

**SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIĞI BULUNAN  
BUZAĞILARDA TEOFİLİNİN SAĞALTICI  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Salih SEZER**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Bülent ELİTOK**

**Tez No: 2018-010  
2018-AFYONKARAHİSAR**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIĞI BULUNAN BUZAĞILARDA  
TEOFİLİNİN SAĞALTICI ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Salih SEZER**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Bülent ELİTOK**

**Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu  
tarafından 17.SAĞ.BİL.15 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez No: 2018-010**

**2018-AFYONKARAHİSAR**

## KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

### İç Hastalıkları Programı

çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

**Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10.07.2018



Doç. Dr. Cenker Çağrı CINGI

Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Jüri Başkanı



Doç. Dr. Kenan SEZER

Burdur Üniversitesi

Raportör



Doç. Dr. Bülent ELİTOK

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Salih SEZER'in **Solunum Sistemi Hastalığı Bulunan Buzağlarda Teofiliin Sağaltıcı Etkisinin Araştırılması**" başlıklı tezi .../...2018 günü saat ...'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Kadir SARITAŞ

Enstitü Müdürü

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>KABUL ve ONAY .....</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>ii</b>
<b>ÖNSÖZ.....</b>	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR .....</b>	<b>iv</b>
<b>TABLolar LİSTESİ.....</b>	<b>v</b>
<b>GRAFİKLER LİSTESİ.....</b>	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. MATERYAL VE METOT .....</b>	<b>6</b>
2.1. Materyal .....	6
2.2. Metot .....	7
2.2.1 Rutin Klinik Muayeneler.....	7
2.2.2 Hematolojik Muayeneler.....	7
2.2.3 Serum Biyokimyasal Muayeneleri .....	8
2.3. İstatistiki Analizler .....	8
<b>3. BULGULAR .....</b>	<b>9</b>
3.1. Klinik Muayene Bulguları.....	9
3.2. Hematolojik Muayene Bulguları.....	12
3.3. Metabolik Profil Bulguları .....	15
<b>TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>18</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>24</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>25</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>26</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>33</b>

## ÖNSÖZ

İnsan hekimliğinde yaygın kullanılan teofilin, Veteriner Hekimliğinde solunum sistemi hastalıklarında kullanılan bronkodilatatör ajandır. Bu çalışma ülkemizde bu ajanın sığır solunum sisteminde bilimsel verilerle etkilerini ilk defa ortaya koyan bir çalışma niteliğindedir.

Engin tecrübeleri ile bu tez çalışmasının hazırlanması sırasında bana rehber olan, fikirlerini ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Bülent ELİTOK olmak üzere emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini ve fedakârlıklarını esirgemeyen ve her zaman yanımda olduğunu bilerek güç aldığım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmamda bana yardımcı olan Vet. Tek. Ahmet ÇAN arkadaşşıma da teşekkür ederim.

Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 17.SAĞBİL.15 proje numarası ile desteklenmiştir.

## KISALTMALAR

ALB	: Albumin
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
BUN	: Blood Urea Nitrogen
CK	: Kreatinin Kinaz
CREA	: Kreatin
DB	: Direkt Bilirubin
GRAN	: Granülosit
GLDH	: Glutmat Dehidrogenaz
GLU	: Glukoz
HGB	: Hemoglobin
HTC	: Hematokrit
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LENF	: Lenfosit
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MONO	: Monosit
P	: Pulzasyon
R	: Respirasyon
RBC	: Eritrosit
SDH	: Sorbitol Dehidrogenaz
T	: Temperature
TB	: Total Bilirubin
TP	: Total protein
WBC	: Lökosit

## TABLolar LİSTESİ

Sayfa

- Tablo 1.** Çalışmada kullanılan hayvanların vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansları ile rumen hareketleri açısından karşılaştırılması..... 11
- Tablo 2.** Hematolojik muayene bulguları istatistiki analiz sonuçları ..... 14
- Tablo 3.** Metabolik profil parametreleri ortalamalarının istatistiki karşılaştırılması 17

## GRAFİKLER LİSTESİ

Sayfa

**Grafik 1.** KG hayvanların bazı klinik parametrelerinin durumu..... 10

**Grafik 2.** DG hayvanların bazı klinik parametrelerinin durumu..... 10



## 1. GİRİŞ

Buzağılarda ve danalarda solunum yolu hastalıkları, ülkemiz hayvan yetiştiriciliğinde ekonomik olarak önemli kayıplar oluşturmaktadır (Wiseman vd., 1980; Andrews, 2004; Barker, vd., 1993). Besiye alınan hayvanlarda, özellikle de buzağılarda, özel önem taşıyan bu hastalık kompleksi birçok etkenin bir araya gelmesiyle oluşur (Bartels, vd., 2010; Blood ve Radostits, 1989; Dorchies vd., 2012; Cho ve Yoon, 2014). Başlıca belirtileri; öksürük, güç solunum, durgunluk, iştahsızlık, burun akıntısı, ve karnından solunmadır. Vücut ısısının yükselmesi hastalığın başında söz konusu olsa da, sonradan normale düşebilir, ancak nabız sayısı ise artmaktadır (Emre ve Fidancı, 1998; Cho vd., 2013; Hur vd., 2013; Blood ve Radostits, 1989).

Sığırlarda solunum yolu enfeksiyonları her zaman stres faktörleriyle ilişkilidir. Stres altında, normal durumdaki danalarda vücudun koruyucu mekanizması hastalığı önlemede yetersiz kalmakta ve böyle bir durumda normal koşullarda üst solunum yollarında yerleşik ve alta inemeyen mikroorganizmalar akciğerlere kadar gelerek çoğalmaya başlamaktadırlar (Blood ve Radostits, 1989; Naylor, 1990) Sığırlarda enfeksiyöz solunum sistemi hastalıkları, pek çok viral ve bakteriyel etken tarafından oluşturulan ve ciddi ekonomik kayıplara yol açan bir kompleks (BRDC) şeklinde değerlendirilen bir hastalık tablosunu ifade etmektedir (Turgut vd., 1989; Blood ve Radostits, 1989; Fragoso vd., 1993). Bu hastalık kompleksinin oluşmasına neden olan başlıca viral etkenler: *Bovine Herpesvirus1* (BHV1), *Bovine Viral Diare Virus* (BVDV), *Parainfluenza-3* (PI-3) ve *Bovine Respiratory Syncytial Virus* (BRSV)'dir (Er vd., 1984). Bu hastalığın oluşumunda rol oynayan başlıca bakteriyel etkenler: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somnus*, *Mycoplasma bovis*'dir (Fragoso vd., 1993; Dorchies vd., 2012). BHV-1, sığırlarda Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR), konjunktivitis, enfeksiyöz pustuler vulvovaginitis, balanopostitis ve abortlara neden olmaktadır. BHV-1'in oluşturduğu klinik semptomların şiddeti, sekonder bakteriyel etkenlerin varlığına göre değişiklik gösterir. Ergin sığırlar, bu virüsün rezervuarı olarak görev yaptıklarından dolayı, direncin düşmesi hallerinde hastalık semptomları ortaya çıkar.

PI-3, paramyxovirus familyasından olup, sığırlarda bakteriyel pneumonilerin oluşmasında predispozisyon sağlayarak, özellikle pasteurellozis'in gelişmesi için ortam hazırlar. Sığırlarda öksürük, solunum güçlüğü ve ateş gibi semptomlar oluştururlar. Özellikle olumsuz çevre faktörlerinin oluşturduğu stres sırasında PI-3 ciddi klinik semptomların gelişmesine neden olmaktadır (Turgut vd., 1997; Mayhew, 2009).

Gerçekleşen bu olgular solunum yollarında sekret birikimine ve daralmaya, solunum güçlüğü şekillenmesine ve dokular arasındaki oksijen karbondioksit değişiminin aksaması sonucu, metabolik faaliyetlerin bozulmasına yol açmaktadır. İnsanlarda ve hayvanlarda solunum yolu ile ilgili gelişen bu olgularda, klinik iyileşmenin sağlanabilmesi için antienflamatuvar veya steroidler gibi farklı nitelikte ilaçlar kullanılmıştır (Levy vd., 2009; Leach vd., 2009). Bu amaçla yaygın olarak kullanılan ilaçların başında teofilin gelmektedir.

Teofilin, bir metilksantin grubu ilaç olup, solunum yollarının daraldığı astım gibi hastalıklarda bir bronkodilatatör olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Mc.Fadden, 1991; Persson ve Draco, 1988; Sullivan vd., 1994). Metilksantin grubu ilaçlardan olan teofilin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, neonatal apne ve bradikardi sendromu gibi hava yolunda obstrüksiyonla seyreden hastalıkların tedavisinde kullanılan etkili bir bronkodilatatördür (Çevik vd., 2010; Mayhew ve Edmunds, 2009).

Teofilin, sitoplazmik fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek, siklik adenin mono fosfat (cAMP)'nin yıkımını azaltmakta ve sonuç olarak cAMP düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır. Son zamanlarda ortaya atılan bir varsayıma göre ise, teofilin, bronkokonstriktör bir nöromedyatör olan adenzini antagonize ederek bronkodilatasyon yapmaktadır (Çımrın, 2000; Dorchies vd., 2012).

Teofilin, doza bağlı yan etkilerinin olmasına rağmen, bronşial daralma ile seyreden astım gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan önemli ilaçlardan biridir. Tedavi etkinliğinin sağlanması için önerilen terapötik aralık 10-20 µg/ml (Elenbaas,

1984) olup, yan etkilerinin genellikle 20 µg/ml üzerinde kullanıldığında oluştuğu bildirilmektedir (Barnes, 2003). Bu nedenle teofilin plazma düzeyinin sürekli monitorize edilerek, 8-12 veya 8-15 µg/ml arasında tutulması gerektiğini bildiren çalışmalar (Sahin vd., 1997; Sal vd., 2013) söz konusudur. Nitekim, serum teofilin seviyesi 30 µg/ml ve üzerinde olan hastalarda konvülsiyonlar bildirilmiştir (Dellen, 1983; Watson vd., 2003). Teofilin serum düzeyi oral alımdan 6-10 saat sonra plazmadaki en yüksek seviyeye ulaşırken, toksik dozda bu süre iki kat daha hızlı gerçekleşmektedir. Serum proteinlerine % 56 oranında bağlanır ve yarılanma ömrü sağlıklı ve sigara içmeyen erişkinlerde 4,5 saat dolayındadır (Çevik vd., 2010).

