



ARAŞTIRMA MAKALESİ

Makrolid antibiyotiklerin lipopolisakkarit ile akciğer hasarı oluşturulan ratlarda kan yangı mediatörleri ve organ hasar belirteçlerine etkileri

Ayşe Er *, Enver Yazar

Özet

Er A, Yazar E. Makrolid grubu antibiyotiklerin lipopolisakkarit ile akciğer hasarı oluşturulan ratlarda kan yangı mediatörleri ve organ hasar belirteçlerine etkileri. *Eurasian J Vet Sci*, 2010, 26, 1, 7-13

Amaç: Lipopolisakkarit ile deneysel akciğer enfeksiyon modeli oluşturulmuş ratların serum/plazmalarında yangı mediatörleri ile organ hasar belirteçlerine veteriner hekimlik alanında kullanılan makrolid antibiyotiklerin etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Toplam 198 adet rat kullanıldı. 6 adet rat 0. saat örnekleme zamanı için ayrıldı. 192 adet Sprague-Dawley ırkı rat; lipopolisakkarit (*Escherichia coli* 0111:B4, 0.5 mg/200 µl, intratraheal), 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. Uygulamalardan sonraki 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde genel anestezi altında kalpten kan örnekleri alındı. Serum tümör nekrozis faktör- α , interlökin-1 β , interlökin-6 ve interlökin-10 düzeyleri ve plazma 13, 14-dihidro-15-keto-prostaglandin $F_{2\alpha}$ düzeyleri ELISA ile belirlendi. Serum C-reaktif protein, kreatin kinaz-MB, alkalen fosfataz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, üre, kreatinin, kolesterol ve trigliserit düzeyleri ise otoanalizörde belirlendi. Eğri altında kalan alan (EAA_{0-24}), maksimum konsantrasyon (C_{max}) ve maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı (t_{max}) farmakokinetik programla belirlendi.

Bulgular: Makrolid antibiyotiklerin serum tümör nekrozis faktör- α ve 13, 14-dihidro-15-keto-prostaglandin $F_{2\alpha}$ düzeylerini artırdığı belirlendi.

Öneri: Veteriner sahada kullanılan makrolid antibiyotiklerin savunma sistemi üzerinde baskılayıcı etkileri olmaya bileceği belirlendi. Ancak makrolid antibiyotiklerin immun sistem üzerinde etkilerinin net olarak anlaşılabilmesi için özellikle doza bağlı etkilerinin araştırılması gerektiği kanaatine varıldı.

Abstract

Er A, Yazar E. Effects of macrolide antibiotics on blood inflammatory mediators and organ damage markers in lipopolysaccharide-induced pulmonary damage rats. *Eurasian J Vet Sci*, 2010, 26, 1, 7-13

Aim: The aim of this study was to determine the effect of macrolide antibiotics using in veterinary area on serum/plasma inflammatory mediators and organ damage markers in lipopolysaccharide-induced pulmonary damage rats.

Materials and Methods: Total 198 Sprague-Dawley rats were used. Six rats were used for a 0th sampling point for all groups. 192 rats were divided into four equal groups as 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, blood samples were collected by cardiac puncture under anesthesia at 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 12 and 24 hours. Serum tumor necrosis factor α , interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-10 levels, and plasma 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_{2\alpha}$ levels were determined by ELISA, while serum C-reactive protein, creatine kinase-MB, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, cholesterol, triglyceride, blood urea nitrogen and creatinine levels were determined by otoanalyzer. Area under the concentration time curve (AUC_{0-24}), maximal concentration in plasma or serum (C_{max}) and time to reach C_{max} (t_{max}) values were determined by pharmacokinetic computer program.

Results: Macrolide antibiotics increased serum tumor necrosis factor α and plasma 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_{2\alpha}$ levels.

Conclusion: Macrolide antibiotics used in veterinary area may no shown depression on immune system. However, investigation is need that especially dose-depended manner effects of macrolide antibiotics on immunosystem.

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji AD, Kampüs, 42075, Konya, Türkiye

Geliş: 01.05.2010, Kabul:10.05.2010
*aer@selcuk.edu.tr

Anahtar kelimeler: Lipopolisakkarit, makrolid antibiyotik, yangı mediatörleri, organ hasar belirteçleri

Keywords: Lipopolysaccharide, macrolide antibiotic, inflammatory mediators, organ damage markers

► Giriş

Akciğer yangılarında mortalite oranı %40-90 oranındadır (Özyurt ve ark 2002). Veteriner hekimlikte makrolid grubu antibiyotikler özellikle solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Tilozin mikoplazma kaynaklı solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde kullanırken, tilmikosin ve tulatromisin pasteurellosisin tedavisinde kullanılmaktadır (Yazar 2009).

Gram (-) bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolisakarit (LPS) vücut tarafından hemen tanımlanmaktadır. Deneysel LPS uygulamalarda, kanda yangı mediatörleri ve organ hasar belirteçlerinde yükselmelere neden olduğu belirtilmiştir (Er ve ark 2010a, Yazar ve ark 2010a, Yazar ve ark 2010b). Canlının gösterdiği aşırı immun tepki sonucunda ağır doku hasarı, birçok organda yetmezlik ve ölüm meydana gelebilmektedir (Er ve ark 2009, Er ve ark 2010b). LPS kendini bağlayan protein ile birleştikten sonra monosit ve makrofajların hücre yüzeyinde bulunan reseptörü ile etkileşerek nükleer faktör kappaB (NF-κB)'i uyarıp inflammatuar olayları başlatmaktadır. NF-κB aracılığı ile üretilen sitokinler, yangı sürecinin düzenlenmesine karışan küçük molekül ağırlıklı proteinlerdir (van den Berg ve ark 2001). Sitokinler proinflammatuar (TNF, IL-1, IL-8, IL-12) ve antiinflammatuar (IL-4, IL-10, 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 antiinflammatuar hem de proinflammatuar olarak değerlendirilmektedir (Pathan ve ark 2004). Yangısal olaylarda ilk önce TNF uyarılmaktadır (van der Poll 2001). TNF'yi takiben diğer proinflammatuar sitokinler olan IL-1 ve IL-6 dolaşıma salınmaktadır. IL-1β, IL-6 ve prostaglandinlerin (PG) salınımını başlatmaktadır (Locksley ve ark 2001, Ato ve ark 2002, Itoh ve ark 2003). IL-10'un proinflammatuar 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).

