

eISSN: 2667-8292

Turk Vet J, Vol : 5 (2), 2023



Turk Vet J

---

TURKISH  
VETERINARY  
JOURNAL

---

Journal of the Faculty of Veterinary Medicine, Sivas Cumhuriyet University

### **Aims and Scope**

Turkish Veterinary Journal (Turk Vet J), aims to publish articles (original research article, short communication, letters to editor, review article, and case report) on Veterinary basic sciences, clinic or preclinical sciences, zootechnics, animal nutrition, food hygiene and technology both in Turkish or English. Turkish Veterinary Journal (Turk Vet J) is an international, double peer reviewing scientific journal that publishes by Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Veterinary Medicine. Manuscript will be published should not be published before in elsewhere and should be based on the research (except review articles). Turk Vet J is published three in a year and an open access scientific journal. Special issues may be published by the decision of the journal administration. The journal accepts English or Turkish manuscripts. Turk Vet J doesn't ask fee for the processing the article.

### **Amaç ve Kapsam**

Turkish Veterinary Journal (Turk Vet J), Türkçe veya İngilizce olarak, temel bilimler, klinik ve klinik öncesi bilimler, zootekni, hayvan besleme ile gıda hijyeni ve teknolojisi alanlarında makaleleri (araştırma makalesi, kısa bildiri, editöre mektup, derleme ve vaka takdimi türlerinde) yayımlamayı amaçlar. Turkish Veterinary Journal (Turk Vet J), Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi tarafından yayımlanan, uluslararası, çift hakemli bilimsel bir dergidir. Dergiye, ulusal ya da uluslararası ilgi ve uygulama içeren ve yeni bilgiler barındıran makaleler sunulabilir. Yayımlanacak makalelerin, daha önceden yayımlanmamış ve araştırma sonuçlarına dayalı olması gerekmektedir (derleme makaleleri hariç). Turk Vet J açık erişim sağlamak üzere yılda üç defa online olarak yayınlanır. Dergi yönetiminin kararları doğrultusunda özel ya da ek sayılar yayımlanabilir. Turk Vet J Türkçe ve İngilizce yayınları kabul eder. Turk Vet J makale işlem ücreti (değerlendirme ücreti veya basım ücreti) ve makalelere erişim için herhangi bir ücret talep etmez.

### **Owner / Sahibi**

Prof. Dr. Barış Atalay USLU

### **Editors / Editörler**

Dr. Öğ. Üyesi Mehmet Buğra KIVRAK (Editor in Chief / Baş Editör)

### **Editorial Board / Editörler Kurulu**

Doç. Dr. Uğur AYDOĞDU

Doç. Dr. Tuğba DEMİR

Dr. Öğr. Üyesi Tunahan SANCAK

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet EKİCİ

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut MOĞULKOÇ

Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman TAKCI

+90 346 219 1812

<http://dergipark.gov.tr/turkvetj>, [turkvetj@cumhuriyet.edu.tr](mailto:turkvetj@cumhuriyet.edu.tr),

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, 58140, Sivas; Türkiye

eISSN: 2667-8292



## Seroprevalence of Dirofilariosis in Dogs in Antalya Province

Ömer SEVEN<sup>1</sup>, Hasan Altan AKKAN<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Burdur, Türkiye

\*Corresponding author

### Research Article

#### History

Received: 18/07/2023

Accepted: 20/07/2023

### ABSTRACT

Dirofilariosis is a parasitic disease caused by nematodes, namely *Dirofilaria immitis* or *Dirofilaria repens*, which can lead to severe systemic ailments in carnivorous animals, with a particular emphasis on canines. The minimum known prepatent period of this parasitic disease is 6 months and the patent period is more than 5 years. This most important cardiopulmonary disease of dogs is zoonosis and arthropods such as lice, fleas, mosquitoes, basmaids and scavengers play a role in its transmission to humans. D. immitis inhibitors containing macrocyclic lactones are used worldwide to prevent canine heartworm infection by killing parasitic larvae.

The objective of this investigation was to determine the prevalence of vector-borne *Dirofilaria* diseases in Antalya province through the utilization of rapid test kits and to examine the frequency of occurrence.

Prior to blood collection, these dogs underwent routine clinical examinations, which were subsequently documented. To assess animals across different age groups, the canines under scrutiny were categorized into four primary cohorts based on their age: 0-1 years, 1-5 years, 5-10 years, and 11 years and above. In the study, 1 seropositive and 99 seronegative results were obtained in 100 randomly selected dogs to detect the *Dirofilaria* antigen in dogs. In summary, the seroprevalence of D. immitis is believed to be low in Antalya.

The findings of this study may serve as a point of reference for future investigations conducted in Antalya and its surrounding regions.

**Keywords:** Dirofilariosis, Prevalence, Dog, Antalya

## Antalya İlinde Köpeklerde Dirofilariazisin Seroprevalansı

#### Süreç

Geliş: 18/07/2023

Kabul: 20/07/2023

### ÖZ

Dirofilariazis, *Dirofilaria immitis* veya *Dirofilaria repens* tarafından oluşturulan karnivorlarda özellikle köpeklerde ciddi kardiyovasküler ve kardiyopulmoner bozukluklara neden olan bir nematod hastalığıdır. Bu paraziter hastalığın bilinen minimum prepatent süresi 6 aydır ve patent süre ise 5 yıldan fazladır. Köpeklerin bu önemli kardiyopulmoner hastalığı zoonozdur ve insanlara naklinde bit, pire, sivrisinek, tabanid ve yakarca gibi artropodlar vektörlük eder. Dünya genelinde makrosiklik lakton içeren D. immitis önleyiciler, D. immitis larvalarını öldürerek Dirofilariazisi önlemek için kullanılmaktadır.

Bu araştırmanın amacı Antalya ilindeki D. immitis kaynaklı Dirofilariazis seroprevalansının hızlı test kitleri ile teşhisi ve insidansının araştırılmasıdır.

Antalya'da bulunan özel bir veteriner kliniğinde 14.10.2022–02.04.2023 tarihleri arasında getirilen 100 köpek örnek seçilip kan almadan önce rutin klinik muayeneleri yapılarak kaydedilmiştir. Her yaştaki hayvanları değerlendirebilmek amacıyla muayeneleri yapılan köpeklerin yaşları belirlenip 0- 1 yaş arası, 1- 5 yaş arası, 5-10 yaş arası ve 11+ yaş üstü dört ana gruba ayrılmıştır. Araştırmada Dirofilaria antijenini tespit etmek için rastgele seçilen 100 adet köpekte yapılan çalışmada 1 seropozitif 99 seronegatif sonuç elde edilmiştir.

Sonuç olarak; Antalya ilinde D. immitis seroprevalansının düşük olduğu ve bu çalışmanın sonucunda elde edilen verilerin gelecekte Antalya ilinde ve ilçelerinde yapılacak olan çalışmalarda referans olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Dirofilariazis, Prevalans, Köpek, Antalya

#### Copyright



This work is licensed under  
Creative Commons Attribution 4.0  
International License

<sup>a</sup> [veterinomer@live.com](mailto:veterinomer@live.com)

<sup>b</sup> 0000-0003-2709-9760

<sup>c</sup> [hasanaltanakkan@mehmetakif.edu.tr](mailto:hasanaltanakkan@mehmetakif.edu.tr) <sup>d</sup> 0000-0002-5115-7687

**How to Cite:** Seven Ö, Akkan HA (2023) Seroprevalence of Dirofilariazis in Dogs in Antalya Province, Turkish Veterinary Journal, 5(2): 39-43,2023

## Giriş

Kalp kurdu hastalığı olarak da bilinen *Dirofilariasis*, *Dirofilaria immitis* (*D. immitis*) veya *Dirofilaria repens* (*D. repens*) tarafından başta köpek ve kedi olmak üzere tilki, kurt ve nadiren insanlarda kardiyovasküler ve kardiyopulmoner bozukluklara neden olan flarial bir nematod hastalığıdır (Sarıtaş ve ark., 2005; Sevimli ve ark., 2007).

*D. immitis*' in ara konakları sivrisineklerdir. Anopheles, Culex, Mansonia, Aedes ve Psorophora cinslerine bağlı pek çok sivrisinek türü bu parazitin potansiyel vektörlüğünü yapmaktadır. (Taşçı ve Kılıç, 2012).Yapılan çalışmada koyunlarda yaygın olarak görülen gebelik toksemisi sırasında annedeki metabolik ve klinik değişikliklerin fetal hemodinamik üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

*D. immitis* erişkinleri konakçada, kalbin sağ ventrikuluna, pulmoner arterlere, sağ atrium ve vena cava'ya yerleşir. Vektörün mikrofilere perifer kanda bulunur. *D. immitis* ile enfekte sağ ventriküldeki bu yük artışı köpeklerde konjestif kalp yetmezliğine sebep olurken, kalp ile birlikte karaciğer ve böbrekte fonksiyon bozuklukları gelişebilir (Atkins, 2014).

*Dirofilaria immitis* ile enfekte çoğu köpek asemptomatik olmakla birlikte, en yaygın klinik bulgu öksürük ve dispnedir. Gözlenen klinik belirtiler hastalığın şiddetine ve enfeksiyon süresine bağlıdır. Anamnezde çoğunlukla kilo kaybı, egzersize intolerans, halsizlik, vücut kondüsyonunda düşüş, solunum sistemi problemleri, öksürük, asites ve sinkop olduğu bilgisi alınır. Pulmoner hipertansiyon ile seyreden ileri derece *D. immitis* enfeksiyonu durumunda ise kalp muayenesinde, kalp fonksiyonlarında bozukluklar tespit edilebilir (Taylor ve ark., 2007). Sağ taraflı konjestif kalp yetmezliği gelişmiş hastalarda hepatosplenomegali ve buna bağlı asites gelişebilir. Trikuspidal kapak yetmezliği şekillenmiş olgularda sistolik üfürümler tespit edilebilir. Ani halsizlik, iştahsızlık ve hemolitik o kriz semptomları ise kaval sendrom göz önünde bulundurulmalıdır (Meral ve ark., 2007; Taylor ve ark., 2007; Atkins, 2014).

Rutin tarama yöntemleri ile *Dirofilariasis*, erken teşhis edilebilir. Bu testlerin çalışma prensibi, kanda direk mikrofilere aranması ya da tam kan, serum veya plazmada antijen varlığının belirlenmesi yöntemlerini içermektedir. ELISA test yöntemi kullanılarak yapılan antijen testi, tercih edilen yöntemdir. Bu testlerin kullanımı kolaydır, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Bununla birlikte, bu testlerin ilk 5 ile 8 aylık enfeksiyon sırasında, sadece erkek *dirofilaria* ile enfekte olan hayvanlarda veya birkaç dişi *dirofilaria* ile enfekte olan köpeklerde, yanlış negatif sonuç verebildiği de görülmüştür. Bazı ELISA testleri, olgun dişi etkenler tarafından üretilen antijen titrasyonuna dayanan *dirofilaria* miktarını belirlemek için tasarlanmıştır. Fakat hastalığa neden olan etkenlerin çoğu erkekse veya *dirofilaria* etkenlerinin ölümüne bağlı olarak antijen seviyeleri yükselirse yanlış sonuçlar da verebilmektedir (Meral ve ark., 2007; Atkins, 2014).

Smear incelemesi mikrofilere tespit etmede kullanılan bir yöntemdir. Hayvanlar çeşitli nedenlere bağlı olarak amikrofileremik olabilirler. Bu nedenler arasında önceden kalp kurduna karşı ilaç kullanılması, tek cinsiyet enfeksiyonları, prepatent enfeksiyonlar ve mikrofilere immun aracılıklı harabiyetleri sayılabilir. Enfeksiyon gizli olduğunda,

dolaşımdaki mikrofilere sayısı düşük veya yetersiz miktarda numune incelendiği durumlarda bu yöntemle yanlış negatif sonuçlar elde edilebildiği bilinmektedir (Atkins, 2014).

*Dirofilariasis*in tanısında torasik radyografi de bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem hastalığın tanısı için tek başına yeterli olmamakla birlikte, hastalığın şiddeti ve kardiyopulmoner paransimal değişikliklerin belirlenmesi için yararlıdır. Radyografide en fazla etkilenen kısımlar kaudal pulmoner arterlerdir. Kaudal pulmoner damarların dilate ve küt şekilde görüntülenmesi *dirofilaria* hastalığı için karakteristik olarak nitelendirilmektedir. Elektrokardiyografi ve ekokardiyografi de hastalığın teşhisinde yardımcı muayene yöntemleri olarak kullanılabilir (Meral ve ark., 2007; Atkins, 2014).

Ergin *D. immitis*'lerin elimine edilmesinden sonra mikrofilere uzun zaman kanda mevcudiyetlerini sürdürebildikleri için tedavide erginlere etkili bir ilaç kullanımını takiben mikrofilere de etkili bir ilacın da kullanılması hastalığın sağaltımı açısından önem taşımaktadır. Arsenamid, tiatersamid, diklofenarsin hidroklorid, ksafenarsin hidroklorid ve melarsoprol gibi arsenik bileşikler ergin parazitlere karşı; levamisol, dietilkarbamazin, ivermektin ve milbemis oksim bileşikler ise mikrofilere karşı yaygın olarak kullanılan ilaçlardır (Taylor ve ark., 2007; Fırat ve ark., 2005).

Günümüzde *Dirofilariasis* profilaksisinin en yaygın yöntemi olan makrosiklik lakton (ML) kullanımı, mevcuttaki üçüncü larva aşamalarını (L3) hem de bir sonraki dördüncü aşama larvaları (L4) öldürerek hastalığın başlamasını önlemektedir (Bowman, 2012).

Köpeklerde *Dirofilariasis* ile mücadelede, ilgili bölgede çalışan veteriner hekimler ve hayvan sahipleri tarafından teşhis ve sağaltımın nasıl yönetildiğini araştırmak ve anlamak çok önemlidir. *Dirofilariasis* yönetimiyle ilgili araştırma grupları mevcut olsa da, bu çalışmaların birçoğu klinik verilerin geriye dönük kişisel bildirimine dayanmaktadır. Ancak kişisel bildirim, bireysel önyargı ve kusurlu kayıt tutma nedeniyle güvenilmez olabilmektedir (Colby ve ark., 2011; Pulaski ve ark., 2016).

Aynı zamanda zoonoz bir hastalık olması nedeniyle halk sağlığı açısından *dirofilaria* etiyolojisinin, bulaşma yollarının, yaygınlığının, risk faktörlerinin, tanı, kontrol ve tedavi protokollerinin zamanında yerine getirilmesi önem arz etmektedir. Bu çalışmada Antalya ilinde köpeklerde sıklıkla karşılaşılan *Dirofilariasis*in seroprevalansının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

## Materyal ve Yöntem

### Materyal

Bu çalışmada, Antalya'da bulunan özel bir veteriner kliniğine gelen her iki cinsiyetten ve farklı ırklardan, 0 ile 11+ yaş arası (0-1 yaş arası, 1-5 yaş arası, 5-10 yaş arası ve 11+) toplam 100 adet köpek materyal olarak kullanılmıştır. Bu araştırma, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun 16.03.2022 tarih ve 99/865 sayılı izniyle gerçekleştirilmiştir.

## Yöntem

### Klinik muayene

Antalya'da bulunan özel bir veteriner kliniğine 14.10.2022 – 02.04.2023 tarihleri arasında getirilen 100 köpek materyal olarak kullanıldı. Sahipli köpeklerin sahiplerinden anamnez alınarak ve fiziksel muayeneleri yapılarak, sahihsiz köpeklerin ise fiziksel muayeneleri yapılarak toplanılan bilgiler kaydedildi. Farklı yaşlardaki hayvanları dirofilariasis yönünden değerlendirebilmek için muayeneleri yapılan köpekler 0- 1 yaş arası, 1- 5 yaş arası, 5-10 yaş arası ve 11+ yaş üstü olmak üzere dört gruba ayrıldı.

### Kan örneklerinin alınması

Araştırmanın amacına yönelik olarak köpeklerden kan alma işlemi 14.10.2022 – 02.04.2023 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Kan örnekleri EDTA'lı tüplerin uygulama protokolüne uygun olarak alındı. Dirofilariasisin seroprevalansını belirlemek için Antibody immünokromatografik assay CaniV-4 Kiti (BioNote, Inc. Republic of Korea) kullanıldı.

### İstatistiksel analiz

Rastgele seçilen köpek örneklerine ait Dirofilariasisin seroprevalans yüzde hesabı yapılarak belirlenmiştir.

## Bulgular ve Tartışma

### Bulgular

Anigen Hızlı CaniV-4 Test Kiti kullanılarak tek adımda Köpekte Dirofilaria antijenini tespit etmek için rastgele seçilen 100 adet köpekte yapılan çalışmada 1 tane (%1) seropozitif ve 99 tane (%99) seronegatif sonuç elde edilmiştir.

Seropozitif olarak belirlenen bir adet köpeğin 1-5 yaş arasında olduğu, diğer yaş gruplarında seropozitifliğin tespit edilemediği görülmüştür.

Çizelge 1. Dirofilaria seropozitif ve seronegatif hayvanların yaş grupları ve taşıdığı hastalıkların dağılımı.

Table 1. Age groups of Dirofilaria seropositive and seronegative animals and the distribution of the diseases they carry.

Hayvanların yaş aralıklarına göre sayıları	n	Seropozitif	Seronegatif
0-1 yaş	52	-	52
1-5 yaş	38	1	37
6-10 yaş	9	-	9
11 yaş ve üzeri	2	-	2
Toplam	100	-	100

Dirofilaria seropozitif ve seronegatif hayvanların yaş gruplarına göre dağılımı Çizelge 1'de verilmiştir.

Çalışmada kullanılan erkek köpeklerden bir tanesi seropozitif olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 2. Hayvanların cinsiyetine göre Dirofilaria seropozitif ve seronegatif olguların dağılımı.

Table 2. Distribution of Dirofilaria seropositive and seronegative cases according to the sex of the animals.

Cinsiyet	n	Seropozitif	Seronegatif
Erkek	57	1	56
Dişi	43	-	43
Toplam	100	-	100

Hayvanların cinsiyetine göre seropozitif ve seronegatiflik Çizelge 2'de verilmiştir.

Çizelge 3. Hayvan ırklarına göre Dirofilaria seropozitif ve seronegatif olguların dağılımı.

Table 3. Distribution of Dirofilaria seropositive and seronegative cases according to animal breeds.

İrk	Seropozitif	Seronegatif
Alman Pointer	-	1
American Cocker	-	1
Belçika Çoban Köpeği	-	1
Boxer	-	1
Cane Corsa	-	6
Chihuahua	-	6
Cordigan Corki	-	1
Dogo Argentino	-	3
Exotic Bully	-	1
French Bulldog	-	7
Germen Shepherd	-	5
Golden Retriever	-	4
Husky	1	4
İngiliz Bulldog	-	1
Kangal	-	10
Labrador Retriever	-	2
Maltipoo	-	1
Melez	-	19
Pincher	-	3
Pointer	-	1
Pomerian	-	7
Pug	-	1
Russian Fino	-	1
Toy Poodle	-	5
Yorkshire Teriyeri	-	7
Toplam	-	100

Hayvanların ırklarına göre Dirofilaria seropozitif ve seronegatif olgular Çizelge 3'te verilmiştir.

### Tartışma

Dirofilariasis, diğer adı ile kalp kurdu hastalığı, sivrisineklerle bulaşan özellikle kardiopulmoner ve kardiyovasküler deformasyonlar meydana getiren, dirofilaria türlerinin neden olduğu zoonoz paraziter bir hastalıktır (Montoya ve ark., 2006; Sevimli ve ark., 2007). Hastalık genellikle köpek ve köpekgillerde görülsede bu hastalığa nadir de olsa kedi ve insanlarda da rastlanmaktadır. Köpeklerde dirofilariasis neden olan ve insanlarda da enfeksiyon oluşturabilen türler D. immitis ve D. repens'dir. Türkiye'deki köpeklerde her iki parazitin varlığı da saptanmıştır (Eroğlu, 2017).

Ülkemizde dirofilariozisin seroprevalansı üzerine köpeklerde ELİSA yöntemiyle yapılan çalışmalarda Göz ve ark. (2007) Van yöresinde %17.8 oranında, Balıkcı ve Sevgili (2005) Elazığ yöresinde %9.1 düzeyinde, Adanır ve ark. (2013) Burdur yöresinde %22.0, Köse (2005) Erzincan yöresinde %12.0 ve Civelek ve ark. (2006) Bursa ili Gemlik bölgesinde %2 seviyesinde pozitiflik belirlemişlerdir. Demir ve Aktaş (2020) Erzurum yöresinde immunokromatografik yöntemle %7.3 ve Voyvoda ve ark. (2004) Aydın ilinde modifiye knott testiyle %13.9 oranlarında pozitiflik tespit etmişlerdir.