Yukarıda anıldığı üzere teofilin kandaki düzeyinin 15 µg/mL' nin üzerinde olması, her zaman intoksikasyon riski taşımaktadır. Bu nedenle monitorizasyon önemli bir olgu olup, teofilin 5-15 µg/mL kan düzeyi etkin ve güvenilir doz aralığı olarak kabul edilmektedir (Sal vd., 2013). Toksik doza ulaşıldığında bulantı, kusma, ajitasyon, çarpıntı, hiperglisemi, hipokalemi, asit-baz dengesi bozukluğu ve lökositoz gibi metabolik anormallikler izlenebilir. Ayrıca doza bağımlı olarak konvulzyonlar ve ventriküler aritmi gibi hayatı tehdit eden durumlar görülebilir (Charehsaz vd., 2011; Açıkalın vd., 2011; Hussein vd., 2015). Mortal seyreden vakalar çoğunlukla akut ve yüksek doz alımına bağlı olarak gerçekleşmektedir. Akut intoksikasyonda direk olarak medullada oblongata'daki kusma merkezi etkilendiğinden, şiddetli ve inatçı kusmalar ve diyare gibi semptomlar gelişebilmektedir (Çalışkan vd., 2014; Charehsaz vd., 2011; Giguere vd., 2017). Pozitif inotropik ve kronotropik etkileri nedeniyle taşiaritmiler şekillenebilmektedir. Teofilin, fosfodiesteraz inhibisyonuna yol açarak, periferik venöz dilatasyon, diastolik basınçta düşme ve zayıf nabız olgusuna neden olabilmektedir. Bazı durumlarda ise, sentral uyarıma bağlı taşipne ve hiperpneye yol açabilmektedir (Gülen vd., 2011; Sal vd., 2013; Giguere vd., 2017). Doz aşımalarında respiratorik alkaloz, solunum yetmezliği hatta solunum arresti gelişebilmekte, kateşolamin artışı, insülin ve glukoz düzeylerindeki yükselmeye bağlı gelişen hipokalemi klinik tabloyu daha da kötüleştirilmektedir (Elenbaas ve Payne, 1984; Çevik vd., 2010; Açıkalın vd., 2011). Psikostimulan etki gösterdiğinden dolayı baş ağrısı, anksiyete, tremor, halüsinasyon ve konvülsiyon sıkça karşılaşılan bulgulardandır (Ray vd., 2005; Charehsaz vd., 2011; Giguere vd., 2017). Plazma teofilin düzeyinin yapılan ölçümlerde 15 µg/mL üzerine çıktığının

belirlenmesi ve anılan semptomların gözlenmesi, semptomatik tedaviyi kaçınılmaz kılmaktadır. Semptomatik tedavide; hidrasyon ve elektrolit replasmanı temel hedef olmalıdır. Aktif kömür tedavisi eliminasyonu arttırmaya yardımcı olmaktadır (Er ve Fadden, 1991; Çevik vd., 2010; Charehsaz vd., 2011; Giguere vd., 2017). Nitekim, Erden vd., (2010), karşılaştıkları olguda, aktif kömür uygulamasını takiben hastanın serum teofilin düzeylerinin hızla düştüğünü saptamışlardır. Semptomatik tedavide ayrıca, kusmayı kontrol altına almakta serotonin antagonistleri, hipotansiyon kontrolünde sıvı replasmanı, yeterli olmazsa fenilefrin ya da norepinefrin tedavileri uygulanabilir (Tyagi vd., 2008; Charehsaz vd., 2011; Giguere vd., 2017).  $\beta$ -adrenerjik antagonist tedaviye eklenebilse de, KOAH varlığında dikkatli kullanılmalıdır (Tütüncü vd., 2012; Çalışkan vd., 2014). Supraventriküler taşikardi ve nöropsikiyatrik semptomların tedavisinde benzodiyazepinler, kalsiyum kanal blokörleri ya da  $\beta$ -reseptör blokerleri tercih edilmeli, hayati tehlike durumlarında hemodiyaliz ve hemoperfüzyon dikkate alınmalıdır (Charehsaz vd., 2011; Erden vd., 2010). Bu yöntemler, destek tedavisi ve aktif karbon uygulamasına yanıt vermeyen, ciddi kardiyak aritmileri bulunan ve konvulziyon geçiren hastalarda önerilmekte, teofilin yağda çözünen ve yüksek oranda proteinlere bağlanan bir ilaç olduğundan aynı zamanda hemoperfüzyon da tavsiye edilmektedir (Tütüncü vd., 2012). Shannon (1999), yaptığı prospektif bir çalışmada, 30'u akut teofilin intoksikasyonu olan 56 hastayı incelemiş, bu hastaların 39'una hemodiyaliz, 17'sine ise hemoperfüzyon tedavisi uygulanmış ve uygulama sonrası hiç bir grupta ölüm şekillenmediğini bildirmiş, ancak hemoperfüzyonun daha etkili olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, hemodiyaliz, kanama oranının daha az olması, daha düşük maliyetli ve daha kolay ulaşılır olması nedenleriyle daha sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir (Açıkalin vd., 2011; Barnes, 2003).

Teofilin aynı zamanda bir fosfodiesteraz enzim inhibitörü ve terapötik dozlarda adenosin reseptör antagonisti olup, bronşiyal düz kaslardan kalsiyum mobilizasyonuna yol açarak, bronkodilatasyona neden olmaktadır (Açıkalin vd., 2011; Çalışkan vd., 2014; Giguere vd., 2017). Rifampisin, fenobarbital, etanol gibi enzim induksiyonu yapan ilaçlarla alımı, sigara içimi, yüksek protein, düşük karbonhidratlı diyet, erken yaşlar gibi etmenler klirensin artışına yol açarken, simetidin, eritromisin, siprofloksasin, allopurinol gibi enzim inhibisyonu yapan bazı

ilaçlar, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hasarı, pnömoni, viral enfeksiyonlar, aşılama, yüksek karbonhidratlı diyet ve ileri yaşlar klirensini azaltmaktadırlar (Açıklalın vd., 2011; Charehsaz vd., 2011; Çalışkan vd., 2014).

Teofilinin bronkodilatator etkisinin yanında katekolamin salınımını arttırıcı, diürez yapıcı, diyafragma ve solunum kaslarını güçlendirici etkileri ve antiinflamatuvar etkileri vardır (Giguere vd., 2008; Charehsaz vd., 2011; Erden vd., 2010). Fosfodiesteraz inhibitörlerinin düşük dozlarda antiinflamatuvar ve immünmodulator etkiler oluşturduğu, bu amaçla düşük dozlarda başlayıp (100-200 mg) yavaş artışlarla doz yükseltilerek kronik kullanım dozuna (400-600 mg) sabitlenmesi gerektiği bildirilmiştir (Fragoso vd., 1993). Nitekim, teofilin, solunum kas gücünü (diaframın kasılması gücünü), mukosilier klirensi, diüresi ve kardiopulmoner egzersiz performansını artırımının yanında, T hücre makrofaj kapasitesini ve plazma eksüdasyonunu azaltıcı etki gösteren, antiinflamatuvar yeteneği kanıtlanmış bir ajandır (Emre ve Fidancı, 1998; Hussein vd., 2015).

Hayvanlarda teofilinin kullanımı öncelikle ampirik tecrübelerden, bazı deneysel modellerden ve insanlarda deneyimlerden türetilmiş olup, kediler, köpekler ve atlarda yangısal solunum sistemi yolu hastalıklarında pratikte kullanılmasının yanında, neonatal taylarda hiperkapninin tedavisi amacıyla solunum uyarıcı olarak etkisini kanıtlayan bazı çalışmalar da mevcuttur (Giguere vd., 2007; Giguere vd., 2008). Sığırlarda teofilinin etkinliği amacıyla yapılan az sayıdaki çalışmalar (Şahin, 1997) neonatal buzağular üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak bu konuda klinik etkinliği ortaya koyan kontrollü çalışma eksikliği söz konusudur (Papic, 2016). Nitekim yaptığımız literatür taramalarında teofilinin buzağularda solunum stimulanı olarak kullanımını klinik, hematolojik ve biyokimyasal olarak ortaya koyan bir çalışmaya maalesef rastlayamadık.

Bu çalışmanın amacı da, insan hekimliğinde yaygın ve daha az oranda veteriner sahada kullanılan solunum stimulanı ve bronkodilatator etkiye sahip teofilinin, buzağulardaki solunum sistemi hastalıklarındaki terapötik etkinliğini ortaya koymaktır.

## 2. MATERYAL VE METOT

### 2.1. Materyal

Çalışma Uşak İli'nde halk elinde bulunan ve yöntemine göre (Blood ve Radostits, 1989) klinik olarak solunum sistemi problemi geliştirdiği tespit edilen 0-6 aylık 25 Kontrol Grubu (KG) ve 25 Deney Grubu (DG) olmak üzere toplam 50 baş buzağıda yapılmıştır. KG buzağular rutin klinik tedavi prosedürü kapsamında (Clamoxy-LA®Pfizer, Injacom-C® Ceva, Nervit Kompoze® Vetaş, Fulimed® Alke) tedavi edilmiştir.

DG hayvanlara rutin klinik tedavi prosedürüne ek olarak, 12 saat arayla günde 2 defa olmak üzere 3 gün süreyle 6 mg/kg dozda serum fizyolojik içerisinde yavaş infüzyon tarzında intra venöz (i.v.) yolla teofilin (TECAR® 240 mg/10 ml i.v. ampul-Avicenna Farma Dış Tic. ve Paz. A.Ş.-İstanbul) verilmiştir.

KG ve DG hayvanların klinik muayeneleri (vücut sıcaklığı, solunum ve kalp frekansları ile 5 dakikadaki rumen kontraksiyonları) yanında, solunum kalitesi (derinlik, yüzeysellik), öksürük, burun akıntısı, auskültasyonda akciğer seslerinin durumu muayene edilmiş ve kayıt altına alınmıştır. Çalışmaya alınan hayvanların tümünde çalışmaya başlamadan önce ve sonrasındaki 1.2.3. günlerde hematolojik ve kan biyokimyasal muayeneleri için V.jugularisten kan örnekleri alınmış ve tetkikleri yapılmıştır.

Bu çalışma AKUHADYEK 490-15 referans numarasıyla, Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu etik kuralları çerçevesinde yürütülmüş olup, 17.SAĞBİL.15 referans numarası ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAPK) tarafından desteklenmiştir.

Çalışmada ölçümü yapılan parametreler ve yöntemleri şöyledir:

## **2.2. Metot**

### **2.2.1 Rutin Klinik Muayeneler**

Mahaline gidilerek materyali oluşturacağı tespit edilen hayvanların damar yoluyla teofilin verilmeden önce ve sonrasında inspeksiyon, vücut sıcaklıkları, solunum ve kalp frekansları, rumen kontraksiyonlarının sayısı, kuvveti gibi rutin klinik muayeneleri ve yukarıda anılan solunum sistemi parametrelerinin muayeneleri yöntemine (Blood ve Radostits, 1989) göre yapılmıştır. Elde edilen veriler kaydedilerek, istatistiki değerlendirmeye tabii tutulmak üzere muhafaza edilmiştir.