Araşidonik asidin siklooksijenaz ürünü olan prostaglandin farklı dokulardan salınan ve yangı dahil birçok fizyolojik olaylarda rol oynayan mediatördür. Prostaglandin metaboliti olan 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin F_{2α} (PGM) yangının varlığını göstermektedir. Ayrıca plazma düzeyinin bir enfeksiyon belirteci olarak kullanılabilirliği bildirilmektedir (Basu 2007).

IL-6 tarafından uyarılan C-reaktif protein (CRP) karaciğerden salgılanan ve yangının sistemik cevabında rol oynayan plazma proteinidir. Aktif ve devam eden inflamasyon göstergesi olarak kanda seviyesi artar. Bu akut faz proteininin hem proinflammatuar hem de antiinflammatuar etkinliğe sahip olduğu bildirilmektedir (Black ve ark 2004).

Organ veya organların vücudun normal hemostazis mekanizmalarında yeterince görev alamamalarına organ yetmezliği denilmektedir. Büyük oranda kalp kasında bulunan kreatin kinaz-MB (CK-MB) düzeyi kalp hasarını belirlemede sıklıkla kullanılmaktadır. 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. Böbrek fonksiyon testi olarak serum üre (BUN) ve kreatinin düzeyi ölçülmektedir. Kolesterol ve trigliserit ise plazma lipidlerindedir (Titheradge 1999, Turgut 2000).

Yapılan literatür taraması sonucu tilozin, tilmikosin ve tulatromisinin *in vivo* olarak LPS ile akciğer enfeksiyon modeli yapılan deneklerde kan sitokin, PGM ve CRP düzeyleri üzerine etkisinin araştırılmadığı tespit edilmiştir. Ancak organ hasarı belirteçleri üzerine ise kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Altunok ve ark 2002, Yazar ve ark 2002, Kart ve ark 2007). Beşeri hekimlikte kullanılan makrolidlerin antiinflammatuar etkinlik gösterdiği belirlendiğinden, sadece veteriner hekimlik alanında kullanım için ruhsatlandırılan makrolidlerin benzer etkileri olabileceği öngörülebilir. Ayrıca çok örnekleme zamanlı araştırmalarda, incelenen parametrenin kinetik değerlerinin [eğrinin altında kalan alan (EAA), maksimum konsantrasyon (C_{max}), maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı (t_{max})] araştırılan ilaçların etkilerini belirlemede daha etkili olabileceği bildirilmiştir. Kinetik parametrelerden, ölçülen parametrenin toplam zamandaki miktarını belirten EAA değerinin en önemli parametre olduğu bildirilmiştir (Altan ve ark 2010).

Araştırmanın amacı veteriner hekimlikte kullanılan makrolid antibiyotiklerin (tilozin, tilmikosin, tulatromisin) intratraheal LPS uygulanarak oluşturulan deneysel akciğer enfeksiyon modelinde, kan sitokin (TNFα, IL-1β, IL-6, IL-10), PGM, CRP düzeyleri, serum kalp (CK-MB), karaciğer (AST, ALT, ALP), böbrek hasar (BUN, kreatinin) belirteçleri, lipid metabolizması (kolesterol, trigliserit) ve ölçümü yapılan maddelerin kinetik parametreleri (EAA, C_{max}, t_{max}) üzerine etkilerini araştırmaktır.

► Gereç ve Yöntem

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 tarafından onaylandı. Çalışmada 6 (3 dişi, 3 erkek) rat, bütün gruplar için 0. saat örnekleme zamanı olarak ayrıldı. 192 adet rat dört eşit gruba ayrıldı; LPS (0.5 mg LPS 200 µl fizyolojik tuzlu su içerisinde intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4, Sigma-Aldrich Corp. St. Louis, MO, ABD), LPS + tilozin (10 mg/kg, derialtı, Tylan® 200 enj., Lilly İlaç Tic. Ltd. Şti., İstanbul), LPS + tilmikosin (20 mg/kg, derialtı, Micotil® 300 enj., Lilly İlaç Tic. Ltd. Şti., İstanbul) ve LPS+tulatromisin (2.5 mg/kg, derialtı, Drax-

xin® enj., Pfizer İlaçları Ltd. Şti., İstanbul) uygulamaları yapıldı. 0. saat dışında kalan hayvanlar tiopental sodyum anestezisine alınarak 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 hayvanlar genel anestezi altında iken kalbinden kan alındı. Kan örneklerinden plazma ile serumlar elde edildi. Serum TNFα (Biosource Rat TNFα kit, California, ABD), IL-1β (Biosource Rat IL-1β kit), IL-6 (Biosource Rat IL-6 kit), IL-10 (Biosource Rat IL-10 kit), plazma PGM (13, 14-dihidro-15-keto-prostaglandin F_{2α} EIA kit, Cayman Chemical, Michigan, ABD) düzeyleri ELISA (MWGt Lambda Scan 200, ABD) ile belirlendi. Serum CRP, CK-MB, ALP, AST, ALT, BUN, kreatinin, kolesterol ve trigliserit düzeyleri otoanalizörde (ILab 300 Plus, Milano, İtalya) belirlendi. Araştırmada ölçümleri yapılan belirteçlerin kinetik parametreleri olan EAA_{0-24'}, C_{max} ve t_{max}' WinNonlin bilgisayar programında (version 4.1, Pharsight, Mountain View, CA, ABD) non-kompartmental modele göre hesaplandı.

t_{max} dışında kalan parametrelerin değerlendirilmesinde ANOVA ve Duncan testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±SH olarak sunuldu. t_{max} ise Mann-Withney U testi ile değerlendirildi (SPSS 10.0 for Windows/SPSS® Inc, Chicago, USA). t_{max}' LPS ile diğer gruplar arasında yapıldı. Sonuçlar median olarak verildi. p<0.05 değeri istatistiki açıdan önemli kabul edildi.

► Bulgular

Lipopolisakkarit ile akciğer hasarı oluşturulan ratla-

rın serum/plazma yangı mediatörlerine makrolidlerin etkisi Tablo 1, bu parametrelerin kinetik değerleri ise Tablo 2'de sunulmuştur. Lipopolisakkarit ile akciğer hasarı oluşturulan ratların serum biyokimyasal değerlerine makrolid antibiyotiklerin etkisi Tablo 3'te sunulmuştur.

