | % 7,41 ↑ |
| Tmax (saat) | 1[a] | 12[a] | 0[a] | 0,75[a] |

LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

a, b, c; aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).




Şekil 3.14. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum alkalen fosfataz (IU/L) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.15. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum kolesterol (mg/dL) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. saat | 1. saat | 1,5. saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | 56,7 ± 2,94 | 111 ± 7,90 | 67,3 ± 2,76 | 70,7 ± 7,20 | 106 ± 15,5 | 77,3 ± 7,35 | 88,1 ± 8,20 | 71,3 ± 3,64 | 42,7 ± 4,09 |
| | DE, x | A, x | CD, y | CD, x | AB, x | CD, y | BC, x | CD, x | E, z |
| LPS+TİLO | 56,7 ± 2,94 | 79,2 ± 7,10 | 115 ± 10,2 | 87,3 ± 7,89 | 64,7 ± 6,40 | 73,3 ± 6,34 | 78,7 ± 4,58 | 83,3 ± 6,23 | 90,1 ± 7,06 |
| | D, x | BC, y | A, x | B, x | CD, y | BCD, xy | BC, x | BC, x | B, x |
| LPS+TİLM | 56,7 ± 2,94 | 67,7 ± 5,04 | 110 ± 5,38 | 84,2 ± 8,17 | 86,7 ± 8,43 | 69,3 ± 6,67 | 78,5 ± 7,73 | 51,3 ± 7,96 | 72,1 ± 2,73 |
| | CD, x | BCD, y | A, x | B, x | B, xy | BCD, y | B, x | D, y | BC, y |
| LPS+TULA | 56,7 ± 2,94 | 83,3 ± 5,11 | 68,7 ± 6,34 | 86,7 ± 8,92 | 83,3 ± 3,64 | 93,3 ± 8,11 | 73,7 ± 7,49 | 74,7 ± 3,96 | 54,7 ± 7,50 |
| | C, x | AB, y | BC, y | AB, x | AB, xy | A, x | ABC, x | ABC, x | C, z |

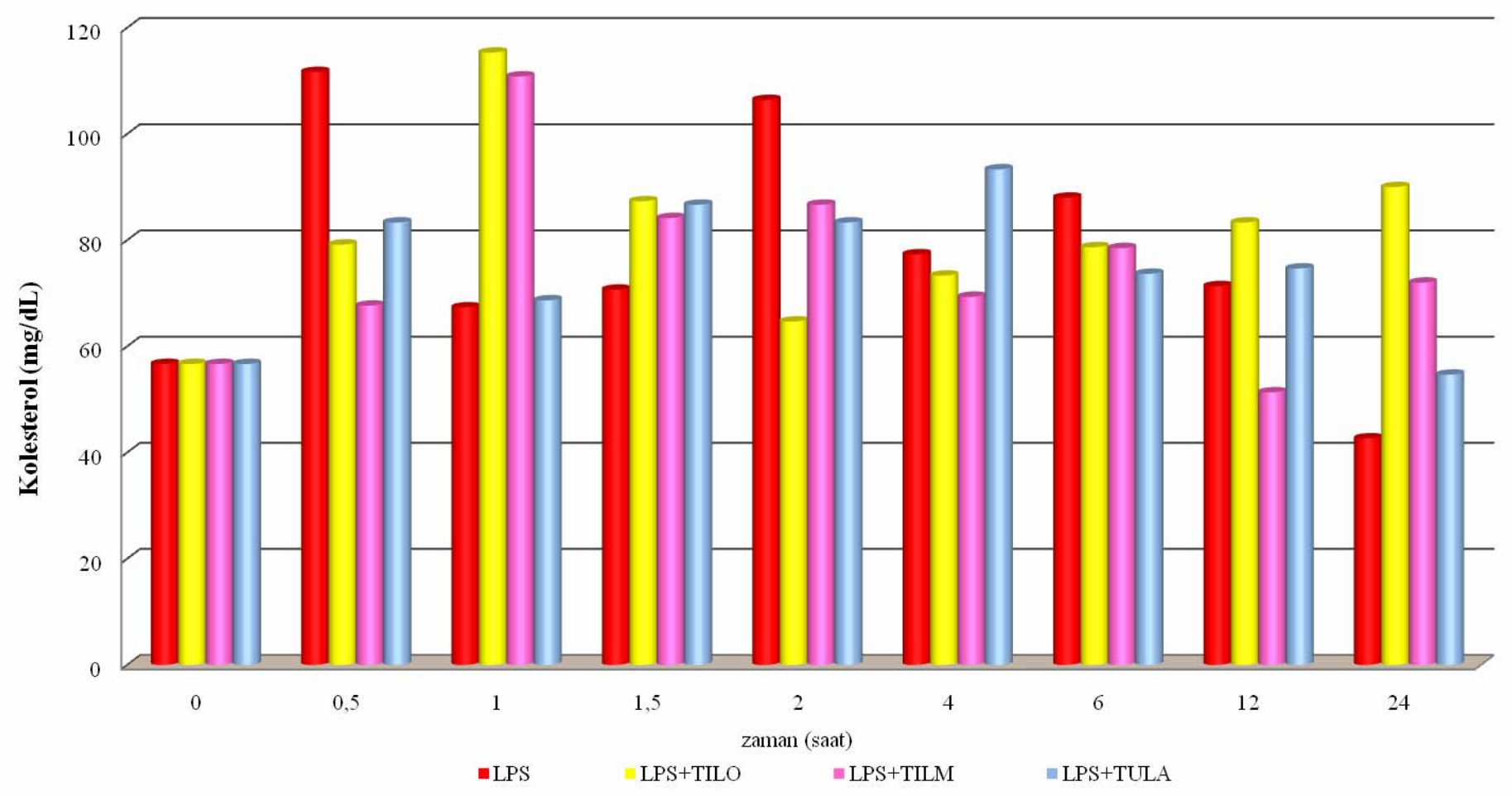
Aynı satır (A, B, C, D, E) ve sütundaki (x, y, z) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$). Referans aralık: 40-130 mg/dL (Ness 2004).

Çizelge 3.15.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum kolesterolun kinetik parametreler üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA mg.saat/dL | 1676 ±91,8[b] | 1987 ± 61,6[a] | 1600 ± 79,4[b] | 1718 ± 23,3[b] |
| % oran | | % 18 ↑ | % 4,53 ↓ | % 2,51 ↑ |
| Cmax mg/dL | 121 ± 11,1[a] | 122 ± 7,46[a] | 114 ± 4,8[a] | 107 ± 5,49[a] |
| % oran | | % 0,83 ↑ | % 5,79 ↓ | % 11,6 ↓ |
| Tmax (saat) | 0,5[a] | 1[a] | 1[a] | 3[a] |

LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

a, b; aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).




Şekil 3.15. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum kolesterol (mg/dL) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.16. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum trigliserid (mg/dL) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. saat | 1. saat | 1,5. saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | 93,3 ± 6,94 | 357 ± 27,3 | 163 ± 13,9 | 129 ± 10,2 | 237 ± 48,8 | 112 ± 5,41 | 140 ± 19,8 | 86,1 ± 11,8 | 82,7 ± 14,3 |
| | D, x | A, x | C, y | CD, y | B, x | CD, yz | CD, xy | D, x | D, y |
| LPS+TİLO | 93,3 ± 6,94 | 224 ± 15,7 | 302 ± 41,9 | 187 ± 12,1 | 162 ± 11,1 | 137 ± 11,2 | 96,7 ± 17,7 | 86,1 ± 9,11 | 162 ± 16,8 |
| | D, x | B, y | A, x | BC, xy | C, x | CD, y | D, y | D, x | C, x |
| LPS+TİLM | 93,3 ± 6,94 | 197 ± 29,8 | 330 ± 15,2 | 234 ± 36,4 | 161 ± 18,3 | 96,7 ± 13,8 | 96,7 ± 19,5 | 66,1 ± 5,34 | 150 ± 14,6 |
| | DE, x | BC, y | A, x | B, x | C, x | DE, z | DE, y | E, x | CD, x |
| LPS+TULA | 93,3 ± 6,94 | 247 ± 15,1 | 199 ± 13,2 | 220 ± 30,5 | 196 ± 24,9 | 217 ± 7,31 | 164 ± 18,2 | 81,3 ± 5,33 | 76,1 ± 9,12 |
| | D, x | A, y | ABC, y | AB, x | BC, x | AB, x | C, x | D, x | D, y |

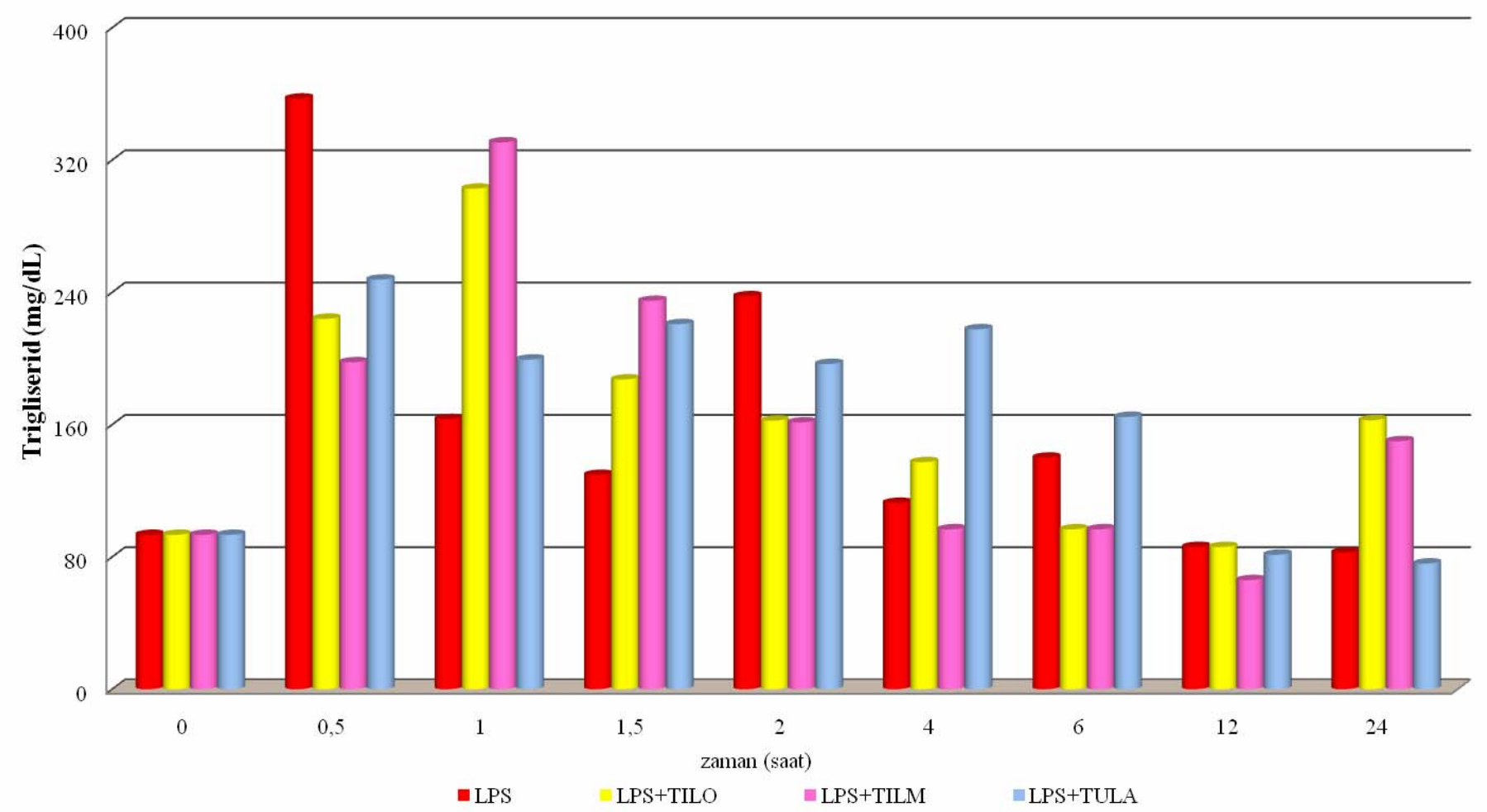
Aynı satır (A, B, C, D, E) ve sütundaki (x, y, z) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$). Referans aralık: 26-145 mg/dL (Ness 2004).

Çizelge 3.16.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum trigliseridin kinetik parametreleri üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA mg.saat/dL | 2700 ± 220[a] | 2994 ± 167[a] | 2680 ± 162[a] | 2884 ± 75,3[a] |
| % oran | | % 10,9 ↑ | % 0,74 ↓ | % 6,81 ↑ |
| Cmax mg/dL | 365 ± 29,7[a] | 329 ± 27,3[ab] | 333 ± 15,6[ab] | 285 ± 10,6[b] |
| % oran | | % 9,86 ↓ | % 8,77 ↓ | % 21,9 ↓ |
| Tmax (saat) | 0,5[a] | 1[a] | 1[a] | 0,5[a] |

LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

a, b; aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).