### **2.2.2 Hematolojik Muayeneler**

Klinik muayeneleri müteakip kontrol grubu ve çalışma grubu hayvanlarında teofilinin i.v yolla kullanımına başlamadan önce ve sonrasında 1. 2. ve 3. günlerde EDTA'lı kan tüplerine kan alınmış, alınan kanlar aynı gün içerisinde ve en kısa sürede laboratuvara gönderilmiştir. Bu kan örnekleri kan sayım cihazında sayım solüsyonları kullanılarak sayılmıştır. Elde edilen veriler kaydedilerek, ileriki aşamalarda kontrol grubu değerleriyle karşılaştırılmak üzere istatistiki değerlendirmeye tabii tutulmuştur. Hematolojik muayene amacıyla alınan kan örneklerinde; eritrosit (RBC), total lökosit (WBC), hematokrit (HCT), hemoglobin (HB), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MHC), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), lenfosit (LENF), nötrofil (NOTR), eosinofil (EOS), monosit (MON) ve bazofil (BAZ) gibi hematolojik muayeneler Chemray Marka kan sayım cihaz ile ticari test kitleri kullanılarak ölçülmüştür.

### **2.2.3 Serum Biyokimyasal Muayeneleri**

Bu amaçla mahaline gidilerek kontrol ve çalışma grubu olarak belirlenmiş hayvanlarda i.v teofilin verilmeden önce ve sonrasında 1. 2. ve 3. günlerde V. jugularis'ten jelli serum tüplerine kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri laboratuvara getirilerek burada serumları çıkartılmış, çıkarılan serumlar eğer hemen ölçüm yapılmayacaksa godelere alınarak, +4 santigrat derecede muhafaza edilmiştir. Kan biyokimyasal muayenelerinde; serum aspartat aminotransferaz (AST), serum  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT), serum laktat dehidrogenaz (LDH), serum sorbitol dehidrogenaz (SDH) (spektrofotometrik olarak Chemwell Marka cihazda 340 nm dalga boyunda ölçülmüştür), serum glutamat dehidrogenaz (GLDH) (Chemwell Elisa Reader Marka cihazda Elisa yöntemiyle ölçülmüştür) ve kreatinin kinaz (CK) düzeyleri ile Total Protein (TP), Albumin (ALB), Glukoz (GLU), Total ve Direk Bilirubin (TB ve DB) Chemwell Marka otoanalizatörde ticari kitler kullanılarak tespit edilmiştir

### **2.3. İstatistik Analizler**

Çalışmanın materyalini oluşturan hayvanların tümünde anılan ölçümlerin kontrol ve çalışma sonrasındaki 1. 2. ve 3. günler olmak üzere tekrarlanmıştır. Gruplara ait istatistik hesaplamalar varyans analiz (ANOVA) metoduna göre yapıldı. Çalışma grubu grup içi farklılıklar öneminin ortaya konulması için Duncan testi kullanılmıştır. İstatistik analizler Windows uyumlu SPSS 18.0 (Inc. Chicago, II, USA) paket programına kullanılarak yapılmıştır. Veriler ortalama  $\pm$  standart hata şeklinde verilmiş ve  $p < 0.05$  önemli olarak kabul edilmiştir



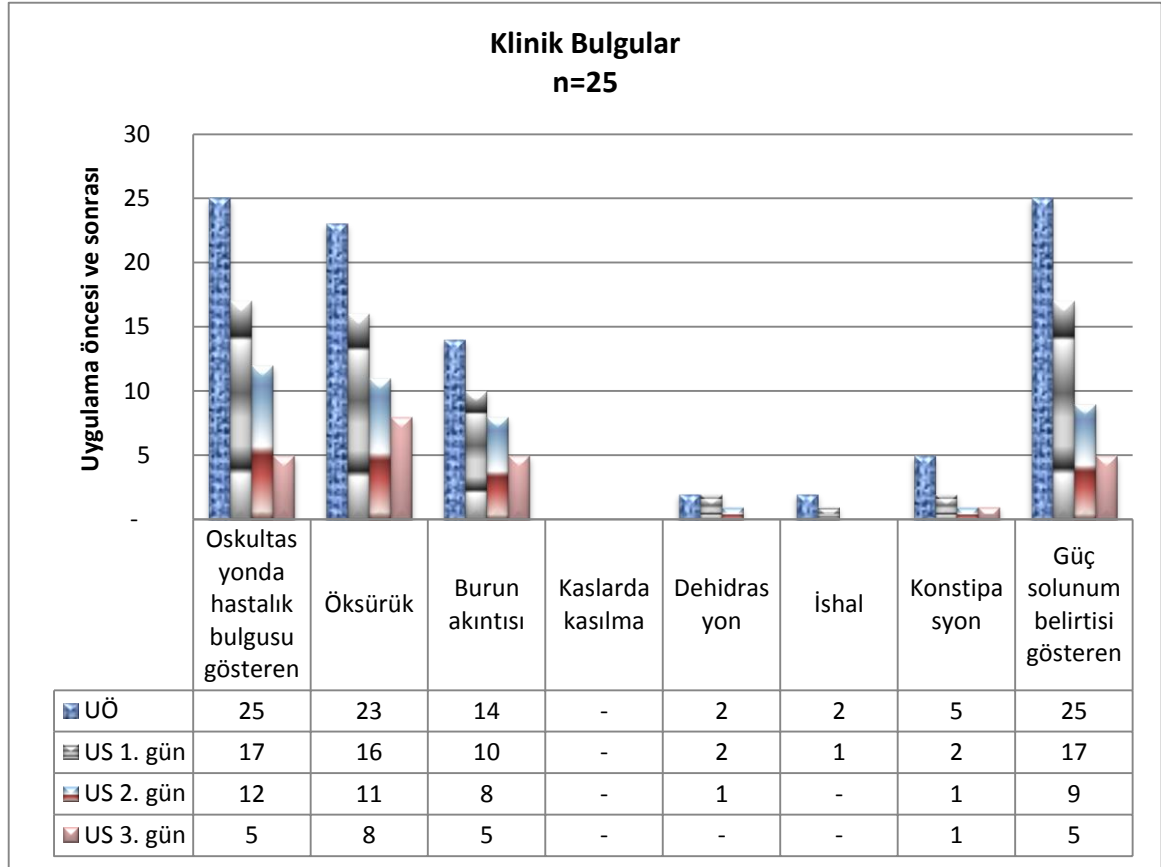
### 3. BULGULAR

Bu çalışmada, yaşları 68 ile 82 gün arasında değişen, toplam 50 baş (kontrol n=25, çalışma grubu n=25) buzağı kullanılmıştır. Yaş ortalaması DG'da  $72\pm 2$  gün, DG'da ise  $70\pm 3$  gün olarak saptanmış ve grup yaş ortalamaları arasında istatistiki fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). DG'nu oluşturan 25 hayvanın 10 tanesi dişi, 15 tanesi erkek buzağıdan, KG ise 8 baş dişi ve 17 baş erkek buzağıdan oluşmuştur. Çalışma başlamadan önceki gün ve başladıktan sonraki 1, 2 ve 3. günlerde tekrarlayan ölçümlerde elde edilen bulgular, aşağıda gösterildiği üzere; klinik, hematolojik ve biyokimyasal bulgular başlıkları altında incelenmiştir.

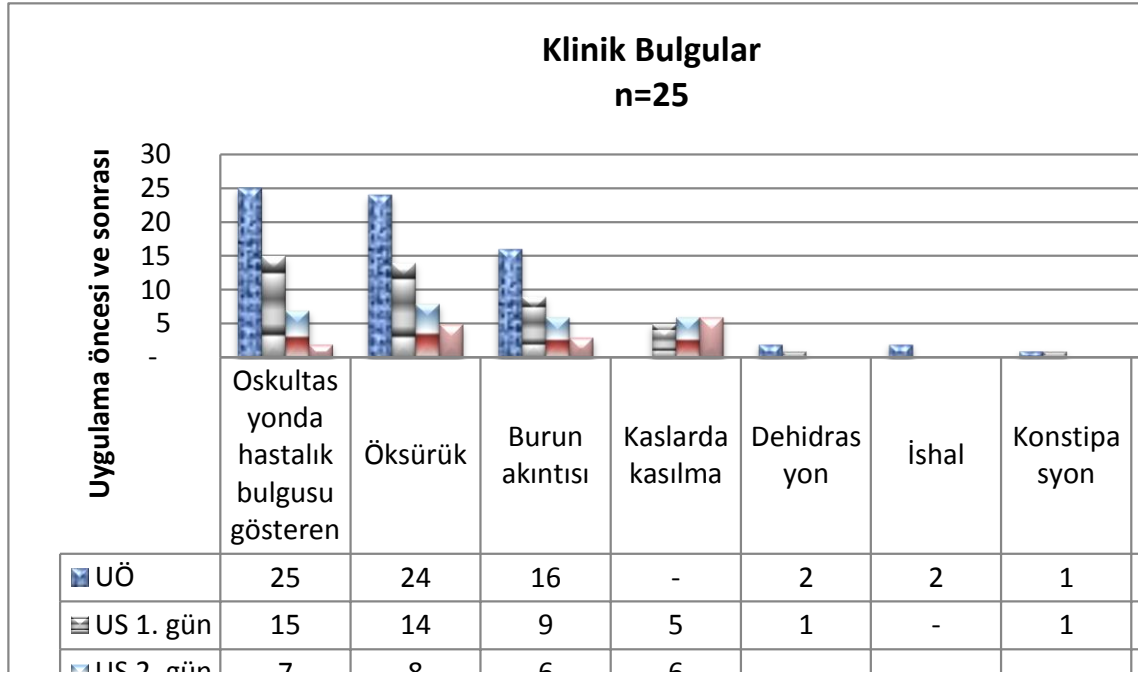
#### 3.1. Klinik Muayene Bulguları

Materyal ve metot bölümünde belirtilen yöntemler göz önüne alınarak çalışmanın materyalini oluşturan toplam 50 baş buzağıda (KG + DG) tekrarlayan rutin klinik muayenelerle ilgili sonuçlar Grafik 1 ve Tablo 1'de gösterilmiştir.

Vücut sıcaklığı ortlamalarının ilerleyen zaman dilimlerinde istatistiki açıdan önemli derecede ( $p<0.05$ ) azaldığı, ancak vücut sıcaklığı açısından iki gurup arasında istatistiki açıdan bir fark oluşmadığı ( $p>0.05$ ) saptanmıştır. Ancak KG ile karşılaştırıldığında; solunum ve kalp frekanslarının DG hayvanlarda istatistiksel açıdan önemli derecede ( $p<0.05$ ) yüksek olduğu gözlenmiştir.



**Grafik 1. KG hayvanların bazı klinik parametrelerinin durumu**



**Grafik 2. DG hayvanların bazı klinik parametrelerinin durumu**

\*UÖ: Uygulama öncesi, US: Uygulama sonrası

\*\* Ölçümler teofilin uygulamasından hemen önce ve hemen sonrasında yapılmıştır.