Uygulama gruplarının tamamının serumlarında IL-1β ve IL-10 tespit edilememiştir. LPS grubunda TNFα, IL-6, PGM ve CRP pik düzeyleri 1.5, 6, 2 ve 6. saatlerde belirlendi (Tablo 1). Araştırma sonuçları EAA üzerinden değerlendirildiğinde; üç antibiyotiğin LPS grubuna göre TNFα EAA değerini artırdığı, tilozinin IL-6 EAA değerini düşürdüğü ve tilozin ile tultatromisinin PGM EAA değerini artırdığı belirlendi (Tablo 2).

LPS uygulamasının ilk 6 saat içinde CK-MB düzeyini artırdığı ve antibiyotik uygulamalarının belirgin azaltıcı etkisinin olmadığı belirlendi. Trigliserit düzeyi ise bütün gruplarda ilk örnekleme zamanlarında yüksek tespit edilmekle birlikte ilerleyen örnekleme zamanlarında referans aralıklarda belirlendi (Tablo 3). Sonuçların genelinin referans aralıkta belirlenmesi nedeni ile kinetik hesaplamalar yapılmadı.

► Tartışma

Makrolid antibiyotikler solunum sistemi enfeksiyonları tedavisinde ilk tercih edilen antibiyotiklerdendir. Mekanizmaları bilinmemekle birlikte antimikrobiyal etkilerinin yanında yangı hücrelerinde immunmodulator etkinlik oluşturabildikleri bildirilmektedir (Fietta ve Meloni 2008, Martinez ve ark 2008). İnflamatuvar mediatörlerden olan sitokinlerin immun sistem hücrelerince üretimi, antibiyotik uygulamalarından etkilenmektedir (Er ve ark 2010b, Uney ve ark 2009, Yazar ve ark 2010b). İnflamatuvar cevapta proinflama-

Tablo 1. Makrolid grubu antibiyotiklerin lipopolisakkarit ile akciğer hasarı oluşturulmuş ratlarda serum yangı mediatörlerine etkileri (ortalama±SH).

	0 saat	0.5 saat	1 saat	1.5 saat	2 saat	4 saat	6 saat	12 saat	24 saat
TNFα pg/mL	LPS	BLD	BLD	45.2±11.8 ^{Ca}	820±212 ^{Aa}	362±164 ^{Ba}	BLD	BLD	BLD
	LPS+TİLO	BLD	62.6±18.1 ^{Aa}	247±124 ^{Aa}	250±93.6 ^{Ab}	190±105 ^{Aa}	77.1±38.8 ^{Ab}	160±101 ^{Ab}	101±53.5 ^{Ab}
	LPS+TİLM	BLD	37.6±7.11 ^{CDa}	311±128 ^{BCa}	485±168 ^{ABab}	53.7±30.6 ^{CDa}	651±140 ^{Aa}	18.2±11.9 ^{Bb}	89.2±45.5 ^{CDb}
	LPS+TULA	BLD	33.2±9.82 ^{Ca}	156±23.9 ^{BCa}	401±154 ^{ABab}	411±164 ^{ABa}	531±154 ^{Aa}	353±182 ^{ABCa}	285±106 ^{ABCa}
IL-6 pg/mL	LPS	BLD	BLD	BLD	353±33.3 ^{Aa}	443±91.9 ^{Ab}	360±95.7 ^{Aa}	573±215 ^{Aa}	256±152 ^{Aa}
	LPS+TİLO	BLD	BLD	BLD	189±74.8 ^{Ca}	232±123 ^{Bb}	456±112 ^{Aa}	169±76.1 ^{Ca}	BLD
	LPS+TİLM	BLD	BLD	BLD	405±172 ^{Ba}	856±254 ^{Aa}	486±180 ^{Ba}	249±127 ^{Ca}	BLD
	LPS+TULA	BLD	BLD	BLD	412±134 ^{Ba}	580±126 ^{Bab}	933±333 ^{Aa}	349±174 ^{Ba}	543±178 ^{Bb}
PGM pg/mL	LPS	61.6±12.8 ^{CDa}	77.2±23.9 ^{CDb}	94.9±23.9 ^{CDc}	148±34.9 ^{BCa}	406±58.9 ^{Ab}	30.2±9.00 ^{Dc}	237±51.1 ^{Ba}	74.9±29.2 ^{CDa}
	LPS+TİLO	61.6±12.8 ^{Ca}	180±16.4 ^{Ca}	263±51.4 ^{BCab}	237±51.9 ^{BCa}	647±112 ^{Aab}	150±54.6 ^{Ca}	434±140 ^{Ba}	84.8±15.2 ^{Ca}
	LPS+TİLM	61.6±12.8 ^{Ba}	117±26.8 ^{CDab}	310±64.2 ^{ABa}	200±25.5 ^{BCa}	56.3±14.0 ^{Dc}	99.8±20.7 ^{CDbc}	397±80.7 ^{Aa}	71.6±18.1 ^{Ba}
	LPS+TULA	61.6±12.8 ^{Ca}	185±42.2 ^{BCa}	142±17.5 ^{BCbc}	246±30.2 ^{Ba}	760±106 ^{Aa}	254±33.1 ^{Ba}	255±52.7 ^{Ba}	91.6±28.3 ^{Ca}
CRP mg/dL	LPS	0.43±0.13 ^{ABCDa}	0.22±0.08 ^{CDa}	0.08±0.05 ^{Da}	0.47±0.08 ^{ABCDb}	0.58±0.14 ^{ABCab}	0.32±0.14 ^{BCDa}	0.75±0.19 ^{Aa}	0.50±0.11 ^{ABCDa}
	LPS+TİLO	0.43±0.13 ^{BCa}	0.13±0.03 ^{Ca}	BLD	0.58±0.08 ^{Bb}	0.35±0.13 ^{Bb}	BLD	0.45±0.12 ^{Ba}	0.47±0.10 ^{Ba}
	LPS+TİLM	0.43±0.13 ^{CDa}	0.27±0.08 ^{Ca}	BLD	1.03±0.08 ^{Aa}	0.67±0.17 ^{BCab}	BLD	0.47±0.15 ^{Ca}	0.37±0.12 ^{Ca}
	LPS+TULA	0.43±0.13 ^{BCa}	0.13±0.04 ^{Da}	0.10±0.04 ^{Da}	0.48±0.11 ^{BCb}	0.80±0.10 ^{Aa}	0.13±0.08 ^{Bb}	0.33±0.10 ^{CDa}	0.68±0.12 ^{ABa}