Şekil 3.16. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum trigliserid (mg/dL) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.17. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum üre (mg/dL) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. saat | 1. saat | 1,5. saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | 35,8 ± 2,60 | 42,1 ± 0,93 | 50,7 ± 1,12 | 32,7 ± 2,40 | 36,7 ± 1,61 | 38,7 ± 3,21 | 55,2 ± 8,42 | 36,8 ± 10,2 | 35,3 ± 1,61 |
| | C, x | BC, x | AB, x | C, x | C, xy | BC, x | A, x | C, x | C, x |
| LPS+TİLO | 35,8 ± 2,60 | 33,8 ± 1,49 | 36,7 ± 2,91 | 37,3 ± 1,69 | 32,1 ± 1,46 | 42,1 ± 4,70 | 32,7 ± 4,43 | 25,3 ± 6,25 | 34,7 ± 6,67 |
| | AB, x | AB, y | AB, y | AB, x | AB, y | A, x | AB, y | B, x | AB, x |
| LPS+TİLM | 35,8 ± 2,60 | 41,7 ± 3,29 | 45,7 ± 3,32 | 33,3 ± 2,22 | 41,3 ± 1,98 | 41,3 ± 7,50 | 38,4 ± 3,71 | 29,6 ± 2,71 | 32,7 ± 2,62 |
| | AB, x | AB, x | A, xy | AB, x | AB, x | AB, x | AB, xy | B, x | B, x |
| LPS+TULA | 35,8 ± 2,60 | 48,1 ± 2,29 | 49,8 ± 4,56 | 38,7 ± 1,33 | 39,3 ± 3,17 | 52,1 ± 7,69 | 43,1 ± 5,05 | 23,3 ± 2,40 | 34,1 ± 4,23 |
| | CD, x | ABC, x | AB, x | BCD, x | BCD, x | A, x | ABCD, xy | E, x | DE, x |

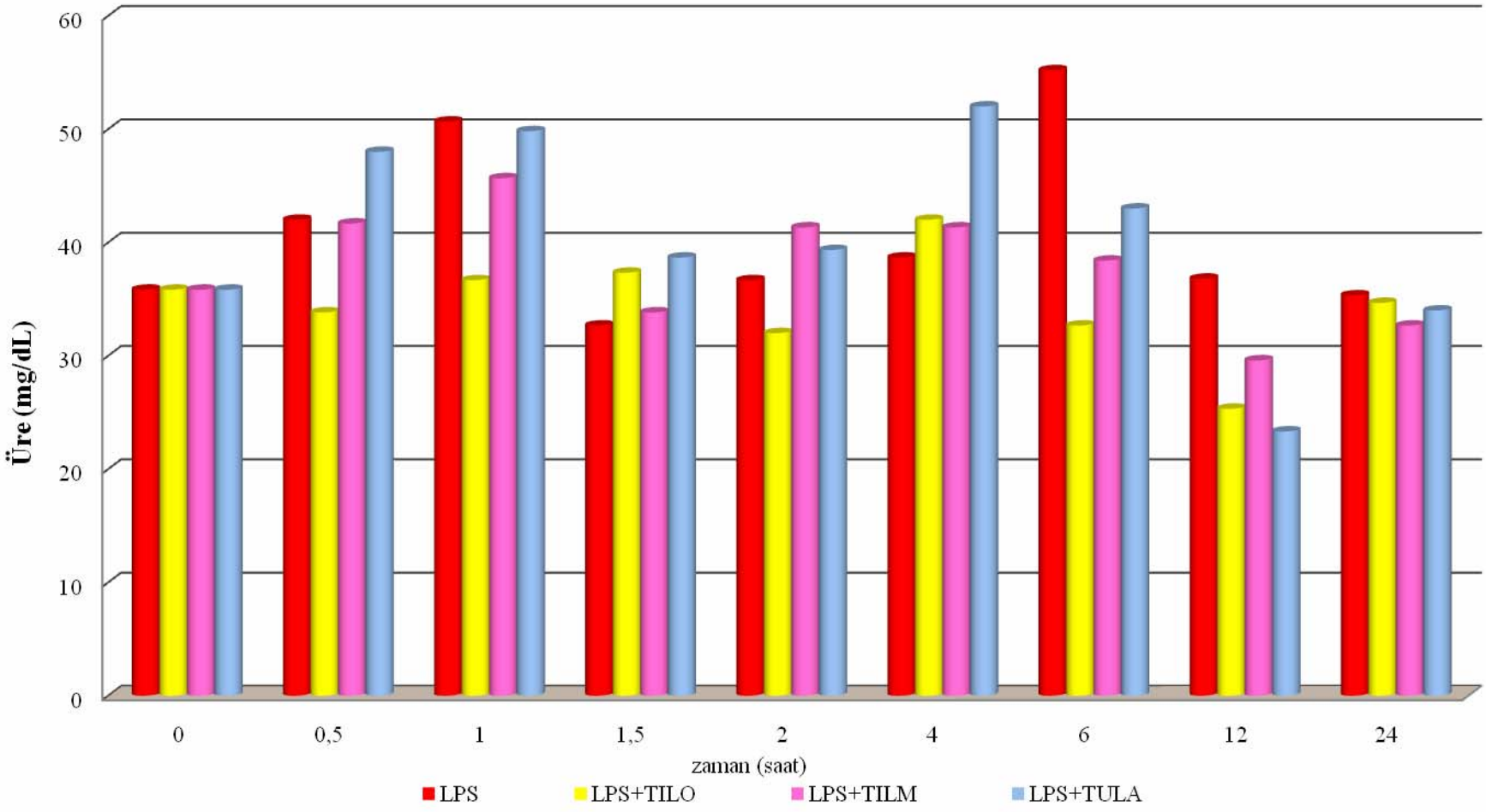
Aynı satır (A, B, C, D, E) ve sütundaki (x, y) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$). Referans aralık: 5-53 mg/dL (Yavru ve Yavru 2000, Korkmaz ve Kolankaya 2009).

Çizelge 3.17.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum ürenin kinetik parametreleri üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA mg.saat/dL | 957 ± 97,3 | 753 ± 91,3 | 818 ± 7,47 | 815 ± 57,8 |
| % oran | | % 21 ↓ | % 15 ↓ | % 15 ↓ |
| Cmax mg/dL | 60,2 ± 5,97 | 51,3 ± 3,78 | 53,7 ± 5,07 | 61,3 ± 3,92 |
| % oran | | % 15 ↓ | % 11 ↓ | % 1,8 ↑ |
| Tmax (saat) | 3,5 | 4 | 1,5 | 1 |

LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

Aynı satırda istatistiksel fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).




Şekil 3.17. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum üre (mg/dL) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.18. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum kreatinin (mg/dL) düzeyine etkileri (mean±SE).

| | 0. saat | 0,5. Saat | 1. saat | 1,5. saat | 2. saat | 4. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS | 0,48 ± 0,03 | 0,35 ± 0,03 | 0,46 ± 0,04 | 0,27 ± 0,05 | 0,22 ± 0,03 | 0,22 ± 0,02 | 0,33 ± 0,06 | 0,15 ± 0,03 | 0,15 ± 0,06 |
| | A, x | BC, x | AB, x | CDE, x | DE, x | DE, x | CD, x | E, y | E, x |
| LPS+TİLO | 0,48 ± 0,03 | 0,21 ± 0,04 | 0,53 ± 0,06 | 0,32 ± 0,05 | 0,26 ± 0,04 | 0,38 ± 0,07 | 0,25 ± 0,03 | 0,26 ± 0,02 | 0,11 ± 0,04 |
| | AB, x | DE, y | A, x | CD, x | CD, x | BC, x | CDE, x | CD, x | E, x |
| LPS+TİLM | 0,48 ± 0,03 | 0,34 ± 0,02 | 0,53 ± 0,09 | 0,34 ± 0,08 | 0,33 ± 0,03 | 0,33 ± 0,06 | 0,35 ± 0,07 | 0,22 ± 0,05 | 0,16 ± 0,03 |
| | AB, x | BCD, x | A, x | BCD, x | BCD, x | BCD, x | BC, x | CD, xy | D, x |
| LPS+TULA | 0,48 ± 0,03 | 0,35 ± 0,03 | 0,42 ± 0,05 | 0,29 ± 0,04 | 0,28 ± 0,04 | 0,23 ± 0,06 | 0,28 ± 0,15 | 0,17 ± 0,02 | 0,19 ± 0,09 |
| | A, x | ABC, x | AB, x | BC, x | BC, x | BC, x | BC, x | C, xy | C, x |

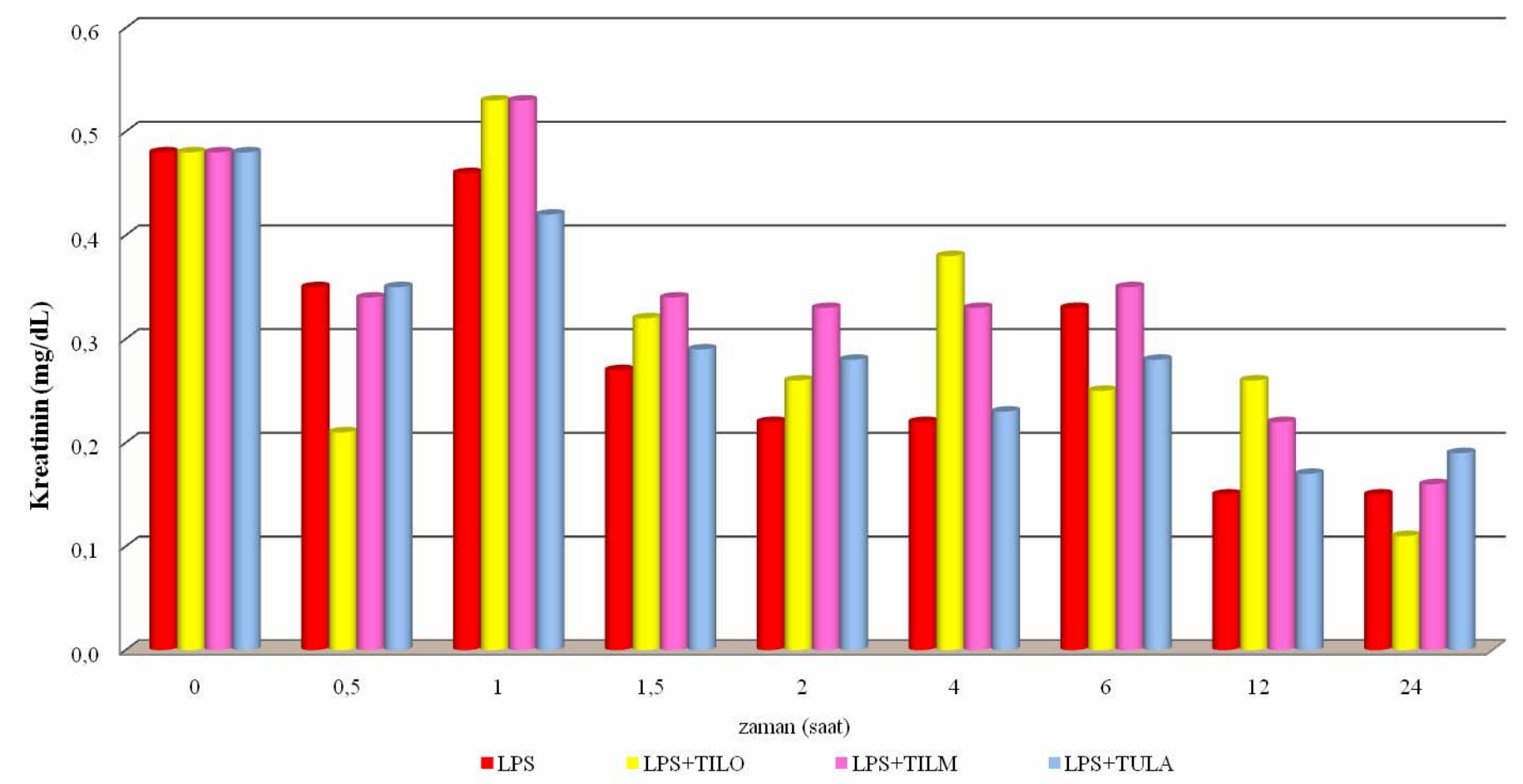
Aynı satır (A, B, C, D, E) ve sütundaki (x, y) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$). Referans aralık: 0,2-0,8 mg/dL (Ness 2004).