Dünya genelinde diğer ülkelerde konuyla ilgili yapılan çalışmalarda ise; Albo ve ark. (2018) Portekiz’de %4.0, Vrhovec ve ark. (2017) Almanya’da %1.4, Jurkovic ve ark. (2019) Hırvatistan’da %0.4, Diakou ve ark. (2019) Yunanistan’da %25, Morchon ve ark. (2018) Bulgaristan’da %40, Khedri ve ark. (2014) İran’da %53.8 ve Japonya’da Oi ve ark. (2014) %23 oranlarında pozitiflik saptamışlardır.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar yukarıdaki çalışmalarla kıyaslandığında Civelek ve ark (2006), Vrhovec ve ark (2017) ve Jurkovic ve ark. (2019)’nın bildirdiklerine yakın oranlarda tespit edilirken, ülkemizde ve yurt dışında yapılan diğer çalışmalardan daha düşük oranlarda belirlenmiştir. Bu farklı oranların tespit edilmesi ülkelerin farklı coğrafi koşulları, sivrisineklerle yapılan etkin mücadele, köpek sahiplerinin hastalığa karşı duyarlılıkları ve hayvanların ev ya da dış ortamlarda barındırılmalarından kaynaklanmış olabileceği yorumuna neden olmuştur.

Köpeklerde *D. immitis* enfeksiyonunun oluşmasında sivrisineklerin varlığı ve sıcaklık gibi çevre koşulları kadar, yaş ve cinsiyette önemlidir. Balıkcı ve Sevgili (2005) yaptıkları çalışmada hastalık prevalansının en yüksek 5-8 yaşlı köpeklerde ve dişi köpeklere göre erkek köpeklerde daha yüksek oranda görüldüğünü belirtmektedirler. Demir ve Aktaş (2020) da Erzurum’da yaptıkları araştırmada dirofilariasisin en çok 3 yaş üzerinde tespit edildiğini bildirmektedirler. Yaşlı (4-5 yaş) köpeklerde gençlerden, erkek köpeklerde dişilerden ve sokak köpeklerinde evde barınanlardan enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğu bildirimine uygun olarak bu çalışmada 0-5 yaş aralığında bir adet erkek sokak köpeğinde seropozitiflik belirlendi (Taylor ve ark., 2007; Fırat ve ark., 2005)

Kalpde bulunan faktörlerden dolayı oluşan kalp yetmezliği, hasta hayvanlarda harekete intolerans ile beraber göğüs ve karın boşluğunda sıvı toplanması, solunum sıkıntısı, kronik öksürük, anormal akciğer ve kalp sesleri vb. semptomlara neden olmaktadır. Bazı hastalarda posterior vena cava’nın tıkanmasına bağlı olarak anemi, hemoglobinemi ve hemoglobinuri görülmektedir. Dirofilariasisli köpeklerin çoğunda, parazitin şiddeti veya uzun süreli enfeksiyonunu takiben pulmoner damarlarda patolojik değişimler sonucunda pulmoner hipertansiyon meydana gelmektedir. Pulmoner hipertansiyon hastalığının semptomlarının gelişmesinde önemli role sahiptir. Asites ve kalpte endokardiyal üfürümler özellikle pulmoner hipertansiyonla birlikte görülmektedir (Doğanay ve ark., 2018). Sunulan bu çalışmada kullanılan *D. immitis* ile enfekte köpeklerin klinik muayenesinde, 3’ünde öksürük, 2’sinde solunum güçlüğü ve 2’sinde hastalığın asemptomatik seyretmesi, hastalık için belirtilen klinik bulgular ile uyum göstermektedir (Taylor ve ark., 2007).

Sonuç olarak dirofilariasisin seroprevalansının Antalya ilinde %99 oranında negatif olması genel olarak köpek populasyonunda Dirofilariasisin düşük seviyelerde olduğunu göstermektedir. Ancak düşük bir

oranda da olsa seropozitif bir köpeğin belirlenmesi nedeniyle koruyucu önlemlerin alınması önemlidir. Köpek sahiplerinin, köpeklerini düzenli olarak veteriner kontrollerine getirmeleri, kalp kurdu taraması ve profilaktik tedavi için uygun ilaçların kullanılması konusunda bilgilendirilmeleri önerilmelidir. Ayrıca gelecekte yapılacak çalışmalarda, farklı bölgelerdeki köpek populasyonlarının seroprevalansının belirlenmesi ve dirofilariasisin kontrolü için daha etkili stratejilerin geliştirilmesi üzerinde odaklanması önemlidir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

## Kaynaklar

- Adanır R., Sezer K. ve Köse O. (2013). The prevalence of *Dirofilaria immitis* in dog with different breed, age and sex. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 60(4):241-244.
- Alho A.M., Meireles J., Schnyder M., Cordosa L., Belo S., Deplazes P., Carvalho L.M., (2018). *Dirofilaria immitis* and *Angiostrongylus vasorum*: the current situation of two major canine heartworms in Portugal. *Veterinary Parasitology*. 252:120-126.
- Atkins C. E., Murray, M. J., Olavessen, L. J., Burton, K. W., Marshall, J. W., Brooks, C. C. (2014). Heartworm ‘lack of effectiveness’ claims in the Mississippi delta: Computerized analysis of owner compliance. *Veterinary Parasitology*, 206, 106- 113. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.08.013>.
- Balıkcı E. ve Sevgili M. (2005). Elazığ ve çevresindeki köpeklerde *Dirofilaria immitis*’in seroprevalansı. *FÜ Sağlık Bil Derg.*, 19(2):103-106.
- Bowman, D. D. (2012). Heartworms, macrocyclic lactones, and the specter of resistance to prevention in the United States. *Parasites & Vectors*, 4(138). <http://dx.doi.org/10.1186/1756-3305-5-138>.
- Civelek T., Yıldırım A. ve İça A. (2006). Bursa ili Gemlik yöresi köpeklerde kalp kurdu hastalığının prevalansı. *Veteriner Bilimleri Derg.* 22(1-2):65-68.
- Colby, K. N., Levy, J. K., Dunn, K. F., Michaud, R. I. (2011). Diagnostic, treatment, and prevention protocols for canine heartworm infection in animal sheltering agencies. *Veterinary Parasitology*, 176(4), 333-341. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.01.018>.
- Demir A. ve Aktaş M.S. (2020). Erzurum yöresindeki köpeklerde dirofilaria immitis, Ehrlichia canis, Borrelia burgdorferi ve Anaplasma spp seroprevalansının araştırılması. *FÜ Sağlık Bilimleri Veteriner Derg.* 34(2):91-96.
- Diakou A, Soubasis N, Chochliosis T, Oikonomidis IL, Tseleki D, Koutinas C, Rallis T,(2019) Canine and Feline dirofilariasis in a highly enzootic area: first report of feline dirofilariasis in Greece. *Parasitology research*, 118(2):677-682.

- Doğanay A, Öge H, Öge S, Yıldız K, Vural G. *Helmintoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri. 2018.
- Fırat İ, Gülçubuk A, Çetinkaya H. (2005). İstanbul'da üç köpekte *Dirofilaria immitis* olgusu. *İ Ü Vet Fak Derg.* 31(1): 187-193.
- Göz Y., Koltaş İ.S., Altuğ N., Demirkazık M., Yüksek N. ve Ağaoğlu Z. (2007). Van yöresi köpeklerinde *Dirofilaria immitis*in seroprevalansı. *YYÜ Vet. Fak. Derg.* 18(2):5-8.
- Jurkovic D, Beck A, Huber D, Mihaljevic Z, Polkinghorne A, Martinkovic F, Beck R,(2019) Seroprevalance of vector-borne pathogens in dogs from Croatia. *Parasitology research*,118(1):347-352.
- Khedri J, Radfar M.H, Borji H, Azizzadeh M, Akhtardanesh B,(2014). Canine heartworm in southeastern of Iran with review of disease distribution. *Iranian journal of parasitology*, 9(4):560-567.
- Köse K. (2005). Erzincan yöresindeki köpeklerde *Dirofilaria immitis*in prevalansı üzerine araştırmalar. *YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, yüksek lisans tezi*, Van.
- Meral Y, Bakırel U, Çakıroğlu D. (2007). Bir köpekte kalp kurdu hastalığının (*Dirofilaria immitis*) ekokardiyografik teşhisi. *JIVS.* 3: 1-10.
- Montoya JA, Morales M, Juste MC, Bañares A, Simon F, & Genchi C. (2006). Seroprevalence of canine heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) on Tenerife Island: an epidemiological update. *Parasitol Res.*, 100(1), 103-5.
- Morchon R, Carreton E, Zueva T, Diosdado A, Sed G, Kartashev V, Simon F. (2018). *Proceedings of 6th European Dirofilaria and Angiostrongylus Days. Parasites & Vectors*, 11(1):623.
- Oi M, yoshikawa S, Ichikawa Y, Nakagaki K, Matsumoto J, Nogami S. (2014). Prevalence of *Dirofilaria immitis* among shelter dogs in Tokyo, Japan, after a decade: comparison of 1999-2001 and 2009-2011. *Parazite*, 21.
- Pulaski, C. N., Bright-Ponte, S. J., Shibukawa-Kent, R. L., Duggirala, H. G., Koogler, T. L., Baker, J. D., .... Kaplan, R. M. (2016). Resistance 2016: What Practitioners Think – Results of Questionnaires from the Mississippi Delta. Paper presented at the American Heartworm Society 15th Triennial Heartworm Symposium, New Orleans.
- Sarıtaş ZK, Akin F, Şahal M, Öcal N. (2005). Open heart surgery applications in dogs suffering from natural infection of *Dirofilaria immitis*. *Turk J Vet Anim Sci.* 29: 713-21.
- Sevimli KF, Kozan E, Bülbül A, Birdane MF, Köse M, & Sevimli A. (2007). *Dirofilaria immitis* infection in dogs: unusually located and unusual findings. *Parasitol Res.*, 101, 1487–94.
- Taşçı TG, Kılıç Y. (2012). Kars ve Iğdır civarındaki köpeklerde *Dirofilaria immitis*'in prevalansı ve potansiyel vektör sivrisinek türleri üzerine araştırmalar. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.* 18: 29-34.
- Taylor MA, Coop R, & Wall R. (2007). *Veterinary parasitology*, 3rd edn. Blackwell, London.
- Vrhovec M.G, Pantchev N, Failing K, Bauer C, Travers-Martin N, Zahner H.(2017). Retrospective analysis of canine vector-borne diseases(CVBD) in Germany with emphasis on the endemicity and risk factors of leishmaniosis. *Parasitology Reserch*,116(1):131-144.
- Voyvoda H., Paşa S., Özensoy Töz S., Özbel Y. ve Ertabaklar H. (2004). Aydın'ın bazı ilçe ve köyleri ile İzmir'in Selçuk ilçesindeki köpeklerde Leishmaniosis ve *Dirofilariasis*'in prevalansı. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 28:1105-1111.



## Effect Of Different Doses Of Tolfenamic Acid On Hematological and Biochemical Parameters In Sheep

Orhan ÇORUM<sup>1,a\*</sup>, Duygu DURNA ÇORUM<sup>1,b</sup>, Ayşe ER<sup>2,c</sup>, Kamil ÜNEY<sup>2,d</sup>

<sup>1</sup>Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

\*Corresponding author

### Research Article

#### History

Received: 30/11/2023

Accepted: 25/12/2023

This project was funded by the Scientific and Technological Research Council of Türkiye (Project No, 2150702).

### ABSTRACT

The aim of this study is to determine the change in hematological and biochemical parameters after intravenous administration of tolfenamic acid to sheep at doses of 2, 4, 8 and 16 mg/kg. The research was carried out on 8 healthy Akkaraman breed sheep. Tolfenamic acid was administered intravenously to sheep at doses of 2, 4, 8 and 16 mg/kg. Blood samples were taken before drug administration (0 hour, control) and at 72 hour following the administration. Analysis of hematological parameters was performed on a blood cell counter, and analysis of biochemical parameters was performed on an autoanalyzer. Administration of tolfenamic acid to sheep at doses of 2, 4 and 8 mg/kg did not cause any changes in hematological (white blood cells, red blood cells, hemoglobin, hematocrit and platelets) and biochemical (albumin, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyl transferase, cholesterol, total bilirubin, triglyceride, creatinine and urea) parameters ( $p>0.05$ ). While the administration of tolfenamic acid at a dose of 16 mg/kg caused a significant increase in creatinine and urea ( $p<0.05$ ), no difference was observed in other parameters ( $p>0.05$ ). As a result, the application of tolfenamic acid to sheep at doses of 2, 4 and 8 mg/kg was well tolerated, while the dose of 16 mg/kg caused undesirable effects on kidney functions. However, there is a need to demonstrate the safety of tolfenamic acid in sheep histopathologically and molecularly.

**Keywords:** Ascending dose, biochemical, hematological, sheep, tolfenamic acid.

## Koyunlarda Tolfenamik Asitin Farklı Dozlarda Uygulamasının Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelere Etkisi

#### Süreç

Geliş: 30/11/2023

Kabul: 25/12/2023

Bu proje Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (Proje No, 2150702) tarafından finanse edilmiştir.

### ÖZ

Bu araştırmanın amacı koyunlara tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozda damar içi yolla uygulaması sonrası hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimi belirlemektir. Araştırma 8 adet sağlıklı Akkaraman ırkı koyun üzerinde gerçekleştirildi. Koyunlara 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozda tolfenamik asit damar içi yolla uygulandı. Kan örnekleri ilaç uygulaması öncesi (0.saat, kontrol) ve uygulamayı takiben 72. saatte alındı. Hematolojik parametrelerin analizi kan hücreleri sayım cihazında ve biyokimyasal parametrelerin analizi otoanalizör cihazında gerçekleştirildi. Koyunlara tolfenamik asitin 2, 4 ve 8 mg/kg dozda uygulaması hematolojik (akyuvar, alyuvar, hemoglobin, hematokrit ve trombosit) ve biyokimyasal parametrelerde (albumin, alkalin fosfataz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gama glutamil transferaz, kolesterol, total bilirubin, trigliserit, kreatinin ve üre) herhangi bir değişikliğe neden olmadığı belirlendi ( $p>0.05$ ). Tolfenamik asitin 16 mg/kg dozda uygulaması kreatinin ve üre düzeyinde önemli artışa neden olurken ( $p<0.05$ ) diğer parametrelerde herhangi bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak tolfenamik asitin koyunlara 2, 4 ve 8 mg/kg dozlarında uygulanması iyi tolere edilirken, 16 mg/kg dozunun böbrek fonksiyonları üzerinde istenmeyen etkilere neden olabileceği belirlendi. Ancak koyunlarda tolfenamik asitin güvenilirliğinin histopatolojik ve moleküler olarak ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Artan doz, biyokimyasal, hematolojik, koyun, tolfenamik asit.

#### Copyright



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License

<sup>a</sup> orhancorum46@hotmail.com  
<sup>c</sup> aer@selcuk.edu.tr

<sup>id</sup> 0000-0003-3168-2510  
<sup>id</sup> 0000-0002-6900-0055

<sup>b</sup> ddurnacorur@gmail.com  
<sup>d</sup> kuney@selcuk.edu.tr

<sup>id</sup> 0000-0003-1567-991X  
<sup>id</sup> 0000-0002-8674-4873



## Giriş

Koyun eti, sütü, derisi ve yapağısı için dünyanın birçok yerinde yetiştirilen önemli bir çiftlik hayvanıdır. Koyun eti üretimi son yıllarda önemli oranda artarak tüm kırmızı et üretiminin %2.93'üne ulaşmıştır (Cordeiro ve ark., 2022). Koyunlarda kastrasyon, ayak çürüğü, topallık, kas-iskelet sistemi ağrıları, mastitis, enteritis ve solunum yolu enfeksiyonları gibi ağrı ve yangılı durumlarda non-steroidal antiinflamatuar ilaç (NSAİİ)'lerin kullanımı önerilir (Lizarraga & Chambers, 2012). Ancak ülkemizde koyunlarda onaylı NSAİİ bulunmamaktadır. Ancak yurt dışındaki bazı ülkelerde meloksikam ve tolfenamik asitin koyunlarda kullanımı onaylanmıştır (Anonim, 2023; Çetin ve ark., 2021; Coskun ve ark., 2023).

Tolfenamik asit siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe edip, arazidonik asitten prostaglandin (PG) sentezini engelleyen fenamat türevi NSAİİ'tir (Moilanen & Kankaanranta, 1994). Tolfenamik asitin COX enzimleri üzerine etkinliği türler arasında farklılık gösterir ve keçilerde özellikle COX-2'yi enzim üzerine etkili iken buzağılarda nonselektif etki gösterir (Landoni ve ark., 1996; Sidhu ve ark., 2005, 2006). Tolfenamik asitin analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkilerinin yanında antiendotoksik, antikanser, antibakteriyel ve Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (Ahmed ve ark., 2018; Lees ve ark., 1998). Tolfenamik asit sığırlarda mastitis ve solunum yolu enfeksiyonlarında, domuzlarda metritis-mastitis agalaksia enfeksiyonlarında, kedi ve köpekte post-operatif analjezide kullanımı onaylanmıştır (CVMP, 1997). Koyunlarda ise mastitis, solunum yolu enfeksiyonları ve ödem, ateş ve yangı durumlarında kullanımı önerilir (Anonim, 2023).

Hayvanlarda genel olarak tolfenamik asitin 2 ve 4 mg/kg dozda parenteral yolla kullanımı önerilir. Ancak buzağı ve köpekte tolfenamik asitin farklı dozlarının (2, 4 ve 8 mg/kg) etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, antiinflamatuar etkinin doza bağlı olarak arttığı bildirilmiştir (Lees ve ark., 1998; Mckellar ve ark., 1994). Koyun (Corum ve ark., 2018), keçi (Tekeli ve ark., 2021) ve kırmızı yanaklı su kaplumbağasında (Corum ve ark., 2019) tolfenamik asitin artan dozlarda uygulaması sonrası vücutta kalış süresinin uzamasına bağlı olarak etkisinin artabileceği rapor edilmiştir. Ancak NSAİİ'lerin artan dozlarda veya tekrarlı kullanımı böbrek, gastrointestinal sistem, kalp ve karaciğer üzerine olumsuz etkilere neden olabilir. Koyunlara tolfenamik asitin artan dozlarda uygulamasının kalp ve böbrek biyokimyasal parametreleri üzerine etkileri (Yıldız ve ark., 2019) ortaya konulmasına rağmen hematolojik ve diğer biyokimyasal parametreler üzerine etkileri hakkında herhangi bir çalışma bulunmamıştır. Bu araştırmanın amacı koyunlara tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozlarda damar içi (IV) yolla uygulaması sonrası hematolojik ve biyokimyasal parametrelere etkisini belirlemektir.

## Materyal ve Yöntem

### Hayvanlar

Araştırma, genel klinik muayene ile sağlıklı oldukları belirlenmiş, uygulama yapılmasından önceki son iki aylık sürede herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamış, 8 adet

Akkaraman ırkı koyun (51.5±2 kg ortalama canlı ağırlık, 3.5±0.3 yaş) üzerinde gerçekleştirildi. Koyunlar, ortama alışmaları için çalışmadan 10 gün önce deneysel araştırmanın yapılacağı padoklara alındı. Hayvanlar yaş ve kilolarına uygun rasyon ile beslendi. Su ve kuru yonca otu ad-libitum olarak verildi. Denemeye başlamadan önce Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan hayvanlar üzerinde gerçekleştirilecek işlemlerin Etik Kurul Yönergesi'ne uygunluğuna dair rapor alındı.

### Deneysel dizayn

Koyunlar üzerindeki deneysel aşama tedaviler arası 15 günlük ilaç arınma süresini takiben gerçekleştirdi. Koyunlara ilaç uygulaması için tolfenamik asit'in enjeksiyonluk çözeltisi (Tolfine, Novakim, Kocaeli/Türkiye) kullanıldı. Tolfenamik asit koyunlara IV (juguler venden) yolla 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozlarda uygulandı. Tolfenamik asit uygulaması öncesi (0.saat, kontrol) ve uygulamayı takiben 72. saatte hematolojik analizler için EDTA'lı tüplere ve biyokimyasal analizler için anti-koagülsüz tüplere 2'şer mL kan örneği vena punktur yöntemi (juguler venden) ile alındı. Hematolojik parametrelerin analizi kan alımını takiben kısa süre içerisinde gerçekleştirildi. Anti-koagülsüz tüplere alınan kan örnekleri 4000 x g'de 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi ve analiz zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

### Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Hematolojik parametrelerin analizi [akyuvar (WBC), alyuvar (RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT) ve trombosit (PLT)] kan hücresi sayım cihazında (Auto Hematology Analyzer, BC-2800, Mindray) gerçekleştirildi. Biyokimyasal parametrelerin [albumin (ALB), alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), kolesterol (CHOL), total bilirubin (TBIL), trigliserit (TRIG), kreatinin ve üre] analizi otoanalizör cihazında (Ilab300, Biomerieux, İtalya) ticari kitler kullanılarak gerçekleştirildi.

### İstatistiksel Analiz

Tüm değerler ortalama±SD olarak sunuldu. Veri dağılımının normalliği Shapiro-Wilk testiyle, varyansın homojenliği ise Levene testiyle değerlendirildi. Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin istatistiksel analizi tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve posthoc Tukey testi ile belirlendi (SPSS 22.0 (SPSS for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). P<0.05 değeri istatistiksel açıdan önemlilik sınırı kabul edildi.