TNFα; tümör nekrozis faktör α, IL-6; interlökin-6, PGM; 13, 14-dihidro-15-keto-prostaglandin F_{2α}, CRP; C-reaktif protein, LPS; lipopolisakkarit (0.5 mg, intratraheal, *Escherichia coli* 0111:B4), TİLO; tilozin (10 mg/kg, derialtı), TİLM; tilimikosin (20 mg/kg, derialtı), TULA; tultatromisin (2.5 mg/kg, derialtı), BLD; belirlenemedi. Aynı satır (A, B, C, D) ve sütundaki (a, b, c) farklı harfler istatistiki açıdan önemlidir (Duncan test, p<0.05).

tuvar sitokinlerin baskılanması klinikte faydalı olabilmektedir. Cao ve ark (2006) in vitro olarak yaptıkları araştırmada tilozin ve tilmikosinin antiinflatuar etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Araştırma grupları serumunda IL-1 β ve IL-10 tespit edilememiştir. Benzer sonuç Klein ve ark (1998) tarafından da bildirilmiştir. Mevcut çalışmada LPS grubunda serum TNF α düzeyi 0.5 saatte belirlenmemekle birlikte 1. saatten itibaren artmaya başlayarak 1.5. saatte pik seviyeye ulaşmıştır (Tablo 1). Miller ve ark (2002) yaptıkları çalışmada plazma TNF α düzeyinin 6. saatte en yüksek seviyede olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca intratraheal LPS verilmesinden sonra serum TNF α düzeyinin belirgin bir şekilde artmadığını (Jiang ve ark 1996) ya da belirlenmediğini (Klein ve ark 1998) bildiren bilgiler de bulunmaktadır. Araştırmada LPS grubunda serum IL-6 düzeyi ilk 1 saat ve 24. saatte belirlenmedi ve en yüksek seviyeye 6. saatte ulaştı (Tablo 1). Miller ve ark (2002) yaptıkları çalışmada plazma IL-6 düzeyinin 6. saatte en yüksek seviyede olduğunu bildirmişlerdir. Bir araştırmada ise IL-6 düzeyinin, intratraheal verilen LPS'den sonra serumda belirlenmediği bildirilmiştir (Klein ve ark 1998). LPS'nin immun sistem hücrelerinde NF- κ B'yi uyarak sitokin üretimine neden olabileceği bildirilmiştir (Kleinpell ve ark 2006). Araştırmada LPS uygulaması sonrasında serumda artan sitokin düzeyleri, LPS'nin sistemik dolaşıma taşınması sonrasında, kan monosit ve makrofajlarında NF- κ B'yi uyarılmasından kaynaklanabilir. Mevcut çalışmada serumda IL-1 β ile IL-10 düzeylerinin belirlenememesi, LPS ile yapılan bu modelin sistemik immun uyarıyı etkilemede yetersiz kalmasından kaynaklanabilir.

Mevcut araştırmada LPS grubu serum sitokin düzeyleri antibiyotik uygulama grupları ile kıyaslandığında üç antibiyotik uygulamasının örnekleme zamanlarının genelinde serum TNF α düzeyini ve EAA değerini artırdığı belirlendi. Ayrıca tilozinin IL-6 EAA değerini düşürdüğü ($p<0.05$) belirlendi (Tablo 2). Bu sonuçlar ise makrolid grubu antibiyotiklerin NF- κ B etkinliğini engelleyerek antiinflatuar etkinlik gösterebileceğini öne süren fikri (Desaki ve ark 2000, Ianaro ve ark 2000) desteklememektedir. Ayrıca makrolid antibiyotiklerin sitokin sentezi üzerine bireysel farklı etkilerinin olabileceği de ifade edilmiştir (Takeshita ve ark 1989). Özellikle inflamasyon gibi çok karmaşık ve birden çok hücre tipi ve mediatörün bulunduğu inflamasyon olaylarında etkinin tek bir mekanizma ile tanımlanabilmesi oldukça zordur.

LPS ile LPS + antibiyotik uygulanan grupların plazma PGM düzeyi incelendiğinde; antibiyotik uygulamalarının plazma PGM düzeyini örnekleme zamanlarının genelinde ve EAA değerini artırdığı ($p<0.05$) belirlendi. Beşeri hekimlikte kullanılan makrolid antibiyotiklerin bazı prostaglandin türlerinin üretimini engellediği (Sato ve ark 2007, Kase ve ark 2009), klaritromisinine ise siklooksijenazı uyarıcı etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Takeshita ve ark 1989). Mevcut araştırmanın sonuçları bu bulgularla benzerlik göstermemektedir. Makrolid antibiyotiklerin sitokin sentezini (Tablo 1 ve 2) ile birlikte bir diğer yangı belirteci olan PGM sentezini artırmaları beklenebilen bir sonuçtur.

Mevcut çalışmada makrolid antibiyotiklerin, lipopolisakkarit ile akciğer hasarı oluşturulmuş ratların serum CRP düzeyine etkilerinin olmadığı belirlendi (Tablo 1 ve 2). LPS'in serum CK-MB düzeyini (0-6

Tablo 2. Makrolid grubu antibiyotiklerin lipopolisakkarit ile akciğer hasarı oluşturulmuş ratlarda serum yangı mediatörleri kinetik değerleri-ne etkileri.