Çizelge 3.18.1. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum kreatinin kinetik parametreleri üzerine etkileri (mean±SE).

| | LPS | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|---|
| EAA mg.saat/dL | 4,97 ± 0,52[a] | 5,75 ± 0,41[a] | 6,18 ± 0,41[a] | 5,29 ± 0,78[a] |
| % oran | | % 15,7 ↑ | % 24,3 ↑ | % 6,44 ↑ |
| Cmax mg/dL | 0,5 ± 0,04[a] | 0,6 ± 0,04[a] | 0,6 ± 0,06[a] | 0,56 ± 0,06[a] |
| % oran | | % 0,2 ↑ | % 0,2 ↑ | % 0,12 ↑ |
| Tmax (saat) | 0[a] | 1[b] | 1,25[b] | 0[a] |

LPS; lipopolisakkarit (0,5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilmikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. EAA; eğrinin altında kalan alan, Cmax; maksimum konsantrasyon, Tmax; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı.

a, b; aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0,05$).




Şekil 3.18. Makrolid grubu antibiyotiklerin serum kreatinin (mg/dL) düzeyine etkileri.

Çizelge 3.19. Makrolid grubu antibiyotiklerin, BAL sıvısı ve serum/plazma parametreleri EAA değerlerine etkileri (LPS grubuna göre kıyaslama yapılmıştır).

| Parametreler | LPS+TİLO | LPS+TİLM | LPS+TULA |
|---|---|---|---|
| ***BAL TNFα*** | ↓↓ | ↓↓ | – |
| ***BAL IL-1β*** | – | – | – |
| ***BAL IL-6*** | – | – | – |
| ***BAL IL-10*** | – | ↓↓ | – |
| ***BAL PGM*** | ↓↓ | ↑↑ | ↓↓ |
| ***BAL CRP*** | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ |
| Serum TNFα | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ |
| Serum IL-6 | ↓↓ | – | – |
| Plazma PGM | ↑↑ | – | ↑↑ |
| Serum CRP | – | – | – |
| Serum CK-MB | – | – | – |
| Serum AST | – | – | – |
| Serum ALT | – | – | – |
| Serum ALP | ↓↓ | ↓↓ | – |
| Serum kolesterol | ↑↑ | – | – |
| Serum trigliserid | – | – | – |
| Serum üre | – | – | – |
| Serum kreatinin | – | – | – |

↑↑; antibiyotik uygulaması LPS grubuna göre artışa neden oldu. ↓↓; antibiyotik uygulaması LPS grubuna göre düşüşe neden oldu. −; antibiyotik uygulaması LPS grubuna göre değişikliğe neden olmadı.

## 4. TARTIŞMA

İnflamatuar mediatörlerden olan sitokinlerin immun sistem hücrelerince üretimi antibiyotik uygulamalarından etkilenmektedir (Bellini ve Bruni 1993, Molloy ve ark 1993, Ou ve ark 2008). İnflamatuar cevapta önemli rol oynayan TNFα ve IL-1β'nın (Dinarello 1991) blokajı ile sinerjik kombine güçlü etkilerinin ortadan kaldırılması klinikte uygulanabilir olarak düşünülmüş (Dinarello ve ark 1993) ve TNFα ve IL-1β'ya karşı antisitokin klinik denemelerinden, TNFα antikoru, çözünebilir TNFα reseptörleri, IL-1ra ve çözünebilir IL-1 reseptörleri ile çalışılmıştır (Cain ve ark 1998). Ancak antisitokin denemelerinden beklenen klinik sonuçlar elde edilememiştir (Abraham ve ark 1995). Bununla birlikte proinflamatuar mediatör üretiminin tamamen engellenmesi hayatta kalma oranını azaltmaktadır. Bu durum inflamatuar cevabın karmaşıklığı, serumda diğer faktörlerin varlığı ve farklı hücre popülasyonlarının uyarılması ile açıklanabilmektedir (Abraham 1999). Çalışmalar endojen IL-10'un anti-IL-10 monoklonal antikorlar ile nötralize edilmesinin proinflamatuar sitokin salınımı ve mortalitede artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Marchant ve ark 1994, Standiford ve ark 1995). Vücüt savunmasının IL-10 gibi antiinflamatuar sitokinlerin üretimini artırarak şiddetlenmiş proinflamatuar cevabı dengeleyip aşırı yangıyı zayıflatan ama ortadan kaldırmayan ajanların klinik faydasının mümkün olabileceği belirtilmiştir (Coimbra ve ark 2005).

Makrolid antibiyotikler solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilen antibiyotiklerdendir. Mekanizmaları bilinmemesine rağmen bunun antimikrobiyal özelliklerinden başka bir etki olan inflamatuar hücrelerdeki immunmodulatör etkinliği ile oluşturduğu bildirilmektedir (Kohri ve ark 2000, Blasi ve ark 2005, Azuma ve Kudoh 2006, Fietta ve Meloni 2008, Martinez ve ark 2008). Antiinflamatuar etkinin makrolid antibiyotiklerin 14- ve 15-üyelilerinde bulunduğu fakat 16-üyeli olanlarda ise bulunmadığı bildirilmektir (Theron ve ark 2000, Hodge ve ark 2006, Ou ve ark 2008). Buna karşın Cao ve ark (2006) *in vitro* olarak yaptıkları çalışmada 16- üyeli makrolid grubu antibiyotiklerden olan tilozin ve tilmikosinin de antiinflamatuar etkisinin olduğunu göstermişlerdir.

Mevcut çalışmada LPS uygulamasından sonra BAL sıvısı ve serum sitokin düzeylerinde artışlar meydana gelmiştir. Araştırmada LPS grubundaki BAL sıvısı

TNFα pik düzeyi 2. saatte belirlendi (Çizelge 3.1., Şekil 3.1.). Sitokin düzeyindeki bu yükseklik 1. saatten başlamak üzere ilk 6 saat devam ederek 12. saatten sonra azalmayla sonuçlandı. İntratraheal LPS uygulaması sonrasında TNFα düzeyinin arttığını bildiren bir çok çalışma bulunmaktadır. LPS uygulanmasından sonra bu sitokinin ratlarda 1. (Li ve ark 1998), 1,5. (Zhang ve ark 2003), 2. (Klein ve ark 1998, Jansson ve ark 2004) ile 6. (Miller ve ark 2002, Alba-Loureiro ve ark 2004) ve farelerde ise 4. (Brandolini ve ark 2001) ve 24. saatlerde (Liaudet ve ark 2002, Yeh ve ark 2007) arttığı belirlenmiştir. Araştırmada LPS grubu BAL sıvısı IL-1β düzeyinde aşırı artış gözlenmemekle birlikte pik düzeyi 12. saatte belirlendi (Çizelge 3.2., Şekil 3.2.). Benzer şekilde intratraheal LPS uygulama sonrasında ratlarda 6. (Miller ve ark 2002, Alba-Loureiro ve ark 2004) ile 24. (Miller ve ark 2002) ve farelerde ise 4. (Brandolini ve ark 2001) ile 24. saatlerde (Liaudet ve ark 2002, Yeh ve ark 2007) bu sitokinin arttığı bildirilmiştir. Çalışmada LPS grubu BAL sıvısı IL-6 pik düzeyi 4. saatte belirlendi (Çizelge 3.3., Şekil 3.3.). İntratraheal LPS verilmesinden sonra ratlarda 2. (Jansson ve ark 2004), 4. (Brandolini ve ark 2001, Jansson ve ark 2004), 6. (Miller ve ark 2002) ve 24. saatlerde (Liaudet ve ark 2002) arttığı bildirilmiştir. Bu araştırmalara karşın bu sitokinin tespit edilmediğini bildiren araştırma da bulunmaktadır (Klein ve ark 1998). Mevcut araştırmada LPS grubu BAL sıvısı IL-10 düzeyinde önemli artışlar gözlenmemekle birlikte bu sitokin 4. saatte en yüksek seviyeye çıktığı belirlendi (Çizelge 3.4., Şekil 3.4.). İntratraheal LPS uygulaması sonrasında IL-10 düzeyinin ratlarda 1. (Klein ve ark 1998), 6. (Miller ve ark 2002) ile 24. (Miller ve ark 2002) ve farelerde ise 24. saatte (Liaudet ve ark 2002, Yeh ve ark 2007) arttığı bildirilmiştir. Mevcut çalışmada LPS grubunda serum TNFα düzeyi 0,5. saatte belirlenmemekle birlikte 1. saatten itibaren artmaya başlayarak 1,5. saatte pik seviyesine ulaşmıştır (Çizelge 3.5., Şekil 3.5.). Bundan sonraki örnekleme zamanlarından başlayarak azaldığı ve 4. saatten sonra da belirlenmediği tespit edilmiştir. Miller ve ark (2002) yaptıkları çalışmada plazma TNFα düzeyinin 6. saatte en yüksek seviyede olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca intratraheal LPS verilmesinden sonra serum TNFα düzeyinin belirgin bir şekilde artmadığını (Jiang ve ark 1996) ya da belirlenmediğini bildiren bilgiler bulunmaktadır (Klein ve ark 1998). Araştırmada LPS grubunun serumunda IL-1β ve IL-10 tespit edilememiştir. Benzer sonuç Klein ve ark (1998) tarafından da bildirilmiştir. Bunlara karşın Miller ve ark (2002) yaptıkları çalışmada plazma IL-1β

ve IL-10 düzeylerinin 24. saatte en yüksek düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmada LPS grubunda serum IL-6 düzeyi ilk 1 saat ve 24. saatte belirlenmemekle birlikte, en yüksek seviyeye 6. saatte ulaşmıştır (Çizelge 3.6., Şekil 3.6.). Miller ve ark (2002) yaptıkları çalışmada plazma IL-6 düzeyinin 6. saatte en yüksek seviyede olduğunu bildirmişlerdir. Bir araştırmada ise IL-6'nın intratraheal verilen LPS'den sonra serumda belirlenmediği bildirilmiştir (Klein ve ark 1998). LPS'nin immun sistem hücrelerinde NF-ќB'yi uyarak sitokin üretimine neden olabileceği bildirilmiştir (Haziot ve ark 1993, Luchi ve Munford 1993, Chow ve ark 1999, Kleinpell ve ark 2006). Araştırmada LPS uygulaması sonrasında BAL sıvısı ve serumda artan sitokin düzeyleri, LPS'nin akciğerde bulunan ve diğer organlarda bulunmayan pulmoner makrofaj, kan monosit ve makrofajlarında NF-ќB'yi uyarmasından kaynaklanabilir.

Mevcut çalışmada serumda IL-1β ile IL-10 düzeylerinin belirlenememesi, LPS ile yapılan bu modelin sistemik immun uyarıyı etkilemede yetersiz kalmasından kaynaklanabilir. BAL sıvısında da bu iki sitokinin düşük düzeylerde belirlenmesi (Çizelge 3.2. ve 3.4., Şekil 3.2 ve 3.4.), serumda ölçülen diğer sitokinler olan TNFα ile IL-6 değerlerinin BAL sıvısındaki değerlerden daha düşük tespit edilmesi (Çizelge 3.5.-3.6., Şekil 3.5.-3.6.) ve serumda organ hasar belirteçlerinin sıklıkla referans aralıklarda belirlenmesi (Çizelge 3.11-3.18, Şekil 3.11-3.18) bu görüşü destekler niteliktedir.

