

**T.C.**  
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**TAVŞANLARDA DENEYSEL AKUT  
ANEMİ VE AKUT İNFLAMASYONUN  
KALP KASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**DOKTORA TEZİ**

**Kenan Çağrı TÜMER**

**2018**

**ONAY SAYFASI**

  
Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Engin BALIKCI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Haydar ÖZDEMİR



Danışman

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Haydar ÖZDEMİR



Prof. Dr. İhsan KELEŞ

Prof. Dr. Hatice ERÖKSÜZ

Prof. Dr. Tolga KARAPINAR

Doç. Dr. Akın KIRBAŞ





## ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

  
Kenan Çağrı TÜMER

08.10.2018

## TEŞEKKÜR

Bu çalıőmayı değerli katkılarıyla yönlendiren ve her türlü yardımı esirgemeyen doktora danıőmanım Sayın Prof.Dr. Haydar ÖZDEMİR başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim dalı ğretim üyelerine, yine bu çalıőmayı gerçekleőtirmemde yardımları olan mesai arkadaşlarım Arő.Gör. Mehmet ÇALIŐKAN ve Vet. Hek. Öznur YILMAZ'a, histopatolojik değerlendirmelerin gerçekleőtirilmesinde büyük emekleri olan Prof. Dr. Hatice ERÖKSÜZ, Dr. Burak KARABULUT ve Arő.Gör. Canan AKDENİZ İNCİLİ'ye, istatistiksel analizlerin yapılmasındaki katkılarından dolayı Doç.Dr. Cemal ORHAN'a, bu zorlu süreçte desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen çok değerli eőime ve çalıőmaya desteklerinden dolayı FÜBAP koordinatörlüğüne teőekkürü bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b> .....	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b> .....	<b>ii</b>
<b>ETİK BEYAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>xiii</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>xv</b>
<b>1. ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>3. GİRİŞ</b> .....	<b>5</b>
3.1. Kalp.....	6
3.2. Kalp Kası.....	7
3.3. Kalp Kası Hasarına Neden Olan Durumlar.....	9
3.4. Kalp Kası Hasarının Tespitinde Kullanılan Biyobelirteçler .....	15
3.4.1. Kreatin Kinaz (CK) ve MB İzoenzimi .....	15
3.4.2. Aspartat Aminotransferaz (AST) .....	16
3.4.3. Laktat Dehidrogenaz (LD) .....	16
3.4.4. Myoglobin .....	17

3.4.5. Kardiyak Troponinler.....	17
<b>4. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>20</b>
4.1. Deneklerin Temini ve Deney Gruplarının Belirlenmesi.....	20
4.2. Deneysel Akut Anemi Oluşturulması.....	20
4.3. AA ve AAK Gruplarından Kan Örneklerinin Alınması.....	21
4.4. Deneysel Akut İnflamasyon Oluşturulması.....	22
4.5. AI ve AIK Gruplarından Kan Örneklerinin Alınması.....	22
4.6. Hematolojik Muayeneler.....	23
4.7. Biyokimyasal Analizler.....	23
4.8. Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal İncelemeler.....	24
4.9. İstatistiksel Analizler.....	25
<b>5. BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
5.1. Klinik Muayene Bulguları.....	27
5.2. Hematolojik Muayene Bulguları.....	28
5.3. Biyokimyasal Muayene Bulguları.....	32
5.4. Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Bulgular.....	35
5.5. Tablolar.....	37
5.6. Şekiller.....	81
<b>6. TARTIŞMA.....</b>	<b>99</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>110</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>119</b>

8.1. Yayınlar.....	119
8.2. Bildiriler.....	120



## TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin cinsiyetleri ve canlı ağırlıkları. .... 37
- Tablo 2.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin cinsiyetleri ve canlı ağırlıkları. . 38
- Tablo 3.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin vücut sıcaklıkları (°C)..... 39
- Tablo 4.** AI ve AIK grubundaki deneklerin vücut sıcaklıklarının ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi..... 39
- Tablo 5.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin vücut sıcaklıkları (°C). .... 40
- Tablo 6.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin vücut sıcaklıkları ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi..... 41
- Tablo 7.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin kalp frekansları (atım/dakika)..... 42
- Tablo 8.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin kalp frekansı ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi. .... 42
- Tablo 9.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin kalp frekansları (atım/dakika)... 43
- Tablo 10.** AA ve AAK grubundaki deneklerin kalp frekansı ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi. .... 44
- Tablo 11.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin total lökosit sayıları ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )... 45
- Tablo 12.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin total lökosit sayısı ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi..... 45
- Tablo 13.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin total lökosit sayıları ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ).46
- Tablo 14.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin total lökosit sayısı ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi..... 47
- Tablo 15.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin ayırıcı lökosit yüzdeleri. .... 48
- Tablo 16.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin lenfosit yüzdesi ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi..... 49

<b>Tablo 17.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin segmentli nötrofil yüzdesi ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	49
<b>Tablo 18.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin bant nötrofil yüzdesi ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	50
<b>Tablo 19.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin monosit yüzdesi ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	50
<b>Tablo 20.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin ayırıcı lökosit yüzdeleri. ....	51
<b>Tablo 21.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin lenfosit yüzdesi ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	52
<b>Tablo 22.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin nötrofil yüzdesi ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	52
<b>Tablo 23.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin monosit yüzdesi ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	53
<b>Tablo 24.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum CRP konsantrasyonları (ng/mL). ....	54
<b>Tablo 25.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum CRP konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	54
<b>Tablo 26.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum CRP konsantrasyonları (ng/mL). ....	55
<b>Tablo 27.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum CRP konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	56

<b>Tablo 28.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin hematokrit değerleri (%)......	57
<b>Tablo 29.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin hematokrit değer ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	57
<b>Tablo 30.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin hematokrit değerleri (%). .....	58
<b>Tablo 31.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin hematokrit değer ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	59
<b>Tablo 32.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin eritrosit sayıları ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ). .....	60
<b>Tablo 33.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin eritrosit sayısı ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	60
<b>Tablo 34.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin eritrosit sayıları ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ). .....	61
<b>Tablo 35.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin eritrosit sayısı ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	62
<b>Tablo 36.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin hemoglobin değerleri (g/dL).....	63
<b>Tablo 37.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin hemoglobin değeri ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	63
<b>Tablo 38.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin hemoglobin değerleri (g/dL)...	64
<b>Tablo 39.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin hemoglobin miktarı ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	65
<b>Tablo 40.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum CKMB konsantrasyonları (U/L).....	66
<b>Tablo 41.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum CKMB konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	66

<b>Tablo 42.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum CKMB konsantrasyonları (U/L).....	67
<b>Tablo 43.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum CKMB konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	68
<b>Tablo 44.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum AST konsantrasyonları (U/L).....	69
<b>Tablo 45.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum AST konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	69
<b>Tablo 46.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum AST konsantrasyonları (U/L).....	70
<b>Tablo 47.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum AST konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	71
<b>Tablo 48.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum LD konsantrasyonları (U/L). .....	72
<b>Tablo 49.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum LD konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	72
<b>Tablo 50.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum LD konsantrasyonları (U/L).....	73

<b>Tablo 51.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum LD konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	74
<b>Tablo 52.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum cTnI konsantrasyonları (ng/mL). ....	75
<b>Tablo 53.</b> AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum cTnI konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	75
<b>Tablo 54.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum cTnI konsantrasyonları (ng/mL). ....	76
<b>Tablo 55.</b> AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum cTnI konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.....	77
<b>Tablo 56.</b> AI grubundaki deneklerin serum serum biyokimya parametreleri, hematokrit değeri, total lökosit sayısı ve kalp frekansı arasındaki korelasyon oranları. ....	78
<b>Tablo 57.</b> AA grubundaki deneklerin serum serum biyokimya parametreleri, hematokrit değeri, total lökosit sayısı ve kalp frekansı arasındaki korelasyon oranları. ....	79
<b>Tablo 58.</b> Akut anemi ve akut inflamasyon grubundaki deneklerin histopatoloji ve immunohistokimya skorları. ....	80

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. AI ve AIK grubunun vücut sıcaklığı ortalamaları. ....	81
Şekil 2. AI ve AIK grubunun kalp frekansı ortalamaları. ....	81
Şekil 3. AI ve AIK grubunun total lökosit sayısı ortalamaları. ....	82
Şekil 4. AI ve AIK grubunun lenfosit yüzdeleri ortalaması. ....	82
Şekil 5. AI ve AIK grubunun segmentli nötrofil yüzdeleri ortalaması. ....	83
Şekil 6. AI ve AIK grubunun bant nötrofil yüzdeleri ortalaması. ....	83
Şekil 7. AI ve AIK grubunun monosit yüzdeleri ortalaması. ....	84
Şekil 8. AI ve AIK grubunun serum CRP konsantrasyonu ortalamaları. ....	84
Şekil 9. AI ve AIK grubunun hematokrit değer ortalamaları. ....	85
Şekil 10. AI ve AIK grubunun eritrosit sayısı ortalamaları. ....	85
Şekil 11. AI ve AIK grubunun hemoglobin miktarı ortalamaları. ....	86
Şekil 12. AI ve AIK grubunun serum CKMB konsantrasyonu ortalamaları. ....	86
Şekil 13. AI ve AIK grubunun serum AST konsantrasyonu ortalamaları. ....	87
Şekil 14. AI ve AIK grubunun serum LD konsantrasyonu ortalamaları. ....	87
Şekil 15. AI ve AIK grubunun serum cTnI konsantrasyonu ortalamaları. ....	88
Şekil 16. AA ve AAK grubunun vücut sıcaklığı ortalamaları. ....	88
Şekil 17. AA ve AAK grubunun kalp frekansı ortalamaları. ....	89
Şekil 18. AA ve AAK grubunun total lökosit sayısı ortalamaları. ....	89
Şekil 19. AA ve AAK grubunun lenfosit sayısı ortalamaları. ....	90
Şekil 20. AA ve AAK grubunun nötrofil yüzdesi ortalamaları. ....	90
Şekil 21. AA ve AAK grubunun monosit yüzdesi ortalamaları. ....	91
Şekil 22. AA ve AAK grubunun serum CRP konsantrasyonu ortalamaları. ....	91
Şekil 23. AA ve AAK grubunun hematokrit değer ortalamaları. ....	92

<b>Şekil 24.</b> AA ve AAK grubunun eritrosit sayısı ortalamaları.....	92
<b>Şekil 25.</b> AA ve AAK grubunun hemoglobin miktarı ortalamaları.....	93
<b>Şekil 26.</b> AA ve AAK grubunun serum CKMB konsantrasyonu ortalamaları.....	93
<b>Şekil 27.</b> AA ve AAK grubunun serum AST konsantrasyonu ortalamaları.....	94
<b>Şekil 28.</b> AA ve AAK grubunun serum LD konsantrasyonu ortalamaları.....	94
<b>Şekil 29.</b> AA ve AAK grubunun serum cTnI konsantrasyonu ortalamaları.....	95
<b>Şekil 30. a.</b> AA grubu 4 nolu deneğin sağ ventrikülünden alınan kesitte fokal nekrotik alanlar (oklar), H&E x10. <b>b.</b> AA grubu 4 nolu deneğin sağ ventrikülünden alınan kesitte fokal nekroz alanları (oklar), H&E x20. <b>c.</b> AI grubu 3 nolu deneğin sağ ventrikülünden alınan kesitte fokal intersitisyel mononükleer hücre infiltrasyonu (oklar), H&E x20. <b>d.</b> AI grubu 3 nolu deneğin sağ ventrikülünden alınan kesitte fokal intersitisyel mononükleer hücre infiltrasyonu (oklar), H&E x40. ....	96
<b>Şekil 31. a.</b> AAK gurubu 3 nolu deneğin kalp dokusunda kardiyak miyositlerde cTnI pozitifliği. <b>b.</b> AAK gurubu 3 nolu deneğin kalp dokusunda kardiyak miyositlerde normal histopatolojik görünüm, H&E x40. <b>c.</b> AI grubu 6 nolu deneğin sol ventrikülünde şiddetli diffuz sitoplazmik cTnI kaybı (oklar), Avidin Biotin Peroksidaz Kompleks (ABC) x40. <b>d.</b> AA grubu 5 nolu denek fokal sitoplazmik cTnI immunoreaktivitesinde azalma (oklar), Avidin Biotin Peroksidaz Kompleks (ABC) x40.....	97
<b>Şekil 32. a.</b> AI grubu 6 nolu deneğin sol ventrikülünde nekrotik alanlar (oklar), H&E x20. <b>b.</b> AI gurubu 6 nolu deneğin sol ventrikülünde şiddetli diffuz sitoplazmik cTnI kaybı (oklar), Avidin Biotin Peroksidaz Kompleks (ABC) x20. ....	98

## KISALTMA LİSTESİ

- AA : Akut anemi
- AAK : Akut anemi kontrol
- ABC : Avidin biotin peroksidaz kompleks
- ACE : 3-amino- 9-ethylcarbazole
- AI : Akut inflamasyon
- AIK : Akut inflamasyon kontrol
- AST : Aspartat aminotransferaz
- ATP : Adenozin trifosfat
- CK : Kreatin kinaz
- CKMB : Kreatin kinaz MB izoformu
- CRP : C-reaktif protein
- cTnI : Kardiyak troponin I
- cTnC : Kardiyak troponin C
- cTnT : Kardiyak troponin T
- GOT : Glutamic oksalasetik transaminaz
- H&E : Hematoksilen Eozin
- ICAM-1 : İntersellüler adezyon molekülü-1

IL-1  $\beta$  : İnterlökin-1  $\beta$

İM : İntramüsküler

İV : İntravenöz

LD : Laktat dehidrogenaz

LPS : Lipopolisakkarit

NO : Nitrik oksit

PBS : Phosphate saline buffer

TLR : Toll-like resptör

TNF- $\alpha$  : Tümör nekrozis faktör-  $\alpha$

VCAM-1 : Vasküler hücre adezyon molekülü-1

## 1. ÖZET

Anemi ile seyreden enfeksiyöz ve inflamatuvar bazı hastalıklarda kalp kası hasarı şekillenmektedir. İnflamasyonun tek başına kalp kası hasarı oluşturduğu ortaya konulmasına rağmen, aneminin tek başına kalp kası hasarı oluşturup oluşturmadığı ile ilgili kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada, tavşanlarda deneysel akut inflamasyon modeli ile sistemik inflamasyonun kalp kası üzerine etkilerinin değerlendirilmesi, deneysel akut normovolemik anemi modeli ile de aneminin kalp kası hasarı oluşturup oluşturmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada 28 adet Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanıldı. Tavşanlar rastgele, Akut İnflamasyon (AI) grubu (n:8), Akut İnflamasyon Kontrol (AIK) grubu (n:6), Akut Anemi (AA) grubu (n:8) ve Akut Anemi Kontrol (AAK) grubu (n:6) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Akut anemi oluşturmak amacıyla 24 saat aralıkla 5 gün boyunca hematokrit değer %10-15 aralığına inene kadar tekrarlayan flebotomi uygulandı. AA ve AAK grubundaki tavşanlardan 0, 24, 48, 72, 96 ve 120. saatlerde hematolojik ve biyokimyasal analizler için kan örnekleri alındı. Akut inflamasyon oluşturmak için ise sekal ligasyon ve punksiyon modeli uygulandı. AI ve AIK grubundaki tavşanlardan 0, 4, 8, 12. saatlerde hematolojik ve biyokimyasal analizler için kan örnekleri alındı. Deney sürelerinin tamamlanmasını takiben tavşanlar ötenazi edilerek, histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeler için kalp kası örnekleri alındı. Deney sonucunda AA grubu serum kardiyak troponin I (cTnI) konsantrasyon ortalamalarının ( $0.072 \pm 0.045$  ng/mL) AAK grubu ortalamalarına göre ( $0.015 \pm 0.005$  ng/mL) önemli derece ( $p < 0,01$ ) artış gösterdiği belirlendi. Aynı

zamanda AI grubu cTnI konsantrasyonu ortalamalarının da ( $1,177 \pm 0,971$  ng/mL) AIK grubu ortalamalarına ( $0.031 \pm 0.021$  ng/mL) göre yüksek ( $p < 0,01$ ) olduğu tespit edildi. Hem AA hem de AI grubundaki tavşanların kalp dokularının histopatolojik incelenmesinde hücrelerin sınırlarının kaybolduğu, koyu eozonofilik boyandığı, çekirdeklerinin piknotik olduğu ve karyolizise uğradığı, kas tellerinin enine çizgilenmelerinin ortadan kaybolduğu, koagulasyon nekrozu alanlarının varlığı ve mononükleer hücre infiltrasyonu dikkati çekti. Ayrıca sitoplazmik cTnI immunoreaktivitesinin AA ve AI gruplarında kontrol gruplarına göre azalmış olduğu tespit edildi.

Bu deneysel çalışmanın sonucunda akut aneminin kalp kası hasarına neden olduğu ve anemi ile serum cTnI konsantrasyonu arasında önemli derece negatif korelasyon olduğu ortaya koyuldu.

**Anahtar Kelimeler:** Tavşan, anemi, endotoksemi, kardiyak troponin I, patoloji.

## 2. ABSTRACT

### **INVESTIGATION OF THE EFFECT OF EXPERIMENTALLY INDUCED ACUTE ANEMIA AND ACUTE INFLAMMATION ON THE CARDIAC MUSCLE IN RABBITS**

Many studies suggested that cardiac muscle damage occurred in some infectious and inflammatory diseases concomitant with anemia. It has been demonstrated that inflammation alone caused cardiac muscle damage, but there is no evidence that anemia alone would be able to cardiac muscle damage up to now. We aimed to determine the effect of systemic inflammation on cardiac muscle in rabbits with experimental model of acute inflammation and also that whether anemia could cause cardiac muscle damage in rabbits with experimentally induced acute normovolemic anemia.

Twenty eight New Zealand rabbits was used. Rabbits were randomly divided into four groups as Acute Inflammation (AI) Group (n:8), Acute Inflammation Control (AIK) Group (n:6), Acute Anemia (AA) Group (n:8) and Acute Anemia Control (AAK) Group (n:6). To create acute anemia, repeated phlebotomy was performed until hematocrit value fall around %10-15 for 5 days at 24 hours intervals. Blood samples taken from AA and AAK groups at 0, 24th, 48th, 72nd, 96th and 120th hours. To create acute inflammation, cecal ligation and puncture model was performed in rabbits in AI group. Blood samples were taken from AI and AIK groups at 0, 4th, 8th and 12th hours of the experiment. After end of experiment, all rabbits was euthanized and heart tissue was taken for histopathological and immunohistochemical analysis. Serum concentration of cardiac troponin I (cTnI) was significantly higher ( $p<0,01$ ) in AA group

(0.072±0.045 ng/mL) than AAC group (0.015±0.005 ng/mL). Also, serum concentration of cTnI was significantly higher ( $p<0,01$ ) in AI group (1,177±0,971 ng/mL) than AIC group (0.031±0.021 ng/mL). Histopathologically, coagulated necrosis areas, mononuclear cell infiltration, loss of muscle stration, picnotic nuclei, dark eosophilic staining and loss of cell boundries was detected. It was also found that cytoplasmic cTnI immunoreactivity was decreased in AA and AI groups compared to control groups.

The results of this experimental study suggest that acute anemia causes cardiac muscle damage and there is significant negative correlation between anemia and serum cTnI levels.

**Key words:** Rabbit, anemia, endotoxemia, cardiac troponin I, pathology.

### 3. GİRİŞ

Kalp, kardiyovasküler homeostazın devamlılığının sağlanmasında merkezi rol oynamaktadır (1). Kalbin sınırlı rejenerasyon yeteneğine sahip olduğu ve organizmada şekillenen pek çok patolojik değişikliğe bağlı olarak kalp kasında hasar oluşabileceği ifade edilmektedir (2).

Kalp kasında, kalp kapakçıklarında, kalbin elektriksel iletim sisteminde ve koroner dolaşımında meydana gelen bozukluklara bağlı olarak kalp kası hasarı şekillenebileceği gibi, doğrudan kalp kasına etki eden enfeksiyöz ajanlar, kemoterapi, yoğun egzersiz, hipertiroidizm, renal yetersizlik, pulmoner tromboembolizm ve sistemik inflamasyon gibi nedenlere bağlı olarak da kalp kası hasarı oluşabilmektedir (3).

Anemi ile seyreden enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda da kalp kası hasarının şekillendiği, kalp kası hasarının değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilen serum kardiyak troponin I (cTnI) konsantrasyonu ölçümleriyle farklı çalışmalarda ortaya konulmuştur (4-8). Anemi ile seyreden enfeksiyöz hastalıklarda şekillenen kalp kası hasarından büyük ölçüde bu enfeksiyonlar nedeniyle oluşan sistemik inflamatuvar reaksiyonlar sorumlu tutulmaktadır. Sistemik inflamasyonun kalp kası hasarı oluşturduğu hem deneysel hem de doğal inflamasyonlarda ortaya konulmuş olmasına rağmen literatürde aneminin tek başına kalp kası hasarı oluşturup oluşturmadığı ile ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, tavşanlarda oluşturulan deneysel akut normovolemik anemi modelinde akut anemi süresince serum cTnI konsantrasyon değişikliklerini

belirlemek ve deney sonucunda kalp kasında histopatolojik farklılıklar ile cTnI immunoreaktivitesindeki değişikleri değerlendirmek suretiyle akut aneminin doğrudan kalp kası hasarına neden olup olmadığının ortaya konulmasıdır. Bu deney setine ek olarak aynı ölçüm ve değerlendirmelerin yapıldığı bir sistemik inflamasyon modeli ile AA ve AI gruplarındaki kalp kası hasarının karşılaştırılması planlanmıştır.

### **3.1. Kalp**

Kalp 4 ana boşluktan oluşmaktadır. Bunlar kalbin sağ ve sol yarımında yer alan atriyum ve ventriküllerdir. Atriyumlar bir ön pompa rolü üstlenerek kanı ventriküllere yönlendirirken, ventriküller ise kanı ya pulmoner dolaşıma ya da periferik dolaşıma pompalamaktadır. Kalbin her iki yarımında atriyum ve ventriküller arasına yerleşen atriyovenriküler kapaklar ve ventriküller ile büyük arterler arasında yer alan semilunar kapaklar, ventriküllerin sistol ve diyastolü süresince pasif olarak açılıp kapanmakta ve kalp boşlukları ve büyük arterler arasında kan akımının tek yönlü olarak sağlanmasına katkı sağlamaktadır (9-11).

Kalp, kanı tüm vücuda pompalama görevini yerine getirirken pompalanan kanın dağıtımını ve geri dönüşü kalpten köken alan büyük arterler ve kalbe açılan büyük venler aracılığı ile olmaktadır. Venöz kan vena cava caudalis ve cranialis ile sağ atriyuma taşınırken, buradan sağ ventriküle geçen venöz kan oksijenlenmek üzere Arteria pulmonalis aracılığı ile akciğerlere gider. Akciğerlerde oksijenlenen kan Vena pulmonalis'ler aracılığı ile sol atriyuma gelirken, buradan sol ventriküle geçen kan aort aracılığı ile tüm vücuda

pompalanır. Sol ventrikülden tüm vücuda oksijenlemiş kan pompalanırken, kalbin metabolik ihtiyacı ve oksijen talebi aortun başlangıcından köken alan koroner arterler aracılığı ile sağlanmaktadır (9-11).

Kalp dıştan içe doğru epikardiyum, miyokardiyum (kalp kası) ve endokardiyum olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Epikardiyum, perikardın viseral yaprağı tarafından oluşturulur ve kalbi çepeçevre sarmaktadır. Endokardiyum, kalbin iç yüzeyini örten endotel hücrelerden örülü katmandır. Miyokardiyum ise kalbin kasılmasından sorumlu kaslardan oluşan tabakadır (12).

### **3.2. Kalp Kası**

Kalpte atriyum kası, ventrikül kası ve özelleşmiş iletilici ve uyarıcı kas lifleri olmak üzere 3 tip kalp kası bulunmaktadır (10). İskelet kası gibi çizgili olan kalp kası, istem dışı çalışmasıyla iskelet kasından farklıdır (11). Ventrikül kasları ve atrium kasları annulus fibrosus ile birbirinden ayrılmakta ve böylelikle iki kas grubu birbirinden bağımsız çalışabilmektedir (12). Özelleşmiş uyarıcı ve iletilici kas lifleri ise az miktarda kasılabilir fibril içerirler ve belli belirsiz kasılırlar (10). Bu kas grubunun esas fonksiyonu kalbin ritmik atışını kontrol eden uyarı sistemi sağlamaktır (10, 11).

Kalp kası çok sayıda kalp kası hücresinin birleşmesiyle oluşan bir yapıdır (13). Bu hücreler sarkolemma adı verilen bir plazma membranı tarafından çepeçevre sarılır ve kalp kası hücrelerinin birbiri ile iştiraki interkale diskler vasıtası ile sağlanır (10). Her kalp kası hücresi birbirine paralel konumlanmış miyofibrillerden oluşmaktadır (14). Miyofibriller ise kalp kası hücrelerinin

fonksiyonel birimi olan sarkomerlerden meydana gelmektedir (13, 14). Her bir sarkomer kontraksiyon süresince aktif rol olan dört kontraktil yapıdan oluşur. Bunlar aktin, miyozin, tropomiyozin ve troponin kompleksidir (15).

Troponinler, iskelet ve kalp kasında aktin ve miyozinin kalsiyum aracılığında gerçekleşen kas kontraksiyonunda görev alan ve Troponin T, I ve C olmak üzere üç alt formu bulunan düzenleyici proteinlerdir (3, 16, 17). Her bir troponin proteini kas kontraksiyonunu düzenleyen spesifik fonksiyonlara sahiptir (3). Troponin C kalsiyumu bağlayarak kas kontraksiyonu süresince ince filamentin aktivasyonunu düzenlerken, troponin I aktin ve miyozin birleşimini inhibe etmektedir (18). Troponin T ise troponin kompleksi ile tropomyosin arasında bağlantıyı sağlamaktadır (19).