	LPS	LPS+TİLO	LPS+TİLM	LPS+TULA
TNF α EAA pg.saat/mL	488 \pm 97.6 ^c	3053 \pm 615 ^b	4896 \pm 660 ^a	3382 \pm 605 ^{ab}
% oran		% 525 \uparrow	% 903 \uparrow	% 593 \uparrow
C _{max} pg/mL	890 \pm 178 ^a	471 \pm 71.1 ^b	815 \pm 68.5 ^{ab}	768 \pm 136 ^{ab}
% oran		% 47 \downarrow	% 8.4 \downarrow	% 14 \downarrow
t _{max} saat	1.5 ^a	3.75 ^a	4 ^a	4 ^b
IL-6 EAA pg.saat/mL	3928 \pm 939 ^{ab}	1343 \pm 334 ^c	2211 \pm 347 ^{bc}	5624 \pm 988 ^a
% oran		% 66 \downarrow	% 44 \downarrow	% 43 \uparrow
C _{max} pg/mL	858 \pm 114 ^{ab}	521 \pm 83.8 ^b	916 \pm 161 ^{ab}	1161 \pm 248 ^a
% oran		% 39 \downarrow	% 6.8 \uparrow	% 35 \uparrow
t _{max} saat	6 ^a	4 ^a	2 ^a	5 ^a
PGM EAA pg.saat/mL	2997 \pm 295 ^b	4690 \pm 369 ^a	3104 \pm 339 ^b	4578 \pm 431 ^a
% oran		% 57 \uparrow	% 3.6 \uparrow	% 53 \uparrow
C _{max} pg/mL	405 \pm 48.1 ^b	738 \pm 100 ^a	423 \pm 60.9 ^b	760 \pm 87.1 ^a
% oran		% 82 \uparrow	% 4.4 \uparrow	% 88 \uparrow
t _{max} saat	2 ^a	2 ^a	6 ^a	2 ^a
CRP EAA mg.saat/dL	13.7 \pm 1.91 ^a	11.6 \pm 1.1 ^a	11.7 \pm 1.2 ^a	11.8 \pm 2.06 ^a
% oran		% 15 \downarrow	% 15 \downarrow	% 13 \downarrow
C _{max} mg/dL	1.03 \pm 0.11 ^a	0.95 \pm 0.11 ^a	1.18 \pm 0.07 ^a	0.97 \pm 0.08 ^a
% oran		% 7.8 \downarrow	% 15 \uparrow	% 5.8 \downarrow
t _{max} saat	15 ^a	1.75 ^a	1.75 ^a	1.75 ^b

EAA; eğrinin altında kalan alan, C_{max}; maksimum konsantrasyon, t_{max}; maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı. a, b, c; aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p<0.05$).

Tablo 3. Makrolid grubu antibiyotiklerin lipopolisakkarit ile akciğer hasarı oluşturulmuş ratlarda serum biyokimyasal değerlere etkileri (ortalama±SH).