Araştırmada LPS ile birlikte antibiyotik uygulaması sonrasında LPS grubuyla kıyaslama yapıldığında; BAL sıvısı bazı örnekleme zamanlarında üç antibiyotiğinde TNFα düzeyini (Çizelge 3.1.) düşürdüğü tespit edildi. IL-1β düzeyini (Çizelge 3.2.) ise sadece tulatromisinin sıklıkla düşürdüğü tespit edilmiştir. Deneysel olarak uyarılmış hücrelerden TNFα ve IL-1 üretiminin eritromisin (Iino ve ark 1992, Konno ve ark 1992, Takizawa ve ark 1995, Schultz ve ark 1998, Sugiyama ve ark 1999, Ianaro ve ark 2000), roksitromisin (Yoshimura ve ark 1995, Ianaro ve ark 2000, Yoshii ve ark 2002), klaritromisin (Takizawa ve ark 1995, Morikawa ve ark 1996, Khan ve ark 1999, Ianaro ve ark 2000, Miyanohara ve ark 2000), azitromisin (Khan ve ark 1999, Ianaro ve ark 2000) tilozin ve tilmikosin (Cao ve ark 2006) tarafından engellendiği belirlenmiştir. Mevcut araştırmada LPS grubu serum sitokin düzeyleri antibiyotik uygulama grupları ile kıyaslandığında üç antibiyotik uygulamasının

serum TNFα düzeyini (Çizelge 3.5.) örnekleme zamanlarının genelinde artırdığı belirlendi. Bazı araştırmalarda makrolid antibiyotiklerin sitokinlerin sentezi üzerine etkisinin olmadığı veya artırdığı da bildirilmiştir. LPS ile uyarılmış monositlerden proinflamatuar sitokin üretimine eritromisin, roksitromisin ve spiramisinin etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Bailly ve ark 1991). Tilmikosinin endotoksemik farelerin serumlarında hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar sitokin düzeyini artırdığı belirtilmiştir (Üney ve ark 2009). Yapılan *in vitro* çalışmada ise klaritromisinin endotoksin ile uyarılmış monositlerden IL-10 üretimini artırdığı tespit edilmiştir (Morikawa ve ark 1996). Serum TNFα düzeyinin, LPS grubunda belirlenmeyen zamanlarda LPS+antibiyotik uygulamalarında tespit edilmesi (Çizelge 3.5., Şekil 3.5.), ölçülen sitokin düzeylerinin ise LPS+antibiyotik uygulamalarında LPS grubuna göre azalma veya artma tespit edilmesi (Çizelge 3.5-3.6., Şekil 3.5-3.6.) makrolid antibiyotiklerin LPS ile birlikte uygulandığında sitokin sentezi üzerine değişik etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar ise makrolid grubu antibiyotiklerin NF-ќB etkinliğini engelleyerek antiinflamatuar etkinlik gösterebileceğini öne süren fikri (Desaki ve ark 2000, Ianaro ve ark 2000) desteklememektedir. Bunun bir diğer nedeni ise öne sürülen bu fikrin *in vitro* araştırmalardan elde edilmesi olabilir (Desaki ve ark 2000). Özellikle inflamasyon gibi çok karmaşık ve birden çok hücre tipinin ve maddenin iştirakinin bulunduğu olaylarda *in vitro* çalışmalarda elde edilen bulguların, *in vivo* çalışma sonuçları ile her zaman örtüşmemesi beklenebilir. Ayrıca makrolid antibiyotiklerin sitokin sentezi üzerine bireysel farklı etkilerinin olabileceği de ifade edilmiştir. Klaritromisinin makrofajlarca üretilen IL-1'in erken döneminde baskılayıcı etkisi olduğu ve bu mekanizmanın eritromisinin sahip olduğundan farklı olabileceği bildirilmiştir (Takeshita ve ark 1989).

Mevcut çalışmada intratraheal olarak verilen LPS'nin, BAL ve plazma PGM düzeyinde artışa neden olduğu (Çizelge 3.7-3.8, Şekil 3.7-3.8) belirlendi. Benzer şekilde *E. coli* lipopolisakaritinin neden olduğu akut akciğer hasarında BAL sıvısındaki PGE2 seviyesinin 3,5 kat arttığı bildirilmiştir. (Alba-Loureiro ve ark 2004). Prostaglandin düzeyinde gözlenen artışlar, LPS'nin hücre sitoplazmasında bulunan NF-ќB'yi uyararak sitokinler yanında siklooksijenaz üretimini de (Lee ve Burckart 1998, Meduri 1999, Cadenas ve Cadenas 2002, Coimbra ve ark 2005)

artırmasından kaynaklanabilir. LPS ile LPS+antibiyotik uygulanan grupların plazma PGM düzeyi incelendiğinde; antibiyotik uygulamalarının plazma PGM düzeyini örnekleme zamanlarının genelinde artırdığı, BAL sıvısında ise tilozin ve tulatromisin uygulamasının sıklıkla PGM seviyesini düşürdüğü, ancak tilmikosin uygulamasının artırdığı belirlendi. Beşeri hekimlikte kullanılan makrolid antibiyotiklerden bazılarının *in vivo* ve *in vitro* olarak LPS ya da karragenin neden olduğu PGF1, PGD2 ve PGE2'nin üretimini engellediği bildirilmektedir (Ianaro ve ark 2000, Miyazaki ve ark 2003, Cao ve ark 2006, Sato ve ark 2007, Kase ve ark 2009). Klaritromisinin ise siklooksijenazı uyarıcı etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Takeshita ve ark 1989). Mevcut araştırmanın sonuçları diğer kaynaklarla karşılaştırıldığında BAL sıvısı sonuçları kısmen benzerlik gösterirken, plazma sonuçları paralellik arz etmemektedir.

Mevcut çalışmada deneme gruplarında serum CRP düzeyi referens aralıklarda belirlenirken (Çizelge 3.9., Şekil 3.9.), LPS grubu BAL sıvısında tespit edilen artmış CRP düzeyi ise LPS + antibiyotik uygulamalarınca belirgin düzeyde düştüğü tespit edildi (Çizelge 3.10., Şekil 3.10.). Siret ve Picherot (2000) ile Blackwood ve ark (2008) makrolid grubu antibiyotiklerin ishalli maymunlarda CRP düzeyini azalttığını bildirirken, Parchure ve ark (2002) ise pnömonili hastalarda azitromisinin CRP düzeyini değiştirmediğini bulmuşlardır. Serum CRP düzeyi LPS grubunda referans aralıkta bulunmasına rağmen, LPS ile birlikte tilozin ve tulatromisin uygulamasının bu değeri referans aralığında altına indirmesi ve BAL sıvısında tilozin ve tilmikosinin ölçülemeyecek düzeylere indirmesi makrolidlerin bir akut faz proteini olan CRP'yi baskıladığını göstermektedir.

LPS'nin kalp hasarı belirteci olarak kabul edilen serum CK-MB düzeyini sağlıklı ratlar için bildirilen değerlerin üzerine çıkardığı belirlendi (Çizelge 3.11., Şekil 3.11.). Yapılan antibiyotik uygulamalarının ise belirgin azaltıcı etkisinin olmadığı tespit edildi. Kalp hasarı belirteci olarak kabul edilen serum CK-MB düzeyinin, akciğer hasarında da (Zeng ve ark 2003, Zhou ve ark 2005) arttığı bilinmektedir. Mevcut araştırmada artan serum CK-MB düzeyi kalp yerine akciğerden de kaynaklanmış olabilir. Araştırmada intestinal mukoza ve karaciğerde gıdasal lipitlerden sentezlenen trigliserid (Turgut 2000) düzeyinin tüm gruplarda özellikle ilk 6 saat içinde referans aralıktan yüksek tespit edildi (Çizelge 3.16., Şekil

3.16). Deneysel sistemik endotoksemi modellerinde de LPS'nin serbest yağ asidlerinin oksidasyonunu engelleyerek serum trigliserid düzeyinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Yazar ve ark 2004, Elmas ve ark 2006, Maitra ve ark 2009). Aynı zamanda LPS canlıda lipolize neden olarak serum yağ düzeyini artırmaktadır (Zu ve ark 2009). Lokal ve sistemik endotoksemi vakalarında özellikle ilk saatlerde serum trigliserid düzeyinin de dikkate alınması faydalı olabilir. Ölçümü yapılan diğer biyokimyasal parametreleri (Çizelge 3.12.-3.15., Çizelge 3.17.-3.18. Şekil 3.12.-3.15., Şekil 3.17.-3.18) ise genel olarak referans aralıkta tespit edilmiştir. Bunun muhtemel sebebi intratraheal uygulanan LPS'nin çoklu organ yetmezliği oluşturacak düzeyse sistemik dolaşımda bulunmamasından kaynaklabilir.

Yapılan kaynak taramalarında çok zamanlı ölçüm yapılan ve yangı mediatörlerinin incelendiği çalışmalarda bu değerlerin kinetiğinin incelendiği bir araştırmaya rastlanmadı. Kinetik parametrelerden özellikle EAA'nın ölçülen zaman aralığında ölçümüm yapılan biyolojik sıvıdaki miktarı göstermesi önemli bir parametre olmasını sağlamaktadır. Sık ölçümlü araştırmalarda ilaç uygulamalarının her bir örnekleme zamanındaki etkisi çok farklı olabilmektedir. Mevcut araştırmada olduğu gibi her örnekleme zamanında sürekli baskılama veya uyarılmaya neden olunmayan birçok araştırmada gözlenmektedir. Ayrıca ilaçların bu tür etkileri bulgular kısmında oldukça karmaşık olarak ifade edilmektedir. Gerçekleştirilen mevcut araştırma ile benzeri diğer araştırma sonuçlarının grafik veya her bir örnekleme zamanının bulunduğu tablolar şeklinde sunulması yerine, EAA, Cmax ve Tmax değerlerinin bulunduğu tek verili tablolar şeklinde sunulması ile ölçülen parametre üzerine yapılan uygulamaların etkisinin daha kolay anlaşılabilir şekilde getirilebileceği gözlenmektedir. Mevcut araştırma EAA parametresi esas alınarak ilaç uygulamaları LPS grubu ile kıyaslandığında; BAL sıvısında tilozin ve tilmikosin uygulamasının TNFα'nın EAA düzeyini düşürdüğü ($p<0,05$) (Çizelge 3.1.1.), IL-1β ve IL-6'nın değerlerinde hiçbir grupta değişim gözlenmediği ($p>0,05$) (Çizelge 3.2.1.-3.3.1.) ve IL-10'nun değerinin tilmikosin tarafından düşürüldüğü ($p<0,05$) gözlendi (Çizelge 3.4.1.). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde tilmikosinin BAL sıvısında proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinlerin ikisini birden baskıladığı, ancak tilozinin sadece proinflamatuar sitokini baskıladığı ifade edilebilir. Sadece sitokinlerin EAA parametresi açısından değerlendirildiğinde en uygun makrolidin

akciğer açısından tilozin olduğu ifade edilebilir. BAL sıvısı PGM (Çizelge 3.7.1.) ve CRP'nin (Çizelge 3.9.1.) EAA değerleri incelendiğinde; üç makrolid antibiyotiğinde CRP'nin EAA değerlerini düşürdüğü ($p<0,05$), ancak PGM'nin EAA değerinin tilozin ve tulatromisin tarafından düşürülürken tilmikosin tarafından yükseltildiği gözlenmiştir. Prostaglandin sentezinin engellenmesi açısından değerlendirildiğinde tilozin ve tulatromisin daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

Sitokinlerin serum EAA düzeyleri dikkate alındığında üç makrolid antibiyotiğinde TNFα'nın EAA değerini (Çizelge 3.5.11) artırdığı ($p<0,05$) ve IL-6'nın EAA düzeyini (Çizelge 3.6.1.) tilozinin düşürdüğü ($p<0,05$) belirlenmiştir. Plazma PGM'nin EAA düzeyi (Çizelge 3.8.1.) değerlendirildiğinde tilozin ile tulatromisinin bu değerini artırdığı ($p<0,05$) belirlendi.

Mevcut araştırma sonuçları, incelenen parametrenin örnekleme zamanlarının rakamsal değerleri ve EAA düzeyi açısından değerlendirildiğinde; aynı gruptaki antibiyotiklerin aynı parametre üzerine farklı etkilere sahip olabileceğini göstermiştir. Ayrıca BAL sıvısında, aynı parametre üzerinde düşürücü veya yükseltici etkisi bulunan antibiyotiğin serumda tam tersi etkiler yapabileceği de tespit edilmiştir. Bu sonuçlar makrolidlerin immun sistem üzerindeki etkilerinin sadece NF-ќB'yi engellemek veya uyarmak şeklinde açıklanamayacağını göstermektedir. Sadece NF-ќB'nin uyarılması veya engellenmesi, bu maddenin üretimine aracılık ettiği sitokinler ve PGM'nin (Lee ve Burckart 1998, Meduri 1999, Cadenas ve Cadenas 2002, Coimbra ve ark 2005) birlikte artması veya azalmasını gerektirmektedir. Ancak mevcut araştırmada bu parametrelerde homojen sonuçlar elde edilmemiştir. Mevcut araştırmada serum ve akciğer dokusu antibiyotik düzeyleri belirlenmemekle birlikte; makrolid antibiyotiklerin makrofaj ve akciğer dokusunda serum değerlerinin çok üzerinde birikebildikleri bilinmektedir (Morck ve ark 1997, Kaya 2002, Yazar 2009a). Birikime bağlı olarakta immun sistem hücrelerinde fonksiyon değişikliklerine (oksidatif patlama, sitokin üretimi vs) neden olabileceği bildirilmiştir (Laufen ve ark 1985, Vazifeh ve ark 1997, Scaglione ve Rossoni 1998). Diğer yandan antibiyotik tedavisi uygulanmış akciğer enfeksiyonlu hastaların serum ile BAL sıvısı sitokin düzeyleri arasında korelasyon olmadığı (Monton ve ark 1999) ve makrolidlerin NF-ќB'den sonra oluşan olayları da etkileyerek sitokin üretimi üzerine farklı etkiler gösterebileceği bildirilmiştir (Üney ve ark 2009). Bu bilgiler

değerlendirildiğinde makrolid antibiyotiklerin sitokinler ve prostaglandin sentezi üzerine etkilerinin bireysel olarak çok farklı olduğu, sahip oldukları bireysel etkilerin de konsantrasyona bağlı olarak normal/düşük düzeyde serum TNFα ve plazma PGM sentezini uyardığı, ancak yüksek yoğunluklarda ise baskıladıkları speküle edilebilir. Benzer etkinin florokinolon grubu antibiyotikler için de geçerli olduğu belirtilmiştir. Siprofloksasinin yüksek dozda TNFα, IL-1 ve IL-6 sentezini baskılarken, düşük dozda aynı sitokinlerin sentezini uyarabileceği bildirilmiştir (Dalhoff ve Shalit 2003).