Grafik 1 ve 2 incelendiğinde solunum sistemi ile ilgili ölçümü yapılan parametrelerdeki düzelmenin hayvan sayısı bakımından DG hayvanlarda sayısal olarak daha yüksek olduğu, ancak teofilin etkisi ile DG hayvanların bazılarında görülen kaslarda kasılma olgusunun KG hayvanlarda gözlenmediği saptanmıştır.

**Tablo 1. Çalışmada kullanılan hayvanların vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansları ile rumen hareketleri açısından karşılaştırılması**

Parametreler	Gruplar/Zaman	UÖ	US		US
		(n=25)	1. Gün	2. Gün	3. Gün
T (°C)	KG	39.20± 1.10 <sup>a</sup>	38.40 ± 1.30 <sup>ab</sup>	38.10 ± 1.14 <sup>ab</sup>	37.50 ± 1.02 <sup>b</sup>
	DG	39.24± 1.20 <sup>a</sup>	38.36± 1.20 <sup>ab</sup>	38.00 ± 1.10 <sup>ab</sup>	37.40 ± 1.00 <sup>b</sup>
P (frekans/dk)	KG	86.00±6.00 <sup>b</sup>	72.00±8.00 <sup>c</sup>	63.00±6.00 <sup>d</sup>	52.00±7.00 <sup>e</sup>
	DG	83.00±4.00 <sup>b</sup>	142±12.00 <sup>a</sup>	146±17.00 <sup>a</sup>	145±12.00 <sup>a</sup>
R (frekans/dk)	KG	36.00±5.00 <sup>d</sup>	37.00±6.00 <sup>d</sup>	36.00±5.00 <sup>d</sup>	35.00±4.00 <sup>d</sup>
	DG	35.00±6.00 <sup>d</sup>	50.00±4.00 <sup>c</sup>	56.00±3.00 <sup>b</sup>	60.00±3.00 <sup>a</sup>
RH (Hareket/5 Dk)	KG	5.00±3.00 <sup>c</sup>	6.00±3.00 <sup>c</sup>	8.00±2.00 <sup>b</sup>	10.00±2.00 <sup>a</sup>
	DG	6.00±4.00 <sup>c</sup>	6.00±3.00 <sup>c</sup>	9.00±2.00	11.00±2.00 <sup>a</sup>

<sup>a,b</sup> Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir (p<0.05).

Tablo 1 incelendiğinde; UÖ her iki grupta vücut sıcaklığı (VS), solunum (R) ve kalp (P) frekansları ile 5 dakikadaki rumen hareketleri (RH) ortalamaları arasında istatistiki açıdan bir farklılık tespit edilmediği görülmektedir (p>0.05). Ancak her iki grupta VS'nin referans düzeylerinin üzerinde olduğu ve diğer klinik bulgular da göz önüne alındığında bir enfeksiyon durumunun söz konusu olduğu kanısına varılmıştır. UÖ ile karşılaştırıldığında; US 1. günde VS ortalamalarının DG ve KG hayvanlarda önemli derecede (p<0.05) azaldığı, ancak bu parametre açısından DG ve KG ortalamaları arasında istatistiki açıdan önemli bir fark oluşmadığı (p>0.05) gözlenmiştir. P ve R açısından en yüksek ortalamaların DG hayvanlarda gözlendiği ve bu farkın KG ve UÖ ortalamalarından istatistiki açıdan yüksek olduğu (p<0.05), ancak DG değişen zamanlardaki ortalamalar arasında istatistiki açıdan önemli bir fark oluşmadığı (p>0.05) saptanmıştır. RH açısından US zaman dilimlerinde sürekli

bir artış gözleendiği, bu artışın numerik olarak DG'da fazla olmakla birlikte, guruplar arasında istatistiki açıdan fark oluşturmazken ( $p>0.05$ ), zaman dilimleri ve UÖ ortalamalar ile US zaman dilimleri açısından farkın istatistiki açıdan önemli ( $p<0.05$ ) olduğu görülmüştür.

### **3.2. Hematolojik Muayene Bulguları**

UÖ ve US guruplara ait hematolojik parametreleri ile ilgili elde edilen ortalamalar ve karşılaştırmaları Tablo 2'de verilmiştir. Bu tablo incelendiğinde; teofilin uygulamalarının RBC sayısı başta olmak üzere hematolojik parametrelerde önemli bazı değişikliklere yol açtığı görülmüştür. Yapılan ölçümlerden elde edilen verilere göre; UÖ dönemde yüksek olan RBC, HB, HTC ve WBC düzeyi ortalamalarının US dönemde zamana bağlı olarak azalma gösterdiği ve bu azalmanın UÖ ortalamalarından istatistiki açıdan önemli olduğu ( $p<0.05$ ), benzer şekilde US dönemdeki DG ortalamalarındaki bu parametreler açısından şekillenen azalmanın KG ortalamalarından önemli derecede ( $p<0.05$ ) daha düşük olduğu saptanmıştır. Benzer bir durum NOTR ve EOS ortalamaları açısından da saptanmış ve aradaki fark istatistiki açıdan anlamlı ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. Ancak tersine bir şekilde US dönemdeki LENF ve MON düzeyi ortalamalarının UÖ döneme göre istatistiki açıdan önemli derecede ( $p<0.05$ ) yüksek olduğu, bu yüksekliğin KG ile karşılaştırıldığında DG hayvanlarda istatistiki açıdan en yüksek düzeylerin elde edildiği ve zaman bağlı olarak tedricen artış gösterdiği ve istatistiki açıdan önemli olduğu ( $p<0.05$ ) gözlenmiştir.

En belirgin artışlar ise trombosit (PLT) açısından elde edilmiştir. Tablo 2 incelendiğinde; PLT ortalamasının UÖ guruplar arasında farklılık göstermezken ( $p>0.05$ ), US zaman dilimlerine bağlı olarak DG hayvanlarda sürekli bir artış gösterdiği, en yüksek düzeylerin çalışmanın son günü olan 3. günde elde edildiği ve zaman dilimleri ve guruplar arasındaki farkın istatistiki açıdan önemli ( $p<0.05$ ) olduğu saptanmıştır.

MCV ve MCH düzeylerinin UÖ ortalamalarla karşılaştırıldığında her iki grupta istatistiki açıdan zamana bağlı olarak önemli derecede ( $p < 0.05$ ) yükselme gösterdiği, ancak bu yükselmenin DG hayvanlarda daha yüksek şekillendiği ve istatistiki açıdan önemli ( $p < 0.05$ ) fark oluşturduğu gözlenmiştir. Tersine bir durum olarak, MCHC düzeyi ortalamalarının her iki grupta UÖ'ne göre zamanla bağlı olarak düşüş şekillendiği ve bu düşüşün istatistiki açıdan önemli ( $p < 0.05$ ) olmakla birlikte, en düşük düzeylerin DG hayvanlarda elde edildiği tespit edilmiştir.

**Tablo 2. Hematolojik muayene bulguları istatistiki analiz sonuçları**

ZAMAN	GURUP	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	PLT	MCHC	LENF	MONO	NOTR	EOS	BAS
		(10 <sup>3</sup> /µL)	(10 <sup>6</sup> /µL)	(g/dL)	(%)	(fl)	(g/dL)	(10 <sup>9</sup> /L)	(pg)	(10 <sup>3</sup> /µL)	(10 <sup>3</sup> /µL)	(10 <sup>3</sup> /µL)	(10 <sup>3</sup> /µL)	(10 <sup>3</sup> /µL)
		X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
UÖ	KG	15.40± 3.40 <sup>a</sup>	10.62± 2.64 <sup>a</sup>	11.52± 2.34 <sup>a</sup>	34.40± 2.20 <sup>a</sup>	32.82± 4.24 <sup>d</sup>	10.86± 2.23 <sup>c</sup>	534.45±56.50 <sup>e</sup>	33.52± 3.46 <sup>a</sup>	2.32± 0.64 <sup>e</sup>	0.82± 0.02 <sup>e</sup>	5.42± 0.82 <sup>a</sup>	1.30± 0.60 <sup>a</sup>	-
	DG	15.68± 3.30 <sup>a</sup>	10.49± 2.48 <sup>a</sup>	11.34± 2.23 <sup>a</sup>	34.00± 2.10 <sup>a</sup>	32.64± 4.23 <sup>d</sup>	10.82± 2.36 <sup>c</sup>	540.32±63.40 <sup>e</sup>	33.38± 3.54 <sup>a</sup>	2.43± 0.56 <sup>e</sup>	0.84± 0.03 <sup>e</sup>	5.36± 0.94 <sup>a</sup>	1.34± 0.58 <sup>a</sup>	-
US 1. Gün	KG	11.30± 2.10 <sup>b</sup>	8.44± 1.60 <sup>b</sup>	9.48± 2.12 <sup>b</sup>	28.32± 2.10 <sup>b</sup>	33.50± 3.50 <sup>d</sup>	11.28± 2.16 <sup>bc</sup>	618.27±48.20 <sup>d</sup>	33.48±2.46 <sup>a</sup>	3.23± 0.52 <sup>d</sup>	0.92±0.04	5.36± 0.74 <sup>a</sup>	1.20± 0.50 <sup>a</sup>	-
	DG	10.20± 2.30 <sup>c</sup>	7.06± 1.34 <sup>bc</sup>	8.02± 2.04 <sup>bc</sup>	25.10± 2.30 <sup>c</sup>	35.58± 3.35 <sup>c</sup>	11.35± 2.08 <sup>bc</sup>	818.48±66.80 <sup>c</sup>	31.76±2.28 <sup>c</sup>	3.83± 0.68 <sup>cc</sup>	1.12±0.08 <sup>c</sup>	4.06± 0.52 <sup>b</sup>	0.88± 0.56 <sup>b</sup>	-
US 2. Gün	KG	8.30± 1.40 <sup>d</sup>	8.00± 1.44 <sup>b</sup>	8.56± 1.40 <sup>bc</sup>	26.00± 1.40 <sup>c</sup>	32.52± 2.48 <sup>d</sup>	10.76± 2.32 <sup>c</sup>	622.30±42.40 <sup>d</sup>	32.94± 2.36 <sup>b</sup>	4.43± 0.46 <sup>c</sup>	0.93±0.03 <sup>d</sup>	4.04± 0.41 <sup>b</sup>	1.10± 0.52 <sup>a</sup>	-
	DG	7.20± 1.30 <sup>e</sup>	6.42± 1.52 <sup>c</sup>	7.34± 1.28 <sup>c</sup>	23.30± 1.52 <sup>d</sup>	36.32± 2.60 <sup>bc</sup>	11.46± 2.14 <sup>bc</sup>	934.40±74.50 <sup>b</sup>	31.48± 2.13 <sup>c</sup>	5.48± 0.34 <sup>b</sup>	1.38±0.07 <sup>b</sup>	3.16± 0.32 <sup>c</sup>	0.54± 0.40 <sup>c</sup>	-
US 3. Gün	KG	7.88± 1.10 <sup>de</sup>	6.54± 1.23 <sup>c</sup>	8.30± 1.20 <sup>bc</sup>	25.30± 1.05 <sup>c</sup>	38.67±2.58 <sup>b</sup>	12.72± 2.18 <sup>b</sup>	626.40±34.50 <sup>d</sup>	32.82± 2.18 <sup>b</sup>	5.40± 0.28 <sup>b</sup>	0.90±04 <sup>d</sup>	3.12± 0.26 <sup>c</sup>	1.00± 0.30 <sup>at</sup>	-
	DG	6.72± 1.30 <sup>f</sup>	4.48± 1.34 <sup>d</sup>	6.30± 1.08 <sup>d</sup>	20.10± 1.00 <sup>d</sup>	44.82±3.48 <sup>a</sup>	14.08± 2.04 <sup>a</sup>	998.40±98.40 <sup>a</sup>	31.38± 2.10 <sup>c</sup>	6.48± 0.32 <sup>a</sup>	1.62±0.06 <sup>a</sup>	1.23± 0.38 <sup>d</sup>	0.30± 0.32 <sup>d</sup>	-

<sup>a-f</sup> Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir (p<0,05).