Diyastol süresince, troponin C (TnC) kapalı halde bulunur ve troponin I (TnI) aktini sıkıca bağlar, böylelikle aktin miyozin etkileşimi engellenmiş olur (20, 21). Aksiyon potansiyeli kalp kası hücresine ulaştığında L tipi kalsiyum kanalları aracılığı ile sitozol içerisine alınan kalsiyum sarkoplazmik retikulumdan bol miktarda kalsiyumun sitozole salınımına neden olur (13). Hücre içindeki kalsiyum TnC üzerindeki bağlanma noktasına bağlanır ve troponin kompleksi, tropomiyozin, aktin ve miyozinde bir dizi dinamik yapısal değişiklikler zincirini başlatır (20). Kalsiyumun TnC'nin N terminal uzantısındaki bağlanma noktasına bağlanması TnC'nin kapalı halinin stabilitesinin azalmasına ve TnI'nin switch peptid bölgesi ile etkileşimini artırarak TnC'nin kalsiyum bağlantısı için açık pozisyonda kalmasını sağlar (20, 22). TnC'nin kalsiyum bağlantısı için açık pozisyonda kalması TnI'nin inhibitör peptid kısmının aktin ile etkileşiminin azalması ile sonuçlanır. Böylelikle tropomyosin hareketliliğinde artış ve aktin

üzerinde yer alan miyozin bağlanma noktalarında serbestlenme meydana gelir (20). Aktin üzerinde yer alan miyozin bağlanma noktalarının serbest hale geçmesi, miyozin filamentinin çapraz köprübaşlarının aktin filamentinin üzerindeki bağlanma bölgelerine bağlanması ile sonuçlanır ve kas kontraksiyonu gerçekleşir (10, 14).

Kalp kasının kontraksiyon işlemini gerçekleştirmek için ihtiyaç duyduğu enerjinin %67'si yağ asitlerinin kullanılmasıyla elde edilir (11). Geriye kalan kısım ise glukoz, laktat ve pürivat gibi karbonhidratların kullanılmasıyla sağlanır (11). Normal şartlarda kalp kası, enerji ihtiyacının ancak %1'lik kısmını anaerobik metabolizma ile sağlarken, hipoksemi durumlarında bu oran ancak %10'a kadar çıkabilmektedir (11, 15). Kalbin ihtiyaç duyduğu yüksek oksijen koroner arterler ve her bir kalp kası hücresinin etrafını saran kapiller damarlar aracılığı ile sağlanmaktadır (9). Herhangi bir nedenle kalp kasının oksijen talebinde artış meydana geldiğinde koroner damarlarda dilatasyon oluşturularak ve oksijen ekstraksiyonunda artış ile talep karşılanmaya çalışılmaktadır (15).

### **3.3. Kalp Kası Hasarına Neden Olan Durumlar**

İnsanlarda kalp kası hasarının en sık karşılaşılan nedeninin koroner arterlerde meydana gelen ateroskleroz ve aterosklerotik plak rupturu sonucu oluşan intraluminal trombus olduğu bilinmektedir. Ayrıca şiddetli aort kapağı bozuklukları, kardiyojenik, hipovolemik ve septik şok, koroner spazm, koroner emboli ve vaskülitis ile ilişkili olarak kalp kası hasarı meydana gelmektedir (23).

Hipertrofik kardiyomyopati, dilate kardiyomyopati, kongenital subaortik stenoz, dejeneratif mitral kapak hastalığı, perikardiyal efüzyon, perikarditis gibi primer kardiyak hastalıklarda şekillenen kalp kası hasarının kalp kası hücrelerinde hipertrofi, nekroz, apoptozis ve fibrotik doku oluşumu ile ilişkili olduğu pek çok çalışmada ifade edilmiştir (3, 14, 24-27).

E vitamini selenyum yetersizliğinin büyüme dönemindeki hayvanlarda kalp kasında şiddetli hiyalin dejenerasyonu ve nekroz oluşumu sonucu kalp kası hasarı oluşturduğu uzun yıllardır bilinmektedir (28, 29).

İyonofor grubu bir antibiyotik olan monensin, at başta olmak üzere pek çok hayvan türünde toksik etki göstermektedir (30, 31). Monensinin potasyum, sodyum ve kalsiyumun miyositlere anormal konsantrasyonda geçişi sonucu osmolar dengesizlik ve mitokondriyal disfonksiyona neden olarak miyokardiyal nekroz oluşturduğu düşünülmektedir (32, 33). Varga ve ark. (34) deneysel monensin toksikasyonu oluşturdukları sığırlarda kalp kası hasarı şekillendiğini serum cTnI konsantrasyonu artışları ile ortaya koymuşlardır.

Kemoterapi tedavisi uygulanan insanlarda kardiyak toksisite ve sol ventriküler fonksiyonda azalma meydana geldiği bilinmektedir (35, 36). Kemoterapi süresince kullanılan doksorubisin gibi antrasiklin ilaçlar irreversibl ve genellikle ölümcül kalp kası hasarı oluşturmaktadır. Doksorubisin kullanıma bağlı olarak şekillenen kalp kası hasarının kemoterapi boyunca ilacın kümülatif etkisiyle oluştuğu ifade edilmektedir (37). Lenfoma ve osteosarkoma sahip olan 44 köpekten 32'sinde doksorubisinle kemoterapi süresince dolaşımda cTnI konsantrasyonunda artış şekillendiği bildirilmiştir (38).

Maraton atletleri ve triatlonlarda yarış sonrası kardiyak troponin seviyelerinde artış ve elektrokardiyografi bulgularında anormallik şekillendiği farklı çalışmalarda belirtilmiştir (39, 40). Uzun menzilli dayanıklılık yarışlarına katılan atlarda da cTnI konsantrasyonlarında artış şekillendiği bildirilmiştir (41).

Pulmoner tromboembolizm ve pulmoner hipertansiyon sağ ventrikül basıncında artış oluşturarak kalp kasının perfüzyonunun azalmasına ve dolaşıma kardiyak troponinlerin salınımına neden olmaktadır (42).

Akut ve kronik renal yetersizliği olan kedi ve köpeklerde kalp kası hasarı şekillendiğini ifade edilmektedir (43). Gastrik dilatasyon ve volvuluslu köpeklerde de şok ve iskemi-reperfüzyon hasarı ile ilişkili kalp kası hasarı şekillendiği serum cTnI artışları ile ortaya koyulmuştur (44).

Hipertiroidizmlilerde cTnI konsantrasyonunun yükseldiği, tedaviden sonra ise cTnI konsantrasyonlarının normale döndüğü gösterilmiştir. Hipertiroidizm ile ilişkili olarak şekillenen kalp kası hasarının intramural koroner iskemi veya yüksek tiroid hormonu seviyesinin etkilerinden kaynaklanabileceği ifade edilmiştir (45).

Bazı enfeksiyöz ajanlar direkt kalp kasında patolojik değişikliklerin oluşumuna neden olarak hasar oluşturmaktadır. Şap hastalığının etkeni olan Picornavirus buzağı, kuzu ve oğlaklarda kalp dokusuna yüksek affinite göstermekte ve şap hastalığının tipik veziküler ve eroziv lezyonlarını oluşturmaksızın kardiyak miyositlerde nekroz, hyalin dejenerasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve kümelenmesine neden olarak şiddetli kalp kası hasarı oluşturup perakut ölümlere neden olabilmektedir (46-50). Köpeklerde Canine

Parvovirus-2 ile ilişkili olarak şekillenen miyokarditis olgularına özellikle 4-8 haftalık köpek yavrularında rastlanmaktadır (51). *Dirofilaria immitis* ile enfekte köpeklerde pulmoner embolizm ve kronik pulmoner hipertansiyon ile ilişkili olarak miyokard hasarı şekillenmektedir (52). Leishmaniosisli köpeklerde de hem parazitin direkt etkisi ile hem de generalize vaskülitis nedeniyle kalp kası hasarı şekillendiği ifade edilmektedir (53).

Hem endotoksemi ile seyreden hastalıklarda hem de deneysel endotoksemi çalışmalarında endotoksemi ile ilişkili olarak kalp kası hasarının şekillendiği farklı çalışmalarda belirtilmiştir (54-57). Endotoksemi süresince şekillenen kalp kası hasarının birden çok nedeninin olduğu ifade edilmektedir. Endotoksemi oluşturulan ratlarda, lipid peroksidasyonu sonucu kas hücrelerinin bütünlüğünün korunmasında ve hücre içi ve hücreler arası sinyal iletiminde rol oynayan distrofin ve  $\beta$ -distroglukan protein gen ekspresyonunda düşüş şekillendiği ve antioksidan tedavi sonrası bu proteinlerin gen ekspresyonunda artış şekillendiğinin ortaya konulması endotoksemide meydana gelen kalp kası hasarında oksidatif stresin rolünün olduğunu göstermektedir (58, 59). Bir transmembran glikoproteini olan ve mikrobiyel patojenlerin spesifik moleküler yapılarını tanıyarak patojenlere karşı sistemik inflamatuvar yanıtın başlatılmasında önemli rol oynayan toll like reseptörlerin (TLR) kalp kası hücrelerinde ekspresyonunda endotoksemi süresince artış şekillendiği ve aktive olan TLR'nin doğrudan kalp kası hasarına neden olduğu ifade edilmektedir (60-62). Ayrıca tümör nekrozis faktör-  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) ve interlökin-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımının uyarılmasıyla endotel hücrelerde vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'in ekspresyonundaki artış sonucu kalp kası

hücrelerinde nötrofilik hücre infiltrasyonunun şekillendiği ve buna bağlı olarak kalp kası hasarının olduğu ifade edilmektedir (63, 64). Normal şartlarda kalp kasının enerji ihtiyacının çok büyük bir bölümü yağ asitlerinin oksidasyonundan karşılanmaktadır. Endotoksemi süresince düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü, yağ asiti bağlayıcı protein reseptörü, Acyl-CoA sentetaz, peroksizom proliferatör aktive reseptörü gibi yağ asiti oksidasyonu ile ilişkili transkripsiyonel faktörlerin ekspresyonunda azalma meydana gelmektedir. Bunun sonucunda lipidlerin kalp kası hücrelerine girişinde ve adenosin trifosfat (ATP) üretiminde aksama şekillenmektedir (65, 66). Enerji üretim merkezi olan mitokondrilerde de solunum fonksiyonunda azalma, elektron transportunda görev alan enzimlerin aktivitesinde azalma, mitokondriyel uncoupling protein ekspresyonunda artış ve mitokondriyel permeabilite artışına bağlı olarak kalp kası hücrelerinde ATP üretiminde azalma ve nekrotik hücre ölümü meydana gelmektedir (67, 68). Kalp kasında aksiyon potansiyeli ile birlikte kalsiyumun hücre içerisine girişinde rol oynayan kalsiyum dihidropiridin reseptörlerinde (L tipi kalsiyum kanalları) endotoksemi süresince azalma meydana gelmekte ve buna bağlı olarak kalsiyumun hücre içine girişi azalarak kalp kası kontraksiyon yeteneğinde bozulma şekillenmektedir (62, 69).

Fizyolojik şartlar altında dinlenme halindeki kalbin, kalp debisinin yaklaşık %5'ini kullandığı ve kalp kasının oksijen ekstraksiyonunun yaklaşık olarak % 75 olduğu ifade edilmektedir (9). Akut anemi süresince kanın oksijen taşıma kapasitesinde meydana gelen azalma nedeniyle kalp debisinin ve dokuların oksijen ekstraksiyonunun artırılması gibi bir takım adaptasyon mekanizmaları devreye girmektedir (70, 71). Kalp debisindeki artışın başlıca nedenleri periferik vazodilatasyon ve sempatik stimülasyondur. Anemiye bağlı olarak kanın

vizkozitesinin azalması ve nitrik oksit (NO) aktivitesinde meydana gelen artışın bir sonucu olarak, periferik vazodilatasyon ve vasküler dirençte düşüş şekillenmektedir (71). Bu durum kalbin ard yükünde azalmaya neden olurken ön yükünde artışa neden olmaktadır (71-73). Kalbin ön yükünün artması sarkomerlerin daha fazla gerilmesi ve kalp debisinin artmasıyla sonuçlanır. Fakat bu durumun uzun süre devam etmesi duvar stresinin artmasına neden olmaktadır (74). Artan duvar stresi, kalp kasının zaten yüksek olan oksijen talebinin daha da artmasına neden olur (75). Kalp kasının oksijen talebinin artması koroner arterlerde adenozin, NO, bradikinin gibi vazodilatör bileşenlerin salınımı ve potasyum kanallarının aktivasyonu ile sonuçlanır (9, 10). Böylelikle artan koroner kan akımıyla birlikte kalp kasının oksijen ekstraksiyonu %90'a kadar ulaşabilir (9). Fakat aneminin şiddeti arttıkça belli bir noktadan sonra kalp kasının talep ettiği miktarda oksijen sağlanamayacağı ve kalp kasında iskemi şekillenmeye başlayabileceği ileri sürülmektedir (71). Farklı hayvan türlerinde Babesiosis, Theileriosis, Leptospirosis ve immun aracılı hemolitik anemi gibi anemi ile seyreden enfeksiyöz hastalıklarda kalp kası hasarının şekillendiği çeşitli çalışmalarda ortaya koyulmuştur (5, 6, 8, 76-78). Bu çalışmalarda, belirtilen hastalıklara bağlı olarak şekillenen kalp kası hasarından özellikle sistemik inflamatuvar yanıtın sorumlu olduğu vurgulanmaktadır.

Anemi ile seyreden enfeksiyöz hastalıklarda şekillenen kalp kası hasarında, aneminin kalp kası hücrelerinde oksijen arz talep dengesinde bozulmaya neden olarak kalp kası hasarına neden olabileceği ifade edilmiş olsa da akut aneminin direkt kalp kası hasarına neden olup olmadığı ile ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle sadece aneminin kalp kası hasarı üzerine etkisinin

değerlendirilebileceği bir deneysel anemi modeli ile bu belirsizliğin ortadan kaldırılmasının hem insanlarda hem de hayvanlarda anemi ile seyreden hastalıklarda kalp kası hasarının değerlendirilmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir.

### **3.4. Kalp Kası Hasarının Tespitinde Kullanılan Biyobelirteçler**

#### **3.4.1. Kreatin Kinaz (CK) ve MB İzoenzimi**

Kreatin kinaz, yüksek enerjili fosfatın mitokondriye giriş çıkışında rol oynayan bir enzimdir (79). İlk olarak 1960 yılında akut kalp kası hasarının tespitinde kullanılmaya başlanmıştır (80). Fakat kalp kası hasarının tespitinde spesifitesinin düşük olması nedeniyle izoenzim formlarının ölçümü için testler geliştirilmiştir. CK, üç izoenzim formuna sahiptir. Bunlar; iskelet kasında predominant olan CKMM, kalp kasında predominant olan CKMB ve beyinde predominant olan CKBB izoenzim formlarıdır (81). CKMB izoenzim formu, uzun yıllar boyunca akut kalp kası hasarının tespitinde altın standart olarak değerlendirilmiştir (82). Fakat yaygın iskelet kası hasarında da CKMB konsantrasyonunda artışların şekillendiğinin ortaya koyulması ve kalp kası için spesifik olan kardiyak troponin I ve T'nin keşfi kalp kası hasarının belirlenmesinde CKMB'nin kullanımının sorgulanmasına neden olmuştur (83, 84).

### **3.4.2. Aspartat Aminotransferaz (AST)**

Aspartat aminotransferaz, önceleri glutamic oksalasetik transaminaz (GOT) olarak bilinen ve iskelet kası, kalp kasında ve hepatositlerde hem sitoplazmada hem de mitokondride bulunan bir enzimdir (85). AST, Karmen ve ark. tarafından 1954 yılında tanımlanan ve akut kalp kası hasarının tespitinde ilk kullanılan belirteçtir (86). Başlangıçta kullanışlı bir belirteç olarak kabul edilmesine rağmen özellikle karaciğer başta olmak üzere iskelet kası, beyin ve böbrekte de bulunması ve bu organlarla ilişkili hasarlarda da konsantrasyonunda yükselmeler meydana gelmesi kullanımını kısıtlamaktadır (84, 87).

### **3.4.3. Laktat Dehidrogenaz (LD)**

Laktat dehidrogenaz, vücutta pek çok hücrenin sitoplazmasında bulunan bir enzimdir. LD'nin ilk olarak 1955 yılında Wroblevski ve ark. tarafından akut kalp kası hasarının tespitinde kullanılabileceği ortaya koyulmuştur (88). Kalp kası hasarının başlangıcından sonra serum konsantrasyonunun 4-14 gün gibi uzun bir süre yüksek kalması nedeniyle kalp kası hasarı şekillendikten birkaç gün sonra hastaneye başvuran hastalarda hasarın tespitinde kullanışlı bir belirteç olduğu düşünülmüştür (84). LD'nin beş farklı izoenzimi (LD<sub>1</sub>, LD<sub>2</sub>, LD<sub>3</sub>, LD<sub>4</sub>, LD<sub>5</sub>) bulunmaktadır (85). Karaciğer dokusunda LD<sub>3</sub>, LD<sub>4</sub> ve LD<sub>5</sub> bol miktarda bulunurken, kalp kasında LD<sub>1</sub> ve LD<sub>2</sub> bol miktarda (LD<sub>1</sub>>LD<sub>2</sub>) bulunmaktadır. LD izoenzimlerinin dağılım oranındaki farklılıklar, LD<sub>1</sub> konsantrasyonunda ki artışların kalp kası hasarının tanısında, LD<sub>5</sub> konsantrasyonunda ki artışlarında karaciğer hastalıklarının tanısında kullanılabileceği şeklinde yorumlanmıştır (86).

#### **3.4.4. Myoglobin**

Myoglobin, iskelet ve kalp kasında bulunan düşük moleküler ağırlıklı sitozolik bir proteindir (79). Düşük moleküler ağırlığından dolayı kalp kası hasarından sonra çok kısa bir sürede dolaşımda konsantrasyonu yükselmektedir (84). Kalp kasına spesifik bir protein olmamasının en büyük dezavantajı olduğu ifade edilmektedir (87).

#### **3.4.5. Kardiyak Troponinler**

Kardiyak troponinlerin, kardiyak troponin I (cTnI), T (cTnT) ve C (cTnC) olmak üzere üç alt izoformu bulunmaktadır. cTnI N-terminal ucunda bulunan ilave 32 aminoasit nedeniyle iskelet kasında bulunan diğer iki TnI izoformundan farklıdır (11). Bu farklılık cTnI'nın kalp kası hasarının tespitinde altın standart olarak değerlendirilmesine ve cTnI konsantrasyonlarının belirlenebilmesi için cTnI'ya spesifik antikorların üretilmesine imkan sağlamıştır (3). cTnI konsantrasyon ölçümü için pek çok farklı test bulunmasına rağmen cTnI konsantrasyonunun belirlenmesinde bir standardizasyon sağlanabilmiş değildir (89). Bunun temel nedeninin ise farklı üreticilerin testlerinde cTnI molekülünün farklı aminoasit sekanslarının tanıyan antikorlar kullanmalarının olduğu ifade edilmektedir (90).

Kalp kasında bulunan mevcut troponinlerin büyük çoğunluğu kontraktıl yapıya bağlı bulunmasına rağmen az miktarda troponin sitozolik havuz içerisinde serbest halde bulunmaktadır. Sitozol içerisinde serbest halde bulunan miktar cTnI için yaklaşık %2-4 cTnT için ise %6-8 civarındadır. Kardiyak miyositlerde

membran bütünlüğünün bozulmasına neden olabilecek bir hasar kardiyak troponinlerin dolaşıma salınımına neden olur. Bu salınım ise iki aşamada gerçekleşir. Birinci aşamada sitozolik havuzda bulunan troponinler dolaşıma salınır ve buna bağlı olarak erken aşamada dolaşımda kardiyak troponin seviyelerinde artış şekillenir. Takibinde ise kontraktıl yapıya bağlı halde bulunan troponinler yavaş yavaş dolaşıma salınır ve seviyeleri uzun süre yüksek kalır. Hasarın şiddetine bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle hasardan sonraki 4-6 saat içerisinde kardiyak troponinlerin konsantrasyonunun yükselmeye başladığı, 12-24 saat içerisinde pik seviyeye ulaştığı ve 7-14 gün süre ile tespit edilebilen sınırın üzerinde kaldığı ifade edilmiştir (3, 18, 84). Kardiyak troponin konsantrasyonunda meydana gelen artışlar kalp kası hasarı varlığını göstermesine rağmen hasara neden olan mekanizma ile ilgili herhangi bir bilgi vermemektedir (3).

Kan dolaşımında troponin konsantrasyonunun artışından 6 farklı mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Bunlar kalp kası hücresi nekrozu, apoptozis, normal kalp kası hücresinin rejenerasyonu, kalp kası hücresinden proteolitik troponin degradasyon ürünlerinin salınımı, kalp kası hücre duvarının geçirgenliğinin artması ve membranöz veziküllerin oluşumu ve salınımıdır. İlk üç mekanizmada hücre ölümü meydana gelmekte ve hem sitozolik hemde yapısal troponin kan dolaşımına geçmektedir. Diğer üç mekanizmada ise hücre ölümü olmaksızın sitozolde bulunan serbest troponin hücre sızıntısı sonucu kan dolaşımına geçmektedir (14, 91).

Veteriner hekimlikte son yıllarda kalp kası hasarının belirlenmesinde kardiyak troponin ölçümleri ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Kongenital kalp

rahatsızlığı olan buzağlarda sağlıklı buzağlara göre cTnI konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (92). Bir diğer çalışmada şaplı kuzularda cTnI konsantrasyonu 146,78 µg/L olarak tespit edilmiştir (48). Miyokarditisli bir buzağda ise cTnI konsantrasyonu 37,24 ng/mL olarak belirlenmiştir (46). Ayrıca theileriosisli sığırlarda, babesiosisli köpeklerde ve koyunlarda, immun aracılı hemolitik anemisi olan köpeklerde cTnI konsantrasyonunun arttığı farklı çalışmalarda bildirilmiştir (5, 6, 8, 78).

Bu çalışmanın amacı, tavşanlarda oluşturulan deneysel akut normovolemik anemi modelinde akut anemi süresince serum cTnI konsantrasyon değişikliklerini belirlemek ve deney sonucunda kalp kasında histopatolojik farklılıklar ile cTnI immunoreaktivitesindeki değişiklikleri değerlendirmek suretiyle akut aneminin doğrudan kalp kası hasarına neden olup olmadığını ortaya konulmasıdır. Bu deney setine ek olarak aynı ölçüm ve değerlendirmelerin yapıldığı bir sistemik inflamasyon modeli ile AA ve AI gruplarındaki kalp kası hasarının karşılaştırılması planlanmıştır.

## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

### 4.1. Deneklerin Temini ve Deney Gruplarının Belirlenmesi

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı'nın 13.01.2016 tarih ve 01 Karar No'lu Etik Kurul Kararı ile onaylanmıştır. Çalışmada, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Birimi'nden temin edilen, yaşları 3-6 aylık arasında değişen 28 adet Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanıldı. Tavşanlar rastgele olarak akut inflamasyon (AI) grubu (n:8) akut inflamasyon kontrol (AIK) grubu (n:6) akut anemi (AA) grubu (n:8) ve akut anemi kontrol (AAK) grubu (n:6) olmak üzere dört gruba ayrıştırıldı. Gruplardaki tüm hayvanların canlı ağırlık ölçümleri gerçekleştirilerek kayıt altına alındı. AA ve AAK grubunda ki tavşanlara deney süresince 12 saat aydınlık 12 saat karanlık fotoperiyodu uygulandı. Tüm deneysel işlemler Eylül 2017- Ocak 2018 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi.

### 4.2. Deneysel Akut Anemi Oluşturulması

Tavşanlarda akut anemi oluşturmak için daha önce köpeklerde de uygulanan prosedür modifiye edilerek uygulandı (93). İlk olarak akut anemi oluşturma prosedürü uygulanacak tavşanın boyun bölgesindeki tüyler traş edildi ve marginal kulak venine 24 gauge intravenöz kateter (Bıçakçılar İ.V Kanül, Türkiye) yerleştirildi. Serviyet bezi ile zaptı rapta alınan tavşanlardan dorso-ventral pozisyonda 4,5 mL hacimli, lityum heparin ihtiva eden jelli tüplere (BD

Vacutainer®, ABD) kelebek set (BD Vacutainer®, ABD) ile vena jugularis'lerinden 10 mL/kg (94) miktarında kan alındı. Lityum heparin ihtiva eden jelli tüplere alınan kanlardan iki adet mikrohematokrit kılcal tüpe (Marienfield, Almanya) kan örneği alınıp 14000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek (Sigma, Almanya) hematokrit değeri belirlendi. Daha sonra lityum heparin ihtiva eden tüplere alınan kanlar 3000 devirde 10 dakika santrifüj (Sigma, Almanya) edilerek kan plazmaları elde edildi. Elde edilen plazmalar tek kullanımlık enjektörlere (Ayset, Türkiye) çekilerek marginal kulak venine yerleştirilen intravenöz kateter aracılığı ile geri verildi. Dolaşımdaki total kan hacmini koruyabilmek için alınan kandan elde edilen şekilli elemanların toplam hacmi miktarında Laktatlı Ringer (Polifarma®, Türkiye) solüsyonu intravenöz (İ.V) yoldan verildi. Bu protokol tamamlandıktan bir saat sonra alınan kanın hematokrit değeri, eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarında oluşturduğu değişiklikleri saptamak için potasyum EDTA içeren antikoagülanlı bir tüpe (VACUETTE®, Avusturya) vena jugularisten 2 ml kan alındı. Aynı işlem 24 saat ara ile her gün hematokrit değeri %10-15 aralığına düşene kadar 5 gün boyunca tekrarlandı.