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Veteriner sahada kullanılan makrolid antibiyotiklerin de beşeri hekimlikte kullanılan türlerinde olduğu gibi yangıda rol alan sitokinler, PGM ve CRP'nin sentezi üzerine etkisinin varlığı tespit edildi. Ancak bu etkilerinin grup olarak genellenemeyeceği ve bireysel olarak çok farklı etkiler gösterebilecekleri belirlendi. Bu antibiyotiklerin sitokinlere etkisi değerlendirildiğinde; akciğerde LPS'nin uyardığı BAL sıvısındaki proinflamatuar sitokin olan TNFα'nın sentezinin tilmikosin ile tilozin tarafından azaltıldığı ve tulatromisinin ise bu sitokinlere etkisinin olmadığı tespit edildi. Serumda ise tilozin, tilmikosin ve tulatromisinin uyarılan TNFα salınımını artırdığı belirlendi. LPS tarafından sentezi uyarılan PGM'nin BAL sıvısındaki miktarının tilozin ve tulatromisin tarafından azaltıldığı, ancak tilmikosin tarafından artırıldığı tespit edildi. Antibiyotiklerin üçünün de BAL sıvısında LPS tarafından seviyesi artırılan CRP düzeyini azaltıcı etkinlik gösterdiği belirlendi. Tilozin, tilmikosin ve tulatromisinin BAL sıvısında ölçülen parametreler açısından etkileri değerlendirildiğinde, immun sistem üzerine en iyi düzenleyici etkisi olan antibiyotiğin tilozin olduğu ifade edilebilir.

Yapılan kaynak taramalarına göre *in vivo* olarak ilk yapılan bu çalışmada incelenen parametrelerin BAL ve serum/plazma bulguları birbiri ile korelasyon göstermemektedir. Elde edilen bu farklılığın tespiti için özellikle makrolidlerin konsantrasyona bağlı etkilerinin incelendiği daha detaylı çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

# 6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Makrolid Grubu Antibiyotiklerin**

**Endotoksemide Sitokin Düzeylerine Etkisi**

**Ayşe ER**

**Danışman: Prof. Dr. Enver YAZAR**

**Farmakoloji ve Toksikoloji (Vet.) Anabilim Dalı**

**DOKTORA TEZİ / KONYA-2009**

Beşeri hekimlikte kullanılan makrolid antibiyotiklerin solunum sisteminde antibakteriyel etkinliği dışında antiinflamatuar etkisinin varlığı bilinmektedir. Veteriner hekimlik alanında kullanılan makrolid antibiyotiklerin lipopolisakkaritle deneysel akciğer enfeksiyonu oluşturulmuş ratların bronkoalveolar lavaj sıvısı ve serumlarında yangı mediatörleri ve organ hasar belirteçlerine etkisi incelenmemiştir. Mevcut araştırmanın amacı, lipopolisakkaritle deneysel akciğer enfeksiyon modeli oluşturulmuş ratlarda bronkoalveolar lavaj sıvısı ve serumda yangı mediatörleri ile organ hasar belirteçlerine veteriner hekimlik alanında kullanılan makrolid antibiyotiklerin etkisini incelemektir. Araştırmada 198 adet Sprague-Dawley ırkı rat kullanıldı. Altı adet rat bütün gruplara 0. saat değeri oluşturmak için ayrıldı. 192 adet rat ise lipopolisakkarit (*Escherichia coli* 0111:B4, 0,5 mg/200 µl, intratrehal), lipopolisakkarit + tilozin (10 mg/kg, derialtı), lipopolisakkarit + tilmikosin (20 mg/kg, derialtı) ve lipopolisakkarit + tulatromisin (2,5 mg/kg, derialtı) uygulama grubu olmak üzere 4 eşit gruba ayrıldı. Lipopolisakkarit uygulanan grup dışındaki uygulamalarda antibiyotikler lipopolisakkarit ile eş zamanlı olarak derialtı yapıldı. Uygulamalardan sonraki 0,5., 1., 1,5., 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde genel anestezi altında bronkoalveolar lavaj sıvısı ve kalpten kan örnekleri alındı. Serum ile bronkoalveolar lavaj sıvısı tümör nekrozis faktör-α, interlökin-1β, interlökin-6 ve interlökin-10 düzeyleri ve plazma ile bronkoalveolar lavaj sıvısı 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_2\alpha$ düzeyleri ELISA/spektrofotometre okuyucusunda belirlendi. Bronkoalveolar lavaj sıvısı ve serum C-reaktif protein ile serum kreatin kinaz-MB, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, kolesterol, trigliserid, üre ve kreatinin düzeyleri ise otoanalizörde belirlendi. Araştırma sonucunda, makrolid antibiyotiklerin bronkoalveolar lavaj sıvısında lipopolisakkaritin neden olduğu sitokin ve C-reaktif protein artışlarını engellediği belirlendi. Serumda ise makrolid antibiyotiklerin sitokin düzeylerini artırdığı belirlendi. Sonuç olarak, akciğerde yangı mediatörlerini (sitokinler, 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_2\alpha$, C-reaktif protein) baskılayıcı etki yaparak antiinflamatuar etkinlik gösteren makrolid antibiyotiklerin, aynı etkiyi serumda göstermediği ifade edilebilir. Makrolid antibiyotiklerin immun sistem üzerinde etkilerinin net olarak anlaşılabilmesi için özellikle doza bağlı etkilerinin araştırılması gerektiği kanaatine varıldı.

**Anahtar sözcükler:** Lipopolisakkarit; makrolid antibiyotik; organ hasar belirteçleri; yangı mediatörleri.

# 7. SUMMARY

## Effect of Macrolide Group Antibiotics on Cytokine Levels in Endotoxemia

Macrolide antibiotics used in human medicine have anti-inflammatory effect except than antibacterial effect in respiratory disease. However, effect of macrolide antibiotics used in veterinary medicine on inflammatory mediators and organ damage markers in bronchoalveolar lavage fluids and serum of lipopolysaccharide-induced pulmonary infection rats have not been investigated. The aim of this study was to investigate the effect of macrolide antibiotics on inflammatory mediators and organ damage markers in bronchoalveolar lavage fluids and serum of lipopolysaccharide-induced pulmonary infection rats. Total 198 Sprague-Dawley rats were used. Six rats were used for a $0^{th}$ sampling point for all groups. 192 rats were divided into four equal groups. The four groups received the following drugs; lipopolysaccharide (*Escherichia coli* 0111:B4, 0,5 mg/200 µl, intratracheal), lipopolysaccharide + tylosin (10 mg/kg, subcutaneously), lipopolysaccharide + tilmicosin (20 mg/kg, subcutaneously), and lipopolysaccharide + tulathromycin (2,5 mg/kg, subcutaneously). After the treatments, bronchoalveolar lavage fluids and blood samples were collected under anesthesia at 0,5., 1., 1,5., 2., 4., 6., 12. and $24^{th}$ hours by cardiac puncture. ELISA was used the levels of serum and bronchoalveolar lavage fluids tumor necrosis factor α, interleukin-1β, interleukin-6, interleukin-10 levels, and the levels of plasma and bronchoalveolar lavage fluids 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_2\alpha$. Bronchoalveolar lavage fluids/serum C-reactive protein and serum creatine kinase-MB, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, cholesterol, triglyceride, blood urea nitrogen and creatinine levels were determined by otoanalyzer. At the end of the present study, increased cytokine and C-reactive protein levels by lipopolysaccharide in bronchoalveolar lavage fluids were depressed by macrolide antibiotics. However, macrolide antibiotics stimulated the increased cytokine levels in serum. As a result, macrolide antibiotics have anti-inflammatory effect via depressing inflammatory mediators (sitokinler, 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_2\alpha$, C-reaktif protein) in lung while they have not same effect in the serum. Future investigation is need that especially dose-depended manner effects of macrolide antibiotics on immunosystem.

**Key words:** Lipopolysaccharide; macrolide antibiotic; organ damage markers; inflammatory mediators.

# 8. KAYNAKLAR


1. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, Bone R, Wenzel RP, Balk R, Allred R et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. JAMA. 1995; 273: 934-41.

2. Abraham E. Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis? Intensive Care Med. 1999;25:556–66.

3. Agen C, Danesi R, Blandizzi C, Costa M, Stacchini B, Favini P, Del Tacca M. Macrolide antibiotics as antiinflammatory agents: Roxithromycin in an unexpected role. Agents Actions. 1993;38:85-90.

4. Ahmed KK, Rana AC, Dixit VK. Effect of Calotropis procera latex on isoproterenol induced myocardial infarction in albino rats. Phytomedicine. 2004;11:327-30.

5. Alba-Loureiro TC, Martins EF, Miyasaka CK, Lopes LR, Landgraf RG, Jancar S, Curi R, Sannomiya P. Evidence that arachidonic acid derived from neutrophils and prostaglandin E2 are associated with the induction of acute lung inflammation by lipopolysaccharide of Escherichia coli. Inflamm Res. 2004;53:658–63.

6. Altunok V, Yazar E, Elmas M, Tras B, Bas AL, Col R. Investigation of haematological and biochemical side effects of tilmicosin in healthy New Zealand rabbits. J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health. 2002;49:68-70.

7. Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. Mayo Clin Proc. 1999;74:613-34.

8. Anadon A, Reeve-Johnson L. Macrolide antibiotics, drug interactions and microsomal enzymes: implications for veterinary medicin. Res Vet Sci. 1999;66:197-203.

9. Anon. 2009a. EMEA Veterinary Medicines - Maximum Residue Limits (MRL). Erişim tarihi 20 Eylül 2009. http://www.emea.europa.eu/htms/vet/mrls/a.htm.

10. Anon. 2009b. EMEA Veterinary Medicines - Maximum Residue Limits (MRL). Erişim tarihi 20 Eylül 2009. http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/Gamithromycin.pdf.

11. Anon. 2009c. EMEA Veterinary Medicines - Maximum Residue Limits (MRL). Erişim tarihi 20 Eylül 2009. http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/084202en.pdf.

12. Ato M, Iwabuchi K, Shimada S, Mukaida N, Onoe K. Augmented expression of tumour necrosis factor-alpha induced by lipopolysaccharide in spleen of human monocyte chemoattractant protein-1 transgenic mouse enhances the lipopolysaccharide sensitivity of the marginal zone macrophages. Immunology. 2002;106:554-63.

13. Azuma A, Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis in East Asia. Respirology. 2006;11:249-61.

14. Bailly S, Pocidalo JJ, Fay M, Gougerot-Pocidalo MA. Differential modulation of cytokine production by macrolides: Interleukin-6 production is increased by spiramycin and erythromycin. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:2016-9.

15. Barragry TB. Aminoglycosides, macrolides, and lincosamides. Veterinary Drug Therapy. Philadelphia, USA. Williams&Wilkins. 1994;241-63.

16. Bartnik W. Clinical aspects of Helicobacter pylori infection. Pol Arch Med Wewn. 2008;118:426-30.

17. Basu S. Radioimmunoassay of 15-keto-13, 14-dihydro-prostaglandin F2α: An index for inflammation via cyclooxygenase catalysed lipid peroxidation. Prostag Leukotr Ess. 1998;58:347-52.

18. Basu S, Eriksson M. Vitamin E in relation to lipid peroxidation in experimental septic shock. Prostag Leukotr Ess. 2000;62:195-9.

19. Basu S. Novel cyclooxygenase-catalyzed bioactive prostaglandin F2alpha from physiology to new principles in inflammation. Med Res Rev. 2007;27:435-68.

20. Bay A, Oner AF, Kose D, Dogan M. Global fibrinolytic capacity in pediatric patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. Blood Coagul Fibrinolysis. 2006;17:569-73.

21. Bellini F, Bruni A. Role of serum phospholipase Al in the phosphatidylserineinduced T cell inhibition. FEBS Lett. 1993;316:1–4.

22. Benchaoui HA, Nowakowski M, Sherington J, Rowan TG, Sunderland SJ. Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin in swine. J Vet Pharmacol Ther. 2004;27:203-10.

23. Berger MM, Chiolero RL. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med. 2007;35:584-90.

24. Bermudez LE, Inderlied C, Young LS. Stimulation with cytokines enhances penetration of azithromycin into human macrophages. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:2625-9.

25. Beutler B, Cerami A. Cachectin: More than a tumor necrosis factor. N Engl J Med. 1987;316:379-85.

26. Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. J Pathol. 2004;202:145-56.