### Bulgular ve Tartışma

Tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozda IV yolla uygulaması sonrası koyunlarda herhangi bir lokal veya sistemik istenmeyen ilaç etkisi görülmedi. Ancak, sadece 16 mg/kg dozda tolfenamik asit uygulamasını takiben hayvanlarda birkaç dakika süren ve takiben geçen sinirsel belirtiler (yere yatma, yerde uzanma ve ayaklarda çırpınmalar) görüldü. Koyunlara tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozlarda IV uygulamasını takiben elde edilen hematolojik parametreler Tablo 1'de sunuldu. Koyunlara tolfenamik asitin farklı dozlarda uygulaması sonrası WBC,

RBC, HGB, HCT ve PLT gibi hematolojik parametrelerde herhangi bir değişiklik görülmedi (Tablo 1,  $p>0.05$ ). Koyunlara tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozlarında IV uygulamasını takiben elde edilen biyokimyasal parametreler Tablo 2'de sunuldu. Diğer doz grupları ile karşılaştırıldığında, 16 mg/kg

uygulaması sonrası kreatinin ve üre düzeyinde önemli oranda yükseldi (Tablo 2,  $p<0.05$ ). Doz grupları arasında ALB, ALP, ALT, AST, GGT, CHOL, TBIL ve TRIG değerlerinde herhangi bir farklılık görülmedi (Tablo 2,  $p>0.05$ ).

Çizelge 1. Koyunlarda tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozlarında damar içi uygulaması sonrası hematoloji parametreleri (n=8, ortalama±SD).

Table 1. Hematology parameters after intravenous administration of tolfenamic acid in sheep at doses of 2, 4, 8 and 16 mg/kg (n=8, mean±SD).

Parametre	0. saat (Uygulama öncesi)				72. saat			
	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	16 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	16 mg/kg
WBC ( $10^9/L$ )	8.96±1.01	8.71±1.16	8.66±1.05	8.30±1.17	8.90±0.96	8.89±1.20	8.15±1.54	9.00±1.60
RBC ( $10^{12}/L$ )	9.43±1.13	9.41±1.48	8.60±1.32	9.09±1.40	9.46±1.20	9.33±1.14	8.69±1.34	8.38±0.33
HGB (g/L)	8.56±1.04	8.53±1.11	7.79±0.99	8.03±1.05	8.85±1.01	8.14±0.82	8.04±1.08	7.99±0.50
HCT (%)	32.60±4.79	33.49±4.97	29.75±6.17	31.83±4.27	33.64±4.37	33.41±3.27	30.59±4.88	31.86±1.81
PLT ( $10^9/L$ )	234±68	287±72	264±63	243±86	230±80	262±8	250±59	294±98

WBC; akyuvar, RBC; alyuvar, HGB; hemoglobin, HCT; hematokrit, PLT; trombosit.

Çizelge 2. Koyunlarda tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozlarında damar içi uygulaması sonrası biyokimyasal parametreleri (n=8, ortalama±SD).

Table 2. Biochemical parameters after intravenous administration of tolfenamic acid in sheep at doses of 2, 4, 8 and 16 mg/kg (n=8, mean±SD).

Parametr e	0. saat (Uygulama öncesi)				72. saat			
	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	16 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	16 mg/kg
ALB (g/dL)	1.20±0.35	1.27±0.29	1.63±0.34	1.41±0.31	1.18±0.25	1.34±0.24	1.53±0.31	1.17±0.34
ALP (U/L)	73.88±18.09	77.25±29.50	76.13±24.37	53.25±26.53	87.25±26.79	79.63±37.50	63.00±32.43	53.25±27.70
ALT (U/L)	69.13±11.31	72.25±5.80	73.00±6.05	74.00±6.02	72.38±6.25	74.38±5.68	74.25±6.84	76.00±6.99
AST (U/L)	89.13±14.49	100.63±22.8	91.00±12.81	99.88±10.67	94.88±16.36	94.88±13.73	93.00±8.33	102.38±16.4
TBIL (mg/dL)	0.07±0.02	0.08±0.03	0.08±0.02	0.10±0.03	0.09±0.03	0.07±0.03	0.08±0.02	0.09±0.03
CHOL (mg/dL)	103.25±11.6	130.25±36.5	147.38±40.7	142.88±46.9	113.38±27.5	135.63±39.3	141.00±40.3	142.88±33.8
CREAT (mg/dL)	0.69±0.14	0.64±0.13	0.72±0.11	0.73±0.11	0.69±0.13 <sup>b</sup>	0.71±0.11 <sup>b</sup>	0.75±0.07 <sup>b</sup>	0.73±1.22 <sup>a</sup>
GGT (U/L)	49.13±20.84	49.00±	50.38±25.14	43.63±19.68	50.38±20.71	48.75±22.51	45.88±18.98	44.63±18.13
TRIG (mg/dL)	10.88±5.91	10.63±3.74	12.50±2.51	10.63±4.03	14.75±4.56	11.38±4.81	11.88±4.88	10.75±4.68
URE (mg/dL)	36.13±8.22	31.50±8.70	32.00±7.05	34.00±7.45	33.00±5.13 <sup>b</sup>	38.00±8.95 <sup>b</sup>	54.75±12.65	302.50±76.1

<sup>a,b</sup> Aynı örnekleme zamanı için doz grupları arasındaki istatistiksel açıdan önemli farklılığı gösterir ( $P<0.05$ ).

ALB; albümin, ALP; alkalen fosfataz, ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz, TBIL; total bilirubin, CHOL; kolesterol, CREAT; kreatin, GGT; gamma glutamil transferaz, TRIG; trigliserit.

NSAİİ'ler veteriner hekimlikte en yaygın kullanılan ilaç gruplarından birisidir. Koyunlarda ağrılı ve yangılı durumlarda NSAİİ'lerin kullanımı önerilir. Ancak koyun minör tür olarak kabul edildiği için onaylı ilaç sayısı sınırlıdır. Tolfenamik asitin koyunlarda kullanımı ülkemizde onaylanmamasına karşın bazı ülkelerde onaylanmıştır. Tolfenamik asit üstün farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin yanı sıra yan etki profilinin düşük olmasından dolayı hayvanlarda yaygın olarak kullanılır (Türk ve ark., 2021a, 2021b).

Tolfenamik asitin etkisi doza bağlıdır ve doz artışına bağlı olarak antiinflamatuvar etkinliğinde arttığı bildirilmiştir (Lees ve ark., 1998; Mckellar ve ark., 1994). Ancak doz artışına bağlı olarak istenmeyen etkiler oluşabilir. Bu araştırma ile koyunlarda tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozda IV uygulamasının hematolojik ve biyokimyasal parametrelere üzerine etkisi değerlendirildi.

Tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozda uygulaması koyunlar tarafından iyi tolere edildi.

Tolfenamik asitin keçilere 2, 4 ve 8 mg/kg dozda (Çetin & Türk, 2020; Tekeli ve ark., 2020), buzağı ve köpekte kas içi yolla 2, 4 ve 8 mg/kg dozda (Lees ve ark., 1998; McKellar ve ark., 1994), kırmızı yanaklı su kaplumbağalarına IV yolla 2 ve 4 mg/kg dozda (Çorum ve ark., 2019) ve kanatlılarda farklı yollardan 2 mg/kg dozda (Çetin ve ark., 2022; Türk ve ark., 2021a, 2021c) uygulaması sonrası iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Ayrıca sığırlara IV yolla 18-20 mg/kg dozda uygulamasının geçici nörolojik belirtilere neden olmasına karşın ölüm görülmediği belirtilmiştir (CVMP, 1997). Bu sonuçlar tolfenamik asitin artan dozlarda uygulamasının hayvan türlerinde genel olarak iyi tolere edildiğini göstermektedir.

Tolfenamik asitin koyunlara 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozda uygulaması hematolojik parametrelerde herhangi bir değişikliğe neden olmadı. Bu çalışmaya benzer şekilde tolfenamik asitin köpeklerde 2, 4 ve 8 mg/kg dozda uygulaması WBC ve PLT değerlerinde herhangi farklılığa neden olmamıştır (McKellar ve ark., 1994). NSAİİ'lerin COX enzimlerini inhibe ederek prostaglandin ve tromboksan sentezini azaltır. TXA2 vazokonstriktör etkili iken PGI2 vazodilatör etkilidir ve TXA2/PGI2 arasındaki oran hemostatik dengenin sürdürülmesi için önemlidir. Özellikle COX-2 inhibitörleri bu dengeyi bozarak kan basıncında ve pıhtılaşma eğiliminde artışa neden olabilir. Ayrıca COX-2 inhibitörleri tromboz oluşumu ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler etkilere yol açabilir (Kaya, 2006; Lees, 2009). Koyunlarda tolfenamik asitin 2-16 mg/kg dozda uygulamasının kardiyak hasar belirteçlerinden olan troponin-I ve kreatin kinaz-MB düzeyinde herhangi bir farklılığa neden olmadığı rapor edilmiştir (Yıldız ve ark., 2019). Bazı NSAİİ'ler kan diskrazilerine de neden olabilir (Lees, 2009). Bu çalışmada tolfenamik asitin farklı dozlarda uygulamasının hematolojik parametrelerde herhangi bir farklılığa neden olmaması kemik iliği fonksiyonları ve kanın hemostatik dengesi üzerine önemli etkisinin olmamasından kaynaklanabilir.

Koyunlara tolfenamik asitin 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozlarda uygulaması ALB, ALP, ALT, AST, GGT, CHOL, TBIL ve TRIG değerlerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadı. Ancak diğer doz grupları ile karşılaştırıldığında, 16 mg/kg doz grubunda kreatinin ve üre seviyesinin önemli oranda arttığı belirlendi. Daha önce koyunlarda yapılan başka bir çalışmada 16 mg/kg dozda kreatinin ve üre değerlerinin önemli oranda arttığı belirtilmiştir (Yıldız ve ark., 2019). Tolfenamik asitin keçilere 2, 4 ve 8 mg/kg dozda IV uygulaması sonrası biyokimyasal parametrelerde (kreatinin, üre, ALB, CHOL, TRIG, total protein, ALP, ALT, AST ve GGT) önemli bir değişiklik görülmemiştir (Çetin & Türk, 2020). Ratlara tolfenamik asitin kas içi yolla 4 mg/kg dozda tekrarlı (günde bir defa 14 gün boyunca) uygulaması sonrası biyokimyasal (kreatinin, üre, albümin, globülin, glikoz, total protein, total bilirubin, ALT, AST ve ALP) ve histopatolojik değerlendirmelerde herhangi bir farklılık görülmemiştir (Patel ve ark., 2011). COX-1 enzimi esas olarak böbrek hemodinamik dengesinin sağlanmasında ve

glomerüler filtrasyon hızının kontrolünde rol alırken, COX-2 enzimi öncelikle tuz ve su atılımını üzerine etkilidir (Weir, 2002). Yüksek doz NSAİİ kullanımı böbrekten geçen kan akımını azaltarak akut böbrek hasarına neden olur ve sonuçta kreatinin ile üre seviyesinde artışlar görülebilir (Harirforoosh & Jamali, 2009; Palviainen ve ark., 2015). Bu çalışmada 16 mg/kg doz grubunda böbrek hasarına bağlı olarak kreatinin ve üre seviyesi yükselmiş olabilir.

## Sonuç

Koyunlara tolfenamik asitin 2, 4 ve 8 mg/kg dozda IV uygulaması sonrası hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde herhangi bir değişiklik görülmedi. Tolfenamik asitin 16 mg/kg doz grubunda ise kreatinin ve üre gibi böbrek hasar belirteçlerinde artış görüldü. Sonuç olarak koyunlara tolfenamik asitin 2, 4 ve 8 mg/kg dozda IV yolla uygulaması iyi tolere edildi. Ancak koyunlarda tolfenamik asitin güvenilirliğinin histopatolojik ve moleküler olarak ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

## Kaynaklar

- Ahmed, S., Sheraz, M. A., & Ahmad, I. (2018). Tolfenamic acid. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, 43, 255–319. doi:10.1016/bs.podrm.2018.01.001.
- Anonim (2023). <https://www.agrovetermarket.com/Files/187c26f8-7427-402b-8ee1-20fba394e5b8.pdf>.
- Cetin, G., Corum, O., Corum, D. D., Atik, O., Altan, F., Turk, E., Tekeli, I. O., Eser Faki, H., & Uney, K. (2022). Pharmacokinetics of intravenous meloxicam, ketoprofen and tolfenamic acid in chukar partridge (*Alectoris chukar*). British Poultry Science, 63(1), 14–20. doi: 10.1080/00071668.2021.1990211.
- Cetin, G., Durna Corum, D., Corum, O., Atik, O., Coskun, D., & Uney, K. (2021). Effect of ketoprofen and tolfenamic acid on intravenous pharmacokinetics of ceftriaxone in sheep. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 44(6), 945–951. doi: 10.1111/jvp.13001.
- Cordeiro, A. R. R. D. A., Bezerra, T. K. A., & Madruga, M. S. (2022). Valuation of goat and sheep by-products: Challenges and opportunities for their use. Animals, 12(23), 3277. doi: 10.3390/ani12233277.
- Corum, O., Atik, O., Corum, D. D., Er, A., & Uney, K. (2019). Pharmacokinetics of tolfenamic acid in red-eared slider turtles (*Trachemys scripta elegans*). Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 46(5), 699–706. doi: 10.1016/j.vaa.2019.05.009.
- Corum, O., Corum, D. D., Er, A., Yıldız, R., & Uney, K., (2018). Pharmacokinetics and bioavailability of tolfenamic acid in sheep. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 41(6), 871–877. doi: 10.1111/jvp.12702.

- Coskun, D., Corum, O., Durna Corum, D., Cetin, G., Irmak, M., Ceyhan, H. R., & Uney, K. (2023). Age-related changes in the pharmacokinetics of meloxicam after intravenous administration in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 46(5), 326–331. doi: 10.1111/jvp.13404.
- CVMP (2023 November 08). Committee for Veterinary Medicinal Products. Tolfenamic acid, Summary Report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/tolfenamic-acid-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/tolfenamic-acid-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf).
- Çetin, G., & Türk, E. (2020). Keçilerde tolfenamik asitin artan dozlarda uygulanmasının biyokimyasal parametrelere etkisi. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 13(2), 162–165. doi: 10.47027/duvetfd.824424.
- Harirforoosh, S., & Jamali, F. (2009). Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*, 8, 669–681. doi: 10.1517/14740330903311023.
- Kaya S. (2006). Aspirin ve Benzeri ilaçlar. In S. Kaya (Eds.), *Veteriner Farmakoloji*, Medisan Yayın evi, Ankara.
- Landoni, M. F., Cunningham, F. M., & Lees, P. (1996). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolfenamic acid in calves. *Research in Veterinary Science*, 61(1), 26–32. doi: 10.1016/s0034-5288(96)90106-x.
- Lees, P. (2009). Analgesic, antiinflammatory, Antipyretic Drugs. In J. E. Riviere & M. G. Papich. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (pp.457). Ninth edition, Wiley-Blackwell.
- Lees, P., McKellar, Q. A., Foot, R., & Gettinby, G. (1998). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of tolfenamic acid in ruminating calves: evaluation in models of acute inflammation. *Veterinary Journal*, 155(3), 275–288. doi: 10.1016/s1090-0233(05)80024-3.
- Lizarraga, I., & Chambers, J. P. (2012). Use of analgesic drugs for pain management in sheep. *New Zealand Veterinary Journal*, 60(2), 87–94. doi: 10.1080/00480169.2011.642772.
- McKellar, Q. A., Lees, P., & Gettinby, G. (1994). Pharmacodynamics of tolfenamic acid in dogs. Evaluation of dose response relationships. *European Journal of Pharmacology*, 253(3), 191–200. doi: 10.1016/0014-2999(94)90191-0.
- Moilanen, E., & Kankaanranta, H. (1994). Tolfenamic acid and leukotriene synthesis inhibition. *Pharmacology Toxicology*, 75, 60–63. doi: 10.1111/j.1600-0773.1994.tb02000.x.
- Palviainen, M. J., Junnikkala, S., Raekallio, M., Meri, S., & Vainio, O. (2015). Activation of complement system in kidney after ketoprofen-induced kidney injury in sheep. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 57, 15. doi: 10.1186/s13028-015-0106-2.
- Patel, S. D., Sadariya, K. A., Gothi, A. K., Patel, U. D., Jain, M. R., Bhavsar, S. K., & Thaker, A. M. (2011). Safety of tolfenamic acid following repeated intramuscular administration in wistar rats. *Pharma Science Monitor an International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 79–85.
- Sidhu, P. K., Landoni, M. F., & Lees, P. (2005). Influence of Marbofloxacin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolfenamic acid in calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28(1), 109–119. doi: 10.1111/j.1365-2885.2004.00633.x.
- Sidhu, P. K., Landoni, M.F., & Lees, P. (2006). Pharmacokinetic and pharmacodynamics interactions of tolfenamic acid and marbofloxacin in goats. *Research in Veterinary Science*, 80(1), 79–90. doi: 10.1016/j.rvsc.2005.04.008.
- Tekeli, I. O., Turk, E., Durna Corum, D., Corum, O., Kirgiz, F. C., & Uney, K. (2020). Effect of dose on the intravenous pharmacokinetics of tolfenamic acid in goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 43(5), 435–439. doi: 10.1111/jvp.12898.
- Turk, E., Tekeli, I. O., Durna Corum D, Corum O, Altinok Yipel F, Ilhan A, Emiroglu SB, Uguz H, Uney K. Pharmacokinetics of tolfenamic acid in goats after different administration routes. *J Vet Pharmacol Ther*. 2021 May;44(3):367-373. doi: 10.1111/jvp.12949.
- Turk, E., Tekeli, I. O., Corum, O., Durna Corum, D., Kirgiz, F. C., Cetin, G., Arslan Atessahin, D., & Uney, K. (2021c). Pharmacokinetics of meloxicam, carprofen, and tolfenamic acid after intramuscular and oral administration in Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 44(3), 388–396. doi: 10.1111/jvp.12972.
- Turk, E., Tekeli, I. O., Durna Corum, D., Corum, O., Sakin, F., & Uney, K. (2021a). Pharmacokinetics of tolfenamic acid after different administration routes in geese (*Anser cygnoides*). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 44(3), 381–387. doi: 10.1111/jvp.12956.
- Weir, M. R. (2002). Renal effects of nonselective non steroidal antiinflammatory drugs and coxibs. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 69(1), 53–58.
- Yıldız, R., Corum, O., Atik, O., Durna Corum, D., Altan, F., Ok, M., & Uney, K. (2019). Changes in novel gastrointestinal and renal injury markers in the blood plasma of sheep following increasing intravenous doses of tolfenamic acid. *Acta Veterinaria Hungarica*, 67(1), 87–97. doi: 10.1556/004.2019.010.



## Relationship Between The Values of Blood Parameters and Physical Status in Neonatal Calves with Sepsis

Alparslan Coşkun<sup>1,a,\*</sup>, Uğur Aydoğdu<sup>2,b</sup>

<sup>1</sup> Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, Sivas, Türkiye

<sup>2</sup> Balıkesir University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, Balıkesir, Türkiye

\*Corresponding author

### Research Article

#### History

Received: 18/12/2023

Accepted: 25/12/2023

#### Acknowledgment

This work is supported by the Scientific Research Project Fund of Sivas Cumhuriyet University under the project number V-003.

### ABSTRACT

The aim of this study is to reveal the clinical, hematological, blood gases and biochemical parameters in calves with sepsis in different conditions in terms of standing ability and laterally recumbency. 30 calves, aged 1-30 days, diagnosed with sepsis were used in the study. The calves in the study were divided into two groups. Group A consisted of 14 calves with sepsis who were in a sternal recumbency position and could stand up only with assistance. Group B consisted of 16 calves with sepsis who were in a lateral recumbency position and could not stand up even with help. After clinical examination, blood samples were taken from the calves for blood gas, hematological and biochemical analyses. It was determined that none of the calves in group B, which lateral recumbency, had a sucking reflex except two, seven calves experienced complete loss of consciousness, and four calves died during the treatment process. Among the calves in group A, which tended to sternal recumbency, it was determined that eight calves did not have a sucking reflex, all of them were conscious, and four calves died during the treatment process. It was determined that metabolic acidosis (low pH, HCO<sub>3</sub> and BE) was more severe (p<0.05) and capillary refill time was significantly prolonged in the calves with lateral recumbency that could not stand, compared to calves that could stand or were in sternal recumbency. As a result, it has been revealed that the evaluation of the recumbency position (sternal/lateral) in calves with sepsis can be an important criterion as an indicator of the general health status of the animals and the severity of metabolic acidosis.

**Keywords:** Calf, sepsis, lateral recumbency, sternal recumbency

## Sepsisli Neonatal Buzağlarda Fiziksel Durum ile Kan Parametreleri Arasındaki İlişki

#### Süreç

Geliş: 18/12/2023

Kabul: 25/12/2023

#### Teşekkür

Bu çalışma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (CÜBAP) tarafından V-003 proje numarası ile desteklenmiştir.