	0 saat	0.5 saat	1 saat	1.5 saat	2 saat	4 saat	6 saat	12 saat	24 saat	
CK-MB IU/L	LPS	979±178 ^{BCa}	1325±386 ^{BCab}	1926±341 ^{Ba}	2900±582 ^{Aa}	1102±268 ^{BCb}	585±73.7 ^{Cb}	870±141 ^{Ca}	990±124 ^{BCa}	
	LPS+TİLO	979±178 ^{BCa}	994±143 ^{BCb}	360±23.3 ^{Cb}	2679±558 ^{Aa}	845±173 ^{BCb}	1312±244 ^{Ba}	1078±248 ^{BCa}	911±386 ^{BCa}	
	LPS+TİLM	979±178 ^{Ba}	2699±857 ^{Aa}	821±96.5 ^{Bb}	2630±67.1 ^{Aa}	896±14.2 ^{Bb}	1100±218 ^{Bab}	762±125 ^{BCb}	974±387 ^{Ba}	1259±323 ^{Ba}
	LPS+TULA	979±178 ^{Ba}	1221±307 ^{Bab}	1785±203 ^{Ba}	3205±1210 ^{Aa}	1740±187 ^{Ba}	1399±266 ^{Ba}	442±94.2 ^{Bc}	1148±234 ^{Ba}	1577±215 ^{Ba}
	LPS	157±34.9 ^{CDa}	222±97.2 ^{BCDab}	159±18.3 ^{CDb}	209±27.7 ^{BCDa}	121±16.9 ^{Bb}	152±43.9 ^{CDa}	339±31.9 ^{ABa}	278±66.9 ^{BCa}	392±21.7 ^{Aa}
AST IU/L	LPS+TİLO	157±34.9 ^{Ca}	304±41.9 ^{ABa}	272±48.3 ^{BCa}	222±42.3 ^{BCa}	134±24.8 ^{Cab}	184±21.7 ^{BCa}	173±30.9 ^{BCb}	241±44.3 ^{ABCa}	342±84.8 ^{Aa}
	LPS+TİLM	157±34.9 ^{Aa}	149±18.7 ^{Ab}	238±22.2 ^{Ab}	224±37.2 ^{Aa}	153±23.6 ^{Ab}	186±38.3 ^{Aa}	243±62.5 ^{Ab}	280±66.6 ^{Aa}	271±31.5 ^{Aa}
	LPS+TULA	157±34.9 ^{BCa}	122±20.8 ^{Cb}	153±42.1 ^{BCb}	224±31.5 ^{BCa}	207±31.4 ^{ABCa}	255±76.8 ^{ABCa}	348±51.7 ^{Aa}	327±51.3 ^{Aa}	280±49.1 ^{ABa}
	LPS	82.2±18.8 ^{BCa}	78.3±25.4 ^{BCa}	94.8±15.9 ^{BCa}	96.8±27.1 ^{BCa}	62.1±7.14 ^{BCab}	36.1±3.86 ^{Cb}	144±23.1 ^{Aa}	100±27.3 ^{ABa}	117±17.1 ^{ABa}
	LPS+TİLO	82.2±18.8 ^{Aa}	55.8±13.5 ^{Aa}	49.4±12.7 ^{Ab}	76.7±15.9 ^{Aa}	62.7±13.5 ^{Aab}	70.1±17.8 ^{Aab}	65.6±21.5 ^{Ab}	102±24.1 ^{Aa}	100±29.4 ^{Aa}
ALT IU/L	LPS+TİLM	82.2±18.8 ^{BCa}	34.1±3.58 ^{Ca}	36.2±7.39 ^{Cb}	72.5±8.81 ^{ABCa}	45.3±10.4 ^{BCb}	115±32.94 ^{ABa}	94.2±29.1 ^{ABCab}	123±52.2 ^{Aa}	70.7±9.61 ^{ABCa}
	LPS+TULA	82.2±18.8 ^{BCa}	35.1±6.41 ^{Ca}	53.8±5.08 ^{BCb}	86.8±12.1 ^{BCa}	106±30.8 ^{ABa}	61.7±12.6 ^{BCab}	96.1±16.2 ^{BCab}	154±30.5 ^{Aa}	88.7±16.4 ^{BCa}
	LPS	173±5.36 ^{ABa}	101±11.8 ^{Bbc}	199±24.6 ^{Aa}	106±14.2 ^{Da}	114±14.9 ^{CDa}	95.8±11.7 ^{DB}	151±14.9 ^{BCa}	204±14.8 ^{Aa}	121±7.35 ^{CDa}
	LPS+TİLO	173±5.36 ^{ABa}	148±14.3 ^{BCb}	133±14.9 ^{Cb}	117±14.2 ^{Ca}	68.0±4.73 ^{Db}	72.0±13.4 ^{Db}	71.3±7.55 ^{Db}	207±20.5 ^{Aa}	57.6±9.17 ^{Dc}
	LPS+TİLM	173±5.36 ^{Aa}	92±9.21 ^{BCc}	122±15.2 ^{Bb}	124±17.9 ^{Aa}	91.3±17.3 ^{BCab}	62.4±12.9 ^{Cb}	70.0±11.3 ^{Cb}	115±12.0 ^{Bb}	71.3±9.15 ^{Cbc}
KOL mg/dL	LPS+TULA	173±5.36 ^{ABa}	196±24.9 ^{Aa}	172±303 ^{ABab}	124±18.3 ^{BCa}	110±12.3 ^{Ca}	168±20.1 ^{ABa}	109±20.5 ^{Cab}	178±13.5 ^{ABa}	100±19.3 ^{Cab}
	LPS	56.7±2.94 ^{DEa}	111±7.90 ^{Aa}	67.3±2.76 ^{CDb}	70.7±7.20 ^{Da}	106±15.5 ^{ABa}	77.3±7.35 ^{CDb}	88.1±8.20 ^{BCa}	71.3±3.64 ^{CDa}	42.7±4.09 ^{DEc}
	LPS+TİLO	56.7±2.94 ^{Ba}	79.2±7.10 ^{BCb}	115±10.2 ^{Aa}	87.3±7.89 ^{Ba}	64.7±6.40 ^{CDb}	73.3±6.34 ^{BCDab}	78.7±4.58 ^{BCa}	83.3±6.23 ^{BCa}	90.1±7.06 ^{Ba}
	LPS+TİLM	56.7±2.94 ^{CDa}	67.7±5.04 ^{BCD}	110±5.38 ^{Aa}	84.2±8.17 ^{Aa}	86.7±8.43 ^{Bab}	69.3±6.67 ^{BCD}	78.5±7.73 ^{Ba}	51.3±7.96 ^{Db}	72.1±2.73 ^{BCb}
	LPS+TULA	56.7±2.94 ^{Ca}	83.3±5.11 ^{ABb}	68.7±6.34 ^{BCb}	86.7±8.92 ^{ABa}	83.3±3.64 ^{ABab}	93.3±8.11 ^{Aa}	73.7±7.49 ^{ABCa}	74.7±3.96 ^{ABCa}	54.7±7.50 ^{Cc}
Tİg mg/dL	LPS	93.3±6.94 ^{Da}	357±27.3 ^{Aa}	163±13.9 ^{Cb}	129±10.2 ^{Db}	237±48.8 ^{Aa}	112±5.41 ^{CDbc}	140±19.8 ^{CDab}	86.1±11.8 ^{Ba}	82.7±14.3 ^{Bb}
	LPS+TİLO	93.3±6.94 ^{Ba}	224±15.7 ^{Bb}	302±41.9 ^{Aa}	187±12.1 ^{BCab}	162±11.1 ^{Ca}	137±11.2 ^{CDb}	96.7±17.7 ^{Db}	86.1±9.11 ^{Ba}	162±16.8 ^{Ca}
	LPS+TİLM	93.3±6.94 ^{DEa}	197±29.8 ^{BCb}	330±15.2 ^{Aa}	234±36.4 ^{Ba}	161±18.3 ^{Ca}	96.7±13.8 ^{DEc}	96.7±19.5 ^{DEb}	66.1±5.34 ^{Ea}	150±14.6 ^{CDa}
	LPS+TULA	93.3±6.94 ^{Da}	247±15.1 ^{Ab}	199±13.2 ^{BCb}	220±30.5 ^{Ba}	196±24.9 ^{BCa}	217±7.31 ^{ABa}	164±18.2 ^{Ca}	81.3±5.33 ^{Ba}	76.1±9.12 ^{Db}
	LPS	35.8±2.60 ^{Ca}	42.1±0.93 ^{BCa}	50.7±1.12 ^{ABa}	32.7±2.40 ^{Ca}	36.7±1.61 ^{Cab}	38.7±3.21 ^{BCa}	55.2±8.42 ^{Aa}	36.8±10.2 ^{Ca}	35.3±1.61 ^{Ca}
BUN mg/dL	LPS+TİLO	35.8±2.60 ^{ABa}	33.8±1.49 ^{ABb}	36.7±2.91 ^{ABb}	37.3±1.69 ^{ABa}	32.1±1.46 ^{ABb}	42.1±4.70 ^{Aa}	32.7±4.43 ^{ABb}	25.3±6.25 ^{Ba}	34.7±6.67 ^{ABa}
	LPS+TİLM	35.8±2.60 ^{ABa}	41.7±3.29 ^{ABa}	45.7±3.32 ^{ABa}	33.3±2.22 ^{ABa}	41.3±1.98 ^{ABa}	41.3±7.50 ^{ABa}	38.4±3.71 ^{ABab}	29.6±2.71 ^{Ba}	32.7±2.62 ^{Ba}
	LPS+TULA	35.8±2.60 ^{CDa}	48.1±2.29 ^{ABCa}	49.8±4.56 ^{ABa}	38.7±1.33 ^{BCD}	39.3±3.17 ^{BCD}	52.1±7.69 ^{Aa}	43.1±5.05 ^{BCDab}	23.3±2.40 ^{Ea}	34.1±4.23 ^{DEa}
	LPS	0.48±0.03 ^{Aa}	0.35±0.03 ^{BCa}	0.46±0.04 ^{ABa}	0.27±0.05 ^{DEa}	0.22±0.03 ^{DEa}	0.22±0.02 ^{DEa}	0.33±0.06 ^{CDa}	0.15±0.03 ^{EB}	0.15±0.06 ^{Ca}
	LPS+TİLO	0.48±0.03 ^{ABa}	0.21±0.04 ^{DEb}	0.53±0.06 ^{Aa}	0.32±0.05 ^{CDa}	0.26±0.04 ^{CDa}	0.38±0.07 ^{BCa}	0.25±0.03 ^{DEa}	0.26±0.02 ^{CDa}	0.11±0.04 ^{Ea}
Kreat mg/dL	LPS+TİLM	0.48±0.03 ^{ABa}	0.34±0.02 ^{BCD}	0.53±0.09 ^{Aa}	0.34±0.08 ^{BCD}	0.33±0.03 ^{BCD}	0.33±0.06 ^{BCD}	0.35±0.07 ^{BCa}	0.22±0.05 ^{CDab}	0.16±0.03 ^D
	LPS+TULA	0.48±0.03 ^{Aa}	0.35±0.03 ^{ABCa}	0.42±0.05 ^{ABa}	0.29±0.04 ^{BCa}	0.28±0.04 ^{BCa}	0.23±0.06 ^{BCa}	0.28±0.15 ^{BCa}	0.17±0.02 ^{Cab}	0.19±0.09 ^{Ca}