27. Bhattacherjee P, Paterson CA. Studies on prostanoid receptors in ocular tissues. J Ocul Pharmacol. 1994;10:167-75.

28. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. J Biol Chem. 2004;279:48487-90.

29. Blackwell TS, Christman JW. The role of nuclear factor-kappa B in cytokine gene regulation. Am J Respir Cell Mol Biol. 1997;17:3-9.

30. Blackwood RS, Tarara RP, Christe KL, Spinner A, Lerche NW. Effects of the macrolide drug tylosin on chronic diarrhea in rhesus Macaques (Macaca mulatta). Comparative Medicine. 2008;58:81-7.

31. Blasi F, Cazzola M, Tarsia P, Cosentini R, Aliberti S, Santus P, Allegra L. Azithromycin and lower respiratory tract infections. Expert Opin Pharmacother. 2005;6:2335-51.

32. Bone RC, Fischer C, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. Crit Care Med. 1989;17:389–93.

33. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med. 1991;115:457–69.

34. Boscolo P, Youinou P, Theoharides TC, Cerulli G, Conti P. Environmental and occupational stress and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2008;7:340-3.

35. Brandolini L, Intilangelo A, Caselli G, Bertini R. Role of tumor necrosis factor-alpha in endotoxin-induced lung parenchymal hyporesponsiveness in mice. Biochem Pharmacol. 2001;62:1141-4.

36. Brigham KL, Meyrick B. State of art. Endotoxin and lung injury. Am Rev Respir Dis. 1986;133:913–27.

37. Brogden RN, Peters DH. Dirithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs. 1994;48:599-616.

38. Cadenas S, Cadenas AM. Fighting the stranger – antioxidant protection against endotoxin toxicity. Toxicology. 2002;180:45-63.

39. Cain BS, Meldrum DR, Harken AH, McIntyre RC. The physiologic basis for anticytokine clinical trials in the treatment of sepsis. J Am Coll Surg. 1998;186:337-50.

40. Cao XY, Dong M, Shen JZ, Wu BB, Wu CM, Du XD Wang Z, Qi YT, Li BY. Tilmicosin and tylosin have anti-inflammatory properties via modulation of COX-2 and iNOS gene expression and production of cytokines in LPS-induced macrophages and monocytes. Int J Antimicrob Agents. 2006;27:431-8.

41. Chow JC, Young DW, Golenbock DT, Christ WJ, Gusovsky F. Tolllike receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. J Biol Chem. 1999;274:10689–92.

42. Ci X, Song Y, Zeng F, Zhang X, Li H, Wang X, Cui J, Deng X. Ceftiofur impairs pro-inflammatory cytokine secretion through the inhibition of the activation of NF-kappaB and MAPK. Biochem Biophys Res Commun. 2008;372:73-7.

43. Coimbra R, Melbostad H, Loomis W, Tobar M, Hoyt DB. Phosphodiesterase inhibition decreases nuclear factor-kappaB activation and shifts the cytokine response toward anti-inflammatory activity in acute endotoxemia. J Trauma. 2005;59:575-82.

44. Coleman RA, Smith WL, Narumiya S. International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: Properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. Pharmacol Rev. 1994;46:205-29.

45. Coopersmith CM, Amiot DM 2nd, Stromberg PE, Dunne WM, Davis CG, Osborne DF, Husain KD, Turnbull IR, Karl IE, Hotchkiss RS, Buchman TG. Antibiotics improve survival and alter the inflammatory profile in a murine model of sepsis from Pseudomonas aeruginosa pneumonia. Shock. 2003;19:408-14.

46. Creasey AA, Chang AC, Feigen L, Wun TC, Taylor FB Jr, Hinshaw LB. Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from Escherichia coli septic shock. J Clin Invest. 1993;91:2850-60.

47. Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA. A primer on cytokines: Sources, receptors, effects, and inducers. Clin Microbiol Rev. 1997;10:742-80.

48. Dabernat H, Delmas C, Seguy M, Fourtillan JB, Girault J, Lareng MB. The activity of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite against Haemophilus influenzae, determined by in-vitro and serum bactericidal tests. J Antimicrob Chemother. 1991;27:19-30.

49. Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolone. Lancet Infect Dis. 2003;3:359-71.

50. Daxboeck F, Gattringer R, Mustafa S, Bauer C, Assadian O. Elevated serum alanine aminotransferase (ALT) levels in patients with serologically verified Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Clin Microbiol Infect. 2005;11:507-10.

51. Desaki M, Takizawa H, Ohtoshi T, Kasama T, Kobayashi K, Sunazuka T, Omura S, Yamamoto K, Ito K. Erythromycin suppresses nuclear factor-kB and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2000;267:124-8.

52. Dinarello CA. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. Adv Immunol. 1989;44;153-205.

53. Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. J Infect Dis. 1991;163:1177-84.

54. Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. JAMA. 1993;269:1829-35.

55. Dofferhoff AS, Vellenga E, Limburg PC, van Zanten A, Mulder PO, Weits J. Tumour necrosis factor (cachectin) and other cytokines in septic shock: A review of the literature. Neth J Med. 1991;39:45-62.

56. Doherty GM, Lange JR, Langstein HN, Alexander HR, Buresh CM, Norton JA. Evidence for IFN-gamma as a mediator of the lethality of endotoxin and tumor necrosis factor-alpha. J Immunol. 1992;149:1666-70.

57. Don BR, Rosales LM, Levine NW, Mitch W, Kaysen GA. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. Kidney Int. 2001;59:1114-20.

58. Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. J Immunol. 1996;156:4815-20.

59. Elmas M, Yazar E, Üney K, Er (Karabacak) A. Influence of Escherichia coli endotoxin-induced endotoxaemia on the pharmacokinetics of enrofloxacin after intravenous administration in rabbits. J Vet Med A. 2006;53:410–414.

60. Evans NA. Tulathromycin: An overview of a new triamilide antibiotic for livestock respiratory disease. Vet Ther. 2005;6:83-95.

61. Farrington E. Macrolide antibiotics. Pediatr Nurs. 1998;24:433-46.

62. Fietta AM, Meloni F. Lung transplantation: The role of azithromycin in the management of patients with bronchiolitis obliterans syndrome. Curr Med Chem. 2008;15:716-23.

63. Fitch SJ, Gossage JR. Optimal management of septic shock: Rapid recognition and institution of therapy are crucial. Postgrad Med. 2002;111:53-66.

64. Fromm RE. Cardiac troponins in the intensive care unit: Common causes of increased levels and interpretation. Crit Care Med. 2007;35:584-8.

65. Fujihara M, Muroi M, Tanamoto K, Suzuki T, Azuma H, Ikeda H. Molecular mechanisms of macrophage activation and deactivation by lipopolysaccharide: Roles of the receptor complex. Pharmacol Ther. 2003;100:171-94.

66. Gardlund B, Sjölin J, Nilsson A, Roll M, Wickerts CJ, Wretlind B. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: Correlation with disease severity. J Infect Dis. 1995;172:296-301.

67. Gerard C, Bruyns C, Marchant A, Abramowicz D, Vandenabeele P, Delvaux A, Fiers W, Goldman M, Velu T. Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. J Exp Med. 1993;177:547-50.

68. Giacomettia A, Cirionia O, Ghisellib R, Orlandoc F, Kamyszd W, Rocchie M, D'Amato G, Mocchegiani F, Silvestri C, Łukasiak J, Saba V, Scalise G. Effects of pexiganan alone and combined with betalactams in experimental endotoxic shock. Peptides. 2005;26:207-16.

69. Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: A class of potent immunomodulators. Int J Antimicrob Agents. 2008;31:12-20.

70. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: Pathogenesis. Lancet. 1991;338:732–6.

71. Gorham PE, Carroll LH, McAskill JW, Watkins LE, Ose EE, Tonkinson LV, Merrill JK. Tilmicosin as a single injection treatment for respiratory disease of feedlot cattle. Can Vet J. 1990;31:826-9.

72. Guidot DM, Stevens EE, Repine MJ, Lucca-Brocco AE, Repine JE. Intratracheal but not intravascular interleukin-1 causesacute edematous injury in isolated neutrophil-perfused rat lungs through an oxygen radical-mediated mechanism. J Lab Clin Med. 1994;123:605–9.

73. Hagman R, Kindahl H, Fransson BA, Bergstrom A, Holst BS, Lagerstedt AS. Differentiation between pyometra and cyctic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin $F_{2\alpha}$ metabolite analysis. Theriogenology. 2006;66:198-206.

74. Haziot A, Tsuberi BZ, Goyert SM. Neutrophil CD14: Biochemical property and role in the secretion of tumor necrosis factor-a in response to lipopolysaccharide. J Immunol. 1993;150:5556–65.

75. Heuertz RM, Xia D, Samols D, Webster RO. Inhibition of C5a des Arg-induced neutrophil alveolitis in transgenic mice expressing C-reactive protein. Am J Physiol. 1994;266:649-54.

76. Hickey MJ, Issekutz AC, Reinhardt PH, Reinhardt RN, Fedorak PK. Endogenous interleukin-10 regulates hemodynamic parameters, leukocyte-endothelial cell interactions, and microvascular permeability during endotoxemia. Circ Res. 1998;83:1124–31.

77. Hirano S. Quantitative time-course profiles of bronchoalveolar lavage cells following intratracheal instillation of lipopolysaccharide in mice. Ind Health. 1997;35:353–8.

78. Hodge S, Hodge G, Brozyna S, Jersmann H, Holmes M, Reynolds PN. Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial epithelial cells by alveolar macrophages. Eur Respir J. 2006;28:486–95.

79. Horn DL, Opal SM, Lomastro E. Antibiotics, cytokines, and endotoxin: A complex and evolving relationship in gram-negative sepsis. Scand J Infect Dis Suppl. 1996;101:9-13.

80. Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, Sautebin L, Rombolá L, Carnuccio R, Iuvone T, D'Acquisto F, Di Rosa M. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. J Pharmacol Exp Ther. 2000;292:156-63.

81. Iino Y, Toriyama M, Kudo K, Natori Y, Yuo A. Erythromycin inhibition of lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor alpha production by human monocytes in vitro. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 1992;157:16-20.

82. Itoh A, Nishihira J, Makita H, Miyamoto K, Yamaguchi E, Nishimura M. Effects of IL-1beta, TNF-alpha, and macrophage migration inhibitory factor on prostacyclin synthesis in rat pulmonary artery smooth muscle cells. Respirology. 2003;8:467-72.

83. İmren HY, Şahal M. Solunum sistemi hastalıkları. Veteriner İç Hastalıkları. 2. Baskı. Ankara, Feryal Matbaacılık San ve Tic Ltd Şti. 1991;96-130.

84. Jaffe A, Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. Pediatr Pulmonol. 2001;31:464-73.

85. Jana B, Kucharski J, Ziecik AJ. Effect of intrauterine infusion on Escherichia coli on hormonal patterns in gilts during the oestrous cycle. Reprod Nutr Dev. 2004;44:37-48.

86. Jana B, Kucharski J, Dzienis A, Deptula K. Changes in prostaglandin production and ovarian function in gilts during endometritis induced by Escherichia coli infection. Anim Reprod Sci. 2007;97:137-50.

87. Jankovic B, Pasic S, Markovic M, Veljkovic D, Milicic M. [C-reactive protein concentrations during initial (empiric) treatment of neonatal sepsis]. (Abstrakt) Srp Arh Celok Lek. 2001;129:17-22.

88. Jansson AH, Eriksson C, Wang X. Lung inflammatory responses and hyperinflation induced by an intratracheal exposure to lipopolysaccharide in rats. Lung. 2004;182:163-71.

89. Jiang L, He L, Qu J. [Lipopolysaccharide (LPS) induced pulmonary inflammatory response and effects of TNF in immunocompromised host (ICH)]. (Abstrakt) Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 1996;19:143-6.

90. Jordan WH, Byrd RA, Cochrane RL, Hanasono GK, Hoyt JA, Main BW, Meyerhoff RD, Sarazan RD. A review of the toxicology of the antibiotic Micotil 300. Vet Human Toxicol. 1993;35:151-8.

91. Kadota J, Matsubara Y, Ishimatsu Y, Ashida M, Abe K, Shirai R, Iida K, Kawakami K, Taniguchi H, Fujii T, Kaseda M, Kawamoto S, Kohno S. Significance of IL-1beta and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in patients with diffuse panbronchiolitis (DPB). Clin Exp Immunol. 1996;103:461-6.

92. Kart A, Yapar K, Karapehlivan M, Citil M. The possible protective effect of L-carnitine on tilmicosin-induced cardiotoxicity in mice. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 2007;54:144-6.

93. Kase K, Hua J, Yokoi H, Ikeda K, Nagaoka I. Inhibitory action of roxithromycin on histamine release and prostaglandin D2 production from beta-defensin 2-stimulated mast cells. Int J Mol Med. 2009;23:337-40.