#### Copyright



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License

### Öz

Bu çalışmanın amacı, ayakta durabilme yeteneği ve yerde yatma şekli açısından farklı durumdaki sepsisli buzağlarda klinik, hematolojik, kan gazları ve biyokimyasal parametreleri ortaya koymaktır. Araştırmada sepsis tanısı konulan 1-30 günlük 30 adet buzağı kullanıldı. Çalışmadaki buzağlar iki gruba ayrıldı. A grubunu sternal yatış pozisyonunda ve yardımla ayağa kalkabilen 14 sepsisli buzağı; B grubu ise lateral yatış pozisyonunda olup yardımla bile ayağa kalkamayan 16 sepsisli buzağıdan oluştu. Buzağlardan klinik muayene sonrası kan gazları, hematolojik ve biyokimyasal analizler için kan örnekleri alındı. Lateral yatış gösteren B grubunda yalnızca iki buzağında emme refleksi vardı. Yedi buzağında tam bilinç kaybı gözlenmiş, dört buzağı ise tedavi tamamlanmadan ölmüştür. Sternal yatış eğilimi gösteren A grubundaki buzağlarda ise sekiz buzağında emme refleksinin olmadığı, hepsinin bilinçlerinin yerinde olduğu ve dört buzağının tedavi tamamlanmadan öldüğü belirlendi. Ayakta duramayan lateral yatıştaki buzağlarda, ayakta durabilen buzağlara göre metabolik asidozun (düşük pH, HCO<sub>3</sub> ve BE) daha şiddetli olduğu (p<0.05) ve kapiller geri dolum süresinin de önemli düzeyde uzadığı tespit edildi. Sonuç olarak, sepsisli buzağlarda yatış pozisyonunun (sternal/lateral) değerlendirmesinin, hayvanların genel sağlık durumu ve metabolik asidozun şiddetinin bir göstergesi olarak önemli bir kriter olabileceği ortaya konulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Buzağı, sepsis, lateral yatış, sternal yatış

<sup>a</sup> acoskun@cumhuriyet.edu.tr

<sup>b</sup> 0000-0002-2242-9647

<sup>b</sup> ugun.aydogdu@balikesir.edu.tr

<sup>b</sup> 0000-0002-9828-9863

## Giriş

Neonatal dönemdeki buzağılarda ishal, pnemoni ve omfalit gibi enfeksiyöz hastalıklara bağlı ölüm riski %30'lara kadar çıkmaktadır. Sepsis, neonatal dönem içerisinde gelişen bu hastalıkların mortalite oranını artırmaktadır. Sepsis, enfeksiyonun tetiklediği sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanır ve hem insanlarda hem de hayvanlarda yüksek mortaliteye neden olur (Fecteau, 2023; Lofstedt ve ark., 1999). Bu kapsamda sepsis, muhtemel enfeksiyon varlığında anormal lökosit sayısı (lökosit sayısı  $>12.000/\mu\text{L}$  veya  $<4.000/\mu\text{L}$  veya  $>\%10$  immatür form), yüksek ateş veya hipotermi ( $38.5-39.5^\circ\text{C}$ ), taşikardi ( $>120/\text{dk}$ ) veya taşipne ( $>36$  solunum sayısı/dk) gibi sistemik inflamatuvar yanıt kriterlerinden en az iki tanesini sağlayan klinik durum olarak tanımlanır (Bonelli ve ark., 2018).

Sepsis genellikle birden fazla organı tutar ve yaygın olarak solunum ve gastrointestinal sistemleri etkiler ve hastalığın hızlı ve çoğunlukla ölümcül ilerlemesiyle sonuçlanır. Buzağılarda birincil hastalık ve sepsisin ayrımında bilinç durumunun, emme yeteneğinin, ayakta durma becerisinin ve sistemik enfeksiyon varlığının değerlendirilmesi önemlidir (Dawes ve ark., 2013). Sepsisin erken evresinde klinik bulgular spesifik değildir (Fecteau ve ark., 2009; Vaala ve ark., 2009) ve laboratuvar değerleri değişebilir (Biolatti ve ark., 2023). Etkilenen yeni doğanlarda yalnızca değişken depresyon ve uyuşukluk belirtileri görülür. Klinik belirtiler, periferik vazodilatasyon, taşikardi, uzamış kapiller geri dolum süresi, emme refleksinin tamamen kaybı, hiperemik mukoza ve peteşiyel kanamalara ilerleyebilir. İlerlemiş sepsiste, enfeksiyon konağın bağışıklık sistemini ve telafi edici tepkilerini bastırduğunda septik şok ortaya çıkar. Etkilenen hayvanlarda şiddetli depresyon, yatar pozisyonda olma, hipovolemi, ekstremitelerin soğuması, periferik nabızın zayıflaması ve kapıllar geri dolum süresinin uzaması gözlenir. Sepsiste hiper / hipotermi ve taşikardi / bradikardi gelişebilir (Constable ve ark., 2017; Coskun ve ark., 2020; Dawes ve ark., 2013).

Sepsis ve sepsisin ilerlemesi sonucu birçok doku ve organ etkilenebilir. Hipoglisemi sıklıkla sistemik bakteriyel enfeksiyona eşlik eder ve glikojen rezervlerinin azalmasıyla ilişkilidir. Serum biyokimya testinde yetersiz böbrek perfüzyonu serum kreatinin konsantrasyonunda artışa ve hepatik endotoksine bağlı hasar sonucu sekonder olarak artan bilirubin konsantrasyonuna neden olabilir. Arteriyel kan gazı analizinde yüksek anyon açığı ( $>20$  mEq/L), hiperlaktatemi, hipoksemi, hiperkapni ve mix respiratorik ve metabolik asidoz mevcut olabilir (Bedenice, 2023; Constable ve ark., 2017).

Bu araştırmanın amacı, ayakta durabilme yeteneği ve yerde yatma şekli açısından farklı durumdaki sepsisli buzağılarda klinik, hematolojik, kan gazları ve biyokimyasal parametreleri ortaya koymaktır.

## Materyal ve Yöntem

Araştırmada sepsis tanısı konulan 1-30 günlük 30 adet buzağı kullanıldı. Çalışmadaki buzağılar iki gruba ayrıldı. A grubunu sternal yatış pozisyonunda ve ancak yardımcı

ayağa kalkabilen 14 sepsisli buzağı oluşturdu. B grubu ise lateral yatış pozisyonuna sahip yardımcıyla bile ayağa kalkamayan 16 sepsisli buzağıdan oluştu.

### Klinik Muayene

Buzağuların vücut ısısı, kalp atım sayısı, solunum sayısı, kapiller geri dolum süresi, emme refleksi, mental durum ve bilinç kaybı, ayakta durabilme yetenekleri değerlendirildi. Buzağılardan muhtemel enfeksiyon varlığında aşağıdaki kriterlerden ikisine sahip olanlar sepsis tanısı ile çalışmaya dâhil edildi.

- Vücut ısısı:  $>39^\circ\text{C}$  veya  $<37,5^\circ\text{C}$
- Kalp frekansı:  $>120$  vuruş/dakika
- Solunum sayısı:  $>36$ /dakika
- Lökosit sayısı:  $>12.000/\text{mm}^3$  veya  $<4.000/\text{mm}^3$ ,  $>\%10$  bant nötrofil varlığı (Aydoğdu ve ark., 2018b; Bonelli ve ark., 2018; Coskun ve ark., 2020).

### Kan Örneklerin Alınması

Çalışmaya dahil edilen buzağuların kan örnekleri vena jugularis'ten toplandı. Hemogram ölçümü için K3EDTA'lı tüplere, kan gazları ve elektrolitlerin analizi için heparinli 1.5 ml'lik enjektörlere, biyokimyasal parametreler için antikoagülsüz tüplere kan örnekleri alındı.

### Hemogram Analizleri

K3EDTA'lı kan örneklerinden 30 dakika içerisinde lökosit, hemoglobin ve hematokrit parametreleri Mindray BC 2800 (Çin Halk Cumhuriyeti) cihazında belirlendi.

### Kan Gazların Ölçümü

Heparinli kan örneklerinden 15 dakika içerisinde pH, sodyum, potasyum, laktat,  $\text{HCO}_3^-$  ve BE parametreleri E poc (Kanada) kan gazı cihazında ölçüldü.

### Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Antikoagülsüz tüplere alınan kan örnekleri 30 dk oda ısısında bekletildikten sonra 4000 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serum örnekleri toplandı. Serum örneklerinin analizleri 2 saat içerisinde glikoz, kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, total protein, kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz miyokard bandı (CK-MB) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ticari kitler kullanılarak Mindray BS200 (Çin Halk Cumhuriyeti) otoanalizörde ölçüldü.

### İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama ve standart hata olarak verildi (Mean $\pm$ SE). Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki fark normal dağılım gösteren parametreler (pH, sodyum, lökosit, hematokrit, hemoglobin, total protein, kapiller geri dolum süresi, kalp frekansı) için Bağımsız T testi ile, normal dağılım göstermeyen parametreler (potasyum, laktat, bikarbonat, baz fazlalığı, glikoz, kan üre nitrojen, kreatinin, kreatin kinaz, kreatin kinaz mitokard bandı, aspartat aminotransferaz, vücut ısısı, solunum sayısı) için ise Mann-Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirildi.  $P<0.05$  değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS (Versiyon 22) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen buzağılarda tespit edilen genel klinik muayene bulguları Tablo 1’de sunulmuştur. Bu klinik bulgulara ek olarak lateral yatış gösteren B grubundaki buzağılardan iki buzağı harici hiçbirinde emme refleksi

olmadığı, yedi buzağıda tam bilinç kaybı meydana geldiği gözlemlendi, dört buzağı ise tedavi sürecinde öldü. Sternal yatış eğilimi gösteren A grubundaki buzağılarda ise sekiz buzağıda emme refleksinin olmadığı, hepsinin bilinçlerinin yerinde olduğu belirlendi ve dört buzağı tedavi tamamlanmadan öldü. Ölen buzağuların tamamı emme refleksi olmayan buzağılardı.

Çizelge 1. Sepsisli buzağılarda gruplara göre klinik muayene parametreleri

Table 1. Clinical examination parameters according to groups in calves with sepsis

Parametreler	A grubu (n=14)	B grubu (n=16)	P değeri
Vücut ısısı (°C)	37.98±0.25	37.20±0.73	0.559
Solunum Sayısı (dakika)	45.38±6.57	39.29±5.42	0.562
Kalp Frekans (dakika)	112.77±7.84	105.57±9.27	0.608
CRT (saniye)	4.08±0.31	5.21±0.38	<b>0.030</b>

CRT; Kapiller geri dolun süresi

Buzağılarda gelişen hastalıklar açısından sternal yatış grubundaki on buzağıda enteritis, üç buzağıda pnömöni, bir buzağıda omfalit teşhis edildi. Lateral yatış grubundaki oniki buzağıda enteritis, iki buzağıda pnömöni, bir buzağıda omfalitis ve bir buzağıda artritisi teşhisi yapıldı. Ölen toplam sekiz buzağıdan dördü A grubunda, dördü B grubunda idi ve bu ölen buzağuların dördünde enteritis, üçünde pnömöni ve birinde ise omfalit tanısı vardı.

Sepsisli buzağılarda gruplara göre kan gazları, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimler Tablo 2’de gösterildi. Ayakta duramayan lateral yatıştaki buzağılarda, sternal yatma eğilimdeki buzağılara göre metabolik asidozun daha şiddetli olduğu (p<0.05) ve kapiller geri dolun süresinin de önemli düzeyde (p<0.05) uzadığı tespit edildi.

Çizelge 2. Sepsisli buzağılarda gruplara göre kan gazları, hematolojik ve biyokimyasal parametreler

Table 2. Blood gases, hematological and biochemical parameters in calves with sepsis according to groups

Parametreler	A grubu (n=14)	B grubu (n=16)	P değeri
pH	7.19±0.03	7.06±0.04	<b>0.013</b>
Sodyum (mmol/L)	138.51±2.59	136.93±3.63	0.719
Potasyum (mmol/L)	5.29±0.28	6.29±0.57	0.275
Laktat (mmol/L)	3.57±0.85	5.56±1.39	0.570
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	16.54±1.74	11.63±0.82	<b>0.008</b>
BE (mmol/L)	-11.69±2.19	-18.09±1.11	<b>0.009</b>
Lökosit (10 <sup>9</sup> /L)	17.13±2.43	16.10±2.41	0.766
Hemoglobin (g/dL)	9.62±0.58	10.50±0.48	0.250
Hematokrit (%)	30.29±2.04	34.00±1.64	0.165
Glikoz (mg/dL)	83.29±5.50	66.27±8.36	0.190
BUN (mg/dL)	41.57±6.41	48.80±8.83	0.913
Kreatinin (mg/dL)	2.21±0.38	2.57±0.50	0.913
Total Protein (g/dL)	5.14±0.40	5.43±0.41	0.619
CK (U/L)	690.57±175.40	661.20±191.31	0.965
CK-MB (U/L)	200.79±32.45	307.07±71.37	0.445
AST(U/L)	124.43±22.10	132.47±18.61	0.541

HCO<sub>3</sub>; Bikarbonat, BE; Baz fazlalığı, BUN; Kan üre nitrojen, CK; Kreatin kinaz, CK-MB; kreatin kinaz miyokard bandı, AST; Aspartat Aminotransferaz.

## Tartışma

Şüpheli ya da kanıtlanmış enfeksiyonla birlikte sistemik yangısal cevabın en az iki belirtisinin bulunması olarak tanımlanan sepsis neonatal dönemdeki en önemli

mortalite nedenlerindedir (Biolatti ve ark., 2023; Bonelli ve ark., 2018). Tanımlanmış lokal enfeksiyona (omfalit, artrit, menenjit, üveit) sahip buzağılarda sepsis riski, lokal enfeksiyon kanıtı olmayan buzağılara göre iki kattan fazla olduğu vurgulanırken enteritis, pnömöni, omfalitis, artritisi gibi vakalar neonatal sepsise neden olan başlıca

enfeksiyonlardır (Lofstedt ve ark., 1999). Kritik hastalığı bulunan buzağuların %34.3 sepsis gözleendiği ve sepsisin mortalite riskini de arttırdığı saptanmıştır. Enterit, neonatal respiratorik distres sendrom (NRDS) ve pnömoni gözlenen buzağularda kritik hastalık ortaya çıkabilir, ancak yalnızca pnömoni ölüm olasılığını önemli ölçüde artırmaktadır. Sepsise neden olan hastalıkların kaydedildiği bir araştırmada buzağuların %44.3'ünde (35/79) enteritis, %51.9'unda (41/79) pnömoni, %11.4'ünde (9/79) omfalit, %7.6'sında (6/79) artrit, %11.4'ünde (9/79) NRDS tespit edilmiştir (Pas ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda ise 30 hayvanın 22'sine enteritis, 5'ine pnömoni, 2'sine omfalitis ve 1'ine artrit tanısı konulmuştur. Tedavi sürecindeki buzağulardan ölen 8 buzağının 3'ünde pnömoni tanısının olması (5'te 3 ölüm) çalışmada sepsiste pnömoninin mortalite riskini önemli oranda etkilediğini göstermiştir.

Sepsisli buzağular enfeksiyonun lokalize olduğu organa spesifik (enteritis, artiritis, meningitis) semptomlar gösterse de ateş, hipovolemi, depresyon, zayıflamış veya tamamen durmuş bir emme refleksi, lateral veya sternal yatış pozisyonu gibi genel klinik bulgular bunlara eşlik eder. Bunların yanı sıra soğuk ekstremiteler, zayıf periferik nabız, uzamış kapiller geri dolum süresi ve skleral konjesyon da yaygındır (Aydoğdu ve ark., 2018a; Coskun & Sen 2012a, b; Pas ve ark., 2022; Szenci 2023). Yeni doğanlarda yaşama kabiliyeti için kalp ve solunum oranları, kas tonusu, stimülasyon refleksleri, rektal sıcaklık, sternal yatma ya da ayakta durma ve emme refleksinin değerlendirilmesi önerilmektedir (Mee, 2008a,b; Szenci, 2023). Mevcut çalışmada yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde buzağularda zayıflamış emme refleksi, yerde yatma eğilimi, depresyon, hipovolemi, ateş bulguları bireysel farklılıklar olmasına rağmen gözlenmiştir. Szenci (2023), yeni doğan buzağularda doğum sonrası 5 dk içinde sternal yatış pozisyonuna geçmesini iyi prognoz, uzayan lateral yatış kötü prognoz ile ilişkilendirmiştir. Çalışmamızda mortalite oranı açısından lateral yatış yapan (4/16) ve sternal yatış grupları (4/14) arası fark olmasına rağmen kan gazları ve biyokimyasal değerler ile kıyaslandığında lateral yatış gösteren buzağularda daha belirgin değişiklikler tespit edildi.

Sepsis glikoz metabolizmasını etkiler (Biolatti ve ark., 2023). Hipoglisemi sıklıkla sistemik bakteriyel enfeksiyona eşlik eder ve glikojen rezervlerinin azalmasıyla ilişkilidir (Bedenice, 2023). Endotoksemide laktik asideminin yanı sıra hem hiperglisemi hem de hipoglisemi gelişebilmektedir (Constable ve ark., 2017; Coskun & Sen, 2012b). Çalışmada her iki grupta da glikoz değerleri referans sınırlar içerisinde olmasına ve istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemesine rağmen lateral yatış pozisyonuna sahip buzağularda serum glikoz seviyesi daha düşük olarak belirlendi.

Neonatal hasta buzağularda ayakta durabilme yeteneği metabolik asidozla ilişkilidir. (Guzelbektes ve ark., 2007). Stocker ve ark. (1999), ayağa kalkamayan buzağularda asidozun, ayağa kalkabilen buzağulara göre daha şiddetli olduğunu tespit etmiştir. Guzelbektes ve ark. (2007)

şiddetli dehidre ve ayağa kalkamayan buzağularda daha şiddetli bir metabolik asidozun bulunduğunu göstermişlerdir. Sunulan bu çalışmada B grubu buzağuların pH, HCO<sub>3</sub> ve BE düzeylerinin A grubuna göre önemli düzeyde (p<0.05) azaldığı saptandı. Ayrıca B grubunda laktik asidozun da daha şiddetli olduğu gözleendi. Bu sonuçlar buzağularda ayakta durabilme yeteneği ile laktik ve metabolik asidoz arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Sepsisli buzağularda ayakta durabilme yeteneği ile biyokimyasal parametreler arasında da ilişki vardır. Sunulan çalışmada B grubu buzağuların BUN, Kreatinin, CK-MB ve AST seviyeleri istatistiki olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen A grubuna göre daha yüksekti. Araştırmalar sepsisli buzağuların azotemik olduğunu göstermektedir (Aydoğdu ve ark., 2018a; Guzelbektes ve ark., 2022). Aydoğdu ve ark. (2023) şiddetli azotemik ve ishali buzağularda metabolik asidozun daha şiddetli olduğunu göstermiştir. Sunulan çalışmada da sepsisin şiddeti arttıkça buzağuların yatmaya eğilim gösterdiği ve azoteminin de şiddetlenebileceği gözleendi. AST, kas ve karaciğer hasarının, CK-MB ise miyokardiyal hasarın bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Aydogdu ve ark., 2016; Constable ve ark 2017; Turgut, 2000). Sunulan çalışmada B grubunda bu parametrelerin istatistiki olarak anlamlı olmasa da A grubundan yüksek olması sepsisin şiddetindeki artışla paralel olarak kas, karaciğer ve miyokard gibi çeşitli doku ve organ hasarlarının da ortaya çıkabileceğine işaret edebilir.