N: Nadiren, UÖ: Uygulama öncesi, US: Uygulama Sonrası

### 3.3. Metabolik Profil Bulguları

KG ve DG hayvanlarda UÖ ve US günlerde elde edilen kan serumu biyokimyasal parametrelerin ortalamaları Tablo 3'de gösterilmiştir. Bu tablo incelendiğinde; AST, ALP, SDH, LDH, GLDH, CK enzim düzeyi ortalamalarının her iki grupta zamana bağlı olarak tedricen düşüş göstererek 3. günde en düşük düzeye indiği, KG ile karşılaştırıldığında DG hayvanlarında tüm zaman dilimleri açısından istatistiki olarak önemli derecede ( $p<0.05$ ) bu düzeylerin düşük olduğu saptanmıştır. UÖ ile karşılaştırıldığında ise bu enzimlerin istatistiki açıdan guruplara arasında fark sergilemediği ( $p>0.05$ ) belirlenmiştir. TP açısından bakıldığında; UÖ ortalamaları açısından guruplara arasında önemli bir fark tespit edilmemekle ( $p>0.05$ ) birlikte en yüksek düzeylerin bu dönemdeki ölçümlerden elde edildiği, ancak uygulama sonrası TP konsantrasyonu ortalamalarının zamana bağlı olarak azaldığı ve bu azalmanın teofilin uygulanan DG'da KG'na göre istatistiki açıdan daha fazla olduğu ( $p<0.05$ ) saptanmıştır. Ters bir durum olarak; ALB konsantrasyon düzeylerinin UÖ her iki grupta düşük olduğu, grup ortalamaları açısından bu dönemde fark oluşmadığı ( $p>0.05$ ), ancak UÖ düşük olan ALB konsantrasyon düzeylerinin ilerleyen zaman dilimlerinde tedricen artış göstdiği ve çalışmanın son günü olan 3. günde en yüksek düzeylerine ulaştığı ve 3. gün KG ve DG açısından ALB konsantrasyon düzeyleri açısından istatistiki önem arz bir farklılığın gelişmediği ( $p>0.05$ ) saptanmıştır. UÖ ile karşılaştırıldığında ise, ilerleyen zaman dilimlerinde ALB düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiki açıdan önem arz ettiği ( $p<0.05$ ) saptanmıştır. GLU konsantrasyonları ortalamalarının KG ve DG hayvanlarda zamana bağlı tedricen bir yükselme göstererek 3. günde en yüksek düzeye ulaştığı, bu parametreler açısından DG hayvanlarda elde edilen GLU ortalamalarının US tüm zaman dilimlerinde KG hayvanların GLU ortalamalardan istatistiki açıdan önemli derecede ( $p<0.05$ ) yüksek olduğu belirlenmiştir.

TB ve DB konsantrasyonları açısından ise guruplar arasında veya zaman dilimleri açısından istatistiki açıdan önemli bir fark saptanmamakla ( $p>0.05$ ) birlikte, UÖ yüksek TB ve DB konsantrasyon düzeylerinin zamanla azalarak en düşük

düzeşlerine US 3. gün ulaştığı ve UÖ ile US konsantrasyon düzeylerinin isatistiki açıdan önemli ( $p<0.05$ ) olduğu belirlenmiştir.



**Tablo 3.. Metabolik profil parametreleri ortalamalarının istatistiki karşılaştırılması**

ZAMAN	GURUP	AST (IU/L)	SDH (IU/L)	ALP (IU/L)	LDH (IU/L)	GLDH (IU/L)	CK (mg/dL)	TP (g/dL)	ALB (g/dL)	GLU (mg/dL)	TB (mg/dL)	DB (mg/dL)
		X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
UÖ	KG	188.28±34.12 <sup>a</sup>	13.27±2.44 <sup>b</sup>	214.40±45.66 <sup>a</sup>	1740.42±288.30 <sup>a</sup>	478.32±86.24 <sup>a</sup>	76.48±8.421 <sup>a</sup>	10.42±0.40 <sup>a</sup>	2.77±0.64 <sup>b</sup>	4.86±0.65 <sup>c</sup>	0.56±0.04 <sup>a</sup>	0.17±0.00 <sup>a</sup>
	DG	186.37±35.14 <sup>a</sup>	13.08±2.36 <sup>b</sup>	216.00±50.10 <sup>a</sup>	1734.12±282.40 <sup>a</sup>	463.47±90.31 <sup>a</sup>	75.23±9.42 <sup>a</sup>	10.38±0.36 <sup>a</sup>	2.75±0.56 <sup>b</sup>	4.92±0.73 <sup>c</sup>	0.55±0.05 <sup>a</sup>	0.18±0.001 <sup>a</sup>
US 1. Gün	KG	144.26±28.36 <sup>c</sup>	10.34±1.48 <sup>cd</sup>	186.28±32.44 <sup>b</sup>	1320.18±114.20 <sup>e</sup>	341.16±47.20 <sup>d</sup>	54.27±6.44 <sup>c</sup>	9.47±0.32 <sup>b</sup>	2.95±0.56 <sup>ab</sup>	5.13±0.46 <sup>d</sup>	0.49±0.03 <sup>ab</sup>	0.11±0.00 <sup>b</sup>
	DG	164.48±32.12 <sup>b</sup>	12.22±2.68 <sup>bc</sup>	214.30±68.15 <sup>a</sup>	1610.37±146.12 <sup>b</sup>	421.18±94.13 <sup>b</sup>	75.16±7.24 <sup>a</sup>	8.04±0.38 <sup>c</sup>	2.91±0.44 <sup>a</sup>	6.16±0.60 <sup>c</sup>	0.48±0.04 <sup>ab</sup>	0.10±0.00 <sup>b</sup>
US 2. Gün	KG	118.36±16.10 <sup>d</sup>	9.23±1.68 <sup>d</sup>	148.22±32.14 <sup>c</sup>	830.22±108.30 <sup>f</sup>	264.14±44.12 <sup>e</sup>	44.23±6.48 <sup>c</sup>	8.32±0.30 <sup>c</sup>	3.05±0.32 <sup>ab</sup>	6.18±0.37 <sup>c</sup>	0.39±0.03 <sup>b</sup>	0.08±0.00 <sup>c</sup>
	DG	144.13±27.26 <sup>c</sup>	13.44±3.04 <sup>b</sup>	212.28±63.44 <sup>a</sup>	1442.36±134.26 <sup>c</sup>	394.17±77.48 <sup>c</sup>	72.12±6.14 <sup>a</sup>	7.03±0.28 <sup>d</sup>	3.03±0.40 <sup>ab</sup>	7.14±0.34 <sup>b</sup>	0.37±0.03 <sup>b</sup>	0.09±0.00 <sup>c</sup>
US 3. Gün	KG	96.32±13.27 <sup>e</sup>	8.36±0.78 <sup>d</sup>	112.24±13.60 <sup>d</sup>	650.24±72.46 <sup>g</sup>	232.26±33.74 <sup>f</sup>	34.13±7.12 <sup>e</sup>	7.90±0.30 <sup>c</sup>	3.34±0.24 <sup>a</sup>	7.32±0.27 <sup>b</sup>	0.23±0.02 <sup>c</sup>	0.06±0.00 <sup>d</sup>
	DG	123.44±23.48 <sup>d</sup>	16.76±2.38 <sup>a</sup>	215.30±58.70 <sup>a</sup>	1284.23±114.22 <sup>d</sup>	338.34±64.18 <sup>d</sup>	64.13±6.22 <sup>b</sup>	6.83±0.24 <sup>e</sup>	3.26±0.28 <sup>a</sup>	8.24±0.32 <sup>a</sup>	0.24±0.02 <sup>c</sup>	0.06±0.00 <sup>d</sup>

<sup>a-g</sup> Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir (p<0,05). N: Nadiren, UÖ: Uygulama öncesi, US: Uygulama Sonrası

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Teofilin, solunum yolu düz kaslarını gevşettiği, antiinflamatuvar etki oluşturmasının yanısıra, ucuz ve ulaşımının kolay olması nedeniyle dünya çapında kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının (COPD) tedavisinde yaygın olarak reçete edilen ilaçlardan biri olmaya devam etmektedir (Barnes, 2009).

Ayrıca, yeni doğanlar vücut ısısının düzenlenmesi, beslenme ve solunumun kontrol yeteneğinin yeterince gelişmemesi nedeniyle yaşamın başlangıcındaki günlerinde problemlerle karşılaşılabilen ve apneik durumlar oldukça sık görülmektedir (Stokowski, 2005). Bunda hipoksi ve hiperkapniye karşı kemoreptör yanıtının azalması, posterior farinksin uyarılmasıyla harekete geçen aktif refleksler ve inspiratuar kasların ve üst solunum yolunun kaslarının bozulmuş koordinasyonundan dolayı şekillenen etkisiz ventilasyonun rolü de söz konusudur (Darnall, 2010; Praud, 2010).

Bizim yaptığımız çalışmada 3 günlük süreyle teofilinin solunum sistemi üzerindeki etkileri araştırılmış olup, çalışma süresinin yeterliliği açısından çalışmalarda teofilinin apne bulunduran hastalıklarda klinik semptomları hızla etkili olarak düzelttiği ve ventilasyonu artırdığı ve teofilinin bir gün kullanımı ile 5 günlük kullanımı arasında bir fark oluşmadığına dikkat çeken bazı araştırmacıların (Steer vd., 2000; Bleul vd., 2010) bildirdikleri ile desteklenmektedir.