#### **4.3. AA ve AAK Gruplarından Kan Örneklerinin Alınması**

Akut anemi grubundaki tavşanlardan akut anemi prosedürüne başlamadan önce (0.saat) ve anemi oluşturmaya başladıktan sonraki 24, 48, 72, 96 ve 120. saatlerde vena jugularisten, hematolojik analizler için potasyum EDTA ihtiva eden tüplere (VACUETTE®, Avusturya) ve biyokimyasal analizler için antikoagülanlı serum tüplerine (BD Vacutainer®, ABD) kan örnekleri alındı.

AAK grubundaki tavşanlardan ise AA grubu ile aynı saatlerde vena jugularisten hematolojik ve biyokimyasal analizler için kan örnekleri alındı.

#### **4.4. Deneysel Akut İnflamasyon Oluşturulması**

Akut inflamasyon oluşturmak amacıyla sekal ligasyon ve delme uygulandı (95). Tavşanlara 25 mg/kg (İM) dozunda ketamin (Ketasol®, Richter Pharma AG, Avusturya) ve 5mg/kg dozunda ksilazinin (Rompun®, Bayer, Almanya) intramüsküler (İM) enjeksiyonu ile anestezi uygulandıktan sonra abdominal bölgedeki tüyler traş edilip, operasyon için asepsisi sağlanarak abdomenin orta hattının üst kısmından yaklaşık 5 cm'lik bir ensizyonla abdominal boşluğa ulaşıldı. Sekum karın boşluğundan dışarıya alınarak ileosekal kapağın hemen distalinden sekumun yaklaşık % 95'lik bir kısmı 2/0 ipek iplikle (Doğsan, Türkiye) ligatür edildi. Daha sonra ligasyon bölgesinin distalinden yaklaşık 1 cm'lik bir ensizyon yapılarak sekum hafifçe sıvazlanıp bir miktar içeriğin karın boşluğuna boşalması sağlandı. Bu işlemden sonra 3/0 sentetik emilebilir iplik (PGA - ALCASORB®, Katsan, Türkiye) ile kaslar, 3/0 ipek iplikle de (Doğsan, Türkiye) deri dikilerek operasyon hattı kapatıldı. Marginal kulak venine 24 gauge intravenöz kateter (Bıçakçılar İ.V Kanül, Türkiye) yerleştirilip 100 mL/kg/gün miktarında laktatlı ringer (Polifarma®, Türkiye) infüzyonu gerçekleştirildi (96).

#### **4.5. AI ve AIK Gruplarından Kan Örneklerinin Alınması**

Akut inflamasyon grubundaki tavşanların vena jugularisinden operasyondan önce (0. saat) ve operasyondan sonraki 4, 8 ve 12. saatlerde

hematolojik analizler için potasyum EDTA içeren antikoagülanlı tüplere (VACUETTE®, Avusturya) ve antikoagülanlı serum tüplerine (BD Vacutainer®, ABD) biyokimyasal analizler için kan örnekleri alındı. AIK grubundaki tavşanlardan ise sadece AI grubu ile aynı saatlerde vena jugularisten kan örnekleri alındı.

#### **4.6. Hematolojik Muayeneler**

Tavşanların vena jugularisinden potasyum EDTA içeren tüplere alınan kan örneklerinden total eritrosit sayısı, total lökosit sayısı, hemoglobin miktarı ve hematokrit değeri daha önce bildirildiği şekilde manuel olarak belirlendi (97). Ayrıca sürme kan yayması hazırlanıp Giemsa ile boyanarak formül lökosit sayımları yapıldı.

#### **4.7. Biyokimyasal Analizler**

Serum CKMB, AST, LD konsantrasyonu ölçümleri örnekleme saatlerinden hemen sonra elde edilen kan serumlarından aynı gün içerisinde Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda ADVIA Centaur XP Immunoassay System (Siemens, Almanya) ile gerçekleştirildi.

Serum cTnI konsantrasyonu ölçümleri Advia Centaur TnI Ultra (Siemens, Almanya) ile gerçekleştirildi. Bu immün analizin ölçüm aralığı 0,006-50 ng/mL olarak belirtilmiştir. Ayrıca Advia Centaur TnI Ultra'da cTn I ölçümlerinde 41-49, 87-91 ve 27-40 aminoasit rezidülerini tanıyan antikorlar kullanılmaktadır.

Serum C reaktif protein (CRP) konsantrasyonu ölçümü için tür spesifik ticari ELISA test kiti (Fine Test,Wuhan, China) kullanıldı. Dalga boyu ölçümleri ELISA okuyucu (BioTek™ ELx800™, Fisher Scientific, ABD) ile gerçekleştirildi.

#### **4.8. Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal İncelemeler**

Deney protokollerinin sonunda, tüm denekler 120 mg/kg dozda İ.V ketamin (Ketasol®, Richter Pharma AG, Avusturya) enjeksiyonu ile ötenazi edilerek kalpleri, %10'luk tamponlu formaldehit içeren plastik numune kapları içerisinde oda sıcaklığında 2-3 saat bekletildikten sonra trimlendi. Tespit olması için tamponlu formaldehit içerisinde 2 gün bekletildikten sonra dokulardan, bir adet sağ-sol ventrikülü ve interventriküler septum, bir adet sağ atriumu ve bir adet sol atriumu içerecek şekilde her hayvanın kalbinden 3 adet doku parçası standart doku takip kasetlerine (Isolab GmbH, Wertheim, Almanya) alındı. Kasetlenen dokular normal çeşme suyu ile 8-10 saat yıkandıktan sonra otomatik doku takip cihazında (Leica TP 1020, Wetzlar, Almanya), otomatik program ile değişen seviyelerde alkol serileri, ksilen ve parafinden geçirilerek, örneklere doku bloklama cihazında (Leica EG 1150 H, Wetzlar, Almanya) parafin bloklama işlemi yapıldı. Elde edilen parafin bloklara rotary mikrotom (Leica RM2125, Wetzlar, Almanya) kullanılarak traşlama işlemi uygulandı. Traşlanan parafin bloklar soğumaları için -20 °C bekletilerek rotary mikrotom (Leica RM2125, Wetzlar, Almanya) vasıtasıyla 3 mikron kalınlığında, her bloktan 5' er seri kesit, pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesit alma işlemi ile her hayvana ait kalplerden 15' er adet seri kesit (5 ventriküler kesit, 5 sağ atrium, 5 sol atrium kesiti) elde edilmiş oldu. Bu kesitlerden 1' er adet alınarak rutin hematoksil-eozin boyama yöntemi

uygulandı. Elde edilen preparatlarda her iki ventrikül, septum ve atrium, dejenerasyon, nekroz ve yangısal değişiklikler başta olmak üzere patolojik değişiklikler yönünden incelenip skorlama yapıldı. İmmunohistokimyasal olarak avidin biotin peroksidaz kompleks (ABC) tekniği kullanılarak cTnI tespiti yapıldı ve ticari kitin (Abcam, Cambridge, İngiltere) prosedürü uygulandı. Bu aşamalar ise özetle şöyledir: Kesitler ksilende deparafinizasyon ve azalan dereceli alkollerde dehidrasyonu takiben endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için %3 lük metanolde ki hidrojen peroksit solüsyonunda 10 dakika bekletildi. Daha sonra sitratlı tampon çözeltisi içerisinde mikrodalgada(650 W) 5 dakika kaynatıldı. Phosphate saline buffer (PBS) içerisinde 3x5 dakika yıkandıktan sonra primer antikor (ab10231, Abcam, Cambridge, İngiltere) uygulanıp nemli ortamda, oda ısısında 1 saat veya +4 °C de 1 gece inkubasyona bırakıldı. Yine PBS ile yıkadıktan sonra sekonder antikor oda ısısında 10 dakika uygulandı. PBS ile yıkamayı takiben kromojen olarak diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) kullanılırken, karşıt boyama ise mayer hematoksilen ile yapıldı. Kullanılan kromojene uygun yapıştırma materyali ile lamelle kapatılan preparatlar kameralı (Olympus DP72, Tokyo, Japonya) görüntüleme analiz sistemli (cellSens Standart) ve florasan ataçmanlı trinoküler ışık mikroskobunda (Olympus BX43, Tokyo, Japonya) 40'lık objektif altında incelenerek 10 mikroskop sahasında cTnI pozitif hücreler semikantitatif olarak sayıldı ve fotoğraflandı.

#### **4.9. İstatistiksel Analizler**

İstatistiksel analizler SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Tüm

parametreler için normallik analizi gerçekleştirildi. Parametrik test varsayımı karşılanıyorsa grup içi istatistiksel farklılık Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi ile belirlendi. Grup içerisinde önemli farklılık varsa farklılığın hangi zamanda kaynaklandığını belirlemek için Eşleştirilmiş Örneklerde T testi ile uygulandı. Gruplar arası istatistiksel farklılık ise Bağımsız Örneklerde T testi ile değerlendirildi. Parametrik test varsayımları karşılanmadığında ise grup içi ortalamalar arasındaki istatistiksel farklılık Friedman testi ile belirlendi. Grup içerisinde istatistiksel farklılık varsa farklılığın hangi zamanda kaynaklandığını belirlemek için Wilcoxon testi uygulandı. Gruplar arası ortalamalar arasındaki istatistiksel farklılık ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Ölçülen parametreler arasında korelasyon analizi Spearman korelasyon testi ile yapıldı. İstatistiksel önemlilik derecesi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 5. BULGULAR

### 5.1. Klinik Muayene Bulguları

Akut inflamasyon ve AIK grubundaki deneklerin cinsiyetleri ve canlı ağırlıkları Tablo 1’de, AA ve AAK grubundaki deneklerin cinsiyet ve canlı ağırlıkları Tablo 2’de belirtilmiştir.

Akut inflamasyon ve AIK grubundaki deneklerin bireysel vücut sıcaklıkları Tablo 3’de, vücut sıcaklığı ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 4’de verilmiştir. Tablo 4’de görüldüğü gibi AIK grubunda deney süresince vücut sıcaklıkları ortalamalarında istatistiksel olarak önemli olmayan değişiklikler belirlenmesine karşın AI grubunun 4. saat vücut sıcaklığı ortalamasının hem AI grubunun 0. saat ortalaması ( $p < 0.05$ ) hem de kontrol grubunun 4. saat ortalaması ile karşılaştırıldığında ( $p < 0.01$ ) istatistiksel olarak önemli düşüşler olduğu belirlenmiştir. Ayrıca AI grubunda deneyin 8. ve 12. saatlerinde 4. saat vücut sıcaklığı ortalamasına göre istatistiksel olarak önemli olmayan artışlar meydana geldiği belirlenmiştir.

Akut anemi ve AAK grubundaki deneklerin bireysel vücut sıcaklıkları Tablo 5’de, vücut sıcaklıkları ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 6’da verilmiştir. Tablo 6’da görüldüğü gibi deney süresince AA ve AAK grubunun vücut sıcaklıkları ortalamalarında istatistiksel olarak önemsiz değişiklikler meydana geldiği belirlendi. Ayrıca AA ve AAK grupları arasında vücut sıcaklığı ortalamaları açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık belirlenmedi.

Akut inflamasyon ve AIK grubundaki deneklerin bireysel kalp frekansları Tablo 7’de, kalp frekansı ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 8’de verilmiştir. Tablo 8’de görüldüğü gibi deney süresince AI ve AIK grubunda ki deneklerin kalp frekanslarında önemli değişikliklerin şekillenmediği belirlenmiştir. Ayrıca AI ve AIK grupları arasında kalp frekansı ortalamaları açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık belirlenmemiştir.

Akut anemi ve AAK grubundaki deneklerin bireysel kalp frekansları Tablo 9 ‘da, kalp frekansı ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 10’ da verilmiştir. Tablo 10’da görüldüğü gibi AA grubunun 72, 96 ve 120. saat kalp frekansı ortalamalarında 0. saat kalp frekansı ortalamasına göre istatistiksel olarak önemli ( $p<0.01$ ) artışlar meydana geldiği belirlenmiştir. Ancak AA ve AAK grupları arasında kalp frekansı ortalamaları açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık belirlenmemiştir.

## **5.2. Hematolojik Muayene Bulguları**

Akut inflamasyon ve AIK grubundaki deneklerin bireysel total lökosit sayıları Tablo 11’de, total lökosit sayısı ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 12’de verilmiştir. Tablo 12’de görüldüğü gibi AI grubunun 4, 8 ve 12. saat total lökosit ortalamalarında 0.saat ortalamasına göre ve AAK grubunun 4, 8 ve 12 saat ortalamalarına göre istatistiksel olarak önemli ( $p<0.001$ ) düşüşler olduğu belirlenmiştir.

Akut anemi ve AAK grubundaki deneklerin bireysel total lökosit sayıları Tablo 13’de, total lökosit sayısı ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 14’de verilmiştir. Deney süresince AA ve AAK grubunun total lökosit sayısı ortalamalarında istatistiksel olarak önemsiz değişiklikler meydana geldiği belirlenmiştir.

Akut inflamasyon ve AIK grubundaki deneklerin ayırıcı lökosit yüzdeleri Tablo 15’de, lenfosit, segmentli nötrofil, bant nötrofil ve monosit yüzdeleri ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar sırasıyla Tablo 16, 17, 18 ve 19’da belirtilmiştir.

Akut anemi ve AAK grubundaki deneklerin ayırıcı lökosit yüzdeleri Tablo 20’de belirtilmiştir. Ayrıca lenfosit, nötrofil ve monosit yüzdeleri ortalamaları standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar sırasıyla Tablo 21,22 ve 23’de belirtilmiştir. Deney süresince AA ve AAK gruplarında grup içi ve gruplar arası lenfosit, nötrofil ve monosit yüzdeleri ortalamalarında meydana gelen değişikliklerin istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir.

Akut inflamasyon ve AIK grubundaki deneklerin bireysel serum CRP konsantrasyonları Tablo 24’de, serum CRP konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 25’de belirtilmiştir. AI grubunda 8. saat ve 12. saat ortalamalarında hem AI grubunun 0. ve 4. saat ortalamalarına göre hem de AIK grubunun 8. ve 12. saat ortalamalarına göre istatistiksel olarak önemli ( $p<0.001$ ) artışlar meydana geldiği belirlenmiştir.

Akut anemi ve AAK grubundaki deneklerin bireysel serum CRP konsantrasyonları Tablo 26’da, serum CRP konsantrasyonu ortalamaları, standart

sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 27’de ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Deney süresince AA ve AAK gruplarında grup içi ve gruplar arası serum CRP konsantrasyonu ortalamalarında meydana gelen değişikliklerin istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir.

Akut inflamasyon ve AIK grubundaki deneklerin bireysel hematokrit değerleri Tablo 28’de, hematokrit değer ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 29’da verilmiştir. Tablo 29’de görüldüğü gibi AIK grubunda 0. ve 4. saat arasında istatistiksel olarak önemli değişiklikler belirlenmezken, 4. saatten sonra istatistiksel olarak önemli düzeyde ( $p<0.001$ ) düşüşler belirlenmiştir. AI grubunda ise 0. saatten sonra deney süresince istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) düşüşler meydana geldiği belirlenmiştir. AI ve AIK grupları arasında deney süresince eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarı ortalaması açısından istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmemiştir.

Akut anemi ve AAK grubundaki deneklerin bireysel hematokrit değerleri Tablo 30’da, hematokrit değer ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 31’de belirtilmiştir. Tablo 31’de görüldüğü gibi hem AA hem de AAK grubunda deney süresince hematokrit değerinde istatistiksel olarak önemli ( $p<0.001$ ) düşüşler şekillenmiştir. AA ve AAK grubu arasında ise 24. saat ( $p<0.01$ ), 48. saat, 72. saat, 96. saat ve 120. saat hematokrit değer ortalamalarında istatistiksel olarak önemli ( $p<0.001$ ) düşüşler belirlenmiştir.

Akut inflamasyon ve AIK grubundaki deneklerin bireysel eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarları sırasıyla Tablo 32 ve Tablo 36’da, eritrosit sayısı ve

hemoglobin miktarı ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar sırasıyla Tablo 33 ve Tablo 37’de belirtilmiştir. Tablo 33 ve Tablo 37’de görüldüğü gibi AI ve AIK grubunda deney süresince eritrosit sayısı ( $p<0.001$ ) ve hemoglobin miktarı ( $p<0.001$ ) ortalamalarında istatistiksel olarak önemli düşüşler meydana geldiği belirlenirken AI ve AIK grupları arasında deney süresince eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarı ortalaması açısından istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmemiştir.

Akut anemi ve AAK grubundaki deneklerin bireysel eritrosit sayıları ve hemoglobin miktarları sırasıyla Tablo 34 ve Tablo 38’de, eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarı ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar sırasıyla Tablo 35 ve Tablo 39’da belirtilmiştir. Tablo 35’de görüldüğü gibi deney süresince eritrosit sayısı ortalamalarında AAK ( $p<0.01$ ) ve AA ( $p<0.001$ ) grubunda istatistiksel olarak önemli düşüşler olduğu belirlenmiştir. AA ve AAK grupları arasında 0.saat eritrosit sayısı ortalamaları açısından istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmezken, 24. saat ( $p<0.01$ ), 48. saat, 72. saat, 96. saat ve 120. saat ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli ( $p<0.001$ ) düşüşler meydana geldiği belirlenmiştir. Eritrosit sayısı ortalamaları ile benzer şekilde hemoglobin miktarı ortalamasında da deney süresince AAK ( $p<0.01$ ) ve AA ( $p<0.001$ ) grubunda istatistiksel olarak önemli düşüşler olduğu belirlenmiştir. Deney süresince AA ve AAK grupları arasında 0.saat hemoglobin miktarı ortalamaları açısından önemli bir fark ( $p>0.05$ ) belirlenmezken, 24. saatte ( $p<0.01$ ) hemoglobin miktarı ortalamasının düşmeye başladığı ve 48. saatten ve 120. saate kadar ( $p<0.001$ ) düşüşün giderek artarak devam ettiği gözlenmiştir.

### 5.3. Biyokimyasal Muayene Bulguları

Akut inflamasyon ve AIK grubundaki deneklerin bireysel serum CKMB konsantrasyonları Tablo 40'de, serum CKMB konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 41'de belirtilmiştir. Tablo 41'de belirtildiği gibi deney süresince AI ve AIK gruplarında hem grup içi hemde gruplar arası serum CKMB ortalamalarında istatistiksel olarak önemli değişiklikler belirlenmemiştir.

Akut anemi ve AAK grubundaki deneklerin bireysel serum CKMB konsantrasyonları Tablo 42'de, serum CKMB konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 43'de belirtilmiştir. Tablo 43'de belirtildiği gibi deney süresince AAK grubunun CKMB ortalamalarında yükseliş ve düşüşler olmasına rağmen istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı belirlenmiştir. AA grubunda ise 24. saatte CKMB ortalamasının 0. saat ortalamalarına göre istatistiksel olarak önemli ( $p<0.01$ ) artışlar şekillendiği, 96.saatten sonrada düşüş meydana geldiği belirlenmiştir. Ayrıca AA ve AAK grupları arasında serum CKMB ortalamaları açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık gözlenmemiştir.

Akut inflamasyon ve AIK grubundaki deneklerin bireysel serum AST konsantrasyonları Tablo 44'de, serum AST konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 45'de belirtilmiştir. Tablo 45'de görüldüğü gibi AI grubunda 4, 8 ve 12. saatlerde AST ortalamalarında 0. saat ortalamalarına göre istatistiksel olarak önemli ( $p<0.05$ ) artışlar şekillendiği belirlenmiştir. AI ve AIK grupları arasında ise serum AST

konsantrasyon ortalaması açısından istatistiksel olarak önemli olan tek farklılık 12. saatte ( $p < 0,05$ ) belirlenmiştir.

Akut anemi ve AAK grubundaki deneklerin bireysel serum AST konsantrasyonları Tablo 46'da, serum AST konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 47'de belirtilmiştir. Deney süresince AA ve AAK gruplarında grup içi ve gruplar arası serum AST konsantrasyonu ortalamalarında istatistiksel olarak önemli bir değişiklik belirlenmemiştir.

Akut inflamasyon ve AIK grubundaki deneklerin bireysel serum LD konsantrasyonları Tablo 48'de, serum LD konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 49'da belirtilmiştir. Tablo 49'da görüldüğü gibi deney süresince AI grubunda 4, 8 ve 12. saat ortalamalarının 0. saat ortalamalarına göre istatistiksel olarak önemli ( $p < 0,001$ ) artışlar meydana geldiği tespit edilmiştir. Ayrıca AI ve AIK grupları arası LD ortalamalarında 0. saatte istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı belirlenmesine rağmen 4. saat ( $p < 0,01$ ), 8. saat ( $p < 0,05$ ) ve 12. saat ( $p < 0,001$ ) ortalamalarında AI grubunda AIK grubuna göre istatistiksel olarak önemli artışlar şekillendiği belirlenmiştir.

Akut anemi ve AAK grubundaki deneklerin bireysel serum LD konsantrasyonları Tablo 50'de, serum LD konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 51'de belirtilmiştir. Deney süresince AA ve AAK gruplarında grup içi ve gruplar arası

serum LD konsantrasyonu ortalamalarında istatistiksel olarak önemli bir değişiklik belirlenmemiştir.

Akut inflamasyon ve AIK grubundaki deneklerin bireysel serum cTnI konsantrasyonları Tablo 52’de, serum cTnI konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 53’de belirtilmiştir. Deney süresince AI grubunda 8. ve 12. saat ortalamalarında 0. ve 4. saat ortalamalarına göre istatistiksel olarak önemli ( $p<0.001$ ) artış şekillendiği belirlenmiştir. AI ve AIK grupları arası cTnI ortalamalarında 0. ve 4. saatlerde istatistiksel olarak önemli bir farklılık belirlenmezken, 8. saat ( $p<0.05$ ) ve 12. saat ( $p<0.01$ ) ortalamalarında AI grubunda AIK grubuna göre istatistiksel olarak önemli artışlar meydana geldiği tespit edilmiştir.

Akut anemi ve AAK grubundaki deneklerin bireysel serum cTnI konsantrasyonları Tablo 54’de, deney süresince serum cTnI ortalamaları, standart sapmaları, grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tablo 55’de belirtilmiştir. Deney süresince AA grubunda istatistiksel olarak önemli artışlar belirlenmemiştir. Ancak AA grubunun 72. saat ( $p<0.05$ ), 96. saat ( $p<0.05$ ) ve 120. saat ( $p<0.01$ ) ortalamalarında AAK grubunun aynı saat ortalamalarına göre istatistiksel olarak önemli artışlar meydana geldiği tespit edilmiştir.

Deney süresince değerlendirilen parametrelerin korelasyon oranları Tablo 56 ve Tablo 57’de gösterilmiştir.

#### 5.4. Histopatolojik ve İmmunohistokimyal Bulgular

Deneklerin kalplerinin makroskopik incelenmesinde endokard, epikard, atriyum ve ventriküllerde belirgin makroskopik bir bulguya rastlanmamıştır.

Hem AA hem de AI grubundaki deneklerin kalplerinden alınan örneklerin hematoxilen&eozi ile boyanarak yapılan histopatolojik incelemesinde atriyum, sağ ve sol ventrikülde lezyonların lokalizasyonları ve şiddeti önemli bir değişiklik göstermemekle birlikte kardiyak miyositlerin sınırlarının kaybolduğu, koyu eozonofilik boyandığı, çekirdeklerinin piknotik bir görünüm aldığı, kas tellerinin enine çizgilenmelerinin ortadan kaybolduğu ve koagülasyon nekrozu alanlarının varlığı dikkati çekmiştir (Şekil 30-a,b). Bildirilen değişikliklerin ventriküler septumda daha belirgin olduğu görülmüştür. Yangısal mononükleer hücre infiltrasyonunun hem AA hem de AI grubunda yoğun olmamakla birlikte, nekrotik alanlarda intersitisyel olarak bulunduğu belirlenmiştir (Şekil 30-c,d).

Sitoplazmik cTnI immunoreaktivitesi şiddetli lezyonların bulunduğu AA ve AI grubu hayvanlarda benzer oranlar (%45) gösterirken kontrol grubunda sitoplazmik cTnI immunoreaktivitesinin oldukça yüksek olduğu (%90-100) tespit edildi (Şekil 31-a). Bu durum kontrol grubundaki deneklerin hematoxilen&eozi boyamalarında ise kardiyak miyositlerin normal histolojik görünümleri ile teyit edildi (Şekil 31-b). Pozitif hücre sitoplazmaları koyu kahverengi boyanırken, nekrotik hücrelerde sitoplazmanın kahverengi boyanmadığı buna karşılık solgun bazofilik renkte olduğu dikkati çekti (Şekil 31-c,d). Seri kesitlerde nekrotik alanların varlığı ABC ve hematoxilen&eozi boyama ile tespit edildi ve doğrulandı (Şekil 32-a,b).

Akut anemi ve AI gruplarında kalp kasında şekillenen dejenerasyon ve nekroz ile yangısal mononükleer hücre infiltrasyonunun skorları ve cTnI immunoreaktivitesinin bireysel değerleri Tablo 58’de gösterilmiştir.