Sonuç olarak; bu çalışma ile sepsisli buzağularda yatış pozisyonunun (sternal/lateral) değerlendirmesinin, hayvanların genel sağlık durumu ve metabolik asidozun şiddetinin bir göstergesi olarak önemli bir kriter olabileceği ortaya konulmuştur.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

## Kaynaklar

- Aydogdu, U., Coskun, A., Yildiz, R., Guzelbektes, H., & Sen, I. (2018a). Clinical importance of lipid profile in neonatal calves with sepsis. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 69(4), 1189-1194. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15926>.
- Aydoğdu, U., Coşkun, A., Başbuğ, O., Türk, S., & Ağaoğlu, Z. T. (2023). The relationship between the severity of azotemia and blood gases in 101 calves with neonatal diarrhea. *Veterinarski arhiv*, 93(1), 31-38. <https://doi.org/10.24099/vet.arhiv.1591>.
- Aydoğdu, U., Coşkun, A., Yıldız, R., Güzelbektes, H., & Şen, İ. (2018b). Sistemik yangısal cevap sendromlu buzağularda hematolojik parametreler ve serum demir düzeyindeki değişimler. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 34(1), 56-59. <https://doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2018.180>.
- Aydogdu, U., Yildiz, R., Guzelbektes, H., Coskun, A., & Sen, I. (2016). Cardiac biomarkers in premature calves with respiratory distress syndrome. *Acta Veterinaria*



- Hungarica, 64(1), 38-46. <https://doi.org/10.1556/004.2016.004>.
- Bedenice D. Sepsis in Foals. <https://www.msdevetmanual.com/management-and-nutrition/management-of-the-neonate/sepsis-in-foals#:~:text=Septic%20is%20a%20clinical%20syndrome,%2C%20and%20liver%2C%20can%20occur>. Erişim Tarihi: 17.12.2023.
- Biolatti, C., Bellino, C., Borrelli, A., Capucchio, M., Gianella, P., Maurella, C., Miniscalco, B., Nebbia, P., Zoppi, S., Cagnasso, A., & D'Angelo, A. (2012). Sepsis and bacterial suppurative meningitis-meningoencephalitis in critically ill neonatal Piedmontese calves: clinical approach and laboratory findings. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 154(6), 239-246. <https://doi.org/10.1024/0036-7281/a000339>.
- Bonelli, F., Meucci, V., Divers, T. J., Boccardo, A., Pravettoni, D., Meylan, M., Belloli, A. G., & Sgorbini, M. (2018). Plasma procalcitonin concentration in healthy calves and those with septic systemic inflammatory response syndrome. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 234, 61-65. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.02.003>.
- Constable, P.D., Hinchcliff, K.W., Done, S.H., & Grünberg, W. (2017). *Veterinary Medicine. A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats*. 11th ed., Saunders Ltd, Philadelphia.
- Coskun, A., & Sen, I. (2012a). Lipopolisakarit ile endotoksemi oluşturulan buzağlarda akut faz cevap ve klinik değişimler. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 28 (1), 21-26.
- Coskun, A., & Sen, I. (2012b). Haematological, biochemical and coagulation changes in calves with endotoxemia. *Agricultural Journal*, 7(1), 37-41.
- Coskun, A., Aydogdu, U., Guzelbektes, H., & Sen, I. (2020). The levels of trace elements and macrominerals in calves with sepsis. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 26(3), 351-355. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2019.23187>.
- Dawes, M. E., Tyler, J. W., Hostetler, D. E., Nagy, D. W., & Tessman, R. K. (2013). Clinical examination, diagnostic testing, and treatment options for neonatal calves with diarrhea: A review. *The Bovine Practitioner*, 48(1), 61-75. <https://doi.org/10.21423/bovine-vol48no1p61-75>.
- Fecteau G. Neonatal Septicemia in Bovine Neonates. <https://www.msdevetmanual.com/management-and-nutrition/management-of-the-neonate/neonatal-septicemia-in-bovine-neonates#:~:text=Septicemia%20is%20a%20syndrome%20with,%2C%20septic%20shock%2C%20and%20death>. Erişim Tarihi: 17.12.2023.
- Fecteau, G., Smith, B. P., & George, L. W. (2009). Septicemia and meningitis in the newborn calf. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 25(1), 195-208. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2008.10.004>.
- Guzelbektes, H., Coskun, A., & Sen, I. (2007). Relationship between the degree of dehydration and the balance of acid-based changes in dehydrated calves with diarrhoea. *Bulletin-Veterinary Institute in Pulawy*, 51(1), 83.
- Guzelbektes, H., Sen, I., Aydogdu, U., Er, C., & Coşkun, A. (2022). Investigation of cytokine levels in calves with sepsis. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 73(2), 4113-4118. <https://doi.org/10.12681/jhvms.26655>.
- Lofstedt, J., Dohoo, I. R., & Duizer, G. (1999). Model to predict septicemia in diarrheic calves. *Journal of veterinary internal medicine*, 13(2), 81-88. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(1999\)013<0081:mtpsid>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(1999)013<0081:mtpsid>2.3.co;2).
- Mee J. F. (2008a). Newborn dairy calf management. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 24(1), 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2007.10.002>.
- Mee, J.F. Managing the calf at calving time. In *Proceedings of the Forty-First Annual Conference, American Association of Bovine Practitioners, Charlotte, NC, USA, 25-27 September 2008b*; pp. 46-53.
- Pas, M. L., Bokma, J., Lowie, T., Boyen, F., & Pardon, B. (2023). Sepsis and survival in critically ill calves: Risk factors and antimicrobial use. *Journal of veterinary internal medicine*, 37(1), 374-389. <https://doi.org/10.1111/jvim.16607>.
- Stocker, H., Lutz, H., Kaufmann, C., & Rüsçh, P. (1999). Acid-base disorders in milk-fed calves with chronic indigestion. *The Veterinary record*, 145(12), 340-346. <https://doi.org/10.1136/vr.145.12.340>.
- Szenci O. (2023). Importance of monitoring fetal and neonatal vitality in bovine practices. *Animals (Basel)*, 13(6), 1081. <https://doi.org/10.3390/ani13061081>
- Turgut K (2000). *Veteriner Klinik laboratuvar Teşhis*. 2. baskı. Bahçivanlar baskı, Konya.
- Vaala W.E., House J.K., Lester G.D. (2009). Neonatal infection. In: *Large Animal Internal Medicine, Fourth Edition*. Eds. P.B. Smith, Mosby Elsevier, St. Louis MO, USA, pp. 281-292.



## Changes in Some Electrolyte Concentrations in Lambs with Endotoxemia

Alparslan Coşkun<sup>1,a,\*</sup>, Uğur Aydoğdu<sup>2,b</sup>, Emre Arslanbaş<sup>3,c</sup>

<sup>1</sup>Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, Sivas, Türkiye

<sup>2</sup>Balıkesir University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, Balıkesir, Türkiye

<sup>3</sup>Aksaray University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Aksaray, Türkiye

\*Corresponding author

### Research Article

#### History

Received: 24/11/2023

Accepted: 19/12/2023

#### Acknowledgment

This work is supported by the Scientific Research Project Fund of Sivas Cumhuriyet University under the project number V-048.

### ABSTRACT

The aim of this study was to reveal the changes in some blood electrolyte levels after LPS infusion in lambs. In the study, 8 Akkaraman breed lambs of both genders, aged 1-3 months, were used. To induce endotoxemia, LPS at a dose of 10 µg/kg was administered intravenously through the jugular vein in 50 ml of 0.9% NaCl over 30 minutes. Clinical examinations were performed and blood samples were taken before LPS administration and at the 2nd, 4th, 6th, 12th and 24th hours after the administration. Sodium (Na<sup>+</sup>), potassium (K<sup>+</sup>), chloride (Cl<sup>-</sup>) and ionized calcium (Ca<sup>2+</sup>) analyzes of the blood samples were performed on the blood gas device as soon as the blood was taken, without adding any anticoagulant substance. While a significant decrease in K<sup>+</sup> level was observed at the 2nd hour after LPS infusion, a significant increase was detected at the 12th hour. While there was no significant change in Na<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> levels, the Ca<sup>2+</sup> level decreased at all hours compared to the beginning, but no statistical difference was determined. As a result, it was evaluated that acute endotoxemia in lambs causes changes in K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> levels and that monitoring these electrolytes in endotoxemic patients may be useful.

**Keywords:** Lamb, endotoxemia, electrolyte

## Endotoksemili Kuzularda Bazı Elektrolit Konsantrasyonlarındaki Değişimler

#### Süreç

Geliş: 24/11/2023

Kabul: 19/12/2023

#### Teşekkür

Bu çalışma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından V-048 proje numarası ile desteklenmiştir.

#### Copyright



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License

### Öz

Bu çalışmanın amacı, kuzularda LPS infüzyonu sonrası bazı kan elektrolit seviyelerindeki değişimlerin ortaya konulmasıydı. Çalışmada her iki cinsiyetten 1-3 aylık yaşta 8 adet Akkaraman ırkı kuzu kullanıldı. Endotokseminin oluşturulması için 10 µg/kg dozda LPS 50 ml'lik %0.9 NaCl içinde 30 dakikada vena jugularisten intravenöz olarak uygulandı. LPS uygulamasından önce ve uygulama sonrası 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde klinik muayeneleri yapılarak kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden sodyum (Na<sup>+</sup>), potasyum (K<sup>+</sup>), klor (Cl<sup>-</sup>) ve iyonize kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) analizleri kan gaz cihazında herhangi bir antikoagülan madde katılmaksızın kan alınır alınmaz yapıldı. LPS infüzyonu sonrası 2. saatte K seviyesinde önemli bir düşüş gözlenirken takibinde 12. saatte önemli bir artış tespit edildi. Na<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> seviyesinde önemli herhangi bir değişim göze çarpmazken, Ca<sup>2+</sup> seviyesi başlangıca göre tüm saatlerde azalmış ancak istatistiksel bir farklılık belirlenmemiştir. Sonuç olarak, kuzularda akut endotokseminin K<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> seviyelerinde değişikliğe neden olduğu ve endotoksemik hastalarda bu elektrolitlerin izlenmesinin yararlı olabileceği değerlendirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Kuzu, endotoksemi, elektrolit

<sup>a</sup> acoskun@cumhuriyet.edu.tr

<sup>id</sup> 0000-0002-2242-9647

<sup>c</sup> emre.arslanbas@aksaray.edu.tr

<sup>id</sup> 0000-0003-0030-7195

<sup>b</sup> ugur.aydogdu@balikesir.edu.tr

<sup>id</sup> 0000-0002-9828-9863

**How to Cite:** Coşkun A, Aydoğdu U, Arslanbaş E (2023) Changes in some electrolyte concentrations in lambs with endotoxemia, 5(2): 54-57, 2023

## Giriş

Büyük hayvanlarda tokseminin en yaygın şekli olan endotoksemi, gram-negatif bakterilerin hücre duvarı bileşenlerinden olan lipopolisakaritlerin kanda varlığından kaynaklanır ve klinik olarak birçok vücut sistemindeki anormallikler ile karakterizedir. Aynı zamanda çiftlik hayvanlarında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Endotoksemi sırasında kardiyopulmoner fonksiyonda belirgin değişiklikler, lökogramda anormallikler, damar geçirgenliğinde artış, gastrointestinal hareketliliğin azalması, periferik dokuların perfüzyonunun azalması gibi pek çok anormallik ortaya çıkmaktadır. Bu değişikliklerin dışında plazma elektrolit konsantrasyonları da endotoksemiden önemli düzeyde etkilenebilmektedir (Constable ve ark., 2017; Toribio ve ark., 2005). Deneysel araştırmalarda hayvanlarda sepsis/endotoksemiye oluşturmak için LPS uygulamalarının model oluşturduğu ve bu yöntemin pek çok araştırmacı tarafından ruminantlarda deneysel endotoksemi ve septik şok oluşturmak için kullanıldığı belirtilmiştir (Jacopsen ve ark., 2005; Coşkun & Şen, 2012a; Coşkun & Şen, 2012b; Naylor ve ark., 2020).

Elektrolit dengesizliği endotoksemi, sepsis ve kritik hastalığı bulunan insan ve hayvanlarda yaygın gözlenen bulgulardan biridir (Altınok Yipel & Yipel, 2022; Coskun ve ark., 2020a; Lee, 2010; Constable ve ark., 2017). Endotoksemi sırasında pek çok mineral seviyesinde dengesizlik gözlenerek genellikle negatif mineral balansı ortaya çıkmaktadır (Constable ve ark., 2017).

Bu çalışmanın amacı, kuzularda LPS infüzyonu sonrası bazı kan elektrolit seviyelerindeki değişimlerin ortaya konulmasıydı.

## Materyal ve Yöntem

Çalışmada her iki cinsiyetten 1-3 aylık yaşta 8 adet Akkaraman ırkı kuzu kullanıldı. Endotokseminin indüklenmesi için 10 µg/kg dozda LPS 50 ml'lik %0,9

NaCl içinde 30 dakikada vena jugularisten intravenöz olarak uygulandı. LPS uygulamasından önce ve uygulama sonrası 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde klinik muayeneleri yapılarak kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden sodyum (Na<sup>+</sup>), potasyum (K<sup>+</sup>), klor (Cl<sup>-</sup>) ve iyonize kalsiyum (Ca<sup>+2</sup>) analizleri kan gaz cihazında herhangi bir antikoagülan madde katılmaksızın kan alınır alınmaz yapıldı.

Bu çalışma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu (CÜHADYEK) tarafından onaylandı.

## İstatistiksel analiz

Araştırma sonuçlarına ilişkin veriler ortalama ve standart hata (Mean±SE) olarak sunuldu. LPS uygulaması öncesi ve sonrası saatler arasındaki farkı belirlemek için ANOVA ve posthoc Tukey testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler bir yazılım programı (SPSS, Versiyon 22) kullanılarak gerçekleştirildi.

## Bulgular

LPS infüzyonunu takiben takipne, halsizlik, kapiler geri dolum süresinde uzama, ayakta durmada güçlük, yere yatma isteği ve anoreksi gibi bulgular gözlemlendi.

LPS infüzyonunu takiben kuzuların kan elektrolit düzeylerindeki değişimleri Tablo 1'de verildi. LPS infüzyonu sonrası 2. saatte K<sup>+</sup> seviyesinde önemli bir düşüş gözlenirken takibinde 12. saatte önemli bir artış tespit edildi. Na<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> seviyesinde önemli herhangi bir değişim göze çarpmazken, Ca<sup>+2</sup> seviyesi başlangıca göre tüm saatlerde azalmış ancak istatistiksel bir farklılık belirlenmemiştir.

Çizelge 1. LPS infüzyonu sonrası kuzuların kan elektrolit seviyelerindeki değişimi

Table 1. Change in blood electrolyte levels of lambs after LPS infusion

Parametre	Saatler					
	0	2	4	6	12	24
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	144.71±0.75	144.71±0.56	145.00±0.85	145.57±1.08	143.00±1.67	142.75±0.48
K <sup>+</sup> (mmol/L)	4.18±0.15 <sup>b</sup>	3.14±0.09 <sup>c</sup>	4.11±0.17 <sup>b</sup>	4.60±0.28 <sup>ab</sup>	5.18±0.25 <sup>a</sup>	4.20±0.13 <sup>b</sup>
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	103.71±0.61	100.14±0.59	102.86±1.07	104.29±1.11	100.20±1.39	99.67±1.33
Ca <sup>+2</sup> (mmol/L)	1.21±0.05	1.19±0.03	1.17±0.04	1.17±0.03	1.14±0.07	1.09±0.08

## Tartışma

Kritik hastalık süreçlerinde plazma elektrolit analizlerinin yapılması ve takibi önemlidir. Ortaya çıkan elektrolit dengesizliklerinin tespit edilmesi gerekli müdahalelerin zamanında yapılması için de önem arz etmektedir. Endotokseminin kan Na<sup>+</sup> seviyeleri üzerine önemli bir etkisi bulunmamaktadır. Koyun (Altınok Yipel & Yipel, 2022) ve ratlarda (Grinevich ve ark., 2004) deneysel endotoksemi sırasında kan Na<sup>+</sup> düzeylerinde önemli bir değişimin ortaya çıkmadığı gösterilmiştir. Sunulan bu çalışma da diğer çalışmalarını destekler nitelikte olup LPS infüzyonu sonrası 24 saat süresince Na<sup>+</sup>

seviyelerinde önemli bir değişimin gözlenmediği tespit edilmiştir.

Sepsis ve endotoksemi sırasında hipokaleminin geliştiği ve bunun nedeni olarak da sodyum-potasyum pompasının (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz) aktifleşmesi olduğu bildirilmiştir. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz sodyumun hücre dışına, potasyumun da hücre içine taşınmasını sağlar (Clausen, 1995; Toribio ve ark., 2005). Deneysel endotoksemili sağlıklı insan gönüllülerde plazma K<sup>+</sup> konsantrasyonları azalmakta ve iskelet kasındaki Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz aktivitesinde artış meydana gelmektedir. Adrenerjik uyarım da aynı

zamanda  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz aktivitesini arttırarak hipokalemiye katkıda bulunur (Bundgaard ve ark., 2003). Hipokaleminin diğer bir olasılığı, atlar da dahil olmak üzere çeşitli türlerde endotoksemi sırasında arttığı bilinen serum insülin konsantrasyonlarındaki artıştır (Agwunobi ve ark., 2000; Fessler ve ark., 1982). İnsülin de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz aktivitesini artırır (Clausen, 1995). Potasyum aynı zamanda kan asit baz dengesinden de etkilenmektedir. Metabolik asidoz durumlarında kan  $\text{K}^+$  seviyesinde bir artış ortaya çıkar. Bunun sebebinin potasyumun hücre içi ve hücre dışı translokasyonundan kaynaklandığı bildirilmektedir (Coşkun ve ark., 2020b; Aydoğdu ve ark., 2018; Basoglu & Aydogdu, 2013; Smith, 2009). Sunulan bu çalışmada LPS infüzyonu sonrası 2. saatte  $\text{K}^+$  seviyesinde önemli bir düşüş gözlenirken takibinde 12. saatte önemli bir artış tespit edildi. LPS infüzyonu sonrası akut gözlenen bu düşüşün sebebi muhtemelen  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz aktivitesi ve olası insülin seviyelerindeki artıştır. Potasyum seviyesi diğer çalışmalarda bildirilen aksine düşüş sonrası 12. saatte önemli bir artış göstermiştir. Bu artışın muhtemel nedeni de endotoksemi sırasında ortaya çıkabilen asidozistir. Çünkü endotoksemide pulmoner vazokonstriksiyon nedeniyle respiratorik asidozis ve sonrasında hiperlaktatemi gibi metabolik değişikliklerden dolayı bir metabolik asidozis gelişebilmektedir (Andersen, 2003; Constable ve ark., 2017).

Hem total hem de iyonize kalsiyum seviyesinde azalma, sepsisli insan ve hayvanlarda yaygın bir bulgudur (Carlstedt ve ark., 1998; Lee 2010; Toribio ve ark., 2005). Deneysel endotoksemili sığırlarda total kalsiyum konsantrasyonunda azalma saptanmıştır (Andersen, 2003; Waldron ve ark., 2003). Septik hastalarda hipokalseminin nedenleri çok faktörlüdür ve tam olarak anlaşılammıştır (Lind ve ark., 2000; Toribio ve ark., 2005). Bozulmuş  $\text{Ca}^{+2}$  mobilizasyonunun, PTH sekresyonundaki bozulmadan, (Lind ve ark., 2000; Toribio ve ark., 2001) azalmış kemik rezorpsiyonu ve kalsitonin gen ailesinden peptitlerin yüksek konsantrasyonlarından (Zaloga, 2000) ve artan kortizol düzeylerinden (Waldron ve ark., 2003) kaynaklanabileceği ifade edilmiştir. Hücre içi  $\text{Ca}^{+2}$  birikimi de hipokalsemiye katkıda bulunabilir; sepsis sırasında hem hücre dışı bölmeden hücre içi  $\text{Ca}^{+2}$  akışının arttığı hem de hücre dışı bölmeye  $\text{Ca}^{+2}$ 'in hücre içi akışının azaldığı raporlanmıştır (Sayeed, 1986). Toribio ve ark. (2005) sepsis sırasındaki hipokalseminin en olası nedenlerinin, muhtemelen sistemik bir inflamatuvar yanıtın sonucu  $\text{Ca}^{+2}$ 'in hücre içi alt kompartımanlara mobilizasyonu ve  $\text{Ca}^{+2}$ 'in interstisyel sekestrasyonuna bağlı olduğunu ifade etmişlerdir. Sunulan bu çalışmada da benzer şekilde kuzularda LPS infüzyonunun  $\text{Ca}^{+2}$  seviyesinde kademeli bir azalmaya neden olduğu belirlendi.