CK-MB; kreatin kinaz-MB, AST; aspartat aminotransferaz, ALT; alanin aminotransferaz, ALP; alkalen fosfataz, KOL; kolesterol, Tİg; trigiserit, BUN; ure, Kreat; kreatinin. Aynı satır (A, B, C, D, E) ve sütundaki (a, b, c) farklı harfler istatistiksel olarak anlamlıdır (Duncan test, p<0.05).

saat) sağlıklı ratlar için bildirilen değerlerin üzerine çıkardığı (Tablo 3) ve yapılan antibiyotik uygulamalarının ise belirgin azaltıcı etkisinin olmadığı gözlemlendi. Kalp hasarı belirteci olarak kabul edilen serum CK-MB düzeyinin, akciğer hasarında da arttığı bilinmektedir (Zeng ve ark 2003, Zhou ve ark 2005). Mevcut araştırmada artan serum CK-MB düzeyi oluşan akciğer hasarından da kaynaklanabilir. Araştırmada trigliserit düzeyi tüm gruplarda özellikle ilk 6 saat içinde referans aralıktan yüksek tespit edildi (Tablo 3). Deneysel sistemik endotoksemi modellerinde, LPS'in serbest yağ asitleri oksidasyonunu engelleyerek serum trigliserit düzeyinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda LPS canlıda lipolize neden olarak serum yağ düzeyini artırmaktadır (Yazar ve ark 2004, Elmas ve ark 2006, Maitra ve ark 2009, Zu ve ark 2009). Lokal ve sistemik endotoksemi vakalarında özellikle ilk saatlerde serum trigliserit düzeyinin de dikkate alınması faydalı olabilir. Ölçümü yapılan diğer biyokimyasal parametreler ise genel olarak referans aralıkta tespit edildi (Tablo 3). Muhtemel neden ise intratraheal uygulanan LPS'in çoklu organ yetmezliği oluşturacak düzeyde sistemik dolaşımında bulunmamasıdır.

► Öneriler

Veteriner sahada kullanılan makrolid antibiyotiklerin, beşeri hekimlikte kullanılan türlerinde olduğu gibi yangı mediatörleri üzerine etkisi tespit edildi. Ancak bu etkilerinin grup olarak genellenemeyeceği ve bireysel olarak çok farklı etkiler gösterebilecekleri belirlendi. Ayrıca makrolidlerin konsantrasyona bağlı etkilerinin incelendiği daha detaylı çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna ulaşıldı.

► Teşekkür

Araştırma doktora tezinin bir bölümüdür ve Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (SUBAPK, 07102001) tarafından desteklenmiştir.

► Kaynaklar

- Altan F, Elmas M, Er A, Uney K, Cetin G, Tras B, Yazar E, 2010. Effects of drugs on kinetic values of cytokines, adenosine deaminase and 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F2 α in endotoxemia: A different approach. *Eurasian J Vet Sci*, 26, 15-19.
- Altunok V, Yazar E, Elmas M, Tras B, Bas AL, Col R, 2002. Investigation of haematological and biochemical side effects of tilmicosin in healthy New Zealand rabbits. *J Vet Med B*, 49, 68-70.
- Ato M, Iwabuchi K, Shimada S, Mukaida N, Onoe K, 2002. Augmented expression of tumour necrosis factor- α induced by lipopolysaccharide in spleen of human monocyte chemoattractant protein-1 transgenic mouse enhances the lipopolysaccharide sensitivity of the marginal zone macrophages. *Immunology*, 106, 554-563.
- Basu S, 2007. Novel cyclooxygenase-catalyzed bioactive prostaglandin F2 α from physiology to new principles in inflammation. *Med Res Rev*, 27, 435-468.
- Black S, Kushner I, Samols D, 2004. C-reactive protein. *J Biol*

- Chem*, 279, 48487-48490.
- Cao XY, Dong M, Shen JZ, Wu BB, Wu CM, Du XD Wang Z, Qi YT, Li BY, 2006. 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*, 27, 431-438.
- Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA, 1997. A primer on cytokines: Sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev*, 10, 742-780.
- Desaki M, Takizawa H, Ohtoshi T, Kasama T, Kobayashi K, Sunazuka T, Omura S, Yamamoto K, Ito K, 2000. Erythromycin suppresses nuclear factor- κ B and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 267, 124-128.
- Elmas M, Yazar E, Üney K, Er A, 2006. Influence of Escherichia coli endotoxin-induced endotoxaemia on the pharmacokinetics of enrofloxacin after intravenous administration in rabbits. *J Vet Med A*, 53, 410-414.
- Er A, Uney K, Altan F, Cetin G, Yazar E, Elmas M, 2009. Effects of different doses of dexamethasone plus flunixin meglumine on survival rate in lethal endotoxemia. *Acta Vet Beograd*, 59, 47-51.
- Er A, Altan F, Cetin G, Uney K, Tras B, Elmas M, Yazar M, 2010a. Effects of enrofloxacin, flunixin and dexamethasone on indicators of oxidative and organ damage in lipopolysaccharide-induced endotoxemia. *J Anim Vet Adv*, (in press).
- Er A, Yazar E, Uney K, Elmas M, Altan F, Cetin G, 2010b. Effects of tylosin on serum cytokine levels in healthy and lipopolysaccharide-treated mice. *Acta Vet Hung*, 58, 75-81.
- Fietta AM, Meloni F, 2008. Lung transplantation: The role of azithromycin in the management of patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Curr Med Chem*, 15, 716-723.
- Hickey MJ, Issekutz AC, Reinhardt PH, Reinhardt RN, Fedorak PK, 1998. Endogenous interleukin-10 regulates hemodynamic parameters, leukocyte-endothelial cell interactions, and microvascular permeability during endotoxemia. *Circ Res*, 83, 1124-1131.
- Horn DL, Opal SM, Lomastro E, 1996. Antibiotics, cytokines, and endotoxin: A complex and evolving relationship in gram-negative sepsis. *Scand J Infect Dis, Suppl I*, 101, 9-13.
- Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, Sautebin L, Rombolá L, Carruccio R, Iuvone T, D'Acquisto F, Di Rosa M, 2000. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther*, 292, 156-163.
- Itoh A, Nishihira J, Makita H, Miyamoto K, Yamaguchi E, Nishimura M, 2003. Effects of IL-1 β , TNF- α , and macrophage migration inhibitory factor on prostacyclin synthesis in rat pulmonary artery smooth muscle cells. *Respirology*, 8, 467-472.
- Jiang L, He L, Qu J, 1996. Lipopolysaccharide (LPS) induced pulmonary inflammatory response and effects of TNF in immunocompromised host (ICH) (Abstrakt). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 19, 143-146.
- Kart A, Yapar K, Karapehlivan M, Cital M, 2007. The possible protective effect of L-carnitine on tilmicosin-induced cardiotoxicity in mice. *J Vet Med A*, 54, 144-146.