## 5.5. Tablolar

**Tablo 1.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin cinsiyetleri ve canlı ağırlıkları.

Denek No	Cinsiyet	Canlı Ağırlık (kg)
AI-1	Dişi	2,45
AI-2	Erkek	2,43
AI-3	Erkek	2,93
AI-4	Dişi	3,46
AI-5	Erkek	2,94
AI-6	Dişi	2,97
AI-7	Erkek	2,83
AI-8	Dişi	3,2
AIK-1	Erkek	3,1
AIK-2	Dişi	2,84
AIK-3	Erkek	3
AIK-4	Dişi	2,8
AIK-5	Erkek	2,85
AIK-6	Dişi	2,95

**Tablo 2.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin cinsiyetleri ve canlı ağırlıkları.

Denek No	Cinsiyet	Canlı Ağırlık (kg)
AA-1	Erkek	3,10
AA-2	Dişi	3,25
AA-3	Erkek	2,90
AA-4	Dişi	3,08
AA-5	Erkek	2,80
AA-6	Dişi	2,73
AA-7	Erkek	3,50
AA-8	Dişi	3,30
AAK-1	Erkek	2,85
AAK-2	Dişi	2,92
AAK-3	Erkek	3,02
AAK-4	Dişi	2,99
AAK-5	Erkek	2,89
AAK-6	Dişi	3,63

**Tablo 3.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin vücut sıcaklıkları (°C).

Denek No	Örnekleme Saati			
	0.Saat	4.Saat	8.Saat	12.Saat
AI-1	39,3	37,0	38,6	37,0
AI-2	38,1	36,9	38,1	38,1
AI-3	39,2	38,7	38,8	39,0
AI-4	39,0	38,1	39,8	39,3
AI-5	39,2	37,8	38,7	39,0
AI-6	39,6	37,6	38,8	38,7
AI-7	40,0	39,6	39,1	39,6
AI-8	39,0	39,3	39,3	39,7
AIK-1	39,5	39,0	39,2	39,2
AIK-2	39,1	39,1	39,0	39,2
AIK-3	39,1	39,1	39,4	39,2
AIK-4	39,3	39,8	39,4	39,2
AIK-5	39,2	39,0	38,7	39,2
AIK-6	39,1	39,7	39,7	39,3

**Tablo 4.** AI ve AIK grubundaki deneklerin vücut sıcaklıklarının ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Vücut Sıcaklığı (°C)	Zaman				p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	4.Saat $\bar{X} \pm S_D$	8.Saat $\bar{X} \pm S_D$	12.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AIK	39,2±0,2	39,3±0,4	39,2±0,4	39,2±0,04	-
AI	39,2±0,5 <sup>a</sup>	38,1±1,0 <sup>b</sup>	38,9±0,5 <sup>a</sup>	38,8±0,9 <sup>a</sup>	**
p	-	*	-	-	-

-: p > 0,05    \*: p < 0,05    \*\*: p < 0,01

(a,b) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız örneklerde t testi ile karşılaştırılmıştır (P<0.05).

**Tablo 5.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin vücut sıcaklıkları (°C).

Denek No	Örnekleme Saati					
	0.Saat	24.Saat	48.Saat	72.Saat	96.Saat	120.Saat
AA-1	39,0	39,2	39,3	39,2	39,4	39,5
AA-2	39,0	39,0	39,1	39,2	40,2	39,3
AA-3	39,4	39,4	39,3	39,0	39,2	39,3
AA-4	39,4	39,5	39,5	39,4	39,1	38,7
AA-5	39,3	39,2	39,3	39,4	39,3	39,1
AA-6	39,4	39,3	39,3	39,5	39,2	39,2
AA-7	39,2	39,3	39,5	39,2	39,3	39,2
AA-8	39,3	39,3	39,2	39,3	39,3	39,0
AAK-1	39,1	39,3	39,3	39,0	39,2	39,2
AAK-2	39,6	39,4	39,4	39,2	39,3	39,2
AAK-3	39,4	39,0	39,1	39,4	39,2	39,5
AAK-4	39,4	39,2	39,2	39,1	39,3	39,1
AAK-5	39,6	38,8	39,3	39,2	39,2	39,5
AAK-6	39,3	39,5	39,3	39,3	39,5	39,2

**Tablo 6.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin vücut sıcaklıkları ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Vücut Sıcaklığı (°C)	Zaman						p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	24.Saat $\bar{X} \pm S_D$	48.Saat $\bar{X} \pm S_D$	72.Saat $\bar{X} \pm S_D$	96.Saat $\bar{X} \pm S_D$	120.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AAK	39,4±0,2	39,2±0,3	39,2±0,1	39,2±0,1	39,2±0,1	39,2±0,2	-
AA	39,3±0,2	39,2±0,1	39,3±0,1	39,2±0,1	39,3±0,1	39,1±0,2	-
p	-	-	-	-	-	-	-

∴ p >0,05

Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi testi ile belirlenirken zamanlar arası değişim eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız örneklerde t test ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 7.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin kalp frekansları (atım/dakika).

Denek No	Örnekleme Saati			
	0.Saat	4.Saat	8.Saat	12.Saat
AI-1	272	280	296	320
AI-2	240	268	236	240
AI-3	260	206	204	248
AI-4	296	188	192	148
AI-5	240	272	244	236
AI-6	296	180	220	240
AI-7	300	288	312	320
AI-8	268	180	220	232
AIK-1	284	232	256	284
AIK-2	240	212	240	248
AIK-3	190	216	240	240
AIK-4	180	220	216	260
AIK-5	248	248	248	260
AIK-6	224	264	200	252

**Tablo 8.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin kalp frekansı ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Kalp Frekansı (atım/dakika)	Zaman				p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	4.Saat $\bar{X} \pm S_D$	8.Saat $\bar{X} \pm S_D$	12.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AIK	227,6±38,5	232,0±20,3	233,3±21,1	257,3±15,1	-
AI	244,5±23,1	232,7±48,3	240,5±42,6	248,5±4,6	-
p	-	-	-	-	-

∴ p >0,05

Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız örneklerde t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 9.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin kalp frekansları (atım/dakika).

Denek No	Örnekleme Saati					
	0.Saat	24.Saat	48.Saat	72.Saat	96.Saat	120.Saat
AA-1	236	152	180	200	200	200
AA-2	280	260	280	292	304	280
AA-3	192	276	320	316	320	240
AA-4	280	280	270	320	296	320
AA-5	276	300	320	332	308	320
AA-6	232	292	300	320	300	312
AA-7	264	320	312	320	348	332
AA-8	220	260	328	320	344	316
AAK-1	240	264	180	236	264	240
AAK-2	160	260	208	200	220	184
AAK-3	200	284	260	360	292	300
AAK-4	196	200	228	252	240	276
AAK-5	300	292	280	300	336	260
AAK-6	256	276	288	264	300	296

**Tablo 10.** AA ve AAK grubundaki deneklerin kalp frekansı ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Kalp Frekansı (Atım/Dakika)	Zaman						p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	24.Saat $\bar{X} \pm S_D$	48.Saat $\bar{X} \pm S_D$	72.Saat $\bar{X} \pm S_D$	96.Saat $\bar{X} \pm S_D$	120.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AAK	225,3±50,0	262,6±32,9	240,6±42,5	268,6±55,5	275,3±42,4	259,3±43,1	-
AA	247,5±32,5 <sup>d</sup>	267,5±50,8 <sup>c,d</sup>	288,7±48,4 <sup>b,c,d</sup>	302,5±42,9 <sup>a</sup>	302,5±45,8 <sup>a</sup>	290,0±46,9 <sup>a,b,c</sup>	**
p	-	-	-	-	-	-	

-.: p >0,05    \*\*: p < 0,01

(a-d) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi testi ile belirlenirken zamanlar arası eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız örneklerde t test ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 11.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin total lökosit sayıları ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ).

Denek No	Örnekleme Saati			
	0.Saat	4.Saat	8.Saat	12.Saat
AI-1	6,5	1,7	1,3	1,5
AI-2	5,9	2	1,9	2
AI-3	7,4	1,2	2,3	2
AI-4	6,1	1,4	2,4	3,3
AI-5	10	1,7	2,8	3,7
AI-6	7,5	1,4	3,5	5,3
AI-7	8,3	1,5	2,1	3
AI-8	4,9	1,2	1,3	1,8
AIK-1	8,2	6,5	8,7	7,1
AIK-2	7,3	9	7,9	8,5
AIK-3	8	6,3	7,9	8,1
AIK-4	8,3	8,6	8,2	8,2
AIK-5	8	9,5	7,5	8,3
AIK-6	8,2	9,4	8,9	7,4

**Tablo 12.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin total lökosit sayısı ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Total Lökosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	Zaman				p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	4.Saat $\bar{X} \pm S_D$	8.Saat $\bar{X} \pm S_D$	12.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AIK	8,0 $\pm$ 0,4	8,2 $\pm$ 1,4	8,1 $\pm$ 0,5	7,9 $\pm$ 0,6	-
AI	7,2 $\pm$ 1,5 <sup>a</sup>	1,5 $\pm$ 0,3 <sup>b</sup>	2,3 $\pm$ 0,8 <sup>b</sup>	2,9 $\pm$ 1,4 <sup>b</sup>	***
p	-	***	***	***	

-:  $p > 0,05$  \*\*\*:  $p < 0,001$

(a,b) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız örneklere t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 13.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin total lökosit sayıları ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ).

Denek No	Örnekleme Saati					
	0.Saat	24.Saat	48.Saat	72.Saat	96.Saat	120.Saat
AA-1	7,8	9,1	9,5	10,2	8,7	9
AA-2	7	9,2	8,5	10,7	6,8	9,6
AA-3	7,5	9,3	6,8	6	6,2	7
AA-4	7,6	9,8	8,7	9,2	10,5	9,8
AA-5	8,2	9,7	9,3	9,7	8,6	9,2
AA-6	6,7	7,2	9	7,7	9,1	8,5
AA-7	8,2	7,7	8,1	8,4	8,2	8,7
AA-8	7,9	8,3	7,6	7,5	7,9	8,2
AAK-1	7,1	7,6	6,9	8,3	8,6	7,9
AAK-2	6,7	9,3	6,5	8	8,3	5,5
AAK-3	6,9	8,7	10	8,6	7,4	8,5
AAK-4	9,3	9,5	9	8	8,4	9,3
AAK-5	7,5	8,8	7,8	7,7	7,5	7,6
AAK-6	7	8,3	7,1	7,7	8,6	8,3

**Tablo 14.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin total lökosit sayısı ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Total Lökosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	Zaman						p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	24.Saat $\bar{X} \pm S_D$	48.Saat $\bar{X} \pm S_D$	72.Saat $\bar{X} \pm S_D$	96.Saat $\bar{X} \pm S_D$	120.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AAK	7,4 $\pm$ 0,9	8,7 $\pm$ 0,6	7,8 $\pm$ 1,3	8,1 $\pm$ 0,3	8,1 $\pm$ 0,5	7,8 $\pm$ 1,2	-
AA	7,6 $\pm$ 0,5	8,7 $\pm$ 0,9	8,4 $\pm$ 0,9	8,6 $\pm$ 1,5	8,2 $\pm$ 1,3	8,7 $\pm$ 0,8	-
p	-	-	-	-	-	-	-

∴ p > 0,05

Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi testi ile belirlenirken zamanlar arası eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. sütunlar için gruplar arası fark bağımsız örneklerde t test ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 15.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin ayrıncı lökosit yüzdeleri.

Denek No	Örnekleme Saati															
	0.Saat				4.Saat				8.Saat				12.Saat			
	L(%)	S.N(%)	B.N(%)	M(%)	L(%)	S.N(%)	B.N(%)	M(%)	L(%)	S.N(%)	B.N(%)	M(%)	L(%)	S.N(%)	B.N(%)	M(%)
AI-1	84	14	-	2	77	22	-	1	80	18	-	2	60	30	5	5
AI-2	69	30	-	1	93	3	-	4	68	30	-	2	50	34	12	4
AI-3	63	29	-	8	76	12	8	4	24	36	36	4	20	24	48	8
AI-4	69	24	-	7	92	6	-	2	24	22	50	4	24	16	52	8
AI-5	66	32	-	2	64	20	12	4	38	36	20	6	28	32	32	8
AI-6	64	32	-	4	68	8	16	8	20	44	28	4	24	36	36	4
AI-7	58	30	2	10	70	20	8	2	32	50	16	2	22	18	52	8
AI-8	74	24	-	2	90	4	4	2	38	40	16	6	32	36	16	16
AIK-1	40	56	-	4	36	60	-	4	50	44	-	6	40	54	-	6
AIK-2	34	60	2	4	38	54	2	6	56	42	1	1	52	42	1	5
AIK-3	68	28	-	4	44	54	-	2	54	40	-	6	52	44	2	2
AIK-4	80	18	-	2	40	52	-	8	46	50	1	3	60	36	-	4
AIK-5	54	44	-	2	56	38	1	5	52	46	-	2	50	48	1	1
AIK-6	72	26	-	2	48	50	-	2	58	40	-	2	60	36	-	4

L: Lenfosit, S.N: Segmentli Nötrofil, B.N: Bant Nötrofil, M: Monosit

**Tablo 16.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin lenfosit yüzdesi ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Lenfosit (%)	Zaman				p
	0.Saat	4.Saat	8.Saat	12.Saat	
	$\bar{X} \pm S_D$	$\bar{X} \pm S_D$	$\bar{X} \pm S_D$	$\bar{X} \pm S_D$	
AIK	58,00±18,41	43,66±7,42	52,66±4,32	52,33±7,42	-
AI	68,37±7,90 <sup>a</sup>	78,75±11,49 <sup>a</sup>	40,50±21,92 <sup>b</sup>	32,50±14,60 <sup>c</sup>	**
p	-	**	-	-	

-.: p >0,05    \*\*: p < 0,01

(a-c) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi testi ile belirlenirken zamanlar arası eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız örneklerde t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 17.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin segmentli nötrofil yüzdesi ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Segmentli Nötrofil (%)	Zaman				p
	0.Saat	4.Saat	8.Saat	12.Saat	
	$\bar{X} \pm S_D$	$\bar{X} \pm S_D$	$\bar{X} \pm S_D$	$\bar{X} \pm S_D$	
AIK	38,66±17,23	51,00±7,34	43,66±3,88	43,33±7,00	-
AI	26,87±6,08 <sup>b</sup>	11,87±7,18 <sup>c</sup>	34,50±10,78 <sup>a</sup>	28,25±7,95 <sup>ab</sup>	*
p	-	**	-	**	

-.: p >0,05    \*\*: p < 0,01

(a-c) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi testi ile belirlenirken zamanlar arası eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız örneklerde t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 18.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin bant nötrofil yüzdesi ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Bant Nötrofil (%)	Zaman				p
	0.Saat	4.Saat	8.Saat	12.Saat	
	$\bar{X} \pm S_D$	$\bar{X} \pm S_D$	$\bar{X} \pm S_D$	$\bar{X} \pm S_D$	
AIK	0,33±0,81	0,50±0,83	0,33±0,51	0,66±0,81	-
AI	0,25±0,70 <sup>d</sup>	6,00±6,04 <sup>c</sup>	20,75±17,10 <sup>b</sup>	31,62±18,73 <sup>a</sup>	***
p	-	*	*	**	

-: p >0,05 \* : p < 0,05 \*\* : p < 0,01 \*\*\* : p < 0,001

(a-d) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim Friedman testi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık Wilcoxon testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 19.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin monosit yüzdesi ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Monosit (%)	Zaman				p
	0.Saat	4.Saat	8.Saat	12.Saat	
	$\bar{X} \pm S_D$	$\bar{X} \pm S_D$	$\bar{X} \pm S_D$	$\bar{X} \pm S_D$	
AIK	3,00±1,09	3,50±1,76	3,33±2,16	3,66±1,86	-
AI	4,50±3,38	3,37±2,19	3,75±1,66	7,62±3,85	-
p	-	-	-	*	

-: p >0,05 \* : p < 0,05

Zamanla değişim Friedman testi ile belirlenirken sütunlar için gruplar arası fark Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 20.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin ayırıcı lökosit yüzdeleri.

Denek No	Örnekleme Saati																	
	0.Saat			24.Saat			48.Saat			72.Saat			96.Saat			120.Saat		
	L(%)	N(%)	M(%)	L(%)	N(%)	M(%)	L(%)	N(%)	M(%)	L(%)	N(%)	M(%)	L(%)	N(%)	M(%)	L(%)	N(%)	M(%)
AA-1	79	20	1	72	25	3	79	20	1	77	22	1	63	34	3	76	22	2
AA-2	61	34	5	51	47	2	60	34	6	64	34	2	58	39	3	68	29	3
AA-3	73	25	2	64	32	4	69	28	3	81	13	6	79	19	2	72	26	2
AA-4	74	24	2	67	28	5	69	28	3	81	17	2	75	19	6	67	32	1
AA-5	42	54	4	75	22	3	82	15	3	69	30	1	62	36	2	67	32	1
AA-6	69	27	4	70	28	2	93	6	1	92	7	1	84	14	2	77	21	2
AA-7	83	16	1	72	26	2	90	8	2	69	30	1	74	25	1	78	18	4
AA-8	74	23	3	66	32	2	64	29	7	64	32	4	80	16	4	72	24	4
AAK-1	64	32	4	54	45	1	74	24	2	58	40	2	64	34	2	72	26	2
AAK-2	74	22	4	68	30	2	88	10	2	74	24	2	68	28	4	70	26	4
AAK-3	68	28	4	70	24	6	80	18	2	76	20	4	64	32	4	66	30	4
AAK-4	70	28	2	58	36	6	64	30	6	72	24	4	70	28	2	62	32	6
AAK-5	68	28	4	50	46	4	60	34	6	70	28	2	76	23	1	46	52	2
AAK-6	68	28	4	60	38	2	70	26	4	56	40	4	56	40	4	70	28	2

N: Nötrofil, L: Lenfosit, M: Monosit

**Tablo 21.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin lenfosit yüzdesi ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Lenfosit (%)	Zaman						p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	24.Saat $\bar{X} \pm S_D$	48.Saat $\bar{X} \pm S_D$	72.Saat $\bar{X} \pm S_D$	96.Saat $\bar{X} \pm S_D$	120.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AAK	68,66±3,26	60,00±7,79	72,66±10,32	67,66±6,74	66,33±6,74	64,33±9,66	-
AA	69,37±12,83	67,17±7,45	75,75±12,11	74,62±9,84	71,87±9,61	72,12±4,51	-
p	-	-	-	-	-	-	-

∴ p > 0,05

Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 22.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin nötrofil yüzdesi ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Nötrofil (%)	Zaman						p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	24.Saat $\bar{X} \pm S_D$	48.Saat $\bar{X} \pm S_D$	72.Saat $\bar{X} \pm S_D$	96.Saat $\bar{X} \pm S_D$	120.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AAK	27,66±3,20	36,50±8,52	23,66±8,61	29,33±8,64	30,83±5,87	32,30±9,91	-
AA	27,87±11,77	30,00±7,65	21,00±10,43	23,12±9,94	25,25±9,79	25,50±5,18	-
p	-	-	-	-	-	-	-

∴ p > 0,05

Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 23.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin monosit yüzdesi ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Monosit (%)	Zaman						p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	24.Saat $\bar{X} \pm S_D$	48.Saat $\bar{X} \pm S_D$	72.Saat $\bar{X} \pm S_D$	96.Saat $\bar{X} \pm S_D$	120.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AAK	3,66±0,81	3,50±2,16	3,66±1,96	3,00±1,09	2,83±1,32	3,33±1,63	-
AA	2,75±1,48	2,87±1,12	3,25±2,18	2,25±1,83	2,87±1,55	2,37±1,18	-
p	-	-	-	-	-	-	-

∴ p > 0,05

Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 24.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum CRP konsantrasyonları (ng/mL).

Denek No	Örnekleme Saati			
	0.Saat	4.Saat	8.Saat	12.Saat
AI-1	5,33	3,77	266,63	228,42
AI-2	5,36	9,96	173,17	192,08
AI-3	5,80	4,67	195,92	213,36
AI-4	3,59	5,35	198,58	183,51
AI-5	3,17	8,66	224,586	226,66
AI-6	4,50	4,29	195,33	154,55
AI-7	4,17	4,03	376,94	173,76
AI-8	9,75	5,35	310,42	197,10
AIK-1	8,94	4,51	8,08	8,24
AIK-2	7,16	4,53	5,45	4,05
AIK-3	6,17	6,41	8,90	9,59
AIK-4	8,49	5,02	5,37	7,48
AIK-5	6,46	3,49	4,14	5,01
AIK-6	4,06	8,09	4,10	11,21

**Tablo 25.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum CRP konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

CRP (ng/mL)	Zaman				p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	4.Saat $\bar{X} \pm S_D$	8.Saat $\bar{X} \pm S_D$	12.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AIK	6,88±1,76	5,34±1,65	6,01±2,03	7,59±2,71	-
AI	5,21±2,05 <sup>b</sup>	5,76±2,29 <sup>b</sup>	242,70±70,43 <sup>a</sup>	196,18±25,85 <sup>a</sup>	***
p	-	-	***	***	

-.: p >0,05 \*\*\*: p < 0,001

(a-b) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi testi ile belirlenirken zamanlar arası eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız örneklerde t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 26.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum CRP konsantrasyonları (ng/mL).

Denek No	Örnekleme Saati					
	0.Saat	24.Saat	48.Saat	72.Saat	96.Saat	120.Saat
AA-1	13,62	12,39	13,85	11,74	12,88	11,56
AA-2	9,67	8,91	13,41	13,52	13,11	11,54
AA-3	10,27	9,70	9,78	7,97	12,58	11,23
AA-4	11,79	10,27	12,53	12,51	12,78	13,94
AA-5	7,78	8,81	9,23	9,45	9,94	10,34
AA-6	12,93	12,59	10,54	11,02	10,18	11,11
AA-7	10,27	8,13	15,19	11,08	10,42	10,99
AA-8	14,29	8,03	10,76	12,98	12,13	12,03
AAK-1	14,36	14,29	11,57	12,60	10,26	15,17
AAK-2	12,33	10,97	11,84	10,52	11,16	9,32
AAK-3	10,73	8,74	10,36	9,40	12,43	9,64
AAK-4	9,63	10,37	10,43	7,53	8,92	10,18
AAK-5	11,58	9,17	12,71	9,36	8,19	11,36
AAK-6	9,33	9,07	10,97	11,05	9,79	6,27

**Tablo 27.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum CRP konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

CRP (ng/mL)	Zaman						p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	24.Saat $\bar{X} \pm S_D$	48.Saat $\bar{X} \pm S_D$	72.Saat $\bar{X} \pm S_D$	96.Saat $\bar{X} \pm S_D$	120.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AAK	11,32±1,87	10,43±2,07	11,31±0,90	10,07±1,73	10,12±1,53	10,32±2,91	-
AA	11,32±2,21	9,85±1,78	11,91±2,14	11,28±1,85	11,75±1,33	11,59±1,06	-
p	-	-	-	-	-	-	-

∴ p >0,05

Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 28.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin hematokrit değerleri (%).

Denek No	Örnekleme Saati			
	0.Saat	4.Saat	8.Saat	12.Saat
AI-1	36	37	34	27
AI-2	37	35	33	32
AI-3	34	34	33	30
AI-4	40	34	34	31
AI-5	35	34	32	32
AI-6	39	35	34	30
AI-7	34	32	29	29
AI-8	36	32	31	28
AIK-1	35	31	30	30
AIK-2	39	34	32	30
AIK-3	34	35	33	31
AIK-4	36	36	33	30
AIK-5	36	35	31	31
AIK-6	37	35	34	30

**Tablo 29.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin hematokrit değer ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Hematokrit Değer (%)	Zaman				p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	4.Saat $\bar{X} \pm S_D$	8.Saat $\bar{X} \pm S_D$	12.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AIK	36,16±1,72 <sup>a</sup>	34,33±1,75 <sup>a</sup>	32,16±1,47 <sup>b</sup>	30,33±0,51 <sup>c</sup>	***
AI	36,38±2,19 <sup>a</sup>	34,12±1,64 <sup>b</sup>	32,50±1,77 <sup>c</sup>	29,87±1,80 <sup>d</sup>	***
p	-	-	-	-	

-: p > 0,05 \*\*\*: p < 0,001

(a-d) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız örneklerde t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 30.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin hematokrit değerleri (%).

Denek No	Örnekleme Saati					
	0.Saat	24.Saat	48.Saat	72.Saat	96.Saat	120.Saat
AA-1	38	28	22	20	19	14
AA-2	39	30	24	21	19	13
AA-3	41	32	23	17	14	13
AA-4	35	29	20	14	13	12
AA-5	39	31	24	18	13	12
AA-6	39	33	24	17	12	11
AA-7	37	28	21	21	16	15
AA-8	36	31	22	18	18	15
AAK-1	35	33	31	30	32	31
AAK-2	37	34	29	29	27	28
AAK-3	35	31	33	32	30	30
AAK-4	36	36	35	33	32	32
AAK-5	35	35	34	33	33	31
AAK-6	37	37	34	34	34	31

**Tablo 31.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin hematokrit değeri ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Hematokrit (%)	Zaman						p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	24.Saat $\bar{X} \pm S_D$	48.Saat $\bar{X} \pm S_D$	72.Saat $\bar{X} \pm S_D$	96.Saat $\bar{X} \pm S_D$	120.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AAK	35,8±0,9 <sup>a</sup>	34,3±2,1 <sup>a,b</sup>	32,6±2,2 <sup>b,d</sup>	31,8±1,94 <sup>c,d,e</sup>	31,3±2,5 <sup>d,e</sup>	30,5±1,3 <sup>e</sup>	***
AA	38±1,9 <sup>a</sup>	30,2±1,8 <sup>b</sup>	22,5±1,5 <sup>c</sup>	18,2±2,3 <sup>d</sup>	15,5±2,8 <sup>e</sup>	13,1±1,4 <sup>f</sup>	***
p	*	**	***	***	***	***	

\*: p < 0,05 \*\* : p < 0,01 \*\*\*: p < 0,001

(a-f) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 32.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin eritrosit sayıları ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ).