Sonuç olarak, kuzularda akut endotokseminin  $\text{K}^+$  ve  $\text{Ca}^{+2}$  seviyelerinde değişikliğe neden olduğu ve endotoksemik hastalarda bu elektrolitlerin izlenmesinin yararlı olabileceği değerlendirildi.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

## Kaynaklar

- Agwunobi, A.O., Reid, C., Maycock, P., Little, R.A., & Carlson, G.L. (2000). Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(10), 3770-3778. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6914>.
- Altınok Yipel, F., & Yipel, M. (2022). Investigation of the concentrations of some essential elements in LPS-induced septicemic sheep. *Kocatepe Veterinary Journal*, 15(3), 297-302. <https://doi.org/10.30607/kvj.1123763>.
- Andersen, H.P. (2003). Bovine endotoxemia – Some aspects of relevance to production diseases a review. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 98(Suppl),141-155.
- Aydoğdu, U., Gülersoy, E., & Şen, İ. (2018). Buzağı ishalleri ve oral sıvı takviyeleri. *Türkiye Klinikleri Animal Nutrition and Nutritional Diseases -Special Topics*, 4(1), 56-64.
- Basoglu, A., & Aydogdu, U. (2013). Terminal atrial standstill with ventricular escape rhythm in a neonatal calf with acute diarrhea. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 37, 362-365. <https://doi.org/10.3906/vet-1202-27>.
- Bundgaard, H., Kjeldsen, K., Suarez Krabbe, K., van Hall, G., Simonsen, L., Qvist, J., Hansen, C.M., Moller, K., Fonsmark, L., Lav Madsen, P., & Klarlund Pedersen, B. (2003). Endotoxemia stimulates skeletal muscle  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase and raises blood lactate under aerobic conditions in humans. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 284(3), H1028-1034. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00639.2002>.
- Carlstedt, F., Lind, L., Rastad, J., Stjernström, H., Wide, L., & Ljunghall, S. (1998). Parathyroid hormone and ionized calcium levels are related to the severity of illness and survival in critically ill patients. *European Journal of Clinical Investigation*, 28(11), 898-903. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1998.00391.x>.
- Clausen, T. (1998). Clinical and therapeutic significance of the  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pump\*. *Clinical Science (London)*, 95, 3–17.
- Constable, P.D., Hinchcliff, K.W., Done, S.H., & Grünberg, W. (2017). *Veterinary Medicine. A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats*. 11th ed., Saunders Ltd, Philadelphia.
- Coşkun A., & Şen İ. (2012a). Haematological, Biochemical and Coagulation Changes in Calves with Endotoxemia. *Agric J*, 7(1),37-41.
- Coskun, A., & Şen, İ. (2012b). Acute phase response and clinical changes in calves with lipopolysaccharide induced endotoxemia. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 28(1), 21-26.
- Coskun, A., Aydogdu, U., Guzelbektes, H., & Sen, I. (2020a). The levels of trace elements and macrominerals in calves with sepsis. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 26(3), 351-355. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2019.23187>.
- Coşkun, A., Aydoğdu, U., Başbuğ, O., Turk, S., & Agaoğlu Z.T. (2020b). Determination of the prevalence of

- electrolyte disorders in newborn calves with diarrhea. *Turkish Veterinary Journal*, 2(2), 62-66.
- Fessler, J.F., Bottoms, G.D., Roesel, O.F., Moore, A.B., Frauenfelder, H.C., & Boon, G.D. (1982). Endotoxin-induced change in hemograms, plasma enzymes, and blood chemical values in anesthetized ponies: effects of flunixin meglumine. *American Journal of Veterinary Research*, 43(1), 140-144.
- Grinevich, V., Knepper, M.A., Verbalis, J., Reyes, I., & Aguilera, G. (2004). Acute endotoxemia in rats induces down-regulation of V2 vasopressin receptors and aquaporin-2 content in the kidney medulla. *Kidney International*, 65(1), 54-62. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00378.x>.
- Lee, J.W. (2010). Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. *Electrolyte Blood Press*, 8(2), 72-81. <https://doi.org/10.5049/EBP.2010.8.2.72>.
- Lind, L., Carlstedt, F., Rastad, J., Stiernström, H., Stridsberg, M., Ljunggren, O., Wide, L., Larsson, A., Hellman, P., & Ljunghall, S. (2000). Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 28(1), 93-99. <https://doi.org/10.1097/00003246-200001000-00015>.
- Naylor D., Sharma A., Li Z., Monteith G., Sullivan T., Canovas A., Mallard B.A., Baes C., Karrow N.A. (2020). Short communication: Characterizing ovine serum stress biomarkers during endotoxemia, *Journal of Dairy Science*, 103(6), 5501-5508. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17718>.
- Pfortmueller, C.A., Uehlinger, D., von Haehling, S., & Schefold, J.C. (2018). Serum chloride levels in critical illness-the hidden story. *Intensive Care Medicine Experimental*, 6, 10. <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0174-5>.
- Sayeed, M.M. (1986). Alterations in cellular Ca<sup>2+</sup> regulation in the liver in endotoxic shock. *American Physiological Society*, 250, R884-R891. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1986.250.5.R884>.
- Smith, G.W. (2009). Treatment of calf diarrhea: oral fluid therapy. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25(1), 55-72. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2008.10.006>.
- Toribio, R.E., Kohn, C.W., Chew, D.J., Sams, R.A., & Rosol, T.J. (2001). Comparison of serum parathyroid hormone and ionized calcium and magnesium concentrations and fractional urinary clearance of calcium and phosphorus in healthy horses and horses with enterocolitis. *American Journal of Veterinary Research*, 62(6), 938-947. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.938>.
- Toribio, R.E., Kohn, C.W., Hardy, J., & Rosol, T.J. (2005). Alterations in serum parathyroid hormone and electrolyte concentrations and urinary excretion of electrolytes in horses with induced endotoxemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(2), 223-231. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2005\)19<223:aispha>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19<223:aispha>2.0.co;2).
- Waldron, M.R., Nonnecke, B.J., Nishida, T., Horst, R.L., & Overton, T.R. (2003). Effect of lipopolysaccharide infusion on serum macromineral and vitamin D concentrations in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 86(11), 3440-3446. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73948-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73948-4)
- Zaloga, G.P. (2000). Ionized hypocalcemia during sepsis. *Critical Care Medicine*, 28(1), 266-268. <https://doi.org/10.1097/00003246-200001000-00054>.



## Apigenin and Metabolic Effects

Sena Tıraş<sup>1,3,a,\*</sup>, Nazlı Ercan<sup>1,b</sup>, Tevhide Sel<sup>2,c</sup>

<sup>1</sup> Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Biochemistry, Sivas, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Biochemistry, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Biochemistry, PhD Student, Ankara, Türkiye

\*Corresponding author

### Review Article

#### History

Received: 29/11/2023

Accepted: 21/12/2023

#### ABSTRACT

Flavonoids, an important plant ingredient, have been known for more than a century and are among the compounds of interest in many clinical experimental studies. Flavonoids are classified into six subclasses. Apigenin belongs to the class of flavones among these subclasses. The most important feature of apigenin is that it has lower toxicity than similar flavonoids. Many fruits, vegetables and medicinal plants contain abundant amounts of apigenin. Apigenin, which has been used as a drug in traditional medicine since the past, is now used in the treatment of many diseases such as asthma, insomnia, shingles, neurological and Parkinson's. Apigenin has many more biological and therapeutic potentials such as anti-oxidant, anti-diabetic, anti-cancer, anti-inflammatory, anti-microbial, anti-genotoxic, anti-angiogenic and hepatoprotective. However, when compared with other flavonoids as a result of literature searches, it has been observed that there have not been many studies on apigenin. Based on this, this review aims to provide information about apigenin and its effect on some diseases.

**Keywords:** Flavonoids, apigenin, anti-diabetic, anti-cancer

## Apigenin ve Metabolik Etkileri

#### Süreç

Geliş: 29/11/2023

Kabul: 21/12/2023

#### Öz

Önemli bir bitki içeriği olan flavonoidler, yüzyılı aşkındır bilinmekte ve birçok klinik deneysel çalışmada ilgi çeken bileşiklerin başında gelmektedir. Flavonoidler altı alt sınıfa ayrılmaktadır. Apigenin bu alt sınıflardan flavonlar sınıfına dahildir. Apigenin'i öne çıkaran en önemli özelliği benzer flavonoidlerden daha düşük toksisiteye sahip olmasıdır. Birçok meyve, sebze ve tıbbi bitkiler bol miktarda apigenin içermektedir. Geçmişten beri geleneksel tıpta da bir ilaç olarak kullanılan apigenin'in günümüzde astım, uykusuzluk, zona, nörolojik ve Parkinson gibi birçok hastalığın da tedavisinde de kullanılmaktadır. Apigenin, anti-oksidan, anti-diyabetik, anti-kanser, anti-inflamatuvar, anti-mikrobiyal, anti-genotoksik, anti-anjiyogenik ve hepatoprotektif gibi daha birçok biyolojik ve terapötik potansiyele sahiptir. Fakat, literatür taramaları sonucu diğer flavonoidler ile karşılaştırıldığı zaman apigenin ile ilgili çok fazla çalışma yapılmamış olduğu gözlenmiştir. Buradan yola çıkılarak, bu derlemede apigenin ve bazı hastalıklar üzerindeki etkisi ile ilgili bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Flavonoidler, apigenin, anti-diyabetik, anti-kanser

#### Copyright



This work is licensed under  
Creative Commons Attribution 4.0  
International License

<sup>a</sup> senatiras@cumhuriyet.edu.tr

<sup>c</sup> tevhidesel@gmail.com

<sup>b</sup> 0000-0001-5142-2922

<sup>d</sup> 0000-0002-9753-779X

<sup>b</sup> nazliercan@yahoo.com

<sup>d</sup> 0000-0003-3542-3743

## Giriş

Farmakolojik aktif bileşikler bakımından oldukça zengin olan bitkiler, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde rol oynayabilmektedir (Vazhappilly ve ark., 2021). Birçok hastalığın tedavisinde, bitkilerden elde edilen doğal ürünler terapötik amaçla kullanılmaktadır. Yaşam kalitesini etkileyen kanser (Şirin ve ark., 2020) ve metabolik hastalıklar (Panda & Kar, 2007), başta olmak üzere çoğu hastalığın tedavisinde bitkilerin yararlı olabileceği, birçok bilimsel çalışma ile de ortaya çıkarılmıştır (Kilit & Aydemir, 2021). Yapılan çalışmalar sonucu ortaya konulan kanıtlar sayesinde, doğal bitki ekstraktlarının, hepatoprotektif (Yue ve ark., 2020), anti-inflamatuar (Wang ve ark., 2014), anti-oksidan (Singh ve ark., 2004) ve anti-kanser (Şirin ve ark., 2020) etkileri yönünden iyi bir biyoaktiviteye ve yüksek güvenliğe sahip oldukları kabul edilmektedir (Bi ve ark., 2023).

Yüzyılı aşkın bir süredir önemli bir bitki içeriği olarak bilinen flavonoidler (Ali ve ark., 2017), birçok klinik deneysel çalışmada kullanılan bileşiklerin başında gelmektedir. Bitkilerde çok sayıda türevi olan flavonoidler, doğal bir ürün olup (Kilit & Aydemir, 2021) fenil sübstitüe kromanlar (benzopiran türevleri) içeren sekonder metabolittir. Flavonoidler; flavonlar, flavonoller, izoflavonlar, antosiyaninler, flavan-3-oller ve flavanonlar olmak üzere 6 alt gruba (Çizelge 1.) sahiptir (Vazhappilly ve ark., 2021). Flavonoidlerin; immunmodülatör (Ghitu ve ark., 2019), anti-oksidan (Huang ve ark., 2011), anti-kanser (Banerjee & Mandal, 2015), anti-inflamatuar (Costa ve ark., 2021), antimikrobiyal, (Kilit & Aydemir, 2021), anti-geotoksik (Siddique & Afzal, 2009), anti-alerjik (Park ve ark., 2020), nöroprotektif (Zhao ve ark., 2013), kardiyoprotektif aktivite (Sharifiaghdam ve ark., 2023) gibi çeşitli biyokimyasal ve farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

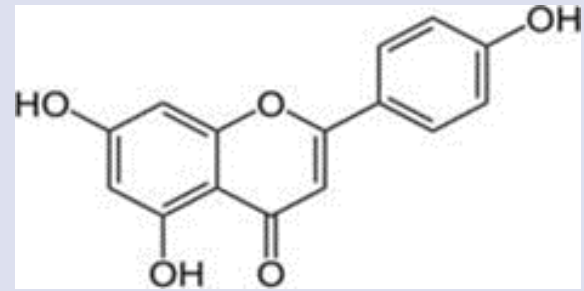
Çizelge 1. Flavonoid alt sınıfları ( Haytowitz ve ark., 2006; Kolaç ve ark., 2017; Söylemezoğlu, 2003)

Table 1. Flavonoid subclasses ( Haytowitz et al., 2006 ; Kolaç et al., 2017 ; Söylemezoğlu, 2003)

1. Flavonlar	Apigenin, Luteolin
2. Flavonoller	Kuersetin, Kemferol, Mirisetin, Izoramnetin
3. İzoflavonlar	Diadzein, Genistein, Glisitein
4. Antosiyaninler	Siyanidin, Delfinidin, Malvidin, Paeonidin, Pelargonidin, Petunidin
5. Flavan-3-oller	Kateşin, Epikateşin, Epikateşin-3-gallate, Epigallokateşin, Epigallokateşin-3-gallate, Gallokateşin, Teaflavin, Teaflavin-3-3'-digallate, Teaflavin-3'-gallate, Teaflavin-3-gallate, Tearubigin
6. Flavanonlar	Hesperetin, Naringenin, Eriodictyol

## Apigenin' in Yapısı ve Kimyasal Özellikleri

Apigenin, doğada bimer, biapigenin olarak bulunmaktadır. Suda çözünürlüğü 1,35µg/ml ve erime noktası 345-350°C'dir. Apigenin, organik çözücülerde çözünmekte olup (Gupta ve ark., 2001; Susam & Çıkım, 2023) sıcak alkolde orta derecede çözünürken, seyreltik potasyum hidroksit (KOH) ve dimetil sülfoksit (DMSO)'de iyi çözünmektedir. Saf apigenin oldukça kararsız olup, tavsiye edilen saklama koşulu -20 °C'dir (Patel ve ark., 2007). Bitkilerde, yaygın olarak serbest ya da konjuge formda bulunmaktadır. Kapalı formülü C15H10O5 ve molekül ağırlığı 270.24 g/mol'dür. Kimyasal olarak 4',5,7,-trihidroksiflavan olarak bilinmektedir ve doğal olarak oluşan birçok glikozitin aglikonu olan flavon sınıfına ait, sarı renkli kristal halinde bulunan doğal bir üründür. Kimyasal adından da anlaşılacağı gibi üç hidroksilli sübstitüentli bir flavonoid türevidir (Şekil 1.) (Ali ve ark., 2017). Yapısal olarak benzer diğer flavonoidler ile karşılaştırıldığında, apigenin daha düşük toksisiteye sahiptir (Gupta ve ark., 2001; Susam & Çıkım, 2023) ve bu nedenle normal bir diyetle tüketilmesi önerilmektedir. Doğada genellikle 7-O-glikozit ve 6- ya da 8-C-glikozit gibi glikozit formlarında bulunmakta olup ayrıca yutulduktan sonra da metabolizmada serbest apigenin formuna metabolize edilebilmektedir (Moslehi ve ark., 2023).



Resim 1. Apigenin'in kimyasal yapısı (Ali ve ark., 2017)  
Figure 1. Chemical structure of Apigenin (Ali et al., 2017)

Flavonoidlerin zayıf biyoyararlanımından temelde UDP-glukuronosiltransferaz (UGTs) metabolizması sorumludur. UGT'ler nedeniyle apigenin metabolizması bağırsakta karaciğere nazaran daha dinamikdir. Apigenin, zayıf çözünürlüğe ve biyoyararlanıma sahip bir biyoaktif moleküldür. Absorbe edildikten hemen sonra ya hızla metabolize edilir ya da absorbe edilmeden idrar veya dışkı ile atılımı sağlanır. Apigenin'in iyi bir aday ilaç haline getirilebilmesi için metabolizmasının ve özelliklerinin bilinmesi önemlidir çünkü ilaç tasarımı ve geliştirilmesinde bilinmesi gereken en önemli özelliklerden birisi de biyoyararlanımdır (Mushtaq ve ark., 2023).

## Apigenin Nerelerde Bulunur?

Doğal olarak apigenin, apigenin-7-O-glukozit olarak glikozit konjugat formunda ve farklı açılınmış türev formlarında bulunabilmektedir (Mushtaq ve ark., 2023). Apigenin, birçok bitkide sekonder metabolit olarak sentezlenmekte olup ayrıca doğada dimer olarak da

bulunmaktadır. Biapigenin, esas olarak nöroprotektif etkilere sahip *Hypericum perforatum* tomurcukları ve çiçeklerinden izole edilmektedir (Ali ve ark., 2017). Ayrıca, *Artemisia* bitki familyasına ait *Tanacetum*, *Achillea*, *Artemisia* ve *Matricaria* cinsleri de apigenin'in ana kaynağı olarak bildirilmektedir (Yoon ve ark., 2023). Birçok meyve, sebze ve tıbbi bitki bol miktarda apigenin içermektedir (Barky ve ark., 2020). Maydanoz, enginar, soğan, papatya, portakal (Imran ve ark., 2020; Kilit & Aydemir, 2021; Moslehi ve ark., 2023; Susam & Çıkım, 2023), greyfurt, mısır, pirinç, çay, buğday filizi, gibi çeşitli bitkiler bol miktarda apigenin ve türevlerini sentezlemektedir (Ali ve ark., 2017; Gupta ve ark., 2001) (Çizelge 2). Ayrıca apigenin, kereviz, üzüm, elma ve mine çiçeği gibi çeşitli meyve, sebze ve bitkilerden O-glikozitler ve C-glikozitler formunda elde edilmekte olup kereviz ve maydanoz apigenin yönünden oldukça zengin besin kaynaklarıdır (Bi ve ark., 2023). Kısaca, başlıca apigenin kaynakları olarak meyveler, sebzeler, şifalı bitkiler, kuruyemişler, bal ve çay gibi bitkisel içecekler sayılabilmektedir (Mushtaq ve ark., 2023).

Çizelge 2. Apigenin ve türevlerinin elde edildiği bazı bitkiler (Ali ve ark., 2017).

Table 2. Some plants from which apigenin and its derivatives are obtained (Ali et al., 2017).

Apigenin ve Türevlerinin Elde Edildiği Bazı Bitkiler	Kaynaklar
Daphne genkwa	Kim ve ark., 2014
Apium graveolens (Kereviz)	Hu ve ark., 2015
Mentha longifolia (Tüylü nane)	Gulluce ve ark., 2015
Euterpe oleracea Mart. (Acai üzümü)	Ribeiro ve ark., 2010
Scutellaria barbata (Ban Zhi Lian)	Kim ve ark., 2005
Wedelia chinensis	Tsai ve ark., 2009
Perilla frutescens (Biftek out)	Zhao ve ark., 2010
Thevetia peruviana (Peru zakkumu)	Singh ve ark., 2013

### Apigenin'in Biyolojik ve Terapötik Potansiyeli

Apigenin, geleneksel tıpta geçmişten beri bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Örneğin, çarkıfelek çiçeği yüksek oranda apigenin içermektedir ve astım, uykusuzluk, zona, nörolojik ve Parkinson gibi hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca kemopreventif bir ajan olarak da apigenin'e giderek artan bir ilgi söz konusudur. Papatyanın önemli bileşenlerinden olan apigenin antienflamatuvar, antispazmodik ve antibakteriyel etkilere sahip olup yüzyıllardır, halk tıbbında, günde 3-4 fincan papatya çayı hazımsızlığı gidermek ve gastriti yatıştırmak için kullanılmaktadır (Patel ve ark., 2007).

Bir flavonoid olan apigenin, sağlıklı hücreler üzerinde düşük sitotoksositeye ve kanser karşıtı özelliklere sahiptir (Şirin ve ark., 2020). Apigenin, önemli ölçüde güvenli olması ve normal hücre ile kötü huylu hücreler üzerinde sahip

olduğu ayırt edici etkileri gibi özelliklerinden dolayı yoğun ilgi çekmektedir (Moslehi ve ark., 2023).

Apigenin, güçlü anti-oksidan ve anti-inflamatuvar etkiye sahiptir. Ayrıca metal şelasyonunu teşvik ettiği, serbest radikalleri temizlediği, hücre kültürü ve in vitro tümör modellerinde faz II detoksifikasyon enzimlerini uyardığı bildirilmektedir (Ali ve ark., 2017). Anti-kanser (Shukla ve ark., 2012), anti-proliferatif (Chiang ve ark., 2006), anti-bakteriyel (Kim ve ark., 2020) ve anti-fibrotik (Hicks ve ark., 2017) etkiler gibi güçlü biyolojik aktivitelere sahip olduğu, yapılan birçok çalışmada açığa çıkarılmıştır (Bi ve ark., 2023; Malik ve ark., 2017) (Çizelge 3).

Romatoid artrit (Shin ve ark., 2009), otoimmün hastalıklar (Zhang ve ark., 2009), çeşitli kanserler (Shukla ve ark., 2012), Parkinson ve Alzheimer hastalığı (Zhao ve ark., 2013) için apigenin'in olası bir tedavi yöntemi olabileceği yapılan prelinik ve klinik çalışmalarda bildirilmektedir (Bi ve ark., 2023). Ayrıca, diyabet komplikasyonlarını en aza indirdiği, insülin salgılanması ve glikojen depolanmasını teşvik ettiği düşünülmektedir (Barky ve ark., 2020).

Çizelge 3. Apigenin bazı biyolojik ve farmakolojik potansiyeli (Ali ve ark., 2017; Mushtaq ve ark., 2023; Susam & Çıkım, 2023).

Table 3. Some biological and pharmacological potential of apigenin (Ali et al., 2017; Mushtaq et al., 2023; Susam & Çıkım, 2023).

Apigenin bazı biyolojik ve farmakolojik potansiyeli	Kaynaklar
Akciğer fibrozu	Hicks ve ark., 2017
Alzheimer hastalığı	Zhao ve ark., 2013
	Panda ve Kar, 2007
	Cazarolli ve ark., 2009
Anti-diyabetik	Ren ve ark., 2016
	Malik ve ark., 2017
	Liu ve ark., 2017
Anti-inflamatuvar	Costa ve ark., 2021
Anti-kanser	Shukla ve ark., 2012
	Şirin ve ark., 2020
Anti-mikrobiyal	Kim ve ark., 2020
Anti-oksidan	Huang ve ark., 2011
Anti-proliferatif	Chiang ve ark., 2006
Artrit	Shin ve ark., 2009
Hepatoprotektif	Panda ve Kar, 2007
	Hu ve ark., 2015
Kardiyoprotektif	Zhang ve ark., 2017
	Liu ve ark., 2017
	He ve ark., 2020
Otoimmün hastalıklar	Zhang ve ark., 2009

### Anti-diyabetik Etkisi

Diabetes Mellitus, endokrin sistemde, insülin sekresyonu ya da kullanımındaki sorunlar ile ortaya çıkan bir metabolizma hastalığıdır (Cazarolli ve ark., 2009). Genel olarak, insülin bağımlı diyabet (Tip 1 diyabet) ve insüline bağımlı olmayan diyabet (Tip 2 diyabet) olmak üzere iki tipi vardır (Panda & Kar, 2007). Yaşadığımız yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından birisi olan diyabet, Tip 1, Tip 2, gestasyonel ve diğer spesifik tip



diyabet olmak üzere 4 grupta sınıflandırılmaktadır (Coşansu, 2015). Bitkilerde yaygın ve doğal olarak bulunan flavonoidler, periferik dokularda glukoz taşınması ve metabolizması üzerinde etki göstererek diyabetik durumun iyileştirilmesinde rol oynayabilmektedir (Cazarolli ve ark., 2009).