Teofilinin dahil olduğu metilksantin gurubu ilaçlar A1 ve A2a adenosin reseptörlerinin spesifik olmayan inhibitörleri olup, peros veya i.v. yolla verildiğinde solunum, kalp frekansı ve kan basıncında sistemik artışa neden olmaktadır (Bluel vd., 2010). Bu etkilerini gösterebilmeleri için plazmada belli bir seviyeye ulaşmaları gerekir ve genellikle plazmada pik konsantrasyona ulaşması peros kullanımda genellikle 2 saat içerisinde ulaşılmaktadır. Ancak yarılanma ömrü uygulanma şekline göre değişmekle birlikte, gençlerde 3.5 saat, yetişkinlerde ise 8-9 saate kadar

uzayabilmektedir (Glas vd., 1981; Schweitzer, 2011). Buzağılarda ağız yoluyla verilen teofilinin %93'lük gibi yüksek bir oranda emildiği ve plazma konsantrasyonlarının 5-6 saatte pik seviyeye ulaştığı, yarılanma ömrünün ise ortalama 3.7 saat olduğu, yüksek dozların yüksek plazma konsantrasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Langston vd., 1989). Oysa, tek doz i.v. yolla teofilin uygulanmasının, takip eden 30 saniye sonra, kalp ve solunum frekansında hızında artışa yol açtığı, 10 dakika sonra yapılan ölçümlerde bu düzeyin daha da arttığı raporlanmıştır (Bleul vd., 2010). Teofilin, sığır solunum hastalığını tedavi etmek için bir yardımcı terapötik ajan olarak kullanılmakla birlikte, doza bağlı riskler oluşabilmektedir (Langston vd., 1989; Arnold vd., 1990). Kimi araştırmacılar (Edmunds ve Mayhew, 2009; Ray vd., 2005; Kato vd., 2009; Raguso vd., 1996) teofilin verilmesini takiben taşikardi, taşipne, kusma, diayare, reflü ve kas spazmı gibi semptomların şekillenebileceğini bildirmektedirler. Yaptığımız çalışmada teofilin uygulanmasını müteakip DG hayvanlarda solunum ve kalp frekanslarında önemli derecede artış saptanması (Grafik 2 ve Tablo 1) bu araştırmacıların bildirdikleri ile uyum göstermektedir. Solunum güçlüğü çeken buzağılarda teofilin uygulanmasının primer nedeni respirasyonun normalleşmesini temin etmek olmakla birlikte, sekonder hedef solunum güçlüğü nedeniyle şekillenen respiratorik asidozu düzeltmektir. (Meyfeldt, 2004) tarafından yapılan bir çalışmada, teofilin verilen deneklerde solunum sistemi ile ilgili patolojik bulguların düzeldiği ve kan pH'sının alkaliye kaydığı belirtilmişken, Bleul vd. (2010) tarafından yapılan çalışmada ise, teofilinin solunum güçlüğü çeken buzağılarda kan asit baz balansı üzerinde önemli değişiklikler oluşturmadığı bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada kan gazları ve kan CO<sub>2</sub> konsantrasyonu ölçülmemesine rağmen, klinik bulgulardaki düzelmenin önemli olması, (Meyfeldt, 2004) ile daha uyumludur.

Mevcut çalışmamızda yukarıda anılan klinik semptomlara ilaveten, KG hayvanlar da gözlenmeyen, teofilin uygulanan DG gurubundaki 5 hayvanda bariz şekilde kosto-abdominal bölge ve ayak kaslarında titremeler gözlenmiştir (Grafik 2). Nitekim oral yolla 100-400 mg dozunda buzağılarda interkostal ve strenal kaslarda kasılmalar şekillendiği ve bunun da olası sebebinin teofilinin hipokalemiye neden olması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Gulati vd., 2005; Ray vd., 2005; Gulati vd.,

2007). Tyagi vd., (2008) ise, teofilinin oksidatif stres yaratmasına bolgusunun bu kasılmalarda etkisinin olabileceğini, antioksidan verdikleri ratlarda kasılmaların kalkmasını ileri sürerek rapor etmişlerdir.

Teofilin uzun zamandan bu yana bir bronkodilatör olarak kategorize olmasının yanında, son bilgiler, teofilinin aynı zamanda önemli bir antiinflamatuvar olabileceğini göstermektedir (Sullivan vd., 1994). Allerjik rinit belirtilerine yol açan medyatörlerin nazal sıvıya geçişine (mast hücreleri, nötrofil ve bazofil gibi) engel olmak suretiyle teofilin allerjik rinitin tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir (Naclerio vd., 1986).

Astım benzeri solunum problemler gösteren farelerde yapılan çalışmada (Yu vd., 1998), hastalığın başlangıcında bronkoalveoler lavaj sıvılarında yüksek düzeyde WBC ve eozinofil içerirken, teofilin uygulanmasını müteakip önemli derecede bu parametrelerde düşüş olduğu saptanmıştır. Teofilinin astımlı hastalarda gece şekillenen semptomları engellediği ve bunun sebebinin ise, eosinofil ve nötrofil gibi yangı oluşturan hücrelerin akciğere geçişinin baskılanması nedeniyle şekillendiği bildirilmiştir (Kraft vd., 1996; Ward vd., 1993).

Yaptığımız geniş literatür taramaları sonucunda teofilinin hematolojik parametreler üzerindeki etkisini buzağılarda inceleyen doğrudan bir çalışmaya malesef rastlayamadık. Ancak teofilinin bazı normal deneklerde ve eritrosit gelişiren hastalarda eritropoietin üretimini zayıflattığı ve RBC düzeyinde azalmaya yol açtığı bildirilmektedir (Bakris vd., 1990; Philip Joet vd., 1992). Ayrıca, teofilinin eritrosit membranında fosfodiesteraz moleküllerinin inaktivasyonuna, dolayısıyla adenosin trifosfatın hücre içi konsantrasyonunun artışına ve potasyum iyonu hücre dışına çıkışına neden olarak, protein fosforilasyon seviyesinin artmasına ve eritrosit membran bozukluğuna neden olmakta, sonuçta membrandan oksijen penetrasyonundan sorumlu taşıma kanallarını değişmesine ve eritrosit hücresinin hemoglobine oksijeni bağlama yeteneğini doğrudan azaltabilmektedir (Zuk vd., 2011).

Bakris vd., (1990), teofilinin, ayrıca, hematokrit değerde de azalmaya neden olduğunu bildirmektedirler.(Ubbink vd., 1990) benzer şekilde, teofilin uygulanmasını müteakip kan eritrosit düzeylerinde azalma şekillendiğini raporlamışlardır.(Ohnuma vd., 1988) ise, teofilin kullanımının trombosit sayısında artışa neden olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ölçümü yapılan hematolojik muayene parametreleri ortalamaları göz önüne alındığında RBC, HB, HTC ortalamalarının KG ile karşılaştırıldığında DG hayvanlarda teofilin uygulanması sonrasında önemli düşüş göstermesi, anılan araştırmacıların bildirdikleri ile uyum göstermektedir.

Yüksek olan WBC düzeylerinin KG ile karşılaştırıldığında DG daha önemli düşüş sergilediği mevcut çalışmanın saptanan diğer önemli bir bulgusudur. Çalışmada KG ve DG hayvanların tedavilerinde antibiyotik bulunması ve tedaviye cevap vermesi sonucu WBC düzeylerinde azalma söz konusu olmakla birlikte, WBC ortalamalarındaki azalmanın DG hayvanlarda KG hayvanlarına göre daha fazla olması, teofilin kullanımının granülositlerde azalmaya yol açarken, agranülositlerin sayısında artışa neden olabileceğini bildiren çalışmalarda (Naclerio vd., 1986; Bakris vd., 1990; Sullivan vd., 1994) elde edilen bulguları destekler niteliktedir.

Ubbink vd., (1990), teofilin uygulanmasını müteakip kandaki AST ve ALT gibi enzimlerin düzeylerinde önemli derecede azalma şekillendiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmaya benzer bulgular, 20 mg/kg/gün teofilin verilen ratlarda yapılan bir çalışmada da elde edilmiştir (Hussein vd., 2015). Bu çalışmada araştırmacılar teofilinin anılan enzim düzeylerinde azalmaya yol açtığı, aynı zamanda immunolojik karaciğer hasarı gelişen olgularda IFN- $\gamma$  ve TGF- $\beta$  miktarında düşüğe neden olarak, yangıyı önlediklerini bildirmişlerdir. (Khidr vd., 2011) ise, salyangozlarda yaptıkları çalışmada, benzer bir şekilde, teofilin verdikleri grupta AST, ALT, LDH düzeylerinde önemli derecede azaldığını, ancak katalaz enzimlerin 4. gün itibariyle arttığını tespit etmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada 3 gün boyunca i.v. yolla teofilin uygulanan hayvanlarda benzer şekilde ölçümü yapılan AST, ALP, LDH, GLDH, SDH ve CK enzim düzeylerinde azalma saptanması, anılan araştırmacıların bildirdikleri ile paralellik arz etmektedir. (Rhim vd., 2001), 10 gün boyunca teofilin kullanımının AST ve ALT gibi karaciğer enzimlerinin yükselmesine neden olmasının

yanı sıra, kolstatik hepatitise yol açtığı, sarılık ve kaşıntı semptomlarının geliştiğini bildirmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada TB ve DB düzeylerinin başlangıçta yüksek ölçülmesinin muhtemel nedenini maternal eritrosit yıkımından kaynaklandığı, giderek azalan düzeylerin ise teofilin ile ilgili olmadığı, nitekim KG ve DG hayvanlardaki TB ve DB konsantrasyonları arasında fark oluşmaması ile açıklanabilir. Kato vd., (2009) ise, teofilinin düşük ve kısa süreli kullanımının önemli derecede artışa yol açmamakla birlikte, yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşan ve/veya uzun süre kullanılan teofilinin kan enzim düzeylerinde artışa yol açabileceğini bildirmişlerdir.

Teofilinin plazmada 25 mg/L'den yüksek düzeydeki konsantrasyonlara ulaşması durumunda toksik etkilerinin oluşabileceği ve monitarizasyonun önemli olduğunu bildirilmiştir (Tyagi vd., 2008). Yapılan bir çalışmada (Slavica vd., 1994) 15 mg/kg dozunda teofilin verilen ratlarda istenmeyen yan etkilerin oluştuğu, teofilin verilmesinden 2 saat sonra AST, ALT, LDH ve ALP gibi enzimlerde artışlar şekillendiği, karaciğer histopatolojisinde orta derecede değişiklikler şekillendiği ve bu enzimlerin teofilin uygulanması sırasında ve sonrasında yapılması gereken monitarizasyonun önemli parametreleri olarak ölçümlerinin önemli olduğunu bildirmişlerdir.