Denek No	Örnekleme Saati			
	0.Saat	4.Saat	8.Saat	12.Saat
AI-1	6,55	6,32	5,58	4,72
AI-2	6,16	6,02	5,81	5,26
AI-3	6,05	6,03	5,92	5,34
AI-4	6,54	6,03	5,81	5,25
AI-5	7,32	6,9	6,4	6,00
AI-6	7,79	6,74	6,16	5,54
AI-7	6,34	5,84	5,68	5,14
AI-8	6,57	6,12	5,90	5,37
AIK-1	6,25	5,72	5,68	5,19
AIK-2	6,81	6,35	5,81	5,24
AIK-3	6,58	6,17	6,09	5,60
AIK-4	7,18	6,19	6,02	5,61
AIK-5	7,02	6,51	6,28	5,94
AIK-6	6,66	6,74	6,09	5,66

**Tablo 33.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin eritrosit sayısı ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Eritrosit Sayısı ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	Zaman				P
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	4.Saat $\bar{X} \pm S_D$	8.Saat $\bar{X} \pm S_D$	12.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AIK	6,75 $\pm$ 0,33 <sup>a</sup>	6,28 $\pm$ 0,34 <sup>b</sup>	5,99 $\pm$ 0,21 <sup>c</sup>	5,54 $\pm$ 0,28 <sup>d</sup>	***
AI	6,66 $\pm$ 0,59 <sup>a</sup>	6,25 $\pm$ 0,37 <sup>b</sup>	5,90 $\pm$ 0,26 <sup>c</sup>	5,32 $\pm$ 0,36 <sup>d</sup>	***
p	-	-	-	-	

-:  $p > 0,05$  \*\*\*:  $p < 0,001$

(a-d) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız örneklerde t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 34.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin eritrosit sayıları ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ).

Denek No	Örnekleme Saati					
	0.Saat	24.Saat	48.Saat	72.Saat	96.Saat	120.Saat
AA-1	6,40	4,97	4,22	3,5	3,24	2,24
AA-2	6,97	5,63	4,83	3,74	3,24	2,59
AA-3	6,67	5,04	3,88	3,00	2,07	1,86
AA-4	6,95	5,12	3,8	2,59	1,92	2,15
AA-5	6,31	5,84	4,34	3,38	2,38	1,73
AA-6	6,84	6,12	4,44	3,18	2,19	1,7
AA-7	6,8	5,53	4,71	3,97	3,46	2,21
AA-8	6,86	5,50	3,96	3,25	2,81	2,35
AAK-1	6,74	5,95	5,72	6,58	5,79	5,82
AAK-2	6,82	6,62	5,52	5,70	5,23	4,89
AAK-3	6,76	6,52	6,04	6,14	5,63	5,47
AAK-4	6,67	6,56	6,31	6,16	5,85	5,68
AAK-5	6,77	6,80	6,67	6,22	6,18	6,02
AAK-6	6,82	6,68	6,62	6,44	6,22	6,11

**Tablo 35.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin eritrosit sayısı ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Eritrosit Sayısı ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	Zaman						p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	24.Saat $\bar{X} \pm S_D$	48.Saat $\bar{X} \pm S_D$	72.Saat $\bar{X} \pm S_D$	96.Saat $\bar{X} \pm S_D$	120.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AAK	6,76 $\pm$ 0,05 <sup>a</sup>	6,52 $\pm$ 0,29 <sup>a,b,c</sup>	6,14 $\pm$ 0,47 <sup>b,c</sup>	6,20 $\pm$ 0,30 <sup>c</sup>	5,81 $\pm$ 0,36 <sup>d</sup>	5,66 $\pm$ 0,44 <sup>e</sup>	**
AA	6,72 $\pm$ 0,24 <sup>a</sup>	5,46 $\pm$ 0,40 <sup>b</sup>	4,27 $\pm$ 0,38 <sup>c</sup>	3,32 $\pm$ 0,43 <sup>d</sup>	2,66 $\pm$ 0,60 <sup>e</sup>	2,10 $\pm$ 0,31 <sup>f</sup>	***
p	-	***	***	***	***	***	

-.: p >0,05    \*\*: p < 0,01    \*\*\*: p < 0,01

(a-f) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 36.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin hemogloblin değerleri (g/dL).

Denek No	Örnekleme Saati			
	0.Saat	4.Saat	8.Saat	12.Saat
AI-1	13,6	13	11,6	9,2
AI-2	13,4	13	11,4	11
AI-3	13	13	12,6	11,2
AI-4	15	14,2	13	11,6
AI-5	15,8	14	12,4	11,6
AI-6	16,0	14,2	13,0	11,4
AI-7	13,4	11,6	11,2	10
AI-8	13,8	12,8	11,8	10,6
AIK-1	12,8	11,2	11,2	10
AIK-2	14,4	13	11,8	10,4
AIK-3	13,8	13	12,8	11,4
AIK-4	15,2	13,4	13	11,6
AIK-5	14,8	14,2	13	12
AIK-6	14,6	14,2	13	12

**Tablo 37.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin hemogloblin değeri ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Hemogloblin (g/dL)	Zaman				p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	4.Saat $\bar{X} \pm S_D$	8.Saat $\bar{X} \pm S_D$	12.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AIK	14,2±0,8 <sup>a</sup>	13,2±1,1 <sup>b</sup>	12,4±0,7 <sup>c</sup>	11,2±0,8 <sup>d</sup>	***
AI	14,2±0,4 <sup>a</sup>	13,2±0,3 <sup>b</sup>	12,1±0,2 <sup>c</sup>	10,8±0,3 <sup>d</sup>	***
p	-	-	-	-	

∴ p >0,05 \*\*\*: p < 0,001

(a-d) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız örneklerde t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 38.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin hemoglobin değerleri (g/dL).

Denek No	Örnekleme Saati					
	0.Saat	24.Saat	48.Saat	72.Saat	96.Saat	120.Saat
AA-1	13,8	10,2	8,6	7,2	7	4,8
AA-2	15,6	12	10,2	8	7,2	5,2
AA-3	13,2	10,8	7,6	6	6	4,4
AA-4	14,6	11,4	7,8	5,4	4,4	4,6
AA-5	14,4	12,6	9,4	7	5	3,8
AA-6	15	13,2	9,4	6,4	4,6	3,6
AA-7	14,2	11,2	9,4	7,8	6,8	4,6
AA-8	14,4	12,1	8,4	6,8	6,4	5,8
AAK-1	14,4	12,2	12,6	13,6	12,4	11,4
AAK-2	13,8	13,8	11	11,6	11	10,2
AAK-3	14,4	13,4	12,2	12,6	12	11,4
AAK-4	14	14	13,4	13	12,4	12,6
AAK-5	14,4	14,6	14	13	12,6	12,4
AAK-6	14,6	15,2	13,8	13	13	13,4

**Tablo 39.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin hemoglobin miktarı ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

Hemoglobin (g/dL)	Zaman						p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	24.Saat $\bar{X} \pm S_D$	48.Saat $\bar{X} \pm S_D$	72.Saat $\bar{X} \pm S_D$	96.Saat $\bar{X} \pm S_D$	120.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AAK	14,2±0,3 <sup>a</sup>	13,8±1,1 <sup>a,b,c</sup>	12,8±1,1 <sup>b,c</sup>	12,8±0,6 <sup>c,e</sup>	12,2±0,6 <sup>d,e</sup>	11,9±1,1 <sup>e</sup>	**
AA	14,4±0,7 <sup>a</sup>	11,7±0,9 <sup>b</sup>	8,8±0,9 <sup>c</sup>	6,8±0,8 <sup>d</sup>	5,9±1,1 <sup>e</sup>	4,6±0,7 <sup>f</sup>	***
p	-	**	***	***	***	***	

-.: p >0,05    \*\*: p < 0,01    \*\*\*: p < 0,01

(a-f) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 40.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum CKMB konsantrasyonları (U/L).

Denek No	Örnekleme Saati			
	0.Saat	4.Saat	8.Saat	12.Saat
AI-1	1328,17	724	1325,31	887,4
AI-2	763,63	1039	676,64	998,14
AI-3	576,09	339,47	494,44	576,81
AI-4	1177,90	364,98	607,58	701,10
AI-5	758,22	511,64	2810,14	600
AI-6	778,4	431,62	3264,91	458,69
AI-7	674,14	704,29	1105,71	608,99
AI-8	472,01	560,63	788,08	559,09
AIK-1	865,12	1696,63	749,27	337,02
AIK-2	1025,80	438,27	2366	383,01
AIK-3	841,47	493,47	758	464
AIK-4	968,90	828,29	476	1138
AIK-5	934	573,38	1207,15	478,48
AIK-6	1011	454,11	2304,40	688

**Tablo 41.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum CKMB konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

CKMB (U/L)	Zaman				p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	4.Saat $\bar{X} \pm S_D$	8.Saat $\bar{X} \pm S_D$	12.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AIK	941,04±75,60	747,35±486,60	1310,13±825,35	581,41±298,20	-
AI	816,07±291,98	584,45±232,33	1384,10±1062,49	673,77±181,28	-
p	-	-	-	-	-

∴ p >0,05

Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız örneklerde t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 42.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum CKMB konsantrasyonları (U/L).

Denek No	Örnekleme Saati					
	0.Saat	24.Saat	48.Saat	72.Saat	96.Saat	120.Saat
AA-1	441	645,54	1283,20	1926	1510,24	917
AA-2	382	843,34	1705,49	2521	1500,17	465
AA-3	500,18	2561,93	2259,86	697,28	515,39	1753,65
AA-4	1002	1573,30	2036,12	1367,74	1309,59	211,52
AA-5	1252,47	1336	1092,47	2028,12	527,99	126,36
AA-6	1180,28	1215	1098,07	1653,83	157,34	601,85
AA-7	1579,83	2224,40	1681,55	1086,32	731,55	343
AA-8	1322,85	2740,47	1925,83	2186,86	1116,23	615
AAK-1	596,48	1805,71	1149,60	605,21	390,26	717,11
AAK-2	787,91	831,05	2276,80	1265,02	636,92	1815,33
AAK-3	402,04	1307,76	1708,24	583,77	271,60	653,09
AAK-4	722,80	308,07	670,71	1100,86	413	302
AAK-5	1621,09	623,24	2222,93	2764,07	1741	857
AAK-6	1669,45	404,99	2272,38	4837,72	1210	615

**Tablo 43.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum CKMB konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

CKMB (U/L)	Zaman						p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	24.Saat $\bar{X} \pm S_D$	48.Saat $\bar{X} \pm S_D$	72.Saat $\bar{X} \pm S_D$	96.Saat $\bar{X} \pm S_D$	120.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AAK	966,62±542,11	880,13±576,36	1716,77±677,42	1859,44±1662,39	777,13±578,60	826,58±517,80	-
AA	957,57±457,71 <sup>b</sup>	1642,49±784,08 <sup>a</sup>	1635,32±439,02 <sup>a</sup>	1683,39±605 <sup>a</sup>	921,06±508,47 <sup>b</sup>	629,17±518,83 <sup>b</sup>	*
p	-	-	-	-	-	-	-

-.: p >0,05 \* : p < 0,05

(a-c) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 44.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum AST konsantrasyonları (U/L).

Denek No	Örnekleme Saati			
	0.Saat	4.Saat	8.Saat	12.Saat
AI-1	30	47	51	47
AI-2	53	55	42	62
AI-3	27	156	163	197
AI-4	62	58	62	77
AI-5	23	59	91	94
AI-6	29	79	84	74
AI-7	43	69	98	137
AI-8	44	79	83	85
AIK-1	21	22	29	21
AIK-2	29	22	29	19
AIK-3	32	34	37	32
AIK-4	64	57	60	61
AIK-5	41	31	39	33
AIK-6	78	98	91	65

**Tablo 45.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum AST konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

AST (U/L)	Zaman				p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	4.Saat $\bar{X} \pm S_D$	8.Saat $\bar{X} \pm S_D$	12.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AIK	44,16±22,19	44,00±29,40	44,50±24,15	39,50±19,84	-
AI	38,88±13,87 <sup>c</sup>	75,25±34,55 <sup>b</sup>	84,25±37,46 <sup>ab</sup>	96,63±48,41 <sup>a</sup>	*
p	-	-	-	*	

-: p > 0,05    \*: p < 0,05

(a-c) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız örneklerde t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 46.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum AST konsantrasyonları (U/L).

Denek No	Örnekleme Saati					
	0.Saat	24.Saat	48.Saat	72.Saat	96.Saat	120.Saat
AA-1	22	20	25	22	24	45
AA-2	30	22	24	36	31	56
AA-3	29	27	43	81	74	22
AA-4	30	36	38	38	88	46
AA-5	64	44	50	33	38	68
AA-6	30	52	41	42	72	54
AA-7	47	50	38	25	19	15
AA-8	33	47	55	24	20	17
AAK-1	61	27	69	51	54	43
AAK-2	33	43	44	84	53	39
AAK-3	43	34	40	48	61	35
AAK-4	18	28	27	26	28	21
AAK-5	25	23	38	44	40	26
AAK-6	25	67	46	52	37	23

**Tablo 47.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum AST konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

AST (U/L)	Zaman						p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	24.Saat $\bar{X} \pm S_D$	48.Saat $\bar{X} \pm S_D$	72.Saat $\bar{X} \pm S_D$	96.Saat $\bar{X} \pm S_D$	120.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AAK	34,16±15,67	37,00±16,26	44,00±13,92	50,83±18,82	45,50±12,46	31,16±9,08	-
AA	35,62±13,44	37,25±12,85	39,25±10,81	37,62±18,95	45,75±27,77	40,37±19,90	-
p	-	-	-	-	-	-	-

∴ p >0,05

Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 48.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum LD konsantrasyonları (U/L).

Denek No	Örnekleme Saati			
	0.Saat	4.Saat	8.Saat	12.Saat
AI-1	224	629	361	520
AI-2	139	490	434	408
AI-3	100	743	600	706
AI-4	210	392	336	383
AI-5	102	588	705	529
AI-6	109	543	733	461
AI-7	103	453	355	323
AI-8	99	816	565	412
AIK-1	179	169	295	65
AIK-2	121	70	227	73
AIK-3	124	103	164	172
AIK-4	147	266	194	322
AIK-5	172	146	387	94
AIK-6	451	509	502	184

**Tablo 49.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum LD konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

LD (U/L)	Zaman				p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	4.Saat $\bar{X} \pm S_D$	8.Saat $\bar{X} \pm S_D$	12.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AIK	199,00±125,73	210,50±160,84	294,83±81,19	151,66±97,46	-
AI	135,75±51,92 <sup>c</sup>	581,75±144,24 <sup>a</sup>	511,13±160,87 <sup>ab</sup>	467,75±118,38 <sup>b</sup>	***
p	-	**	*	***	

-:  $P > 0,05$  \*:  $P < 0,05$  \*\*:  $P < 0,01$  \*\*\*:  $P < 0,001$

(a-c) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız örneklerde t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 50.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum LD konsantrasyonları (U/L).

Denek No	Örnekleme Saati					
	0.Saat	24.Saat	48.Saat	72.Saat	96.Saat	120.Saat
AA-1	76	101	147	214	178	143
AA-2	81	101	203	315	205	107
AA-3	249	282	217	567	658	202
AA-4	151	230	261	220	215	71
AA-5	185	202	134	191	64	67
AA-6	184	184	141	163	169	684
AA-7	235	335	219	159	104	51
AA-8	180	327	239	215	110	80
AAK-1	112	234	173	128	66	124
AAK-2	112	144	275	173	114	222
AAK-3	77	190	205	88	73	94
AAK-4	109	70	107	172	87	61
AAK-5	162	95	227	311	181	122
AAK-6	209	176	224	477	155	85

**Tablo 51.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum LD konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

LD (U/L)	Zaman						p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	24.Saat $\bar{X} \pm S_D$	48.Saat $\bar{X} \pm S_D$	72.Saat $\bar{X} \pm S_D$	96.Saat $\bar{X} \pm S_D$	120.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AAK	130,16±47,25	151,50±61,28	201,83±57,11	224,83±144,63	112,66±46,63	118±56,18	-
AA	167,62±63,31	220,25±91,46	195,12±48,33	255,50±134,81	212,87±187,44	132,87±97,79	-
p	-	-	-	-	-	-	-

∴ p >0,05

Zamanla değişim tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık eşleştirilmiş örneklerde t testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark bağımsız t testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 52.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum cTnI konsantrasyonları (ng/mL).

Denek No	Örnekleme Saati			
	0.Saat	4.Saat	8.Saat	12.Saat
AI-1	0,01	0,01	0,392	1,01
AI-2	0,01	0,01	0,582	3,22
AI-3	0,01	0,12	0,4	1,94
AI-4	0,02	0,1	0,11	1,02
AI-5	0,01	0,02	0,25	0,27
AI-6	0,01	0,01	0,06	0,33
AI-7	0,01	0,01	0,02	0,83
AI-8	0,01	0,04	0,03	0,8
AIK-1	0,02	0,02	0,02	0,02
AIK-2	0,05	0,04	0,04	0,07
AIK-3	0,01	0,06	0,03	0,02
AIK-4	0,01	0,09	0,013	0,012
AIK-5	0,01	0,05	0,05	0,04
AIK-6	0,01	0,01	0,042	0,028

**Tablo 53.** AI ve AIK gruplarındaki deneklerin serum cTnI konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

cTnI (ng/mL)	Zaman				p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	4.Saat $\bar{X} \pm S_D$	8.Saat $\bar{X} \pm S_D$	12.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AIK	0,018±0,016	0,045±0,028	0,032±0,014	0,031±0,021	-
AI	0,011±0,003 <sup>d</sup>	0,040±0,044 <sup>cd</sup>	0,230 ±0,209 <sup>b</sup>	1,177±0,971 <sup>a</sup>	***
p	-	-	*	**	

-: p > 0,05 \* : p < 0,05 \*\* : p < 0,01 \*\*\* : p < 0,001

(a-d) Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için zamanlar arası fark önemlidir. Zamanla değişim Friedman testi ile belirlenirken zamanlar arası farklılık Wilcoxon testi ile belirlendi. Sütunlar için gruplar arası fark Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 54.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum cTnI konsantrasyonları (ng/mL).

Denek No	Örnekleme Saati					
	0.Saat	24.Saat	48.Saat	72.Saat	96.Saat	120.Saat
AA-1	0,03	0,01	0,01	0,01	0,03	0,07
AA-2	0,01	0,01	0,01	0,01	0,04	0,04
AA-3	0,04	0,18	0,03	0,04	0,03	0,08
AA-4	0,03	0,03	0,08	0,087	0,095	0,11
AA-5	0,01	0,04	0,02	0,05	0,12	0,15
AA-6	0,01	0,04	0,05	0,05	0,09	0,09
AA-7	0,03	0,13	0,04	0,05	0,02	0,02
AA-8	0,02	0,1	0,12	0,09	0,03	0,02
AAK-1	0,02	0,016	0,01	0,01	0,01	0,02
AAK-2	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01
AAK-3	0,012	0,01	0,01	0,02	0,017	0,02
AAK-4	0,014	0,02	0,01	0,01	0,012	0,01
AAK-5	0,01	0,01	0,01	0,019	0,01	0,01
AAK-6	0,01	0,03	0,03	0,01	0,018	0,02

**Tablo 55.** AA ve AAK gruplarındaki deneklerin serum cTnI konsantrasyonu ortalamaları, standart sapmaları ve grup içi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi.

cTnI (ng/mL)	Zaman						p
	0.Saat $\bar{X} \pm S_D$	24.Saat $\bar{X} \pm S_D$	48.Saat $\bar{X} \pm S_D$	72.Saat $\bar{X} \pm S_D$	96.Saat $\bar{X} \pm S_D$	120.Saat $\bar{X} \pm S_D$	
AAK	0,012±0,003	0,016±0,008	0,015±0,008	0,013±0,004	0,012±0,003	0,015±0,005	-
AA	0,022±0,011	0,067±0,062	0,045±0,038	0,048±0,029	0,056±0,038	0,072±0,045	-
p	-	-	-	*	*	**	

-.: p >0,05 \* : p < 0,05 \*\* : p < 0,01

Zamanla değişim Friedman testi ile belirlenirken sütunlar için gruplar arası fark Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 56.** AI grubundaki deneklerin serum serum biyokimya parametreleri, hematokrit değeri, total lökosit sayısı ve kalp frekansı arasındaki korelasyon oranları.

	CKMB	AST	LD	CRP	PCV	Kalp Frekansı	Total Lökosit
cTnI	-0,088	0,322*	0,352***	0,490***	-0,505***	-0,226	-0,348***
CKMB		-0,020	0,113	0,069	0,148	0,168	0,058
AST			0,762***	0,406***	-0,189	-0,223	-0,475***
LD				0,338*	-0,180	-0,177	-0,634***
CRP					-0,450***	0,024	-0,436***
PCV						-0,78	0,186
Kalp Frekansı							0,025

\*: p<0,05 \*\*\*: p<0,001

Parametreler arasında korelasyon Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

**Tablo 57.** AA grubundaki deneklerin serum serum biyokimya parametreleri, hematokrit değeri, total lökosit sayısı ve kalp frekansı arasındaki korelasyon oranları.

	CKMB	AST	LD	CRP	PCV	Kalp Frekansı	Total Lökosit
cTnI	0,40	0,237*	0,221*	0,053	-0,520***	0,475***	0,087
CKMB		-0,044	0,765***	0,50	-0,006	0,038	-0,141
AST			0,269*	-0,069	-0,109	0,120	-0,118
LD				0,34	-0,062	0,059	-0,229*
CRP					-0,202	-0,154	-0,105
PCV						0,456***	-0,266*
Kalp Frekansı							0,052

\*: p<0,05 \*\*\*: p<0,001

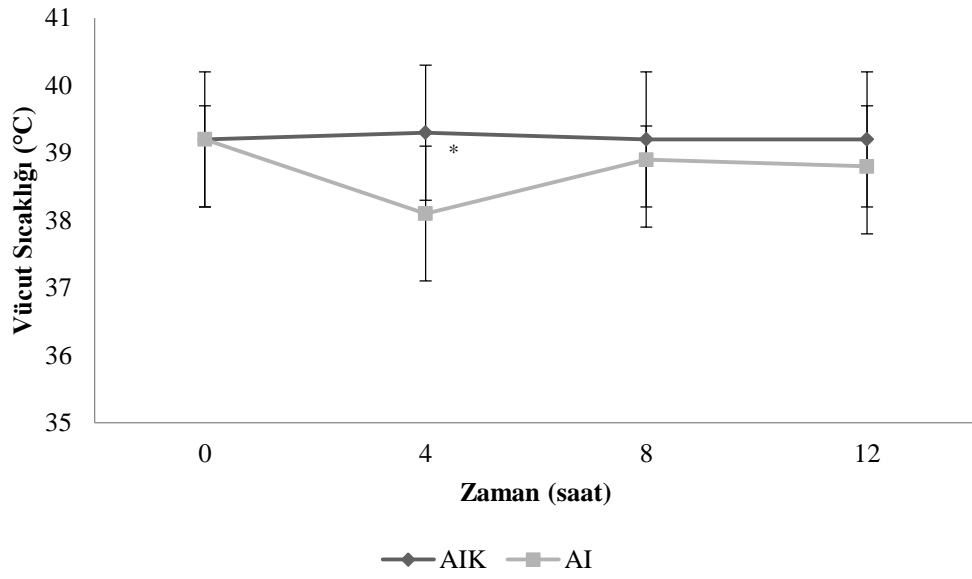
Parametreler arasında korelasyon Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

**Tablo 58.** Akut anemi ve akut inflamasyon grubundaki deneklerin histopatoloji ve immunohistokimya skorları.

<b>Denek No</b>	<b>Dejenerasyon- Nekroz</b>	<b>Hücre İnfiltrasyonu</b>	<b>cTnI (%)</b>
AA-1	++	++	75
AA-2	++	+	60
AA-3	+++	+	65
AA-4	+++	+	65
AA-5	+++	++	45
AA-6	++	+	60
AA-7	++	++	75
AA-8	+++	++	60
AI-1	++	+	60
AI-2	+++	+	60
AI-3	+++	++	45
AI-4	++	+	60
AI-5	+++	++	45
AI-6	+++	+	45
AI-7	+	+	85
AI-8	++	+	75

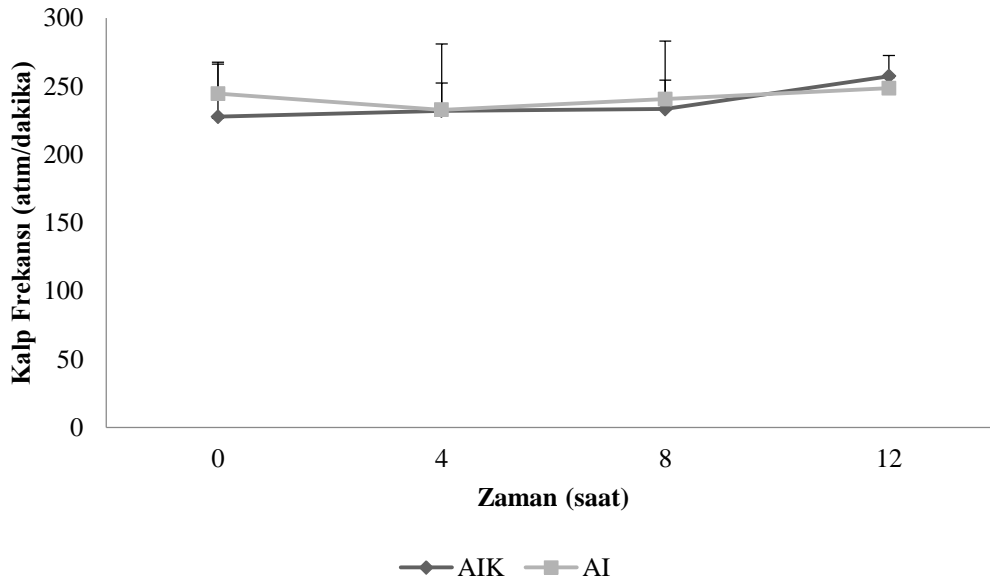
+: Hafif, ++: Orta, +++: Şiddetli

## 5.6. Şekiller

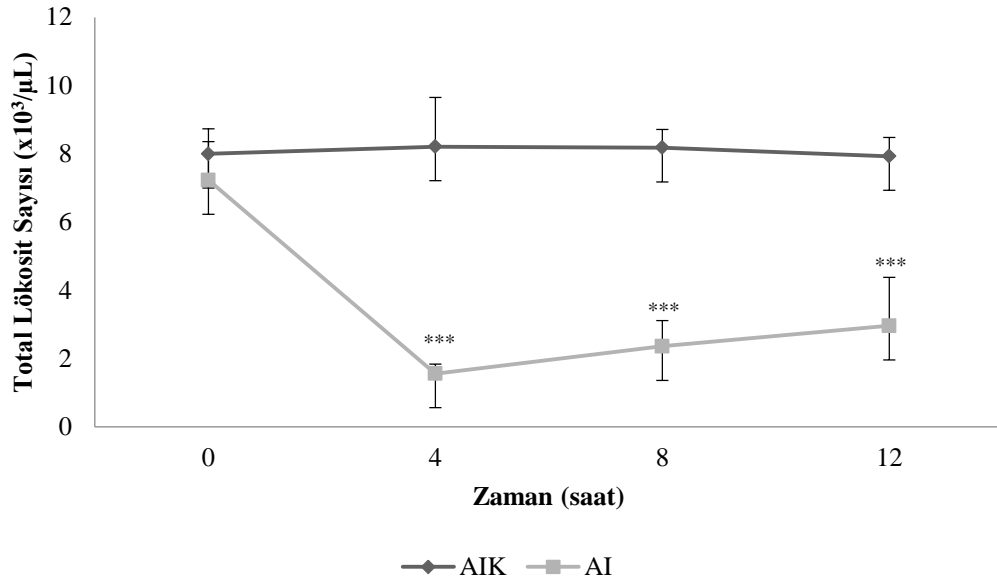


\*:  $p < 0,05$

Şekil 1. AI ve AIK grubunun vücut sıcaklığı ortalamaları.