Apigenin'in (4',5,7-trihidroksiflavon), hiperglisemi, tiroid disfonksiyonu ve lipid peroksidasyonunu (LPO) düzenleme potansiyeli olduğu yapılan bir çalışmada bildirilmektedir (Panda & Kar, 2007). Apigenin'in anti-diyabetik etkisi;  $\alpha$ -glukosidaz aktivitesini baskılaması, insülin sekresyonunu uyarması ve diyabetten kaynaklı reaktif oksijen türlerini (ROS) engellemesi gibi özelliklerinden ileri gelmektedir. Kanda glikoz seviyesi artışından kaynaklı oluşan endotel hücre hasarının önlenmesinde ya da azaltılmasında, apigenin endotel hücrelere nitrik oksit sağlayarak rol oynamaktadır. Apigenin, glikozun metabolizmasını ve periferik dokularda taşınmasını uyarmasının yanı sıra pankreastan insülin salgısını da arttırmakta olup pankreas hücrelerini onarma kabiliyetine de sahiptir. Glikoz metabolizmasını, glukoneojenik enzimlerin aktivitelerini baskılayarak arttırabilmektedir. Apigenin, diyabetten kaynaklı reaktif oksijen türlerinin (ROS) engellenmesinde ve L-MDA seviyelerinin azaltılmasında rol oynayabilmektedir. Bu etkileri, yapısında antioksidan aktivitelerini arttırabilen OH grubunun varlığından kaynaklanmaktadır. Serbest radikallerle savaşması ve antioksidan enzimlerin aktivasyonunu sağlaması, apigenin'in yapısından kaynaklanmaktadır. Apigenin fukopiranosid, pankreastan insülin sekresyonu ve glikojen oluşumunun uyarılmasında rol oynayabilmektedir (Barky ve ark., 2020).

Panda ve Kar (2007), apigenin'in (4',5,7-trihidroksiflavon), 10 gün üst üste 0,78 mg/kg dozda uygulanmasının, serum glukoz ve hepatik glukoz-6-fosfataz (G-6-Paz) aktivitesinde paralel bir düşüşle birlikte insülin, tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) konsantrasyonlarında artışa neden olduğunu bildirmişler ve apigenin'in hepatoprotektif potansiyeli olabileceğini de ortaya koymuşlardır. Ayrıca normaglisemik hayvanlardaki parametrelerin çoğunda da apigenin'in benzer etkisini gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak apigenin'in diyabet hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu ve lipid peroksidasyonunu düzenleme potansiyeline sahip olabileceğini bildirmişlerdir.

Cazarolli ve ark. (2009), Averrhoa carambola L. (Oxalidaceae) bitkisinden izole edilen apigenin-6-C- $\beta$ -L-fukopiranosid'in hiperglisemik sıçanlarda serum glukoz ve insülin düzeyleri üzerine etkileri ile normal sıçan soleus kasında glikojen sentezi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Hiperglisemik sıçanlarda kan glukozunun düşürülmesinde akut bir etki gösterdiği ve glukozun indüklediği insülin sekresyonunu uyardığını, kasta apigenin-6-C- $\beta$ -L-fukopiranosid ile indüklenen glikojen sentezi artışında MAPK-PP1 ve PI3K-GSK3 yollarının rol oynadığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak apigenin-6-C- $\beta$ -L-fukopiranosid'in anti-hiperglisemik ve insülinomimetrik bir ajan olabileceğini vurgulamışlardır.

Ren ve ark. (2016), apigenin ve naringenin'in Tip 2 diyabetik sıçanlarda glikoz ve lipid metabolizması üzerine etkisi ile vasküler endotel disfonksiyon üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmada yüksek yağlı diyet ve streptozotisinle indüklenen Tip 2 diyabetik sıçanlara, 6 hafta boyunca günde bir kez 50 veya 100 mg/kg dozda apigenin veya naringenin intragastrik yolla uygulanmış, kan glukozu, insülin, glikozillenmiş serum proteini, serum lipidi, süperoksit dismutaz (SOD), malondialdehit ve hücreler arası adezyon molekülü-1 gibi biyokimyasal parametrelere bakılmıştır. Sonuç olarak, apigenin ve naringenin'in kan glukozu, serum lipidi, malondialdehit, hücreler arası adezyon molekülü-1 ve insülin direnci indeksi düzeylerini önemli ölçüde azalttığı, süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini arttırdığı, bozulmuş glukoz toleransını iyileştirdiğini, endotelial fonksiyon bozukluğunu kısmen iyileştirebildiğini ve apigeninin, naringenin eşdeğerinden daha fazla etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Malik ve ark. (2017), streptozotisin (STZ) ile diyabet modeli oluşturdukları ratlarda, apigenin'in diyabetik nefropati (DN) gelişimini ve ilerlemesini durdurup durdurmadığı araştırmışlardır. Araştırmada kullandıkları erkek albino Wistar sıçanlarını rastgele bölerek Grup 1-kontrol; Grup 2-diyabetik kontrol; Grup 3,4,5-diyabet; Grup 6-apigenin tek başına; Grup 7-apigenin+ramipril olacak şekilde 7 gruba ayırmışlar ve tüm gruplarda planlanan protokole 8 ay boyunca devam ettirmişlerdir. Diyabetik sıçanlarda apigenin (20 mg/kg) tedavisinin, böbrek fonksiyon bozukluğunu, oksidatif stresi ve fibrozisi hafiflettiği, inflamasyon ve apoptozu inhibe eden MAPK aktivasyonunu önemli derecede önlediği bildirilmiştir. Ayrıca yapılan histopatolojik incelemelerle de böbrek dokusunda inflamasyonun, kollajen birikiminin ve glomerülosklerozun azaldığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak, apigenin'in diyabetik nefropati gelişimine bağlı oluşan böbrek hasarını, oksidatif stresi ve fibrozisi baskılayarak, MAPK yolunu inhibe ederek iyileştirebileceği bildirilmiştir.

Liu ve ark. (2017), erkek C57BL/6 J farelerinde streptozotisin ile oluşturdukları diyabetik modelinde diyabetik kardiyomiyopati üzerine apigenin'in etkisini araştırmışlardır. Oluşan bu patolojik değişikliklerin apigenin'in in vivo tedavisi sonucu etkili bir şekilde azalabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca, apigenin'in bu etkilerinin in vitro olarak daha ileri araştırılması amacıyla yüksek glukoz veya apigenin ile işlenmiş H9c2 kullanmışlardır. Sonuç olarak, diyabetik kardiyomiyopatiye sahip diyabetli hastalarda apigenin'in potansiyel bir ilaç olabileceğini bildirmişlerdir.

### **Kardiyoprotektif Etkisi**

Kardiyovasküler hastalıklar, kalp dokusunun yapısı, işlevselliği ve damar bütünlüğündeki bozuklukları içeren bir dizi hastalıklar kümesidir (Tomou ve ark., 2023). Apigenin'in birçok biyolojik ve terapötik etkisinden yola çıkılarak arteroskleroz (Zhang ve ark., 2017), hipertansiyon (He ve ark., 2020), iskemi/reperfüzyona bağlı miyokard hasarı (Hu ve ark., 2015) ve diyabetik kardiyomiyopati (Liu ve ark., 2017) gibi hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceği ve ilaca bağlı

kardiyotoksositeye karşı koruma sağlayabileceği (Zare ve ark., 2019) yapılan çalışmalar tarafından bildirilmektedir.

### **Anti-inflamatuvar ve Anti-oksidan Etkisi**

İnflamasyon, karmaşık fakat doğal bir yanıttır. Organ hasarının patolojik ilerlemesine yol açan fiziksel travma, enfeksiyonlar ve toksinler gibi çeşitli zararlı faktörler tarafından tetiklenmektedir. Bir inflamatuvar yanıtın aktivasyonunda hem mitojenle etkileşen Protein Kinaz (MAPK) hem de Nükleer Faktör kappa B (NF-KB) sinyal yollunun rol aldığı birçok çalışmada bildirilmektedir. İnflamasyonda NF-KB, MAPK ve Janus Kinaz-Sinyal Transduseri Transkripsiyon Aktivatörü (JAK-STAT) olmak üzere üç ana sinyal yolu önemli rol oynamaktadır (Mushtağ ve ark., 2023). Günümüzde, çoğu flavonoidin siklooksijenaz (COX), lipooksijenaz (LOX), polilaktik asit (PLA) ve nitrik asit sentaz (NOS)'in seçici ve aynı zamanda seçici olmayan inhibitörleri olduğu bilinmektedir. Bazı flavonoidler sadece tek bir inflamatuvar enzimi inhibe ederken, bazıları birden fazla enzimi inhibe edebilmektedir. Lutein, apigenin gibi flavonlar iNOS ve COX-2 ekspresyonunu inhibe ederken, kersetin ve mirisetin gibi flavanoller LOX ve PLA-2 inhibitörleri olup, ayrıca kuersetin NOS'u da inhibe etmektedir. Apigenin'in çeşitli sitokin genlerin ekspresyonunu inhibe etmedeki olası rolünün sinyal iletiminde görevli bir takım protein kinaz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ali ve ark., 2017). Apigenin, anti-inflamatuvar etkisini esas olarak iNOs ve COX-2 ekspresyonlarını inhibe ederek göstermektedir (Susam & Çıkım, 2023). Apigenin, merkezi sinir sisteminin (MSS) inflamatuvar bozuklukları (multiple skleroz gibi) için de potansiyel bir tedavi olarak kabul edilmektedir (Salehi ve ark., 2019).

Fenolik bileşikler olan flavonoidler ve fenolik asitler, doğal antioksidanlardır (Susam & Çıkım, 2023). Yapılan çalışmalarda, flavonoidlerin süperoksit anyon hidroksil radikali ya da peroksi radikalleri gibi çeşitli oksitleyici türlerin temizlenmesinde ve ayrıca singlet oksijenin söndürücüleri olarak da rol oynayabileceği bildirilmektedir. Flavonoidler spesifik olarak tek bir türle reaksiyona giremediklerinden dolayı çeşitli çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştıran birçok farklı değerlendirme yöntemi geliştirilmiş olup, çoğunlukla genel bir antioksidan etki ölçülmektedir (Harborne & Williams, 2000).

### **Anti-kanser Etkisi**

Günümüzde en çok ölümlü sonuçlanan hastalıkların başında kanser gelmektedir. Özellikle birikerek çoğalan mutasyonlardan dolayı tedavide kullanılan mevcut ilaçlar çoğu kez yetersiz kalmaktadır (Kilit & Aydemir, 2021). Kanser tedavisi için en iyi terapötik yöntemlerden birisi de kemoterapidir (Susam & Çıkım, 2023). Fakat kemoterapötik ajanlar hem çoklu ilaç direncinin gelişmesine hem de yan etkilere neden olabilmektedir. Bundan dolayı, tedavide alternatif ya da destek olarak kullanılacak yeni ajanların geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır. Bu yüzden, flavonoidler gibi doğal ve özellikle de yenilebilir moleküller, düşük toksisite ve mutajenik olmamaları gibi özellikler taşımalarından dolayı anti-kanser ajanların geliştirilmesinde yoğun ilgi görmektedir (Kilit & Aydemir, 2021; Susam & Çıkım, 2023). Apigenin, hücreler ve dokular için belirgin

etkinliği, tehdit edici olmayan toksisitesi gibi özelliklerinden dolayı kanser tedavisinde kullanılan klasik antioksidanlar ve diğer doğal ajanlar ile kıyaslandığı zaman daha üstündür. Düşük toksisiteye sahip olması gibi özelliklerinden dolayı apigenin, kanser hastaları tarafından alınan anti-kanser ilaçların, iyonlaştırıcı radyasyonun yan etkilerinin ciddiyeti ve görülme sıklığının azaltılmasında kullanılabilir yüksek potansiyelli bir aday olarak görülmektedir (Moslehi ve ark., 2023).

Akciğer, meme, deri, karaciğer, kolon, kan, pankreas, prostat, oral, servikal ve mide tümörlerinde hücre büyümesinin durdurulması ve apoptozun çeşitli sinyal yollarını modüle etmesi apigenin'in anti-kanser özelliklerinin bir sonucudur (Mushtağ ve ark., 2023). Apigenin, farklı insan kanser hücrelerinde (lösemi, tiroid, deri, prostat, kolon ve meme kanseri vb.) hücre büyümesinin baskılanmasındaki etkinliğinden dolayı kanserin önlenmesi ve tedavisinde kullanılma potansiyeline sahiptir. NF-KB inaktivasyonu, çeşitli kinaz aktivitelerinin modülasyonu ve Her2/neu proteinlerinin proteosomal degradasyonunun aktivasyonu, apigeninin anti-kanser etkilerine aracılık eden bazı olası mekanizmalar arasında sayılabilmektedir. Ayrıca, apigenin hücre döngüsünün durmasını tetikler ve kanserli hücrelerde apoptoz sürecinin aktive edilmesinde rol oynamaktadır. Dahası, p65 fosforilasyonu ve Akt sinyalini baskılayarak NF-KB aktivasyonunu down regüle ettiği bildirilmiştir (Çizelge 4.) (Imran ve ark., 2020).

Çizelge 4. Apigenin'in anti-kanser ajan olarak sinyal yollarının düzenlenmesine etkileri (Imran ve ark., 2020).

Table 4. Effects of apigenin on the regulation of signaling pathways as an anti-cancer agent (Imran et al., 2020).

1. Apoptozun indüksiyonu
2. Kaspaz-3, -8 ve TNF- $\alpha$ 'nın mRNA ifadelerinin düzenlenmesi
3. MMP-2, -9, Snail (SNAI1) ve Slug (SNAI2) down regülasyonu
4. NF- $\kappa$ B p105/p50, PI3K, Akt ifadesinin düşürülmesi ve pAKT'nin fosforilasyonu
5. Kinaz aktivitesinin düzenlenmesi
6. Proteazomal parçalanma aktivasyonu

Şirin ve ark. (2020), apigenin ve sorafenib'in, HepG2 hücre hattında apoptoz ile hücre döngüsü üzerinde kombine terapötik etkilerini araştırdıkları çalışmada, kombine tedavinin, hücre canlılığı üzerinde tekli tedavi gruplarına kıyasla daha fazla azaltıcı etki gösterdiğini, apoptotik hücrelerin sayısında da anlamlı artışa neden olduğunu, hücrelerin migrasyon ve invazyon yeteneğinin azaldığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak, apigenin'in sorafenib ile kombinasyonunun HepG2 hücreleri üzerinde sorafenib'in sitotoksik etkisini güçlendirdiğini, migrasyon, invazyon, apoptozis ve gen ekspresyonları üzerinde sinerjistik etki gösterebilecekleri bildirilmiştir.

### **Sonuç**

Son yıllarda, doğal ürünlerden ve özellikle de bitkilerden elde edilen ajanlara olan ilgide büyük bir artış söz konusudur. Çünkü yaşam kalitesini etkileyen birçok hastalığın tedavisinde doğal ürünler terapötik amaçla

kullanıldığı bilinmektedir. Doğal ürünler ile ilgili literatüre kazandırılmış çoğu çalışmada doğal bitki ekstraktlarının birçok biyolojik ve terapötik etkisi olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bazı fitokimyasalların (epikateşin, kuersetin, mirisetin, pueranin, kaempferol, naringin, hesperidin, proantosyanidinler, genistin vb.) hiperglisemiyi düzenlediği bilinmektedir. Flavonoidler ile ilgili yapılan çalışmalarda, flavonoidlerin çeşitli biyokimyasal ve farmakolojik etkileri bulunduğu açığa çıkarılmıştır. Fakat bir flavonoid olan apigenin ile ilgili olarak çok fazla çalışma yapılmamıştır. Buradan yola çıkarak, bu derlemede apigenin ve bazı hastalıklar üzerindeki rolü hakkında bilgi verilmiştir. Sonuç olarak sağlık üzerine yararlı etkileri açısından araştırılmakta olan apigenin'in gelecek vaat eden bir biyoaktif bitki bileşeni olduğu, ortaya çıkan küresel sağlık sorunlarının önlenmesi ve tedavisinde önemli rol üstlenebileceği yapılacak araştırmalarla desteklenebilmektedir.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

### Kaynaklar

- Ali, F., Rahul, Naz, F., Jyoti, S., & Siddique, Y. H. (2017). Health functionality of apigenin: A review. *International Journal of Food Properties*, 20(6), 1197-1238. <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1207188>.
- Banerjee, K., & Mandal, M. (2015). Oxidative stress triggered by naturally occurring flavone apigenin results in senescence and chemotherapeutic effect in human colorectal cancer cells. *Redox Biology*, 5, 153-162.
- Barky, A., Ezz, A., & Mohammed, T. (2020). The Potential role of apigenin in diabetes mellitus. *Int. J. Clin. Case Rep. Rev*, 3(1), 32.
- Bi, C. C., Han, W. W., Yu, J. R., Zhang, H. F., Xing, G. Y., & Liu, Z. (2023). Insights into the pharmacological and therapeutic effects of apigenin in liver injuries and diseases. *Heliyon*, 9(5). <https://doi.org/ARTNe1560910.1016/j.heliyon.2023.e15609>.
- Cazarolli, L. H., Folador, P., Moresco, H. H., Brighente, I. M., Pizzolatti, M. G., & Silva, F. R. (2009). Stimulatory effect of apigenin-6-C-beta-L-fucopyranoside on insulin secretion and glycogen synthesis. *Eur J Med Chem*, 44(11), 4668-4673. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.07.001>.
- Chiang, L. C., Ng, L. T., Lin, I. C., Kuo, P. L., & Lin, C. C. (2006). Anti-proliferative effect of apigenin and its apoptotic induction in human Hep G2 cells. *Cancer letters*, 237(2), 207-214.
- Costa, A. C. D. F., de Sousa, L. M., dos Santos Alves, J. M., Goes, P., Pereira, K. M. A., Alves, A. P. N. N., ... & Gondim, D. V. (2021). Anti-inflammatory and hepatoprotective effects of quercetin in an experimental model of rheumatoid arthritis. *Inflammation*, 44(5), 2033-2043.
- Coşansu, G. (2015). Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31, 1-6.
- Ghişu, A., Schwiebs, A., Radeke, H. H., Avram, S., Zupko, I., Bor, A., ... & Danciu, C. (2019). A comprehensive assessment of apigenin as an antiproliferative, proapoptotic, antiangiogenic and immunomodulatory phytocompound. *Nutrients*, 11(4), 858.
- Gulluce, M., Orhan, F., Yanmis, D., Arasoglu, T., Guvenalp, Z., & Demirezer, L. O. (2015). Isolation of a flavonoid, apigenin 7-O-glucoside, from *Mentha longifolia* (L.) Hudson subspecies *longifolia* and its genotoxic potency. *Toxicology and industrial health*, 31(9), 831-840.
- Gupta, S., Afaq, F., & Mukhtar, H. (2001). Selective growth-inhibitory, cell-cycle deregulatory and apoptotic response of apigenin in normal versus human prostate carcinoma cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 287(4), 914-920.
- Harborne, J. B., & Williams, C. A. (2000). Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*, 55(6), 481-504.
- Haytowitz, D., Bhagwat, S., Harnly, J., Holden, J., & Gebhardt, S. (2006). Sources of flavonoids in the US diet using USDA's updated database on the flavonoid content of selected foods. US Department of Agriculture (USDA). Agricultural Research Service, Beltsville Human Nutrition Research Center, Nutrient Data Laboratory and Food Composition Laboratory: Beltsville, MD.
- He, Y., Fang, X., Shi, J., Li, X., Xie, M., & Liu, X. (2020). Apigenin attenuates pulmonary hypertension by inducing mitochondria-dependent apoptosis of PSMCs via inhibiting the hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ -KV1. 5 channel pathway. *Chemico-biological interactions*, 317, 108942.
- Hicks, D. F., Goossens, N., Blas-García, A., Tsuchida, T., Wooden, B., Wallace, M. C., ... & Friedman, S. L. (2017). Transcriptome-based repurposing of apigenin as a potential anti-fibrotic agent targeting hepatic stellate cells. *Scientific reports*, 7(1), 42563.
- Hu, J., Li, Z., Xu, L.-t., Sun, A.-j., Fu, X.-y., Zhang, L., Jing, L.-l., Lu, A.-d., Dong, Y.-f., & Jia, Z.-p. (2015). Protective effect of apigenin on ischemia/reperfusion injury of the isolated rat heart. *Cardiovascular toxicology*, 15(3), 241-249.
- Huang, J., Wang, S., Zhu, M., Chen, J., & Zhu, X. (2011). Effects of genistein, apigenin, quercetin, rutin and astilbin on serum uric acid levels and xanthine oxidase activities in normal and hyperuricemic mice. *Food and Chemical Toxicology*, 49(9), 1943-1947.
- Imran, M., Gondal, T. A., Atif, M., Shahbaz, M., Qaisarani, T. B., Mughal, M. H., Salehi, B., Martorell, M., & Sharifi-Rad, J. (2020). Apigenin as an anticancer agent. *Phytotherapy Research*, 34(8), 1812-1828. <https://doi.org/10.1002/ptr.6647>.