94. Kawasaki S, Takizawa H, Ohtoshi T, Takeuchi N, Kohyama T, Nakamura H, Kasama T, Kobayashi K, Nakahara K, Morita Y, Yamamoto K. Roxithromycin inhibits cytokine production by and neutrophil attachment to human bronchial epithelial cells in vitro. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:1499-502.

95. Kaya S. Makrolidler. In: Kaya S, Pirinçci İ, Bilgili A, editör. Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji. 3. Baskı. Ankara. Medisan Yayın Serisi 55; 2002. p. 335-43.

96. Kaya ve Doğan. Ekler. In: Kaya S, Pirinçci İ, Bilgili A, editör. Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji. 3. Baskı. Ankara. Medisan Yayın Serisi 55; 2002. p. 223-34.

97. Khan AA, Slifer TR, Araujo FG, Remington JS. Effect of clarithromycin and azithromycin on production of cytokines by human monocytes. Int J Antimicrob Agents. 1999;11:121-32.

98. Klein RD, Su GL, Aminlari A, Alarcon WH, Wang SC.Pulmonary LPS-binding protein (LBP) upregulation following LPS-mediated injury. J Surg Res. 1998;78:42-7.

99. Klein JD, Timmer RT, Rouillard P, Bailey JL, Sands JM. UT-A urea transporter protein expressed in liver: Upregulation by uremia. J Am Soc Nephrol. 1999;10:2076-83.

100. Kleinpell RM, Graves BT, Ackerman MH. Incidence, pathogenesis, and management of sepsis: An overview. AACN Adv Crit Care. 2006;17:385-93.

101. Kohri K, Tamaoki J, Kondo M, Aoshiba K, Tagaya E, Nagai A. Macrolide antibiotics inhibit nitric oxide generation by rat pulmonary alveolar macrophages. Eur Respir J. 2000;15:62-7.

102. Konno S, Adachi M, Asano K, Kawazoe T, Okamoto K, Takahashi T. Influences of roxithromycin on cell-mediated immune responses. Life Sciences.1992;51:107-12.

103. Konno S, Asano K, Kurokawa M, Ikeda K, Okamoto K, Adachi M. Antiasthmatic activity of a macrolide antibiotic, roxithromycin: Analysis of possible mechanisms in vitro and in vivo. Int Arch Allergy Immunol. 1994;105:308-16.

104. Korkmaz A, Kolankaya D. Protective effect of rutin on the ischemia/reperfusion induced damage in rat kidney. J Surg Res. 2009. In press. Doi:10.1016/j.jss

105. Kusano S, Kadota J, Kohno S, Iida K, Kawakami K, Morikawa T, Hara K. Effect of roxithromycin on peripheral neutrophil adhesion molecules in patients with chronic lower respiratory tract disease. Respiration. 1995;62:217-22.

106. Labro MT. Anti-inflammatory activity of macrolides: A new therapeutic potential? J Antimicrob Chemother. 1998;41:37-46.

107. Lakoski SG, Herrington DM. Effects of hormone therapy on C-reactive protein and IL-6 in postmenopausal women: A review article. Climacteric. 2005;8:317-26.

108. Laufen H, Wildfeuer A, Rader K. Uptake of antimicrobial agents by human polymorphonuclear leucocytes. Arzneimittelforschung. 1985;35:1097-9.

109. Lee JI, Burckart GJ. Nuclear factor kappa B: Important transcription factor and therapeutics target. J Clin Pharmacol. 1998;38:981-3.

110. Li XY, Donaldson K, MacNee W. Lipopolysaccharide-induced alveolar epithelial permeability: The role of nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1027-33.

111. Li L, Salto-Tellez M, Tan CH, Whiteman M, Moore PK. GYY4137, a novel hydrogen sulfide-releasing molecule, protects against endotoxic shock in the rat. Free Radic Biol Med. 2009;47:103-13.

112. Liaudet L, Mabley JG, Pacher P, Virág L, Soriano FG, Marton A, Haskó G, Deitch EA, Szabó C. Inosine exerts a broad range of antiinflammatory effects in a murine model of acute lung injury. Ann Surg. 2002;235:568-78.

113. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: Integrating mammalian biology. Cell. 2001;104:487–501.

114. Luchi M, Munford RS. Binding, internalization, and deacylation of bacterial lipopolysaccharides by human neutrophils. J Immunol. 1993;151:959–69.

115. Lukashenko PV, Lukashenko TM, Savanovich II, Sandakov DB, Gerein V. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor regulates activity of the nervous system. Neuroimmunomodulation. 2004;11:36-40.

116. Maitra U, Chang S, Singh N, Li L. Molecular mechanism underlying the suppression of lipid oxidation during endotoxemia. Mol Immunol. In press. 2009. doi:10.1016/j.molimm.2009.08.023.

117. Manfredi R, Jannuzzi C, Mantero E, Longo L, Schiavone R, Tempesta A, Pavesio D, Pecco P, Chiodo F. Clinical comparative study of azithromycin versus erythromycin in the treatment of acute respiratory tract infections in children. J Chemother. 1992;4:364-70.

118. Marchant A, Bruyns C, Vandenabeele P, Ducarme M, Gérard C, Delvaux A, De Groote D, Abramowicz D, Velu T, Goldman M. Interleukin-10 controls interferon-gamma and tumor necrosis factor production during experimental endotoxemia. Eur J Immunol. 1994;24:1167–71.

119. Martinez FJ, Curtis JL, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3:331-50.

120. Mateus L, da Costa LL, Diniz P, Ziecik AJ. Relationship between endotoxin and prostaglandin ($PGE_2$ and PGFM) concentrations and ovarian function in dairy cow with puerperal endometritis. Anim Reprod Sci. 2003;76:143-54.

121. Meduri GU. An historical review of glucocorticoid treatment in sepsis. Disease pathophysiology and the design of treatment investigation. Sepsis. 1999;3:21-38.

122. Miller DL, Welty-Wolf K, Carraway MS, Ezban M, Ghio A, Suliman H, Piantadosi CA. Extrinsic coagulation blockade attenuates lung injury and proinflammatory cytokine release after intratracheal lipopolysaccharide. Am J Respir Cell Mol Biol. 2002;26:650-8.

123. Miyachi Y, Yoshioka A, Imamura S, Niwa Y. Effect of antibiotics on the generation of reactive oxygen species. J Invest Dermatol. 1986;86:449-53.

124. Miyanohara T, Ushikai M, Matsune S, Ueno K, Katahira S, Kurono Y. Effects of clarithromycin on cultured human nasal epithelial cells and fibroblasts. Laryngoscope. 2000;110:126-31.

125. Miyatake H, Taki F, Taniguchi H, Suzuki R, Takagi K, Satake T. Erythromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in asthma. Chest. 1991;99:670-3.

126. Miyazaki M, Zaitsu M, Honjo K, Ishii E, Hamasaki Y. Macrolide antibiotics inhibit prostaglandin E2 synthesis and mRNA expression of prostaglandin synthetic enzymes in human leukocytes. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2003;69:229-35.

127. Modric S, Webb AL, Davidson M. Effect of respiratory tract disease on pharmacokinetics of tilmicosin in rats. Lab Anim Sci. 1999;49:248-53.

128. Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML. Cytokines, sepsis and immunomodulation. Br J Surg. 1993;80:289–97.

129. Monton C, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Xaubet A, de la Bellacasa JP. Cytokine expression in severe pneumonia: A bronchoalveolar lavage study.Crit Care Med. 1999;27:1745-53.

130. Morck DW, Merrill JK, Gard MS, Olson ME, Nation PN. Treatment of experimentally induced pneumonic pasteurellosis of young calves with tilmicosin. Can J Vet Res. 1997;61:187-92.

131. Morikawa K, Watabe H, Araake M, Morikawa S. Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro. Antimicrob Agents Chemother. 1996;40:1366–70.

132. Müller JM, Ziegler-Heitbrock HW, Baeuerle PA. Nuclear factor kappa B, a mediator of lipopolysaccharide effects. Immunobiology. 1993;187:233-56.

133. Nelson S, Summer WR, Terry PB, Warr GA, Jakab GJ. Erythromycin-induced suppression of pulmonary antibacterial defenses, A potential mechanism of superinfection in the lung. Am Rev Respir Dis. 1987;136:1207-12.

134. Ness RD. Rodents. In:Carpenter JW, editor. Exotic Animal Formulary. Third edition. Londra, England. Elsevier Saunders. 2004. p. 377-408.

135. Nowakowski MA, Inskeep PB, Risk JE, Skogerboe TL, Benchaoui HA, Meinert TR, Sherington J, Sunderland SJ. Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin, a new triamilide antibiotic, in cattle. Vet Ther. 2004;5:60-74.

136. Nutsch RG, Hart FJ, Rooney KA, Weigel DJ, Kilgore WR, Skogerboe TL. Efficacy of tulathromycin injectable solution for the treatment of naturally occurring Swine respiratory disease. Vet Ther. 2005;6:214-24.

137. O'Leary EC, Marder P, Zuckerman SH. Glucocorticoid effects in an endotoxin-induced rat pulmonary inflammation model: Differential effects on neutrophil influx, integrin expression, and inflammatory mediators. Am J Respir Cell Mol Biol. 1996;15:97–106.

138. Ohsugi Y. Recent advances in immunopathophysiology of interleukin-6: An innovative therapeutic drug, tocilizumab (recombinant humanized anti-human interleukin-6 receptor antibody), unveils the mysterious etiology of immune-mediated inflammatory diseases. Biol Pharm Bull. 2007;30:2001-6.

139. Ooi H, Arakawa M, Ozawa H. A morphological study of acute respiratory tract lesions in a lipopolysaccharide instilled rat model. Arch Histol Cytol. 1994;57:87–105.

140. Orr HE. Rats and mice. In: Meredith A and Redrobe S, editors. Exotic Pets. Fourt edition. England. BSAVA. 2002. p.13-25.

141. Ou XM, Feng YL, Wen FQ, Wang K, Yang J, Deng ZP, Liu DS, Li YP. Macrolides attenuate mucus hypersecretion in rat airways through inactivation of NF-kappaB. Respirology. 2008;13:63-72.

142. Özmen N, Cebeci BS, Kardefloğlu E. Kalp yetersizliğinde inflamatuvar göstergeler. Anadolu Kardiyol Derg. 2006;6:51-4.

143. Özyurt Y, Erkal H, Demirhan R, Arıkan Z. Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS). Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg. 2002;10:126-30.

144. Parchure N, Zouridakis EG, Kaski JC. Effect of azithromycin treatment on endothelial function in patients with coronary artery disease and evidence of Chlamydia pneumoniae infection. Circulation. 2002;105:1298-303.

145. Parkington HC, Coleman HA, Tare M. Prostacyclin and endothelium-dependent hyperpolarization. Pharmacol Res. 2004;49:509-14.

146. Parrillo JE, Parker MM, Nathanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. Ann Intern Med. 1990;113:227–42.

147. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. N Engl J Med. 1993;328:1471-7.

148. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, Stephens AC, Boldrick JC, Oragui EE, McCabe C, Welch SB, Whitney A, O'Gara P, Nadel S, Relman DA, Harding SE, Levin M. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. Lancet. 2004;363:203-9.

149. Philippart F, Cavaillon JM. Sepsis mediators. Curr Infect Dis Rep. 2007;9:358-65.

150. Platzer C, Meisel CH, Vogt K, Platzer M, Volk HD. Up-regulation of monocytic IL-10 by tumor necrosis factor-alpha and cAMP elevating drugs. Int Immunol. 1995;7:517-23.

151. Plewig G, Schopf E. Anti-inflammatory effects of antimicrobial agents: An in vivo study. J Invest Dermatol. 1975;65:532-6.

152. Prittie J. Optimal endpoints of recuscitation and early goal-directed therapy. J Vet Emerg Crit Care. 2006;16:329-39.

153. Raghavan M, Marik PE. Management of sepsis during the early "golden hours". J Emerg Med. 2006;31:185-99.

154. Rastaldo R, Pagliaro P, Cappello S, Penna C, Mancardi D, Westerhof N, Losano G. Nitric oxide and cardiac function. Life Sci. 2007;81:779-93.

155. Remick DG, Strieter RM, Eskandari MK, Nguyen DT, Genord MA, Raiford CL, Kunkel SL. Role of tumor necrosis factor-a in lipopolysaccharide-induced pathologic alterations. Am J Pathol. 1990;136:49–60.

156. Retsema J, Fu W. Macrolides: Structures and microbial targets. Int J Antimicrob Agents. 2001;18:3-10.

157. Rice TW, Bernard GR. Therapeutic intervention and targets for sepsis. Annu Rev Med. 2005;56:225-48.

158. Rosenbloom AJ, Pinsky MR, Bryant JL, Shin A, Tran T, Whiteside T. Leukocyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of the liver and SIRS. Correlation with serum interleukin-6 levels and organ dysfunction. JAMA. 1995;274:58–65.