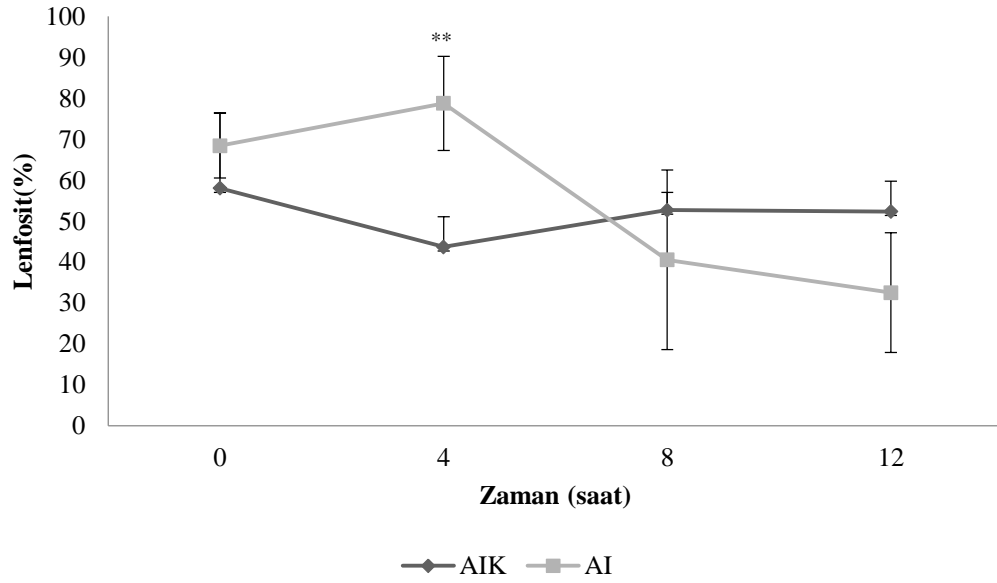


Şekil 2. AI ve AIK grubunun kalp frekansı ortalamaları.



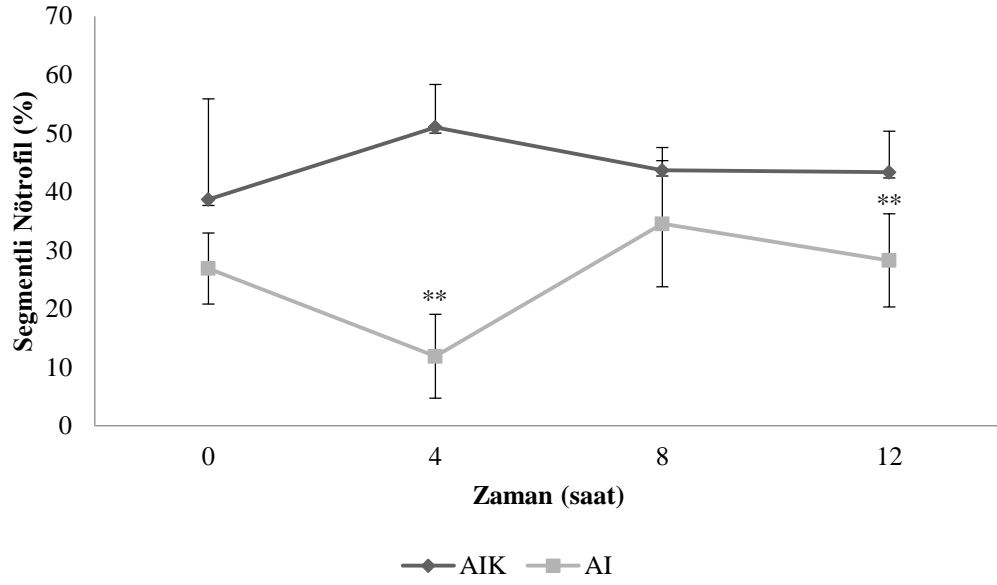
\*\*\*: p<0,001

Şekil 3. AI ve AIK grubunun total lökosit sayısı ortalamaları.



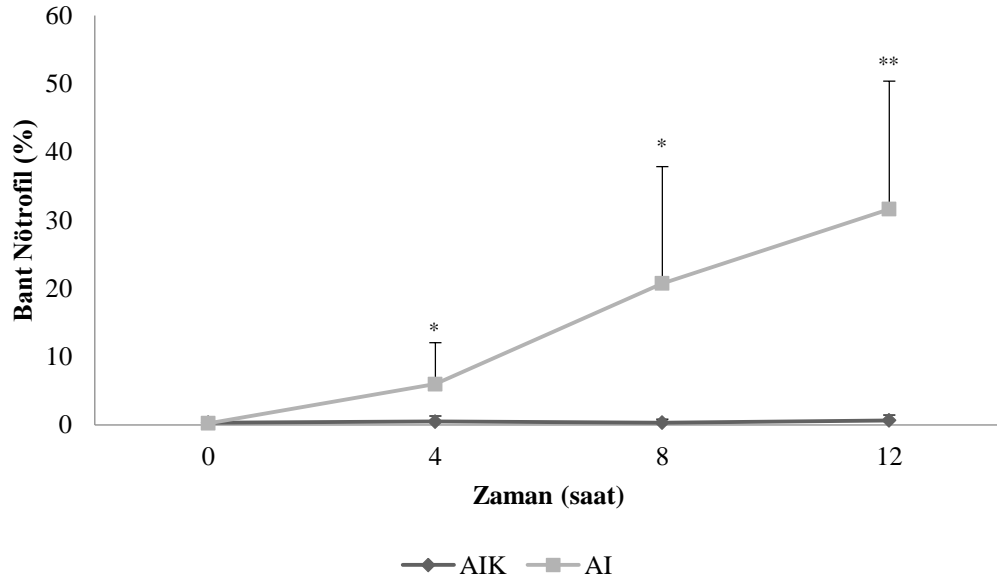
\*\* : p<0,01

Şekil 4. AI ve AIK grubunun lenfosit yüzdeleri ortalaması.



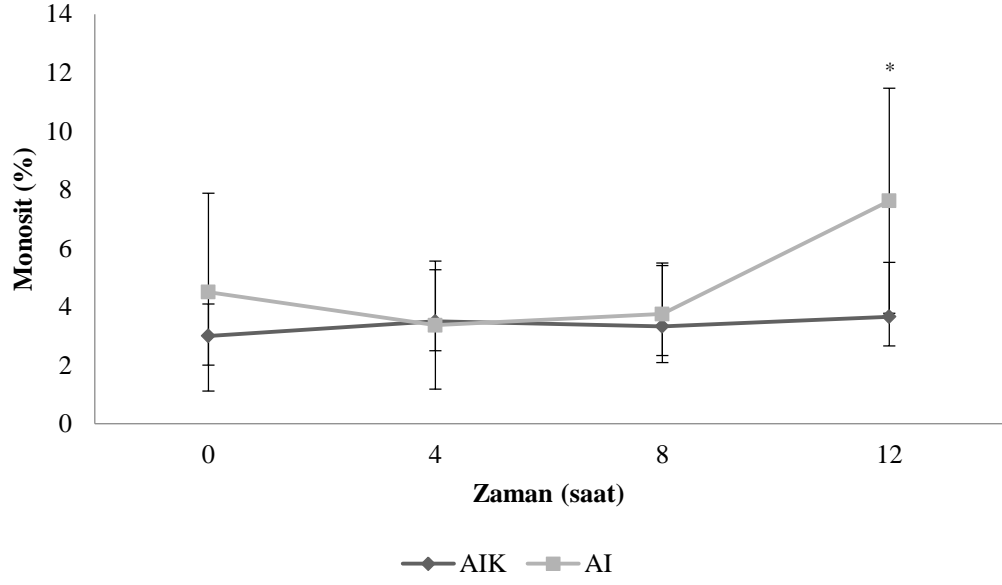
\*\* : p<0,01

Şekil 5. AI ve AIK grubunun segmentli nötrofil yüzdeleri ortalaması.



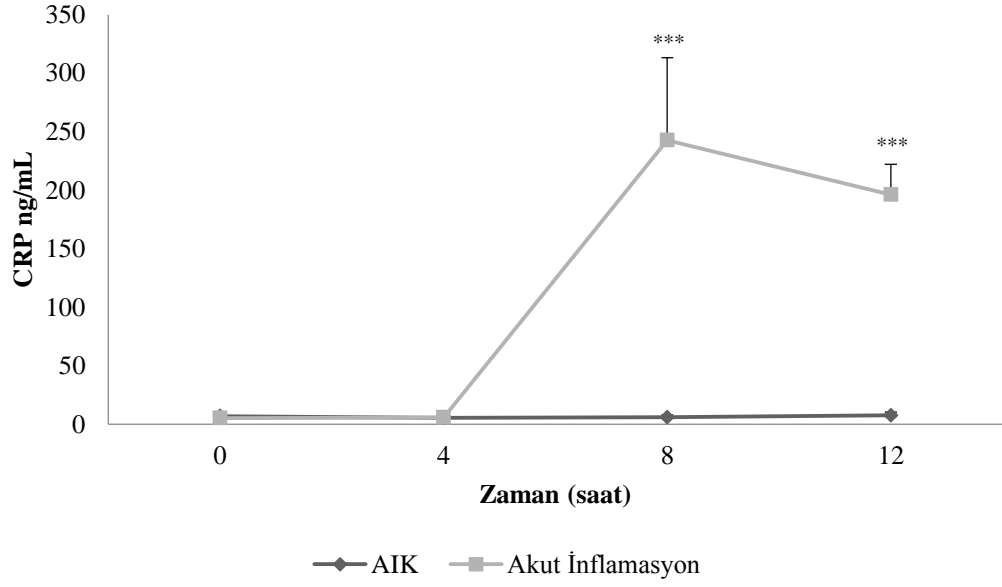
\* : p<0,05 \*\* : p<0,01

Şekil 6. AI ve AIK grubunun bant nötrofil yüzdeleri ortalaması.



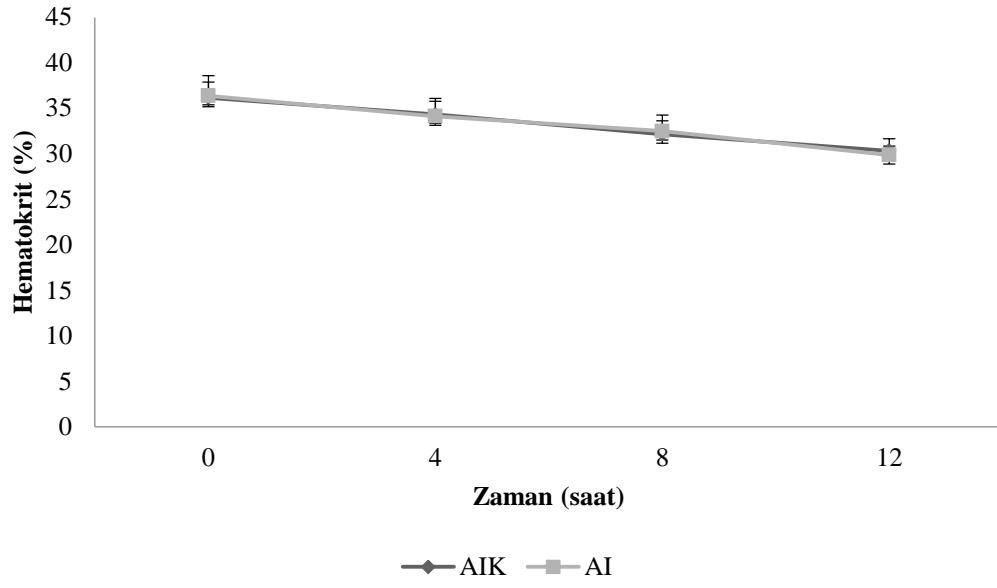
\*:  $p < 0,05$

**Şekil 7.** AI ve AIK grubunun monosit yüzdeleri ortalaması.

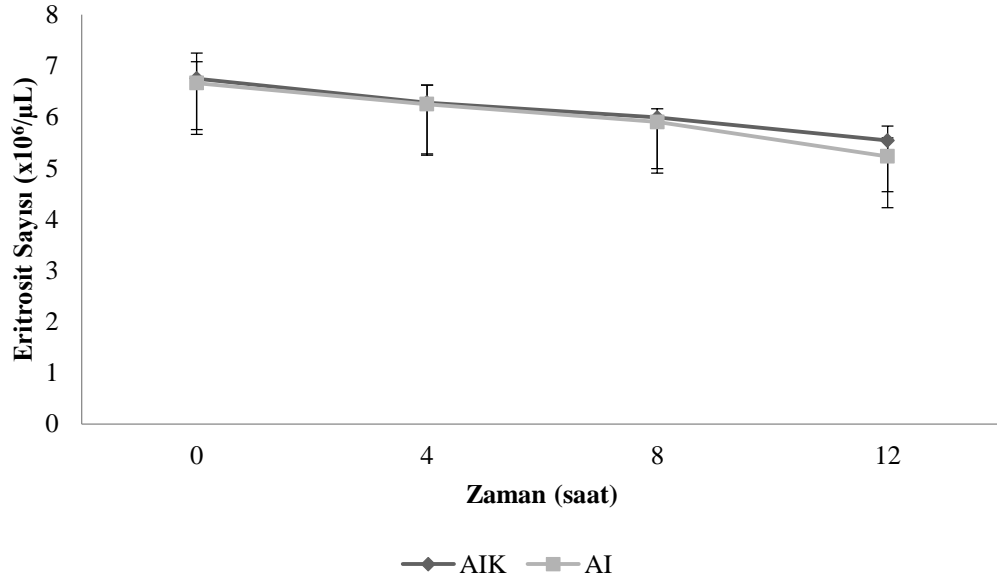


\*\*\*:  $p < 0,001$

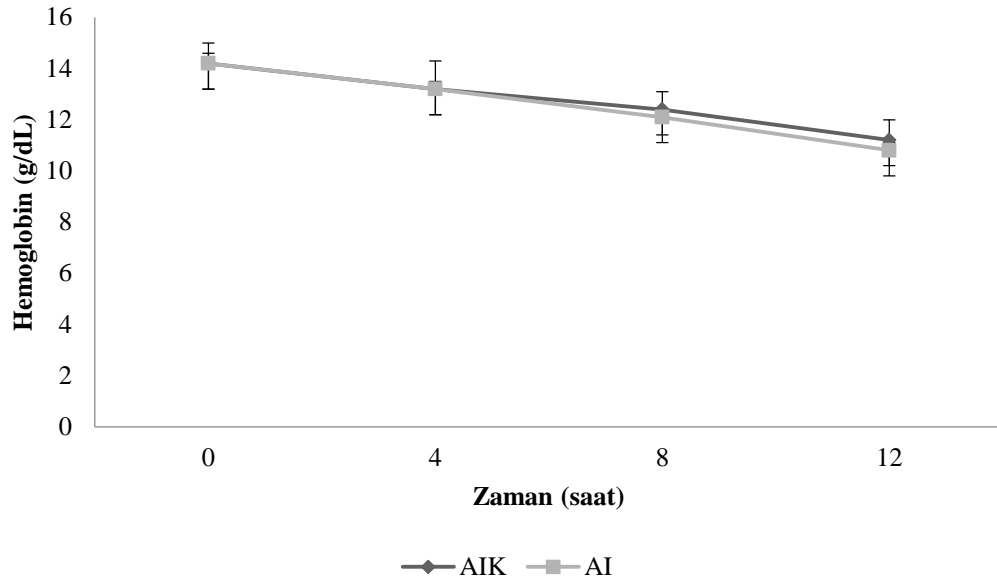
**Şekil 8.** AI ve AIK grubunun serum CRP konsantrasyonu ortalamaları.



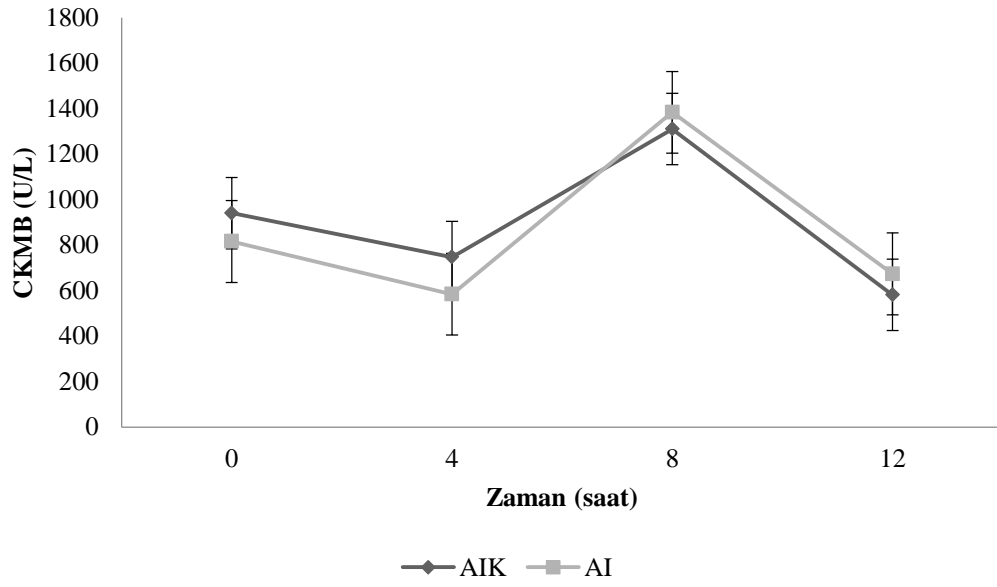
Şekil 9. AI ve AIK grubunun hematokrit değer ortalamaları.



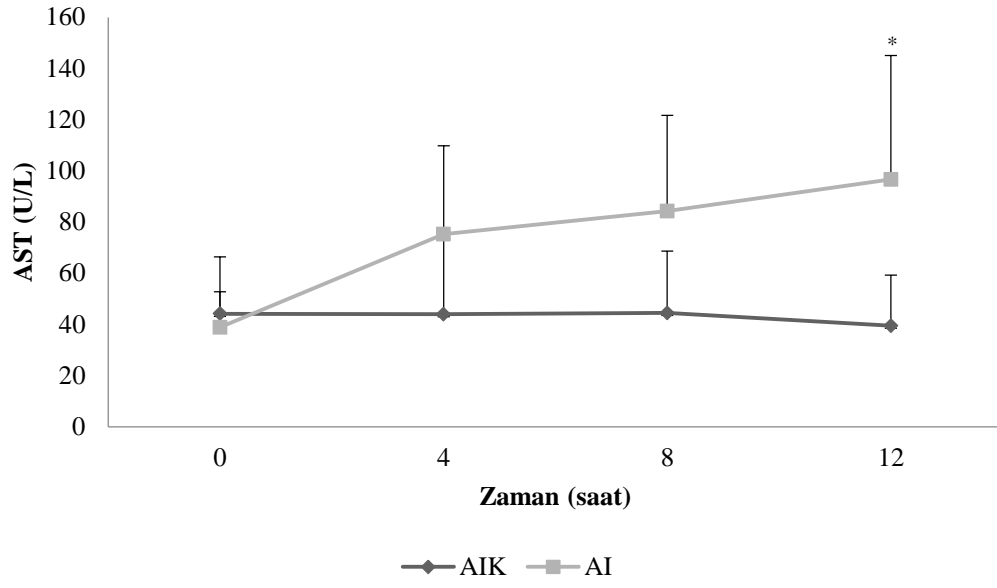
Şekil 10. AI ve AIK grubunun eritrosit sayısı ortalamaları.



Şekil 11. AI ve AIK grubunun hemoglobin miktarı ortalamaları.

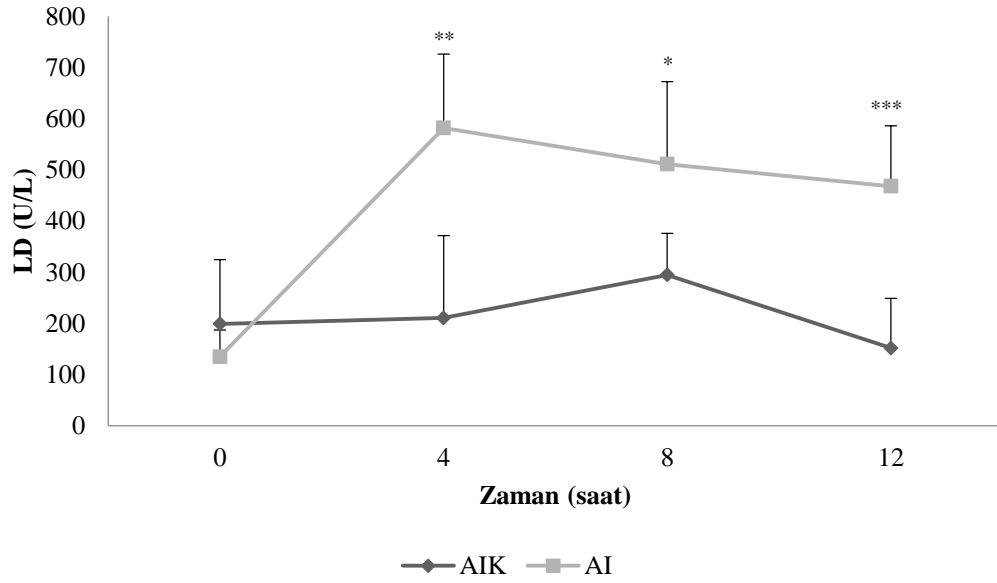


Şekil 12. AI ve AIK grubunun serum CKMB konsantrasyonu ortalamaları.



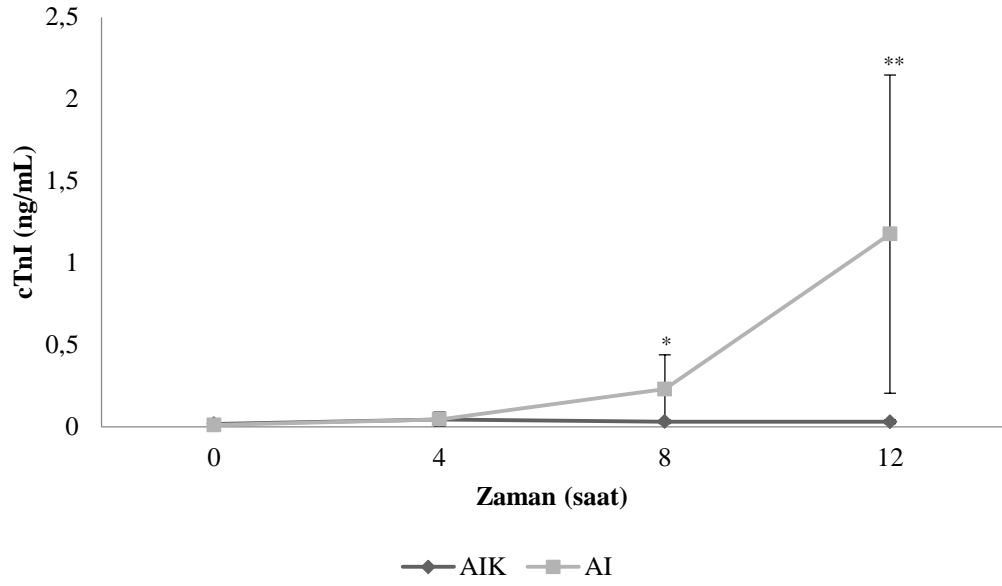
\*: p<0,05

Şekil 13. AI ve AIK grubunun serum AST konsantrasyonu ortalamaları.



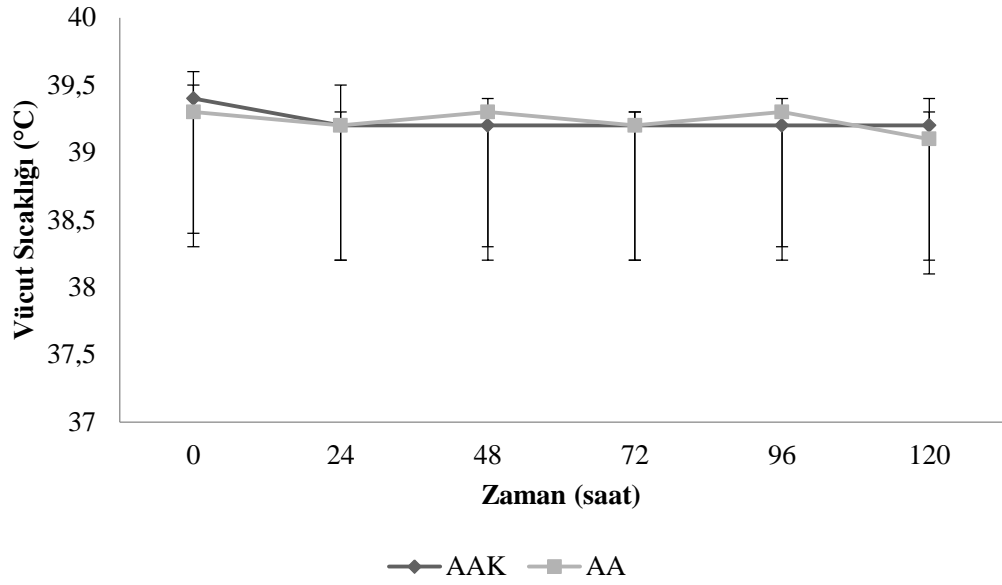
\*: p<0,05 \*\*: p<0,01 \*\*\*: p<0,001

Şekil 14. AI ve AIK grubunun serum LD konsantrasyonu ortalamaları.