Astım benzeri solunum problemi gösteren farelerde yapılan çalışmada (Yu vd., 1998), lavaj sıvılarında yüksek TP oranına sahip iken, teofilin uygulanmasını müteakip önemli derecede düşüş olduğu saptanmıştır. Edmunds ve Mayhew (2009) ise, yüksek dozlarda teofilin kullanımının proteinüriye yol açabileceğini de bildirmişlerdir. Bruguerolle ve Dubus (1993), yüksek ateşin kan protein ve albumin düzeylerinde artışa yol açtığını, teofilin uygulanmasının yüksek ateşli deneklerde TP ve ALB düzeylerinde bir değişiklik oluşturmadığını iddia etmişlerdir. (Khidr vd., 2011), salyangozlarda yaptıkları çalışmada, teofilin ile tedavinin TP düzeylerinde hafif derecede azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada KG ve DG hayvanlarda GLU düzeylerinin artış gösterdiği, bu artışın DG hayvanlarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Elde edilen

bu bulgu, hipoglisemik deneklerde teofilinin cAMP düzeyini artırmak suretiyle kan GLU düzeylerinde artışa yol açtığını bildiren araştırıcıların (Hvidberg vd., 1994) bulguları ile uyum gösterir niteliktedir. Raguso vd., (1996), teofilin infüzyonlarının normal bireylerde de kan GLU düzeylerinde önemli derecede artışa yol açtığını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; buzağılarda ilk defa klinik kullanımı araştırılan teofilinin solunum sistemi klinik semptomlarında önemli düzelmeye yol açarak, iyileşmeye katkı sağladığı, normal kullanım dozunda önemli karaciğer hasarı veya toksik bozukluk oluşturmadığı ve benzer solunum sistemi problemlerinde uygun dozda kullanımının hastalığın düzelmesine önemli katkılar sağlayabileceği ve güvenle kullanılabilceği saptanmıştır. Bu çalışma elde edilen bulguları itibariyle bundan sonra yapılacak benzer çalışmalara referans oluşturabilecek, orijinal bir çalışma niteliğindedir.

## ÖZET

### **Solunum Sistemi Hastalığı Bulunan Buzağlarda Teofilin Sağaltıcı Etkisinin Araştırılması**

Bu çalışma Uşak İli'nde halk elinde bulunan, klinik olarak solunum sistemi problemi geliştirdiği tespit edilen 0-6 aylık toplam 50 baş buzağda yapılmıştır. Yirmi beş hayvan kontrol gurubunu (KG) oluştururken, 25 hayvan ise deney gurubunu (DG) oluşturmuştur. KG buzağlar klasik tedavi prosedürü kapsamında tedavi edilmiştir. DG hayvanlara rutin klinik tedavi prosedürüne ek olarak, 12 saat arayla günde 2 defa olmak üzere 3 gün süreyle 6 mg/kg dozda serum fizyolojik içerisinde yavaş infüzyon tarzında intra venöz (i.v.) yolla teofilin (TECAR® 240 mg/10 ml i.v. ampul) verilmiştir. Çalışmaya alınan hayvanların tümünde çalışmaya başlamadan önce ve sonrasındaki 1.2.3. günlerde klinik, hematolojik ve kan biyokimyasal muayeneleri yapılmıştır. Teofilin uygulanması ile birlikte DG hayvanların bazılarında görülen kaslarda kasılma olgusu şekillenmiş, Kontrol gurubu hayvanlarda ise böyle bir semptom gözlenmemiştir. Teofilin uygulamalarının RBC sayısı başta olmak üzere hematolojik parametrelerde önemli bazı değişikliklere yol açtığı görülmüştür. En belirgin artışlar ise trombosit (PLT) açısından elde edilmiştir. Aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), sorbitol dehidrogenaz (SDH), laktat dehidrogenaz (LDH), glutamat dehidrogenaz (GLDH), kreatinin kinaz (CK) enzim düzeyi ortalamalarının her iki grupta zamana bağlı olarak tedricen düşüş göstererek 3. günde en düşük düzeye indiği, KG ile karşılaştırıldığında DG hayvanlarında tüm zaman dilimleri açısından istatistiki olarak önemli derecede ( $p<0.05$ ) bu düzeylerin düşük olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak; buzağlarda ilk defa klinik kullanımı araştırılan teofilinin solunum sistemi klinik semptomlarında önemli düzelmeye yol açarak, iyileşmeye katkı sağladığı, normal kullanım dozunda önemli karaciğer hasarı veya toksik bozukluk oluşturmadığı ve benzer solunum sistemi problemlerinde uygun dozda kullanımının hastalığın düzelmesine önemli katkılar sağlayabileceği ve güvenle kullanılabilirliği saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Teofilin, buzağı, klinik, hematolojik, kan biyokimya



## ABSTRACT

### **Investigation on Therapeutic Efficacy of Teofilin in Calves with Respiratory Diseases**

This study was carried out in a total of 50 calf calves in the Uşak province that were found to have developed a clinical respiratory system problem. Twenty-five animals constituted the control group (KG) while 25 animals constituted the experimental group (DG). KG calves were treated under the classical treatment procedure. In addition to the routine clinical treatment procedure for DG animals, intravenous (iv) theophylline (TECAR® 240 mg/10 ml iv ampul) is administered in the form of slow infusion in a physiological saline 2 times daily at a dose of 6 mg/kg for 3 days). Before and after starting work on all of the animals studied 1.2.3. Clinical, haematological and blood biochemical examinations were performed on days. With the application of theophylline, contraction of the muscles seen in some of the DG animals was formed, and no such symptom was observed in the control group animals. It has been observed that theophylline applications cause some significant changes in hematological parameters, especially in the number of RBCs. The most significant increases were obtained in terms of platelet (PLT). The mean levels of enzyme levels of aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), sorbitol dehydrogenase (SDH), lactate dehydrogenase (LDH), glutamate dehydrogenase (GLDH), creatinine kinase (CK) decreased progressively in both groups on day 3 ( $p < 0.05$ ), which was statistically significant in terms of all time periods in DG animals compared to KG. As a result; it has been determined that theophylline investigated for the first time in the refrigerator can provide significant improvements in the clinical symptoms of the respiratory system and contribute to recovery.

**Key words:** Theophylline, calf, clinical, hematologic, blood biochemistry

## KAYNAKLAR

- AÇIKALIN, A., GÜLEN, M., KÖSENLİ, Ö., TOPAL, M. (2011). Teofilin zehirlenmesi: Hemodiyaliz mi? Hemoperfüzyon mu? Akatos, **2(3)**: 39-41.
- ANDWERS, A.H. (2004). Calf enteritis diarrhoea in the pre-weaned calf- strategic investigation of outbreaks, Cattle Practice, **12(2)**:109-114.
- ARNOLD, J.D., COURTENAYEVANS, J.R., PETRIE,G.R., HIGGINS, A.J., SWIFT, C.G. (1990). Comparative assessment of enprofylline and theophylline for chronic obstructive airways disease in the elderly. Respiratory Medicine, **84**: 211-215
- BAKRIS, G.L., SAUTER, E.R., HUSSEY,J.L., FISHER, J.W., GABER, A.O., WINSETT, R. (1990). Effects of theophylline on erythropoietin production in normal subjects and in patients with erythrocytosis after renal transplantation. N Engl J Med. **323(2)**: 86-90.
- BARKER, I.K., VAN DREUMEL, A.A., PALMER, N. (1993). The alimentary system. In: Jubb, K.V.F., Kennedy PC, Palmer N (eds.). Pathology of domestic animals. 4th ed. Vol. 2. pp. 1-300, Academic Press, San Diego, USA.
- BARNES, P.J.(2003). Theophylline new perspectives an old drug. Am J Respir Crit Care Med, **167**:813-18.
- BARNES, P.J. (2009). Theophylline. Asthma and COPD (Second Edition). Academic Press, USA. pp.627–638
- BARTELS, C.J., HOLZHAUER, M., JORRISTMA, R., SWART, W.A., LAM, T.J. (2010). Prevalence, prediction and risk factors of enteropathogens in normal and non-normal faeces of young Dutch dairy calves. Prev Vet Med, **93**: 162- 169.
- BLEUL, U., BIRCHER, B., JUD, R.S., KUTTER, A.P. (2010). Respiratory and cardiovascular effects of doxapram and theophylline for the treatment of asphyxia in neonatal calves. Theriogenology, **73(5)**: 612-9.
- BLOOD, D.C., RADOSTSIT, O.M. (1989). Veterinary Medicine, 7. Edition, Bailliere Tindall, London.
- CHAREHSAZ, M., GÜRBAY, A., KARAKILIÇ, E., ŞAHİN, G. (2011). Teofilin ile zehirlenmeler ve tedavi yaklaşımı. J. Clin Anal Med, **2(3)**:157-63

- CHO, Y.I., HAN, J.I., WANG, C., COOPER, V., SCHWARTZ, K., ENGELKEN, T., YOON, K.J. (2013). Case-control study of microbiological etiology associated with calf diarrhea, *Vet Microbiol*, **166**: 375-385.
- CHO, YI., YOON, K.J.( 2014). An overview of calf diarrhea - infectious etiology, diagnosis, and intervention. *J. Vet Sci*, **15(1)**: 1-17.
- ÇALIŞKAN, G., GIRGIN, N.K., URAN, İ., GÜL, B., İŞÇİMEN, R., KAHVECİ, F. (2014). Teofilin zehirlenmesinde hemoperfüzyon: Olgu sunumu. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg*, **40(2)**: 89-93.
- ÇEVİK, Y., KAVALCI, C., DAŞ, M., İZDEŞ, S. (2010). Severe theophylline intoxication, rhabdomyolysis, disseminated intravascular coagulopathy and death: Case report. *Akatos*, **1**: 24-7.
- ÇIMRIN, A.H. (2000). Meslek Astım-Türkiye Gerçeği. *Toraks Dergisi*, **1**: 87-89.
- DARNALL, R.A. (2010). The role of CO<sub>2</sub> and central chemoreception in the control of breathing in the fetus and the neonate. *Respir Physiol Neurobiol*, **173**:201-12.
- DELLEN, R.G. (1983). Seizures From Theophylline Use. *West J Med*, **138**: 415
- DORCHIES, J., DUNCAN, B., LOSSON, J.P., ALZIE, U. (2012). *Parasitologie Clinique des bovins*, Med Com Editions, France. pp. 341-362.
- BRUGUEROLLE, B., DUBUS, J.C. (1993). Fever-induced changes in theophylline pharmacokinetics in rats. *Fundam Clin Pharmacol*, **7(8)**: 429-33.
- EDMUNDS, M.W., MAYHEW, M.S. (2009). *Pharmacology for the Primary Care Provider*. 3rd Ed., Mosby Elsevier, USA.
- ELENBAAS, R.M., PAYNE, V.W. (1984). Prediction of serum theophylline levels. *Ann Emerg Med*, **13**: 92-6.
- EMRE, Z., FIDANCI, H. (1998). Prevalence of mix infections of *Cryptosporidium* spp., *Escherichia coli* K99 and Rotavirus in the faeces of diarrhoeic and healthy cattle in Ankara, Turkey and in vitro resistance of *Escherichia coli* K99 to antimicrobial agents, *Turkish Journal of Veterinary and Animal Science*, **22**:175-178.
- ERDEN, I.A., PAMUK, A.G., TURGUT, H.C., ALTINEL, S., AKINCI, S.B., AYPAR, Ü. (2010). Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi: Yaşlılarda zehirlenme. *Akad Geriatri Derg*, **2(1)**:54-7