159. Rubin BK, Henke MO. Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. Chest. 2004;125:70-8.

160. Sakaguchi S, Furusawa S. Oxidative stress and septic shock: Metabolic aspects of oxygen-derived free radicals generated in the liver during endotoxemia. FEMS Immunol Med Microbiol. 2006;47:167-77.

161. Sato Y, Kaneko K, Inoue M. Macrolide antibiotics promote the LPS-induced upregulation of prostaglandin E receptor EP2 and thus attenuate macrolide suppression of IL-6 production. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2007;76:181-8.

162. Scaglione F, Rossoni G. Comparative anti-inflammatory effects of roxithromycin, azithromycin and clarithromycin. J Antimicrob Chemother. 1998;41:47-50.

163. Schultz MJ, Speelman P, Zaat S, Van Deventer SJH, Van Der Poll T. Erythromycin inhibits tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 production induced by heat-killed streptococcus pneumoniae in whole blood. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:1605-9.

164. Shames BD, Selzman CH, Meldrum DR, Pulido EJ, Barton HA, Meng X, Harken AH, McIntyre RC. Interleukin-10 stabilizes inhibitory kappaB-alpha in human monocytes. Shock. 1998;10:389-94.

165. Shimazu R, Akashi S, Ogata H, Naqai Y, Fukudome K, Miyake K, Kimoto M. MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on Toll-like receptor 4. J Exp Med. 1999;189:1777–82.

166. Shimizu T, Kato M, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A, Kuroume T. Roxithromycin reduces the degree of bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. Chest. 1994;106:458-61.

167. Siddiqui J. Immunomodulatory effects of macrolides: Implications for practicing clinicians. Am J Med. 2004;117:26-9.

168. Siebenlist U, Franzoso G, Brown K. Structure, regulation and function of NF-kB. Annu Rev Cell Biol. 1994;10:405–55.

169. Siret D, Picherot G. [Mycoplasma pneumoniae pneumonia in a four-year-old child with transient abscess in the right lower lobe]. (Abstrakt). Arch Pediatr. 2000;7:391-5.

170. Standiford TJ, Strieter RM, Lukacs NW, Kunkel SL. Neutralization of IL-10 increases lethality in endotoxemia: Cooperative effects of macrophage inflammatory protein-2 and tumor necrosis factor. J Immunol. 1995;155:2222–9.

171. Striter RM, Kunkel SL. Acute lung injury: The role of cytokines in the elucitation of neutrophils. J Investig Med. 1994;42:640–51.

172. Stromberger C, Bodamer OA, Stöckler-Ipsiroglu S. Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism. J Inherit Metab Dis. 2003;26:299-308.

173. Suez D, Szefler SJ. Excessive accumulation of mucus in children with asthma: A potential role for erythromycin? A case discussion. J Allergy Clin Immunol. 1986;77:330-4.

174. Sugiyama Y, Yanagisawa K, Tominaga SI, Kitamura S. Effects of long-term administration of erythromycin on cytokine production in rat alveolar macrophages. Eur Respir J. 1999;14:1113-6.

175. Sullivan GW, Carper HT, Sullivan JA, Murata T, Mandell GL. Both recombinant interleukin-1 (beta) and purified human monocyte interleukin-1 prime human neutrophils for increased oxidative activity and promote neutrophil spreading. J Leukoc Biol. 1989;45:389–95.

176. Takeshita K, Yamagishi I, Harada M, Otomo S, Nakagawa T, Mizushima Y. Immunological and anti-inflammatory effects of clarithromycin: Inhibition of interleukin 1 production of murine peritoneal macrophages. Drugs Exp Clin Res. 1989;15:527-33.

177. Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, Kikutani T, Okazaki H, Sato M, Akiyama N, Shoji S, Hiramatsu K, Ito K. Erythromycin suppresses interleukin 6 expression by human bronchial epithelial cells: A potential mechanism of its anti-inflammatory action. Biochem Biophys Res Commun. 1995;210:781-6.

178. Tamaoki J, Kadota J, Takizawa H. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. Am J Med. 2004;117:5-11.

179. Tarayre JP, Aliaga M, Barbara M, Villanova G, Ballester R, Tisne-Versailles J, Couzinier JP. Cutaneously applied erythromycin base reduces various types of inflammatory reactions in mouse ear. Int J Tissue React. 1987;9:77-85.

180. Taylor FB, Chang AC, Peer G, Li A, Ezban M, Hedner U. Active site inhibited factor VIIa (DEGR VIIa) attenuates the coagulant and interleukin-6 and –8, but not tumor necrosis factor, responses of the baboon to LD100 Escherichia coli. Blood. 1998;91:1609–15.

181. ten Boekel E, Vroonhof K, Huisman A, van Kampen C, de Kieviet W. Clinical laboratory findings associated with in-hospital mortality. Clin Chim Acta. 2006;72:1-13.

182. Theron AJ, Feldman C, Anderson R. Investigation of the anti-inflammatory and membrane-stabilizing potential of spiramycin in vitro. J Antimicrob Chemother. 2000;46:269-71.

183. Thijs LG, Hack CE. Time course of cytokine levels in sepsis. Intensive Care Med. 1995;l2:258-63.

184. Titheradge MA. Nitric oxide in septic shock. Biochim Biophys Acta. 1999;1411:437-55.

185. Traeder W, Grothues M. [Pharmacological characteristics and efficacy of Tulathromycin, the first representative of the Triamilide antibiotics. Tierarztliche umschau]. (Abstrakt). 2004;59:102.

186. Tremlett H, Oger J. Hepatic injury, liver monitoring and the beta-interferons for multiple sclerosis. J Neurol. 2004;251:1297-303.

187. Turgut K. Karaciğer hastalıkları ve testleri-Endokrin, metabolik ve lipid bozuklukları ve testleri. Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis. 2. Baskı. Konya. Bahçıvanlar Basım Sanayi. 2000; 202-486.

188. Ulich TR, Watson LR, Yin S, Guo K, Wang P, Thang H, del Castillo. The intratracheal administration of endotoxin, and cytokines. I. Caracterization of LPS-induced IL-1 and TNF mRNA expression and the LPS, IL-1 and TNF-induced inflammatory infiltrate. Am J Pathol. 1991;138:1485–96.

189. Üney K, Er A, Erbil Avcı G, Bulbul A, Elmas M, Yazar E. Effect of tilmicosin on serum cytokine levels in the endotoxemia. JAVA. 2009;8:1021-4.

190. van de Vosse E, van Agtmael MA. Targets of anticytokine therapy and the risk of infections in humans and mice. Curr Opin Rheumatol. 2007;19:626-35.

191. van den Berg R, Haenen GR, van den Berg H, Bast A. Transcription factor NF-kappaB as a potential biomarker for oxidative stres. Br J Nutr. 2001;86:121-7.

192. van der Poll T, Jansen J, Levi M, ten Cate H, ten Cate JW, van Deventer SJ. Regulation of interleukin-10 release by tumor necrosis factor in humans and chimpanzees. J Exp Med. 1994;180:1985–8.

193. van der Poll T, van Deventer SJ. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. Infect Dis Clin North Am. 1999;13:413-26.

194. van der Poll T. Immunotherapy of sepsis. Lancet Infect Dis. 2001;1:165-74.

195. van Deventer SJ, Büller HR, ten Cate JW, Aarden LA, Hack CE, Sturk A. Experimental endotoxemia in humans: Analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. Blood. 1990;76:2520-6.

196. Vazifeh D, Abdelghaffar H, Labro MT. Cellular accumulation of the new ketolide RU 64004 by human neutrophils: Comparison with that of azithromycin and roxithromycin. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:2099-107.

197. ver Elst K, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. Clin Chem. 2000;46:650-7.

198. Vincent JL. New therapies in sepsis. Chest. 1997;112:330-8.

199. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects on nitric oxide in septic shock. Am J Respir Cit Care Med. 2000;161:1781-5.

200. Wales D, Whoodhead M. The anti-inflammatory effects of macrolides. Thorax. 1999;54:58-62.

201. Ward PA, Lentsch AB. Endogenous regulation of the acute inflammatory response. Mol Cell Biochem. 2002;235:225–8.

202. Wesselius LJ, Smirnov IM, O'Brien-Ladner AR, Nelson ME. Synergism of intratracheally administered tumor necrosis factor with interleukin-1 in the induction of lung edema in rats. J Lab Clin Med 1995;125:618–25.

203. Williams AC, Galley HF, Watt AM, Webster NR. Differential effects of three antibiotics on T helper cell cytokine expression. J Antimicrob Chemother. 2005;56:502-6.

204. Wintermeyer SM, Abdel-Rahman SM, Nahata MC.Dirithromycin: A new macrolide. Ann Pharmacother. 1996;30:1141-9.

205. Wischmeyer PE, Kahana M, Wolfson R, Ren H, Musch MM, Chang EB. Glutamine reduces cytokine release, organ damage, and mortality in a rat model of endotoxemia. Shock. 2001;16:398–402.

206. Yavru N, Yavru S. Rat, keme, sıçan. Deney Hayvanları. Konya. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi. 2000. p. 179-202.

207. Yazar E, Altunok V, Elmas M, Traş B, Baş AL, Ozdemir V. The effect of tilmicosin on cardiac superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities. J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health. 2002;49:209-10.

208. Yazar E, Çöl R, Konyalıoğlu S, Birdane YO, Elmas M, Baş AL. Effects of vitamın E and prednisolone on biochemical and haematological parameters ın endotoxaemic New Zealand White Rabbits. Bull Vet Inst Pulawy. 2004;48:105-8.

209. Yazar E. Kemoterapötikler. In: Yazar E, editör. Veteriner İlaç. İstanbul. Nobel matbaacılık. 2009a. p. 17-141.

210. Yazar E, Elmas M, Traş B, Üney K, Er A. Septik şok tedavisinde kullanılan ilaçların şokun patofizyolojisine etkileri. TOVAG. 2009b. 107O042.

211. Yeh CC, Kao SJ, Lin CC, Wang SD, Liu CJ, Kao ST. The immunomodulation of endotoxin-induced acute lung injury by hesperidin in vivo and in vitro. Life Sci. 2007;80:1821-31.

212. Yoshii T, Magara S, Miyai D, Kuroki E, Nishimura H, Furudoi S, Komori T. Inhibitory effect of roxithromycin on the local levels of bone-resorbing cytokines in an experimental model of murine osteomyelitis. J Antimicrob Chemother. 2002;50:289-92.

213. Yoshimura T, Kurita C, Yamazaki F, Shindo J, Morishima I, Machida K, Sumita T, Horiba M, Nagai H. Effects of roxithromycin on proliferation of peripheral blood mononuclear cells and production of lipopolysaccharide-induced cytokines. Biol Pharm Bull. 1995;18:876-81.

214. Zalewska -Kaszubska J, Gorska D. Anti-inflammatory capabilities of macrolides. Pharmacol Res. 2001;44:451-4.

215. Zeng QY, Liu L, Zeng HS, Yu MH, Ye QC, Den L, Gong ST, Lai JP, Su YL, Tao JP. [Clinical characteristics and prognosis of 33 children with severe acute respiratory syndrome in Guangzhou area]. (Abstrakt). Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2003;41:408-12.

216. Zhang P, Quinton LJ, Bagby GJ, Summer WR, Nelson S. Interferon-gamma enhances the pulmonary CXC chemokine response to intratracheal lipopolysaccharide challenge. J Infect Dis. 2003;187:62-9.

217. Zhou M, Zou BM, Li T, Lu C, Chen W, Yang WN. [Study on changes in inflammatory cytokines and the relationship to multiple organ injury in rats with aspiration lung injury after fire-arm injury]. (Abstrakt). Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2005;17:732-5.

218. Zu L, He J, Jiang H, Xu C, Pu S, Xu G. Bacterial endotoxin stimulates adipose lipolysis via toll-like receptor 4 and extracellular signal-regulated kinase pathway. J Biol Chem. 2009;284:5915-26.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Diyarbakır'da doğdu. İlkokulu Aydın ilinin Söke ilçesinde, orta ve lise eğitimini Konya ilinin Selçuklu ilçesinde tamamladı. 1997 yılında kazandığı S.Ü. Veteriner Fakültesinden 2002 yılında mezun oldu. S.Ü. Ar-Ge'ye 31.12.2002 tarihinde Araştırma Görevlisi olarak atandı. S.Ü Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji ABD'na 2003 yılında görevlendirildi. Bu anabilim dalında 2004 yılında doktoraya başladı ve 2008 yılında uzman kadrosuna geçti. Halen aynı anabilim dalında görev yapmaktadır. Evli ve bir çocuk annesidir.