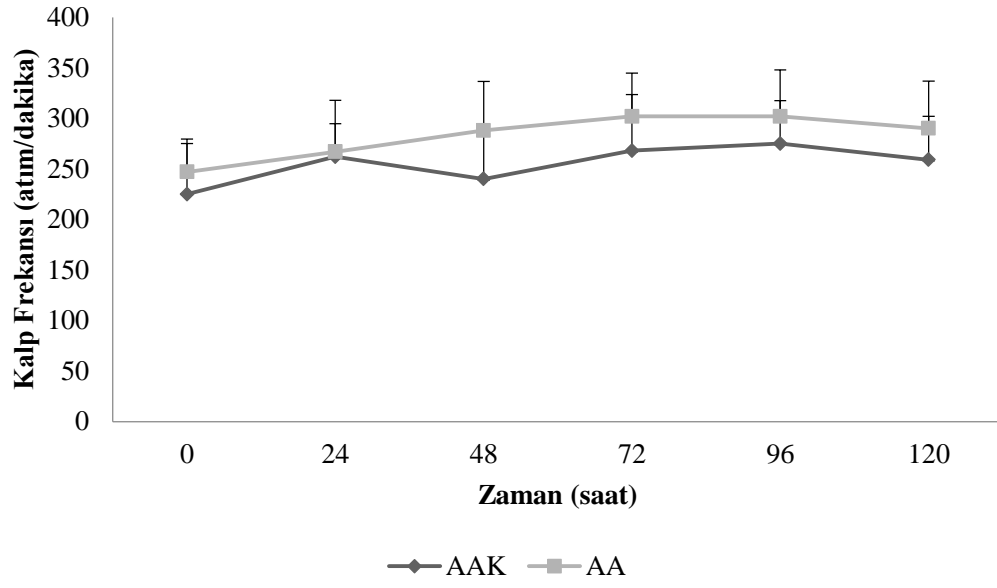


\*: p<0,05 \*\*: p<0,01

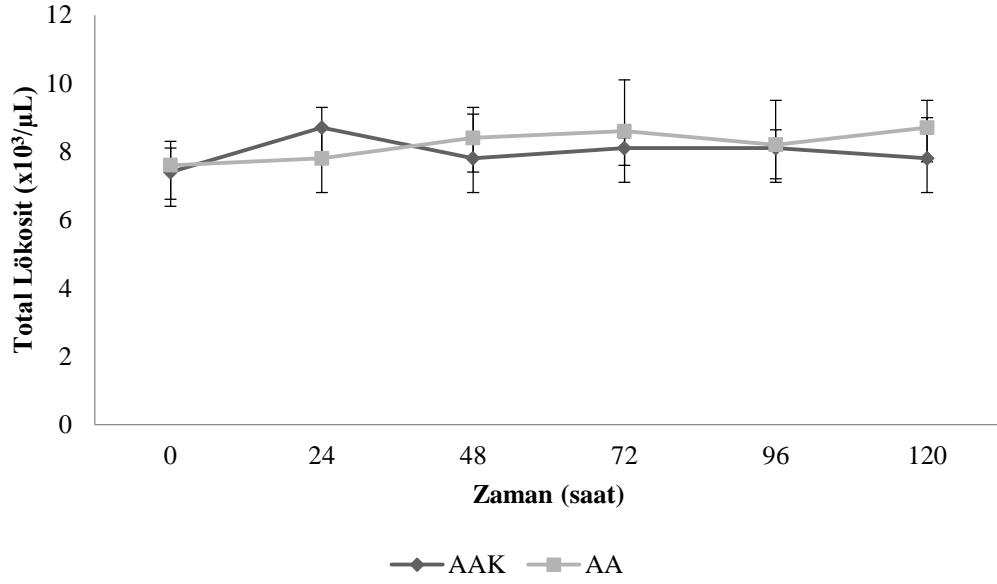
Şekil 15. AI ve AIK grubunun serum cTnI konsantrasyonu ortalamaları.



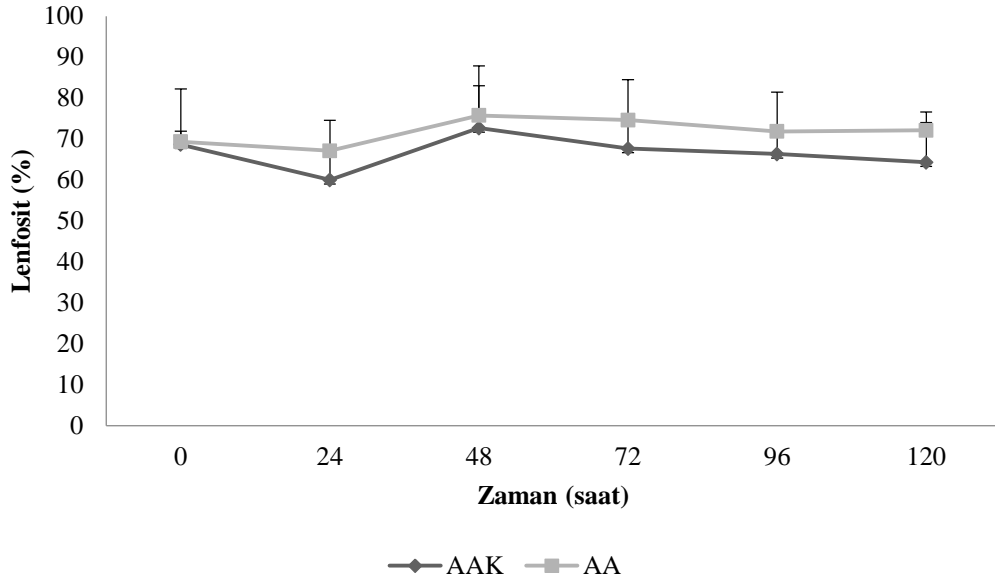
Şekil 16. AA ve AAK grubunun vücut sıcaklığı ortalamaları.



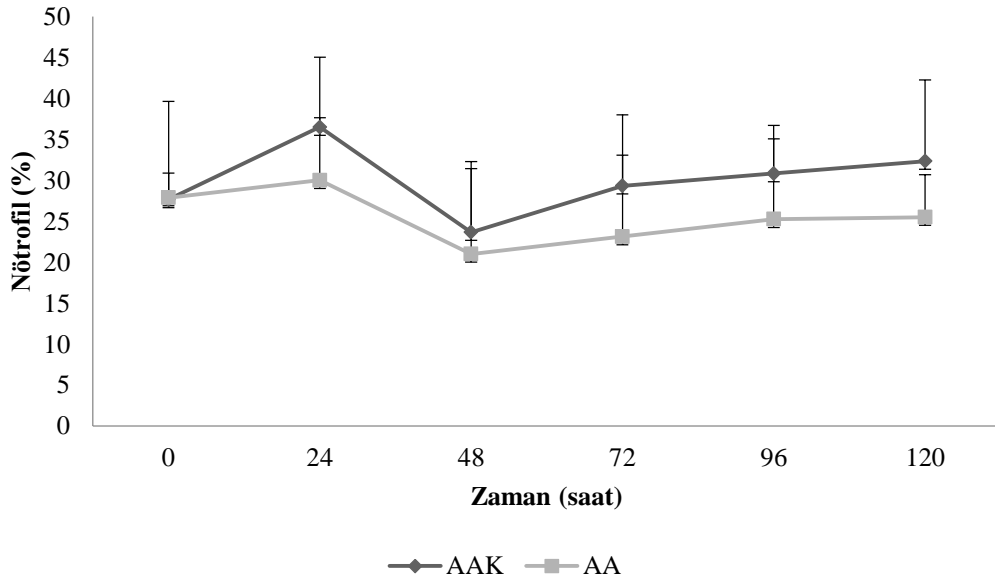
Şekil 17. AA ve AAK grubunun kalp frekansı ortalamaları.



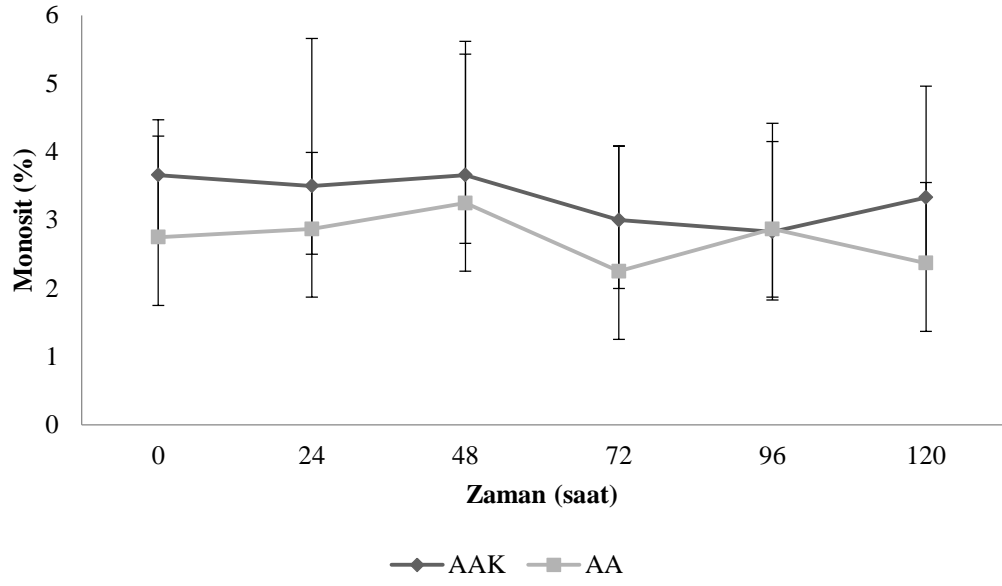
Şekil 18. AA ve AAK grubunun total lökosit sayısı ortalamaları.



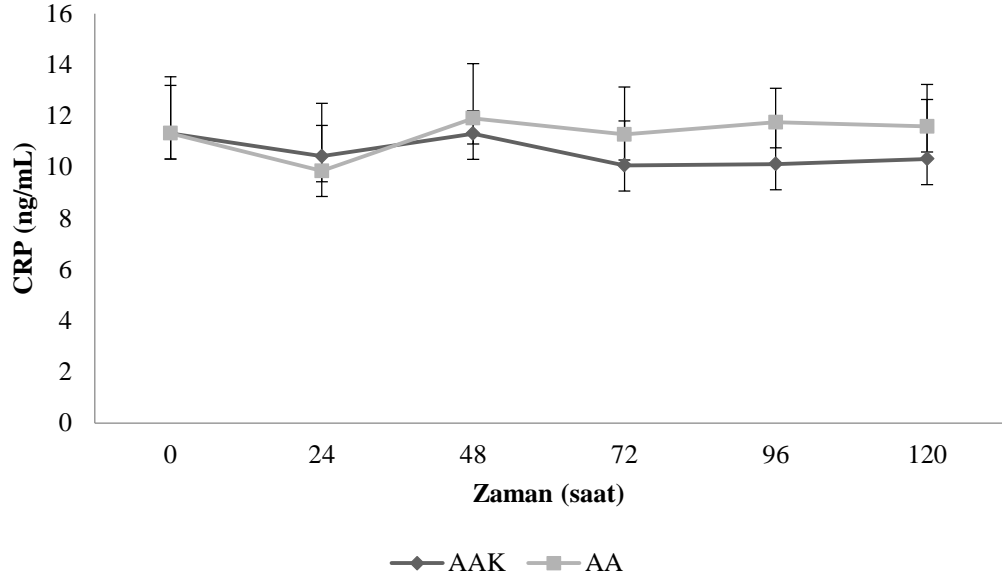
Şekil 19. AA ve AAK grubunun lenfosit sayısı ortalamaları.



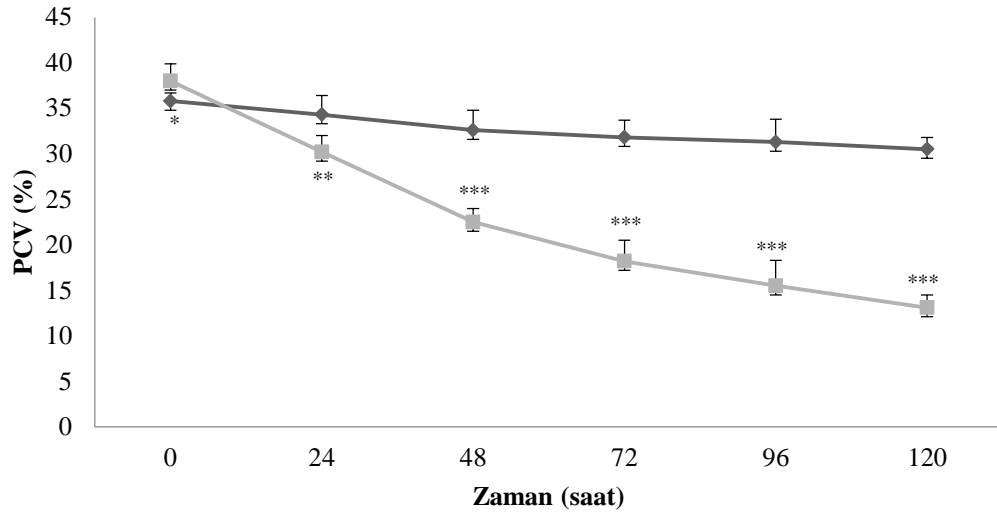
Şekil 20. AA ve AAK grubunun nötrofil yüzdesi ortalamaları.



Şekil 21. AA ve AAK grubunun monosit yüzdesi ortalamaları.



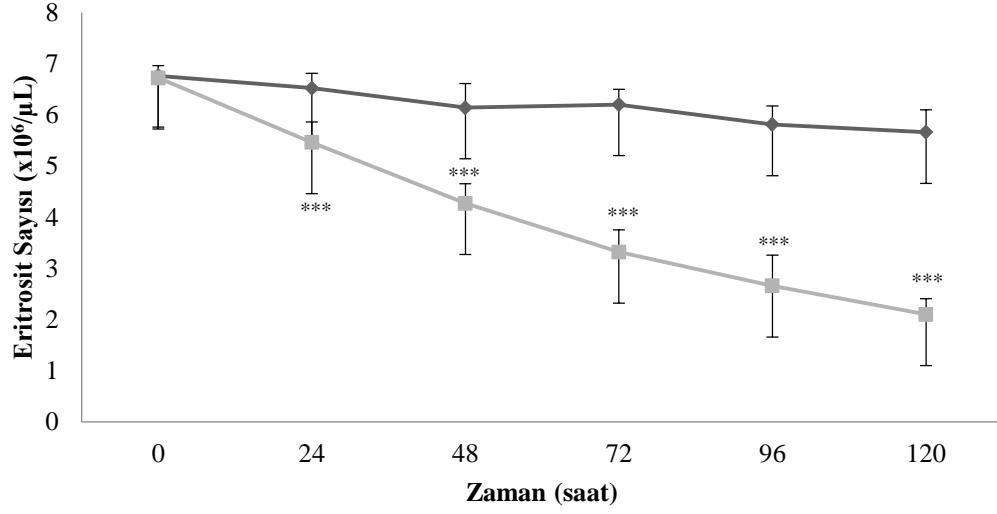
Şekil 22. AA ve AAK grubunun serum CRP konsantrasyonu ortalamaları.



◆ AAK    ■ Akut Anemi

\*: p<0,05    \*\*: p<0,01    \*\*\*: p<0,001

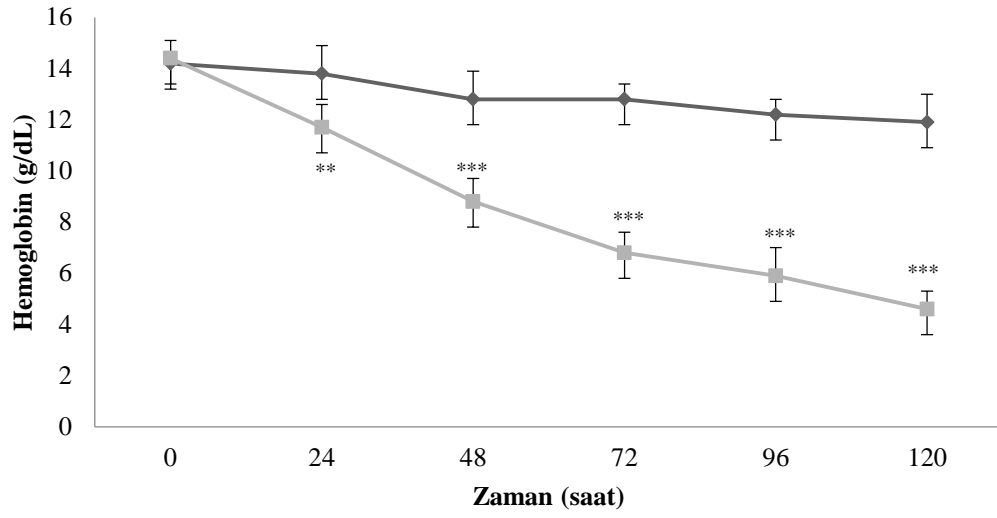
Şekil 23. AA ve AAK grubunun hematokrit değer ortalamaları.



◆ AAK    ■ AA

\*\*\*: p<0,001

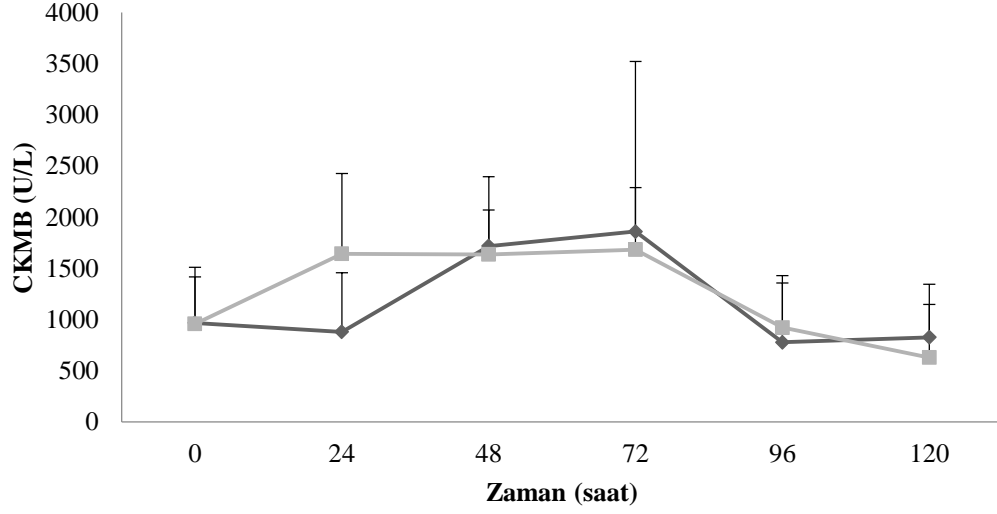
Şekil 24. AA ve AAK grubunun eritrosit sayısı ortalamaları.



◆ AAK ■ AA

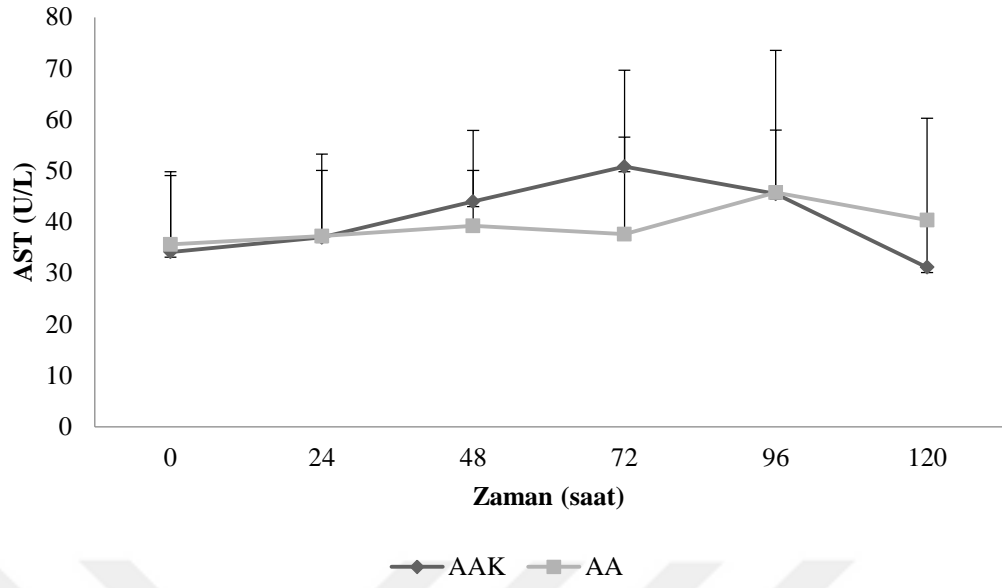
\*\* : p<0,01 \*\*\* : p<0,001

Şekil 25. AA ve AAK grubunun hemoglobin miktarı ortalamaları.

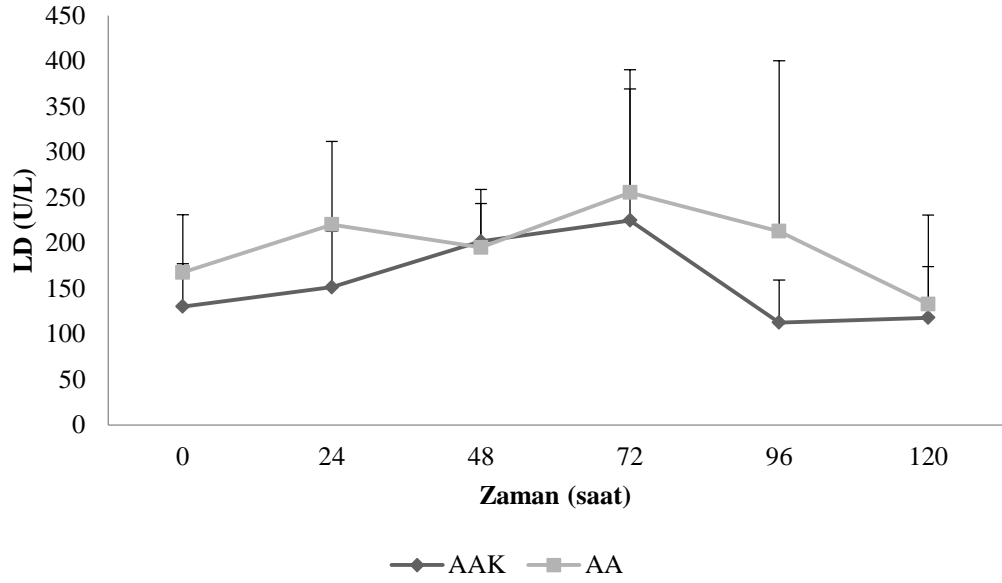


◆ AAK ■ AA

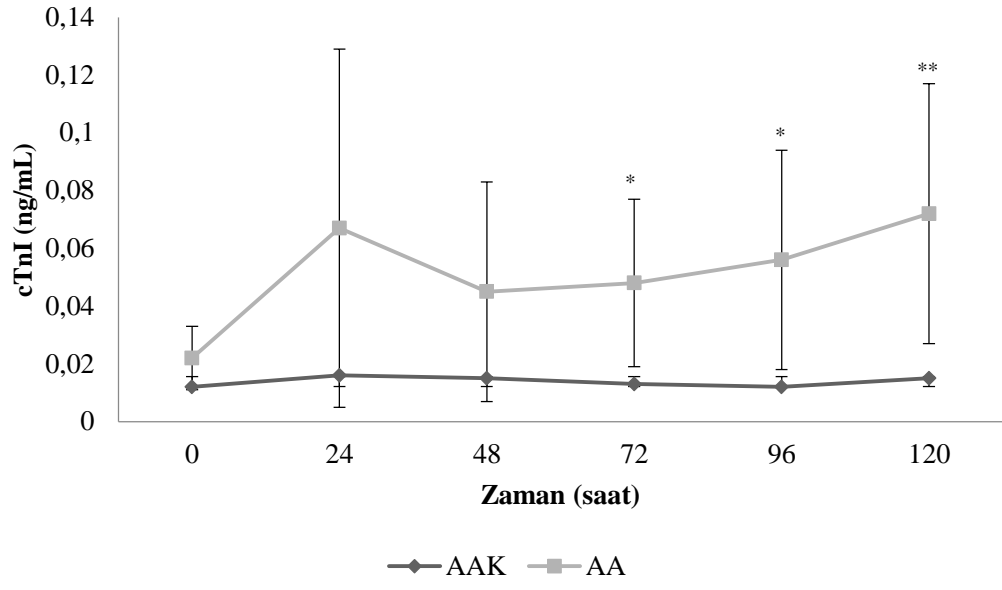
Şekil 26. AA ve AAK grubunun serum CKMB konsantrasyonu ortalamaları.



Şekil 27. AA ve AAK grubunun serum AST konsantrasyonu ortalamaları.