- Kase K, Hua J, Yokoi H, Ikeda K, Nagaoka I, 2009. Inhibitory action of roxithromycin on histamine release and prostaglandin D2 production from beta-defensin 2-stimulated mast cells. *Int J Mol Med*, 23, 337-340.
- Klein RD, Su GL, Aminlari A, Alarcon WH, Wang SC, 1998. Pulmonary LPS-binding protein (LBP) upregulation following LPS-mediated injury. *J Surg Res*, 78, 42-47.
- Kleinpell RM, Graves BT, Ackerman MH, 2006. Incidence, pathogenesis, and management of sepsis: An overview. *AACN Adv Crit Care*, 17, 385-393.
- Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ, 2001. The TNF and TNF receptor superfamilies: Integrating mammalian biology. *Cell*, 104, 487-501.
- Maitra U, Chang S, Singh N, Li L, 2009. Molecular mechanism underlying the suppression of lipid oxidation during endotoxemia. *Mol Immunol*, (in press). doi:10.1016/j.molimm.2009.08.023.
- Martinez FJ, Curtis JL, Albert R, 2008. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 3, 331-350.
- Miller DL, Welty-Wolf K, Carraway MS, Ezban M, Ghio A, Suliman H, Piantadosi CA, 2002. Extrinsic coagulation blockade attenuates lung injury and proinflammatory cytokine release after intratracheal lipopolysaccharide. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 26, 650-658.
- Özyurt Y, Erkal H, Demirhan R, Arıkan Z, 2002. Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS). *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*, 10, 126-130.
- 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, 2004. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet*, 363, 203-209.
- Sato Y, Kaneko K, Inoue M, 2007. 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*, 76, 181-188.
- Takeshita K, Yamagishi I, Harada M, Otomo S, Nakagawa T, Mizushima Y, 1989. Immunological and anti-inflammatory effects of clarithromycin: Inhibition of interleukin 1 production of murine peritoneal macrophages. *Drugs Exp Clin Res*, 15, 527-533.
- Titheradge MA, 1999. Nitric oxide in septic shock. *Biochim Biophys Acta*, 1411, 437-455.
- Turgut K, 2000. Karaciğer hastalıkları ve testleri-Endokrin, metabolik ve lipid bozuklukları ve testleri. In: *Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis*, 2. Baskı, Bahçivanlar Basım Sanayi, Konya, s: 202-486.
- Uney K, Er A, Erbil Avcı G, Bulbul A, Elmas M, Yazar E, 2009. Effect of tilmicosin on serum cytokine levels in the endotoxemia. *J Anim Vet Adv*, 8, 1021-1024.
- van den Berg R, Haenen GR, van den Berg H, Bast A, 2001. Transcription factor NF-kappaB as a potential biomarker for oxidative stress. *Br J Nutr*, 86, 121-127.
- van der Poll T, 2001. Immunotherapy of sepsis. *Lancet Infect Dis*, 1, 165-174.
- Wales D, Whoodhead M, 1999. The anti-inflammatory effects of macrolides. *Thorax*, 54, 58-62.
- Yazar E, Altunok V, Elmas M, Tras B, Bas AL, Ozdemir V, 2002. The effect of tilmicosin on cardiac superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities. *J Vet Med B*, 49, 209-210.
- Yazar E, Col R, Konyahoğlu S, Birdane YO, Elmas M, Bas AL, 2004. Effects of vitamin E and prednisolone on biochemical and haematological parameters in endotoxaemic New Zealand White Rabbits. *Bull Vet Inst Pulawy*, 48, 105-108.
- Yazar E, 2009. Kemoterapötikler, In: *Veteriner İlaç*, Ed; Yazar E, Nobel matbaacılık, İstanbul, s: 17-141.
- Yazar E, Er A, Uney K, Bulbul A, Avcı GE, Elmas M, Tras B, 2010a. Effects of drugs used in endotoxic shock on oxidative stress and organ damage markers. *Free Radic Res*, 44, 397-402.
- Yazar E, Bulbul A, Avcı GE, Er A, Uney K, Elmas M, Tras B, 2010b. Effects of enrofloxacin, flunixin meglumine and dexamethasone on disseminated intravascular coagulation, cytokine levels and adenosine deaminase activity in endotoxaemia in rats. *Acta Vet Hung*, 58, 357-368.
- Zeng QY, Liu L, Zeng HS, Yu MH, Ye QC, Den L, Gong ST, Lai JP, Su YL, Tao JP, 2003. Clinical characteristics and prognosis of 33 children with severe acute respiratory syndrome in Guangzhou area (Abstrakt). *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 41, 408-412.
- Zhou M, Zou BM, Li T, Lu C, Chen W, Yang WN, 2005. 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*, 17, 732-735.
- Zu L, He J, Jiang H, Xu C, Pu S, Xu G, 2009. Bacterial endotoxin stimulates adipose lipolysis via toll-like receptor 4 and extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Biol Chem*, 284, 5915-5926.