- ER, MC.FADDEN. (1991). Methylxanthines in the treatment of asthma: the rise, the fall, and the possible rise again. *Ann Intern Med*, **115**:323-4.
- FRAGOSO, C.A., MILLER, M.A. (1993). Review of the clinical efficacy of theophylline in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *American Review of Respiratory Disease*, **147**: 40-7.
- GIGUERE, S., SLADE, J.K., SANCHEZ, L.C. (2008). Retrospective comparison of caffeine and doxapram for the treatment of hypercapnia in foals with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Vet Int Med*, **22**:401-5.
- GIGUERE, S., SANCHEZ, L.C., SHIH, A., SZABO, N.J., WOMBLE, A.Y., ROBERTSON, S.A. (2007). Comparison of the effects of caffeine and doxapram on respiratory and cardiovascular function in foals with induced respiratory acidosis. *Am J Vet Res*, **68**:1407-16.
- GLASS, J., ARCHER, L.N.J., ADAMS, W., SIMPSON, H. (1981). Nebulised cromoglycate, theophylline, and placebo in preschool asthmatic children *Arch Dis Child*: first published as 10.1136/adc.56.8.648.
- GULATI, K., RAY, A., PAL, R., VIJAYAN, V.K. (2007). Free Radicals in drug toxicity: focus on theophylline. In: Ray A, Gulati K, editors. *Current Trends in Pharmacology*. New Delhi: IK International. pp 443-59.
- GULATI, K., RAY, A., PAL, G., VIJAYAN, V.K. (2005). Possible role of free radicals in theophylline induced seizures in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, **82**: 241-5.
- HUR, T.Y., JUNG, Y.H., CHOE, C.Y., CHO, Y.I., KANG, S.J., LEE, H.J., KI, K.S., BAEK, K.S., SUH, G.H. (2013). The dairy calf mortality : the causes of calf death during ten years at a large dairy farm in Korea, *Korean J. Vet Res*, **53**: 103-108.
- HUSSEIN, R.M., ELSIRAFY, O.M., WAHBA, Y.S., KAWY, H.S., HASANIN, A.H., HAMAM, G.G. (2015). Theophylline, an old drug with multi-faceted effects: Its potential benefits in immunological liver injury in rats. *Life Sci*, **136**:100-7.
- HVIDBERG, A., RASMUSSEN, M.H., CHRISTENSEN, N.J., HILSTED, J. (1994). Theophylline enhances glucose recovery after hypoglycemia in healthy man and in type I diabetic patients. *Metabolism*, **43(6)**: 776-781
- KATO, Z., YAMAGISHI, A., NAKAMURA, M., KONDO, N. (2009). Theophylline-associated status epilepticus in an infant: Pharmacokinetics and the risk of suppository use. *World Journal of Pediatrics*, **5**: 316-318.

- KHIDR, F.K., ABO, HASHEM, A.A.M.KESHTA., T.M.S., ISMAIL, S.M.A. (2011) Some of biochemical changes induced by Theophylline and Furosemide in the land snail, *Monacha obstructa*. *J. Plant Prot. and Pathology, Mansoura Univ*, **2(4)**: 429 – 437.
- KRAFT, M., TORVIK, J.A., TRUDEAU, J.B., WENZEL, S.E., MARTIN, R.J. (1996). Theophylline: potential antiinflammatory effects in nocturnal asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **97(6)**:1242-6.
- LANGSTON, V.C., KORITZ, G.D., DAVIS, L.E., NEFF-DAVIS, C. (1989). Pharmacokinetic properties of theophylline given intravenously and orally to ruminating calves. *Am J Vet Res*, **50(4)**:493-7.
- LEACH,C., COLICE,G.L., LUSKIN, A.(2009). Particle size of inhaled corticosteroids: does it matter? *J Allergy Clin Immunol*, **124**:588-93.
- LEVY, M.L.,THOMAS, M., SMALL, I., PEARCE, L., PINNOCK, H., STEPHENSON, P. (2009). Summary of the 2008 BTS/SIGN British Guideline on the management of asthma. *Prim Care Respir J*, **18**: 10-16.
- MEYFELDT, B.K. (2004). Kompensationsmechanismen im Säugetier Basen Haushalt. In: *Die Blutgasfibel, Radiometer Copenhagen*, pp. 82–85.
- NACLERIO, R., BARTENFELDER,D., PROUD, D., TOGIAS, A.G., MEYERS, D.A., KAGEY, SOBOTKA, A., NORMAN, P.S., LICHTENSTEIN, L.M.D. (1986). Theophylline reduces histamine release during pollen-induced rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, **78**:874-6.
- NAYLOR, J.M. (1990). Diarrhea in neonatal ruminants. In: SMITH, B. *Large Animal Internal Medicine*, Mosby Comp, Toronto, Canada, pp.348 - 363.
- OHNUMA, O., SHIRATA, Y., MIYAZA, W.A.K. (1988). Use of theophylline in the investigation of pseudothrombocytopenia induced by edetic acid (EDTA- 2K). *J Clin Pathol*, **41(8)**: 915-7
- PAPIC, M.G. (2016). *Saunders Handbook of Veterinary Drugs*. 4th Ed., Elsevier, USA.
- PERSSON, C.G., DRACO, A.B. (1988). Xanthines as airway anti inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol*, **81**:615-7

- PHILIP JOET, F. , BRUGUEROLLE, B.M., ARNAUD, A. (1992). Correlations between theophylline concentrations in plasma, erythrocytes and cantharides-induced blister fluid and peak expiratory flow in asthma patients. *Eur J Clin Pharmacol*, **43**: 563-71.
- PRAUD, J.P. (2010). Upper airway reflexes in response to gastric reflux. *Paediatr Respir Rev*, **11**:208-12.
- RAGUSO,C.A.,COGGAN,A.R., SIDOSSIS, L.S., GASTALDELLI, A., WOLFE, R.R. (1996). Effect of Theophylline on Substrate Metabolism During Exercise. *Metabolism*, **45(9)**: 1153-1160.
- RAY, A., GULATI, K., ANAND, S., VIJAYAN, VK. (2005). Pharmacological studies on the mechanisms of aminophylline-induced seizures in rats. *Indian J Exp Biol*, **43**: 849-53.
- RHIM, D.W., BAIK, S.K., PARK, Y.S., PARK, H.C., SEO, J.I., KIM, H.S., LEE, W.Y., YONG, S.J., SIN, K.C., LEE,D.K., KWON, S.O., KIM, T.H., CHO, M.Y.A. (2001). Case of Theophylline-Induced Hepatitis. *Korean J Hepatol*, **7(2)**:213-215.
- SAHIN, U., AKKAYA, A., UNLU, M., TURGUT, E., UYGUN, N. (1997). Isparta İl Merkezinde 15-18 yaş gruplarında astım semptom prevalansının araştırılması. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, **4(3)**: 1-5.
- SAL, E., KAYA, A., TEMEL, H., BAŞARANOĞLU, M., ÇAKSEN, H. (2013) Bir olgu nedeniyle teofilin zehirlenmesi. *Türk Ped Arş Derg*, **48**:55-6.
- SCHWEITZER, P.K. (2011). Drugs That Disturb Sleep and Wakefulness. in: KRYGER,M.H.,ROTH,T.P.,DEMENT,W.C. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5th Ed., Elsevier, USA, pp. 542-560.
- SHANNON, M. (1999). Life threatening events after theophylline overdose, a 10-year prospective analysis. *Arch Intern Med*, **159(9)**:989-94.
- SLAVICA, D., CEPELAK, IVANA., DEMIROVIC, JADRANKA., RAOS, MILJENKO., PLAVSIC, FRANJO., SOSTARIVC, BRANKO., LIPEJ, ZORAN. A. (1994). Study of some enzyme activities associated with theophylline administration. *Acta Pharmaceutica*, **44**: 45-51.

- STEER, PA., HENDERSON-SMART, D.J. (2000). Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. Issue 1. Art. No.: CD000273. DOI: 10.1002/ 14651858.CD000273.pub2.
- STOKOWSKI, L.A. (2005). A primer on apnea of prematurity. *Adv Neonatal Care*, **5**:155-70.
- SULLIVAN, P., BEKIR, S., JAFFAR, Z., PAGE, C., JEFFER, P., COSTELLO, J. (1994). Antiinflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet*, **343**:1006-8.
- TÜTÜNCÜ, A.Ç., KAYA, G., ARKAN, H., APAYDIN, H., IŞIKÇI, Y., ALTINDAŞ, F.(2012). Anestezi sırasında teofilin intoksikasyonu: Bir olgu sunumu ve literatür gözden geçirilmesi. *Türk Anest Rean Der Dergisi*, **40(3)**:174-8.
- TYAGI, N., GULATI, K., VIJAYAN, V.K., RAY, A. (2008). A Study to Monitor Adverse Drug Reactions in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Focus on Theophylline. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, **50**: 199-202.
- UBBINK JB, VERMAAK WJ, DELPORT R, SERFONTEIN WJ, BARTEL P. (1990).The relationship between vitamin B6 metabolism, asthma, and theophylline therapy. *Ann N Y Acad Sci*, **585**:285-94.
- WARD, A.J.M., MCKENNIF, M., EVANS, J.M., PAQE, C.P., CASTELLO, J.F. (1993). Theophylline-an immunomodulatory role in asthma. *Am Rev Respir Dis*, **147**: 518-23.
- WATSON, W.A., LITOVITZ, T.L., RODGERS, G.C, JR. (2003). Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*, **21**: 352-421.
- WISEMAN, A., MSOLLA, P.M., SELMAN, I.E., ALLAN, E.M., PIRIE, H.M. (1980). Clinical and epidemiological features of 15 incidents of severe infectious bovine rhinotracheitis. *Vet Rec*, **107(19)**: 436–441.
- YU, B., HE, Q., GAO, Z. (1998). The role of glucocorticosteroid and theophylline in asthmatic inflammation of murine model and the inhibition in NO production in lung. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, **21(11)**: 664- 9.

ZUK, A., TARGOSZ-KORECKA, M., SZYMONSKI, M. (2011). Effect of selected drugs used in asthma treatment on morphology and elastic properties of red blood cells. *Int J Nanomedicine*, **6**: 249–257.



## ÖZGEÇMİŞ

Vet. Hekim Salih SEZER 1990 yılında Uşak'da doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimini Uşak ili Eşme ilçesinde tamamladı. 2014 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Lisans Programı'nda eğitimine başladı ve 2014 yılında mezun oldu. 2015 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı.

2014 yılından beri Uşak ili Eşme ilçesinde serbest Veteriner Hekim olarak çalışmaktadır.