- Kilit, A. C., & Aydemir, D. (2021). Apigenin'in Sitotoksik Etkisi. *Bilim Armonisi*, 4(2), 64-70.
- Kim, D.-I., Lee, T.-K., Lim, I.-S., Kim, H., Lee, Y.-C., & Kim, C.-H. (2005). Regulation of IGF-I production and proliferation of human leiomyoma smooth muscle cells by *Scutellaria barbata* D. Don in vitro: isolation of flavonoids of apigenin and luteolin as acting compounds. *Toxicology and applied pharmacology*, 205(3), 213-224.
- Kim, M.-A., Kang, K., Lee, H.-J., Kim, M., Kim, C. Y., & Nho, C. W. (2014). Apigenin isolated from *Daphne genkwa* Siebold et Zucc. inhibits 3T3-L1 preadipocyte differentiation through a modulation of mitotic clonal expansion. *Life sciences*, 101(1-2), 64-72.
- Kim, S., Woo, E. R., & Lee, D. G. (2020). Apigenin promotes antibacterial activity via regulation of nitric oxide and superoxide anion production. *Journal of basic microbiology*, 60(10), 862-872.
- Kolaç, T., Gürbüz, P., & Yetiş, G. (2017). Doğal ürünlerin fenolik içeriği ve antioksidan özellikleri. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, 5(1), 26-42.
- Liu, H. J., Fan, Y. L., Liao, H. H., Liu, Y., Chen, S., Ma, Z. G., ... & Tang, Q. Z. (2017). Apigenin alleviates STZ-induced diabetic cardiomyopathy. *Molecular and cellular biochemistry*, 428, 9-21.
- Malik, S., Suchal, K., Khan, S. I., Bhatia, J., Kishore, K., Dinda, A. K., & Arya, D. S. (2017). Apigenin ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via MAPK-NF- $\kappa$ B-TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1-MAPK-fibronectin pathways. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 313(2), F414-F422.
- Moslehi, M., Rezaei, S., Talebzadeh, P., Ansari, M. J., Jawad, M. A., Jalil, A. T., Rastegar-Pouyani, N., Jafarzadeh, E., Taeb, S., & Najafi, M. (2023). Apigenin in cancer therapy: Prevention of genomic instability and anticancer mechanisms. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 50(1), 3-18. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13725>.
- Mushtaq, Z., Sadeer, N. B., Hussain, M., Mahwish, Alsagaby, S. A., Imran, M., Mumtaz, T., Umar, M., Tauseef, A., Al Abdulmonem, W., Tufail, T., Al Jbawi, E., & Mahomoodally, M. F. (2023). Therapeutical properties of apigenin: a review on the experimental evidence and basic mechanisms. *International Journal of Food Properties*, 26(1), 1914-1939. <https://doi.org/10.1080/10942912.2023.2236329>.
- Panda, S., & Kar, A. (2007). Apigenin (4',5,7-trihydroxyflavone) regulates hyperglycaemia, thyroid dysfunction and lipid peroxidation in alloxan-induced diabetic mice. *J Pharm Pharmacol*, 59(11), 1543-1548. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.11.0012>.
- Park, C. H., Min, S. Y., Yu, H. W., Kim, K., Kim, S., Lee, H. J., ... & Park, Y. J. (2020). Effects of apigenin on RBL-2H3, RAW264. 7, and HaCaT cells: anti-allergic, anti-inflammatory, and skin-protective activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 4620.
- Patel, D., Shukla, S., & Gupta, S. (2007). Apigenin and cancer chemoprevention: progress, potential and promise. *International journal of oncology*, 30(1), 233-245.
- Ren, B., Qin, W., Wu, F., Wang, S., Pan, C., Wang, L., ... & Liang, J. (2016). Apigenin and naringenin regulate glucose and lipid metabolism, and ameliorate vascular dysfunction in type 2 diabetic rats. *European journal of pharmacology*, 773, 13-23.
- Ribeiro, J. C., Antunes, L. M. G., Aissa, A. F., Darin, J. D. a. C., De Rosso, V. V., Mercadante, A. Z., & Bianchi, M. d. L. P. (2010). Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic effects after acute and subacute treatments with açai pulp (*Euterpe oleracea* Mart.) on mice using the erythrocytes micronucleus test and the comet assay. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 695(1-2), 22-28.
- Salehi, B., Venditti, A., Sharifi-Rad, M., Kręgiel, D., Sharifi-Rad, J., Durazzo, A., ... & Martins, N. (2019). The therapeutic potential of apigenin. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1305.
- Sharifiaghdam, Z., Amini, S. M., Dalouchi, F., Behrooz, A. B., & Azizi, Y. (2023). Apigenin-coated gold nanoparticles as a cardioprotective strategy against doxorubicin-induced cardiotoxicity in male rats via reducing apoptosis. *Heliyon*, 9(3).
- Shin, G. C., Kim, C., Lee, J. M., Cho, W. S., Lee, S. G., Jeong, M., ... & Lee, K. (2009). Apigenin-induced apoptosis is mediated by reactive oxygen species and activation of ERK1/2 in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Chemico-Biological Interactions*, 182(1), 29-36.
- Shukla, S., MacLennan, G. T., Fu, P., & Gupta, S. (2012). Apigenin attenuates insulin-like growth factor-I signaling in an autochthonous mouse prostate cancer model. *Pharmaceutical research*, 29, 1506-1517.
- Siddique, Y. H., & Afzal, M. (2009). Antigenotoxic effect of apigenin against mitomycin C induced genotoxic damage in mice bone marrow cells. *Food and chemical toxicology*, 47(3), 536-539.
- Singh, J. P. V., Selvendiran, K., Banu, S. M., Padmavathi, R., & Sakthisekaran, D. (2004). Protective role of Apigenin on the status of lipid peroxidation and antioxidant defense against hepatocarcinogenesis in Wistar albino rats. *Phytomedicine*, 11(4), 309-314.
- Singh, S. K., Singh, S. K., & Singh, A. (2013). Toxicological and biochemical alterations of apigenin extracted from seed of *Thevetia peruviana*, a medicinal plant. *J Biol Earth Sci*, 3(1), 110-119.
- Söylemezoğlu, G. (2003). Üzümde fenolik bileşikler. *Gıda*, 28(3).
- Susam, S., & Çıkım, G. (2023). Apigenin'in potansiyel farmakolojik etkileri üzerine bir derleme. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 32(2).
- Şirin, N., Elmas, L., Seçme, M., & Dodurga, Y. (2020). Investigation of possible effects of apigenin, sorafenib and combined applications on apoptosis and cell cycle in hepatocellular cancer cells. *Gene*, 737, 144428. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144428>.

- Thomas, S. D., Jha, N. K., Jha, S. K., Sadek, B., & Ojha, S. (2023). Pharmacological and Molecular Insight on the Cardioprotective Role of Apigenin. *Nutrients*, 15(2), 385.
- Tomou, E. M., Papakyriakopoulou, P., Skaltsa, H., Valsami, G., & Kadoglou, N. P. (2023). Bio-actives from natural products with potential cardioprotective properties: isolation, identification, and pharmacological actions of apigenin, quercetin, and silibinin. *Molecules*, 28(5), 2387.
- Tsai, C.-H., Lin, F.-M., Yang, Y.-C., Lee, M.-T., Cha, T.-L., Wu, G.-J., Hsieh, S.-C., & Hsiao, P.-W. (2009). Herbal extract of *Wedelia chinensis* attenuates androgen receptor activity and orthotopic growth of prostate cancer in nude mice. *Clinical Cancer Research*, 15(17), 5435-5444.
- Vazhappilly, C. G., Amararathna, M., Cyril, A. C., Linger, R., Matar, R., Merheb, M., Ramadan, W. S., Radhakrishnan, R., & Rupasinghe, H. V. (2021). Current methodologies to refine bioavailability, delivery, and therapeutic efficacy of plant flavonoids in cancer treatment. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 94, 108623.
- Wang, J., Liu, Y. T., Xiao, L., Zhu, L., Wang, Q., & Yan, T. (2014). Anti-inflammatory effects of apigenin in lipopolysaccharide-induced inflammatory in acute lung injury by suppressing COX-2 and NF- $\kappa$ B pathway. *Inflammation*, 37, 2085-2090.
- Yoon, J. H., Kim, M. Y., & Cho, J. Y. (2023). Apigenin: A Therapeutic Agent for Treatment of Skin Inflammatory Diseases and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1498.
- Yue, S., Xue, N., Li, H., Huang, B., Chen, Z., & Wang, X. (2020). Hepatoprotective effect of apigenin against liver injury via the non-canonical NF- $\kappa$ B pathway in vivo and in vitro. *Inflammation*, 43, 1634-1648.
- Zare, M. F. R., Rakhshan, K., Aboutaleb, N., Nikbakht, F., Naderi, N., Bakhshesh, M., & Azizi, Y. (2019). Apigenin attenuates doxorubicin induced cardiotoxicity via reducing oxidative stress and apoptosis in male rats. *Life sciences*, 232, 116623.
- Zhang, K., Song, W., Li, D., & Jin, X. (2017). Apigenin in the regulation of cholesterol metabolism and protection of blood vessels. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13(5), 1719-1724.
- Zhang, S., Liu, X., Sun, C., Yang, J., Wang, L., Liu, J., ... & Jing, Y. (2016). Apigenin attenuates experimental autoimmune myocarditis by modulating Th1/Th2 cytokine balance in mice. *Inflammation*, 39(2), 678-686.
- Zhao, G., Qin, G.-W., Wang, J., Chu, W.-J., & Guo, L.-H. (2010). Functional activation of monoamine transporters by luteolin and apigenin isolated from the fruit of *Perilla frutescens* (L.) Britt. *Neurochemistry international*, 56(1), 168-176.
- Zhao, L., Wang, J. L., Liu, R., Li, X. X., Li, J. F., & Zhang, L. (2013). Neuroprotective, anti-amyloidogenic and neurotrophic effects of apigenin in an Alzheimer's disease mouse model. *Molecules*, 18(8), 9949-9965.



## The Salter-Harris Type I Femur Fractur Depending on Dystocia in A Newborn Lamb

İbrahim Yurdakul<sup>1,a,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, Cumhuriyet University, Sivas, Türkiye.

\*Corresponding author

### Case Report

#### History

Received: 28/11/2023  
Accepted: 12/12/2023

### ABSTRACT

In this case report, it is aimed to inform about the results of operative treatment of Salter-Harris Type I fracture in the left femur condylar, due to dystocia in a lamb, using intramedullary pin.

In the clinical examination of a 2 days old Akkaraman breed male lamb, which was brought with a complaint of lameness, was found unable to use left leg, only able to walk on 3 legs. When the palpation performed, a closed fracture was discovered in the left femur. Radiologic examination revealed a Salter-Harris Type I fracture in the left femur condyle.

Under general anesthesia, Osteosynthesis was performed with intramedullary Steinmann pin to provide reduction of the fracture. On the postoperative PVC splint guided bandage was applied to the extremity. At postoperative 15 day intervals, clinical and radiological examinations were performed. On the 45th day of the controls, it was observed that the lamb was comfortably use the extremity and there was no problem in its walk.

**Keywords:** Lamb, Salter-Harris Type I, femur fracture

[ibrahimyurdakul5858@hotmail.com](mailto:ibrahimyurdakul5858@hotmail.com) 0000-0002-5696-5069

*How to Cite:* Yurdakul İ (2023) The Salter-Harris Type I Femur Fractur Depending on Dystocia in A Newborn Lamb, 5(2): 66-68, 2023

## Indroduction

Long extremity fractures such as metacarpus, metatarsus, femur, tibia, humerus, radius and ulna frequently occur in pets (Gangl M et al., 2006, Anderson and St-Jean 2008, Arıcan et al., 2014). Causes of fractures; can be considered malpractice interventions and excessive use of force for aid birth on the pelvic canal, constriction of the pelvic canal, postpartum trauma (St-Jean and DeBowes, 1992, Anderson and St-Jean 2008, Nuss et al., 2011, El-Shafaey et al., 2014, Belge et al., 2016).

The treatment of fracture cases depends on the genetic and economic value of the animals, the weight of the animal, the type of the fracture, the place where the fracture is localized and the experience of the veterinarian (Durmuş et al., 2009). Bandage applications constitute a treatment option in newly dislocated fracture cases that fracture fragments have not dislocated. Operative internal fixation methods (intramedullar pin, cerclage, screw, plate,

interlocking pin, etc.) are used in fragmented and complicated fractures where fracture fragments are dislocated (Tulleners, 1986, Ferguson et al., 1990, Kırşan et al., 1999, Arıcan et al., 2014).

In this case report, it was aimed to informing about report the clinical, postoperative radiological findings, and the operative treatment of a 2 days old Akkaraman breed male lamb which has a rare Salter-Harris Type I fracture of the femur condylar, using intramedullary pin.

## Case History

An Akkaraman breed male lamb (Protocol no=253) with a complaint of lameness was brought to Cumhuriyet University Veterinary Faculty Animal Hospital.

In the anamnesis the owner said that two days ago shepherds helped to a difficult birth of the heifer. Clinical examinations revealed that the animal was unable to use the left leg, only able to

walk on 3 legs and when left femur palpated, it had a closed fracture at its distal. For definite diagnosis, radiography showed a Salter-Harris Type I fracture in the left femur condyle (Figure 1a).

### Treatment

In the general examination, with the results of normal physiological parameters, it was decided to perform an operation on the lamb. Preliminary preparations were completed and placing the broken leg so that it is on top, the lamb was placed on the operation table. Sedation and general anesthesia were performed using Xylazine HCl (0.1 mg/kg, im.) and Ketamine HCl (4 mg/kg, im.) respectively. After disinfection and antisepsis of the fractured area, it was restricted with sterile covers. A skin incision was made from the middle diaphysis of the femur to the proximal of the tibia. After dissection of subcutaneous tissue and muscles, fracture line was reached. Craniolateral surgical approach to fractured site showed caudal displacement of distal fractured end and a large hematoma. The fracture was reduced by levering using an osteotome and fragments were aligned by direct force application using bone-holding forceps. The dislocated fragments were placed in the normal position, Retrograde introduction of the steinman pin was done in between the trochlear ridge with the help of manual bone driller. the reduction was achieved and 4 mm Steinmann pin, which is appropriate to the diameter of the medullary canal, was applied by intramedullary fixation. The pin was completely inserted into the distal fractured (Figure 1b). The joint capsule, fascia lata and subcutaneous tissue were sutured using simple continuous 2-0 chromic catgut and the skin was closed using a 1-0 black braided simple separate suture pattern.

After the operation the operated leg was covered with PVC supported atelier bandage. On postoperative time 1.5 ml/kg im Vetimicin (penicilline G potassium 400000 IU, procaine penicilline G 1200000 IU, 2.684g Streptomycin sulphate, Vetaş, Turkey) and 1,1 mg/kg iv flumeglin (flunixin meglumin, Teknovet, Turkey) was applied for 7 days. On the postoperative 15th day, skin sutures were taken and after that radiological controls repeated at 15 day intervals. (Fig. 1b) During the controls; it was seen that the walking of the patient was better than the previous controls (Fig. 2). On the 45th day of the controls, the Steinmann pin was removed complying with the procedure by general anesthesia. In the 3th month after the operation, it was learned from the patient's owner that it was comfortably use the extremity and there was no problem with its walking.



*Figure 1. Radiographical view of the condylar Salter-Harris Type I fracture (a, arrows) in the left femur and healing at the fracture line (b, arrow) on postoperative 30th day*



*Figure 2. Postoperative 45th day clinical appearance of the case*

### Discussion

Long extremity fractures are frequently encountered in newborn livestock due to dystocia or various traumatic causes (St-Jean and DeBowes, 1992, Görgül et al., 2004, Arıcan et al., 2014, El-Shafaey et al., 2014). The neonatal stage is a critical stage for lambs because of the high morbidity and mortality during this stage (Takcı et al., 2023). Fractures that are formed in the proximal or distal epiphyseal region of long extremity bones are called fizeal fractures or Salter-Harris fractures. In Salter-Harris Type I fractures, the fracture line is located along the growth plate and the epiphysis and metaphyse are separated from each other (Aslanbey, 2002). It is stated that fractures that occur on the long extremity are mostly formed in the diaphyseal region (Fubini and Ducharme, 2004). Ferguson et al. (1990) reported that femur fractures due to dystocia in the calves are formed more in the proximal femur

epiphysis and in the femur diaphysis. Durmuş et al. (9) reported a supracondylar fracture of the right femur formed due to dystocia in a calve, they stated that its was a rare phenomenon. In this presented case, the fracture was identified as Salter Harris Type I in the condyle of the femur and Seeing the Salter-Harris Type I fracture on this lamb is considered to be an uncommon condition.

Treatment of fractures is done in two forms, conservative and operative (Belge et al., 2016). The most commonly used method of conservative treatment is bandage application (Martens et al., 1998, Görgül et al., 2004, Arıcan et al., 2014). In conservative treatment It has been reported that functional recovery is achieved by conservative treatment but various complications develop such as mainly malunion (Görgül et al., 2004). Internal (intramedullary pin, cerclage, screw, plate, interlocking pin) and external fixation methods are used for operative treatment of the fractures (St-Jean and Debowes, 1991, Durmuş et al., 2009, Arıcan et al., 2014, Belge et al, 2016, Salcı et al., 2016). It has been reported that pin applications provide faster and better results in operative treatment than plate and external fixator applications (Torgetto et al., 1994, Durmuş et al., 2009). In this presented case, intramedullary pin application on treatment of Salter-Harris Type I fracture of femur condyle was not give clinically and radiologically complications such as osteomyelitis and pin migrations; on the contrary, with intramedullary pin application was be full recovered. This supports the views of previous researchers (Torgetto et al., 1994, Durmuş et al., 2009). In this presented case; it has been concluded that osteosynthesis performed with intramedullary pin application of Salter-Harris Type I fracture of the femur condylar, which formed during dystocia, is a successful treatment method.

### Conflict of Interest

The authors have no financial or non-financial interests to disclose.

### References

- Anderson DE, St-Jean G (2008) Management of Fractures in Field Settings. *Vet Clin Food Anim* 24: 567-582.
- Arıcan M, Erol H, Esin E, Parlak K (2014) A retrospective study of fractures in neonatal calves: 181 cases (2002-2012). *Pak Vet J* 34: 247-250.
- Aslanbey D (2002) *Veteriner ortopedi ve travmatoloji*, Medipres, Malatya: pp 22-23.
- Balıkçı E. ve Sevgili M. (2005). Elazığ ve çevresindeki köpeklerde *Dirofilaria immitis*'in seroprevalansı. *FÜ Sağlık Bil Derg.*, 19(2):103-106.
- Belge A, Akin I, Gulaydin A, Yazici MF (2016) The treatment of distal metacarpus fracture with locking compression plate in calves. *Turk J Vet Anim Sci* 40: 234-242.
- Durmuş AS, Karabulut E, Sağlıyan A (2009) Supracondylar Femoral Fracture and Its Treatment in A Newborn Calf: A Case Report. *F Ü Sağ Bil Vet Derg* 23: 119-122.
- El-Shafaey EA, Aoki T, Ishii M, Yamada K (2014) Conservative management with external coaptation technique for treatment of a severely comminuted fracture of the proximal phalanx in a Holstein-Friesian cow. *I J V R* 15: 300-303.
- Ferguson JG, Dehghani S, Petralli EH (1990) Fractures of the femur in newborn calves. *Can Vet J* 31: 289-291.
- Fubini S, Ducharme NG (2004) *Farm animal surgery*. 1st. Ed., St. Louis: pp 288-323.
- Gangl M, Grulke S, Serteyn D, Touati K (2006) Retrospective study of 99 cases of bone fractures in cattle treated by external coaptation or confinement. *Veterinary Record* 158: 264-268.
- Gorgul, OS, Seyrek-Intas D, Celimli N, Cecen G, Salci H, Akin I (2004) Evaluation of Fractures in Calves: 31 Cases (1996-2003). *Turkish J Vet Surg* 10: 16-20.
- Kırsan I, Senunver A, Colak A, Gurbulak K (1999) Zur Erleichterung der Geburtshilfe mit Denaverinhydrochlorid bei Schweregeburten von Rindern. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 5: 47-53.
- Martens A, Steenhaut, M Gasthuys, F, De Cupere C, De Moor A, Verschooten F (1998) Conservative and surgical treatment of tibial fractures in cattle. *Vet Rec* 143: 12-16.
- Nuss K, Spiess A, Feist M, Köstlin R (2011) Treatment of long bone fractures in 125 newborn calves: A retrospective study. *Tieraerztl Prax* 39: 15-26.
- Salci H, Canatan U, Cetin M (2016) Treatment with Angled Blade Plate of Salter-Harris Type I Metacarpus Fracture in a Calf. *Uludag Univ J Fac Vet Med* 35: 57-60.
- St-Jean G, Debowes RM (1991) Transfixation pinning and casting of tibial fractures in calves: Five cases (1985-1989). *JAVMA* 198: 139-143.
- St-Jean G, DeBowes RM (1992) Transfixation pinning and casting of radial-ulnar fractures in calves: A review of three cases. *Can Vet J* 33: 257-262.
- Takci A, Kivrak MB, Murat H, Cizmeci SU (2023) Reproductive and economic evaluation of sexual stimulation during the anestrous period in a commercial farm with neonatal lamb losses *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 75: 687-695.
- Torgetto P, Bergman M, Watnik N, Berkowitz G, Steuter J (1994) Treatment of open grade III B open tibial fractures. A retrospective randomized comparison of external fixation and non-remed locked nailing. *J B J S* 76: 13-19.
- Tulleners EP (1986) Metacarpal and metatarsal fractures in dairy cattle: 33 cases (1979-1985). *J Am Vet Med Assoc* 189: 463-468.