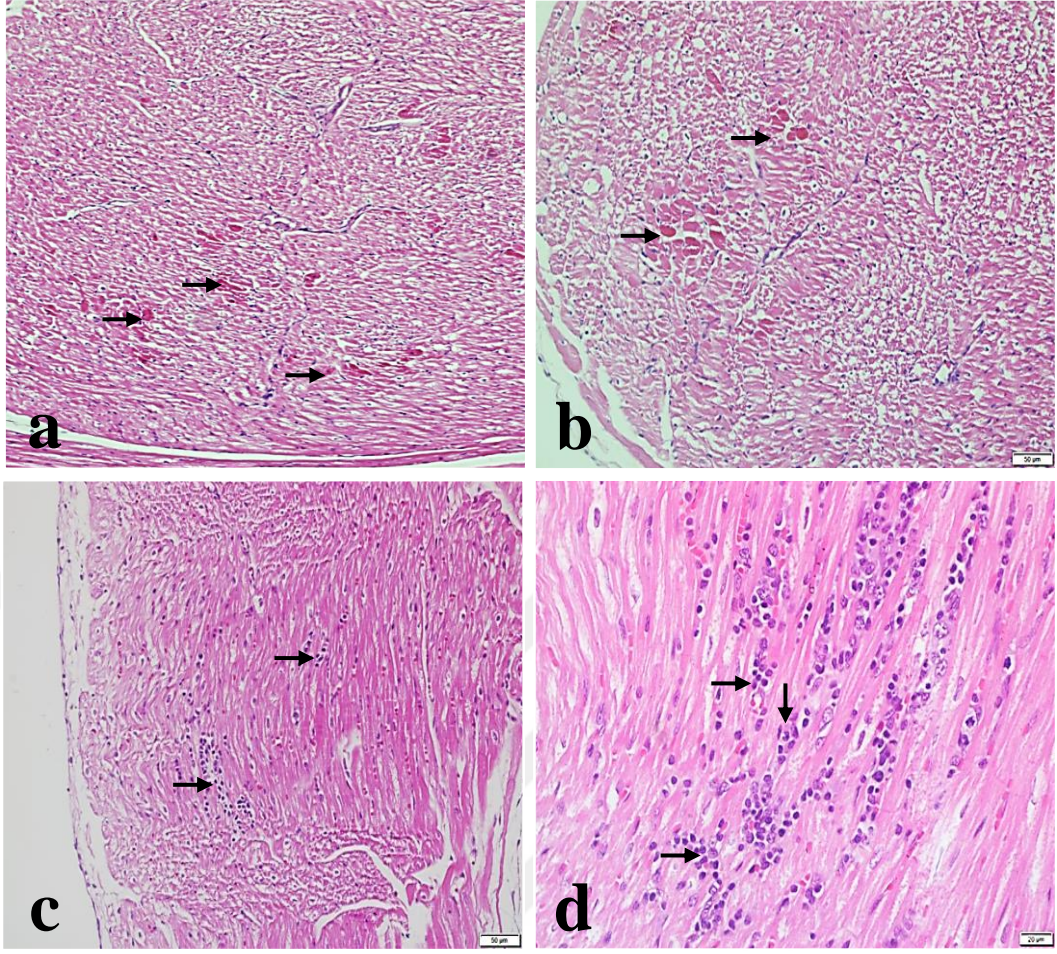


Şekil 28. AA ve AAK grubunun serum LD konsantrasyonu ortalamaları.

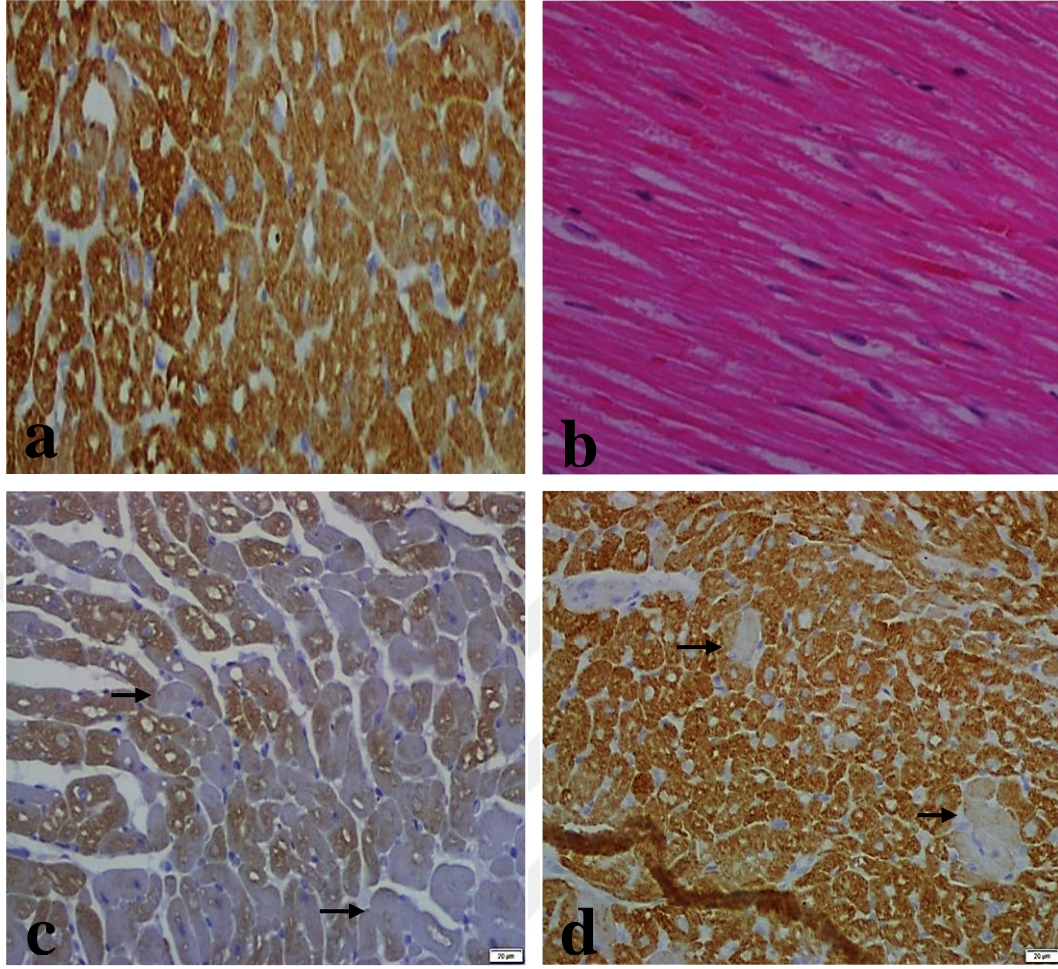


\*: p<0,05 \*\*: p<0,01

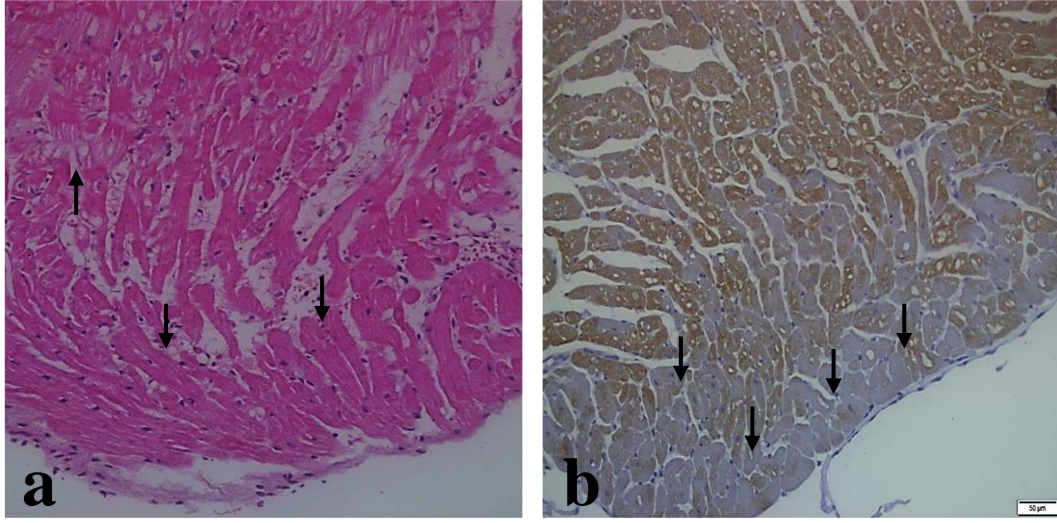
Şekil 29. AA ve AAK grubunun serum cTnI konsantrasyonu ortalamaları.



**Şekil 30.** a. AA grubu 4 nolu deneğin sağ ventrikülünden alınan kesitte fokal nekrotik alanlar (oklar), H&E x10. b. AA grubu 4 nolu deneğin sağ ventrikülünden alınan kesitte fokal nekroz alanları (oklar), H&E x20. c. AI grubu 3 nolu deneğin sağ ventrikülünden alınan kesitte fokal intersitisyel mononükleer hücre infiltrasyonu (oklar), H&E x20. d. AI grubu 3 nolu deneğin sağ ventrikülünden alınan kesitte fokal intersitisyel mononükleer hücre infiltrasyonu (oklar), H&E x40.



**Şekil 31.** a. AAK gurubu 3 nolu deneğin kalp dokusunda kardiyak miyositlerde cTnI pozitifliği. b. AAK gurubu 3 nolu deneğin kalp dokusunda kardiyak miyositlerde normal histolojik görünüm, H&E x40. c. AI grubu 6 nolu deneğin sol ventrikülünde şiddetli diffuz sitoplazmik cTnI kaybı (oklar), Avidin Biyotin Peroksidaz Kompleks (ABC) x40. d. AA grubu 5 nolu denek fokal sitoplazmik cTnI immunoreaktivitesinde azalma (oklar), Avidin Biyotin Peroksidaz Kompleks (ABC) x40.



**Şekil 32. a.** AI grubu 6 nolu deneğin sol ventrikülünde nekrotik alanlar (oklar), H&E x20. **b.** AI gurubu 6 nolu deneğin sol ventrikülünde şiddetli diffuz sitoplazmik cTnI kaybı (oklar), Avidin Biyotin Peroksidaz Kompleks (ABC) x20.

## 6. TARTIŞMA

Akut anemi süresince, periferel vasküler direncin azalması, kalbe venöz dönüşte artış, koroner vazodilatasyon ve miyokardiyal kontraktilite artışı gibi kardiyovasküler değışiklikler şekillenmesine rağmen, akut aneminin direkt olarak kalp kası hasarı üzerine etkisinin olup olmadığı belirlenebilmiş değildir (71, 72).

Veteriner ve beşeri hekimlikte anemi ile seyreden bazı hastalıklarda kalp kası hasarının cTnI konsantrasyonu ölçümleri ile değerlendirildiğı pek çok çalışma bulunmaktadır (5-8, 78, 98, 99).

Iser ve ark. (98), melena ve/veya hematemezis şikayeti ile hastaneye başvuran 156 hastanın 30'unda cTnI konsantrasyonunu 0,5 µg/L'nin üzerinde belirlemişlerdir. Üst gastrointestinal kanaması olan hastalarda şekillenen cTnI konsantrasyonundaki artışların multifaktöriyel olduğunu ancak anemi nedeniyle oksijen sağlanımının azalması ve taşikardi nedeniyle oksijen talebinin artmasının cTnI konsantrasyonunda ki artışta kilit rol oynadığını ifade etmişlerdir.

Kılınç ve ark. (8), sağlıklı koyunlarda serum cTnI konsantrasyonu ortalamasını 0,01±0,031 ng/mL, babesiosisli koyunlarda ise 0,49±0,43 ng/mL olarak belirlemişler ve aneminin şiddetinin artmasına paralel olarak serum cTnI konsantrasyonunun da arttığını ifade etmişlerdir.

Fartashvand ve ark. (6), theilerozisli sığırların serum cTnI ortalamalarını 0,028±0,008 ng/mL, sağlıklı sığırların cTnI ortalamasını ise 0,012±0,009 ng/mL olarak belirlemişlerdir. Ayrıca hematokrit değeri ile serum cTnI konsantrasyonu arasında negatif korelasyon olduğunu ifade etmişlerdir.

Gow ve ark. (5), primer immün aracılı hemolitik anemili köpeklerin serum cTnI ortalamalarının hospitalize edilmiş kontrol grubu köpeklere ve sağlıklı köpeklere göre önemli derece yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada şiddetli anemisi olan köpeklerle orta şiddette anemisi olan köpekler arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılığın olmadığı ifade edilmiştir. Chartwright ve ark. (4) ise 19 primer immün aracılı hemolitik anemili köpekte tedavi öncesi serum cTnI ortalamasını 0,26 ng/mL olarak belirlemişler ve tedavi sonrası köpeklerin hematokrit değer ortalamalarında artış şekillenirken serum cTnI ortalamalarının 0,16 ng/mL'ye düştüğünü ortaya koymuşlardır.

Lalor ve ark. (7), farklı hastalıklara bağlı olarak anemik olan kedilerde serum cTnI ortalamalarını 0,43 ng/mL olarak belirlerken, anemik olmayan fakat sistemik hastalıklara sahip kedilerde serum cTnI ortalamalarını 0,16 ng/mL olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada aynı zamanda aneminin şiddeti ile serum cTnI konsantrasyonunda ki yükseklik arasında herhangi bir ilişkinin bulunmadığını belirtmişlerdir.

Lobetti ve ark. (78), kontrol grubu köpeklerde serum cTnI seviyelerini 0,3 ng/mL'nin altında belirlerken, komplike ve immün aracılı hemolitik aneminin eşlik ettiği Babesiosis'li köpeklerde plazma cTnI düzeyi ortalamalarını sırasıyla  $9,9 \pm 5,76$  ng/mL ve  $6,53 \pm 4,32$  ng/mL tespit etmişleridir.

Tharwat ve ark. (100), yoğun kene enfestasyonu olan develerde serum cTnI ortalamalarını değerlendirmişlerdir. Kontrol grubundaki sağlıklı hayvanlarda hematokrit değer ve serum cTnI konsantrasyonlarını sırasıyla  $28 \pm 3,4$  % ve

0,03±0,02 ng/mL, kene enfestasyonu olan develerde ise 11,4±7,2 % ve 1,7±1,6 ng/mL olarak tespit etmişlerdir.

Azimzadeh (76), Theileria ile doğal enfekte koyunlarda gerçekleştirdiği bir araştırmada kontrol grubundaki sağlıklı koyunlarda serum cTnI ortalamalarını 0,018±0,002 ng/mL olarak belirlerken, parazitemi oranı <%2 olan koyunlarda serum cTnI ortalamalarını 0,081±0,005 ng/mL, parazitemi oranı %2-4 olan koyunlarda serum cTnI ortalamalarını 0,129±0,0049 ng/mL, parazitemi oranı >%4 olan koyunlarda serum cTnI ortalamalarını 0,182±0,012 ng/mL olarak belirlemiştir.

Yapılan çalışmalarda (4-8, 76, 78, 98, 100) görüldüğü gibi anemi ile seyreden enfeksiyöz/inflamatuvar hastalıklarda cTnI seviyelerinde ciddi artışlar şekillenmiştir. Fakat bildirilen çalışmaların tamamında kalp kası hasarına neden olabilecek iki risk faktörü olan anemi ve inflamatuvar yanıtın (endotoksemi/sistemik inflamasyon) birlikte şekillenmesi anemi ile kalp kası hasarı arasındaki neden sonuç ilişkisini ortaya koymayı güçleştirmektedir. Buradan yola çıkarak bu çalışmada temel olarak sistemik inflamasyon oluşturmadan deneysel akut anemi modeli ile anemi ile kalp kası hasarı arasındaki ilişkinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

Literatürde farklı anemi modelleri bildirilmesine rağmen hedeflediğimiz nokta olan inflamatuvar reaksiyon oluşturmaksızın akut anemi oluşturmak amacıyla daha önce Spotswood ve ark. (93) tarafından köpeklerde uygulanan akut normovolemik anemi modelinin modifiye edilerek uygulanması uygun görülmüştür. Bu modelin tercih edilmesinin nedeni, hemodinamik ve kardiyak

fonksiyonlar üzerine etki edebilecek hipovolemi, anestezi ve diğer faktörler olmaksızın aneminin etkilerini değerlendirmeye imkan sağlamasıdır (101). Deney süresince sistemik bir inflamatuvar yanıtın şekillenip şekillenmediğini tespit etmek amacıyla tavşanlarda inflamatuvar yanıtın bir kriteri olarak değerlendirilen sola kaymanın eşlik ettiği nötrofili ve lenfopeninin olup olmadığı ve serum CRP konsantrasyonundaki değişiklikler izlenmiştir (102, 103). Deney süresince serum CRP seviyelerinde 0.saat ve kontrol zamanı ölçümlerine göre istatistiksel olarak değişiklik olmaması ve nötrofili ve lenfopeninin şekillenmemesi AA grubundaki deneklerde deney süresince herhangi bir sistemik inflamatuvar yanıtın şekillenmediğinin göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Akut normovolemik anemi modeli ile akut aneminin kalp kası üzerindeki etkilerini incelerken, bundan bağımsız olarak akut inflamasyonun kalp kası üzerindeki etkilerini gözlemlemek amacıyla deneysel akut inflamasyon modeli de oluşturulmuştur. Sepsisin etiyolojisini ve patogenezi araştırmak amacıyla farklı deney hayvanı modelleri geliştirilmiştir. Bu modellerden en sık kullanılanları; zymosan ve lipopolisakkarit (LPS) gibi eksojen toksinlerin uygulanması, bakteri ve virüs gibi canlı patojenlerin verilmesi ve endojen koruyucu bariyerlerde değişiklik oluşturulmasıdır (104, 105). Sekal ligasyon ve punksiyon ile kolon asendens stent peritonitis modelleri endojen intestinal bariyerlerin bozulduğu modellerin örnekleridir. Sekal ligasyon ve punksiyon en etkili sepsis modellerinden birisi olarak kabul edilmekte ve son 30 yıldır sepsis araştırmalarında yoğun bir şekilde kullanılmaktadır (106, 107). Basit bir işlem olması, lokalize infeksiyöz bir odakla birlikte peritonda polimikrobiyel bir enfeksiyon oluşturması ve septisemiye neden olacak bakteriyel ürünlerin ortaya

çıkması sekal ligasyon ve punksiyon tekniğinin sık kullanım nedenleri olarak gösterilmektedir (104). LPS infüzyonu ve sekal ligasyon ve punksiyon modelleri benzer mortalite oranına sahip olmalarına rağmen oluşturdukları sitokin yanıtında belirgin farklılıklar olduğu ve LPS modelinde sepsis süresince oluşması beklenen sitokin yanıtının tam olarak şekillenmediği ifade edilmektedir (108). Bu nedenlerden dolayı, bu çalışmada akut inflamasyon oluşturmak amacıyla sekal ligasyon ve punksiyon modelinin kullanılması tercih edilmiştir. Akut inflamasyon grubunda deneyin postoperatif 8.saate kadar serum CRP konsantrasyonu ortalamalarında artış olmazken 8.saaten itibaren istatistiksel olarak önemli düzeyde artış şekillenmiştir. Bu sonuç Kushner ve Feldman'ın (109) daha önce bildirdiği sonuçlarla paralellik göstermektedir. Ayrıca postoperatif 4.saatte şiddetli lökopeni şekillenmesi ve 8.saatten itibaren de nötrofil şekillenmesi ve olgunlaşmamış nötrofil oranının artması bu gruptaki tavşanlarda sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir (102).

Kalp kası hasarının ortaya konulmasında ekokardiyografi, elektrokardiyografi ve radyografi ile birlikte serum AST, CKMB, LD ve myoglobin konsantrasyonlarında meydana gelen değişiklikler uzun yıllardır kullanılmaktadır (16, 79, 84, 110). Fakat bu biyobelirteçlerin sensitivitesinin ve kalp kası için spesifitesinin düşük olması kullanımlarını kısıtlamaktadır (16, 111). Kardiyak troponinler ise yüksek sensitivite ve kalp kası için yüksek spesifiteye sahip olmalarından dolayı kalp kası hasarının ortaya koyulmasında altın standart olarak kabul edilmektedir (18, 112). Kardiyak troponinlerin üç izoformu içerisinde kardiyak troponin I'nın kalp kası hasarının tespitinde daha spesifik olduğu ifade edilmektedir (18, 83). Bu nedenle bu çalışmada kalp kası hasarını

değerlendirmek amacıyla serum cTnI konsantrasyonunda meydana gelen değişiklikler izlenmiştir.

İnsanlarda cTnI konsantrasyon artışları akut iskemik kalp kası hasarından sonraki 3-4 saat içerisinde belirlenebilmekte ve 48-72 saat sonra ise bu artışlar pik konsantrasyona ulaşmaktadır (113). Akyüz ve ark. (114) LPS infüzyonu ile endotoksemi oluşturdukları buzağılarda serum cTnI konsantrasyonu ortalamalarının infüzyon sonrası 2. saatte yükselmeye başladığını, 6. saatte en yüksek konsantrasyona ulaştığını ve daha sonra kademeli olarak düşerek 96. saatte başlangıç konsantrasyon ortalamasına yakın bir ortalamaya gerilediğini ortaya koymuşlardır. Peek ve ark. (55) LPS infüzyonu ile endotoksemi oluşturdukları buzağılarda benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çalışmada AI grubunda deney süresince serum cTnI konsantrasyonu ortalamalarında linear bir artış görülmesine rağmen bu artış 8. saatten itibaren istatistiksel anlamlılık göstermiştir. Nostell ve ark. (54) LPS infüzyonu ile endotoksemi oluşturdukları atlarda infüzyon sonrası 1. saatte cTnI konsantrasyonunun en yüksek değere ulaştığını ve 6., 10. ve 24. saatlerde cTnI konsantrasyonlarının azalarak LPS infüzyonu öncesi değerlere düştüğünü belirlemiştir. Belirtilen çalışmalar ile AI grubu arasında ki cTnI konsantrasyon ortalamalarının yükseldiği ve en yüksek konsantrasyona ulaştığı zamanlar arasında görülen farklılık, muhtemelen LPS infüzyonu ile oluşturulan endotoksemilerdeki sistemik inflamatuvar yanıtın sekal ligasyon ve punksiyon modelinde oluşan sistemik inflamatuvar yanıtı göre daha erken başlamasından kaynaklanabilir.

Akut anemi grubunda ise istatistiksel öneme haiz ilk artış 72. saatte meydana gelmiştir. AA grubunda farklı zamanlarda, hemen hemen birbirine yakın

hematokrit değerlerde farklı cTnI salınımının şekillenmesi, bireysel yanıtların farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Kalp kası hasarının ortaya koyulmasında cTnI konsantrasyon ölçümü altın standart olarak değerlendirilse de, cTnI ölçümleri farklı analizatörler arasında standardize edilmiş değildir (115). Bu nedenle aynı kan örneğinin farklı analizatörlerde ölçümlerinden farklı sonuçlar elde edilebilmektedir (116). Bu durumun nedenlerinden bir tanesinin cTnI'nın dolaşımda serbest troponin şeklinde yada diğer troponin proteinleri ile ikili yada üçlü kompleks halinde bulunabilmesidir (117). Diğer bir neden ise cTnI'nın özellikle C-terminal bölgesinin proteolitik degradasyona oldukça duyarlı olması ve bu proteoliz sonucu oldukça fazla çeşitlilikte proteolitik peptidlerin açığa çıkmasıdır (118). En önemli neden ise farklı analizatörlerde kullanılan antikörlerin epitop spesifitelerinin farklı olmasıdır (89). Diğer bir deyişle kullanılan antikörlerin farklı aminoasit rezidülerini tanımasıdır. Örneğin; 2-site immüanaliz olan Beckman Coulter Access cTnI, 24-40 ve 41-49 aminoasit rezidülerini tanıyan antikörler ihtiva ederken, 3-site immün analiz olan Advia Centaur TnI Ultra 27-40, 41-49 ve 87-91 aminoasit rezidülerini tanıyan antikör ihtiva etmektedir (116). İnsan spesifik cTnI ölçümü yapan pek çok ticari testin at, sığır, koyun, keçi, kedi ve köpeklerde cTnI konsantrasyon ölçümünde kullanılabileceği daha önce yapılan farklı çalışmalarda ortaya koyulmuştur (48, 50, 119-122). Bu analizatörlerden bir tanesi olan Advia Centaur TnI-Ultra, direkt kemiluminometrik teknolojiyi kullanan 3-site sandwich immün analizdir. Bu testte kullanılan antikörler cTnI'nın 27-40, 41-49 ve 87-91 aminoasit rezidülerini tanımaktadır (116). Aynı zamanda test antikörlerinin tavşan cTnI'sının aynı aminoasit rezidüleri ile çapraz reaksiyon

gösterdiği bildirilmiştir (123). Tavşanlarda dounorubisin ile kronik toksisite oluşturulan bir çalışmada, kalp kası hasarı üç farklı testle değerlendirilmiş ve Advia Centaur TnI-Ultra'nın serum cTnI konsantrasyon değişikliklerini belirlemede diğer testlere göre daha etkili olduğu ifade edilmiştir (124). Sellers ve ark. (125) tavşanlarda cTnI konsantrasyon ölçümü için Advia Centaur TnI-Ultra'nın valide olduğunu ortaya koyarak, sağlıklı tavşanlarda serum cTnI konsantrasyonlarını <0,05 ng/mL olarak tespit etmişlerdir. Bu veriler göz önünde bulundurularak bu çalışmada serum cTnI konsantrasyonlarını belirlemek için Advia Centaur TnI-Ultra kullanılmıştır. Kontrol grubu tavşanlardan elde edilen serum cTnI konsantrasyonları Sellers ve ark. (125) bildirdiği değerlerle paralellik göstermektedir.

Troponinler sadece intrasellüler alanda bulunduğu için, dolaşımda artmış troponin varlığı kalp kası hücrelerinin intrasellüler içeriğinin dolaşıma salındığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (126). Bu çalışmada AA grubunda 72 saatten itibaren şekillenen cTnI konsantrasyon artışı, akut anemi süresince kalp kası hasarının şekillendiğini ortaya koymuştur. Akut anemi süresince şekillenen sempatik stimülasyon artışının ve periferik vazodilatasyon nedeniyle kalbin ön yükünün artmasının kalp kasının ihtiyaç duyduğu O<sub>2</sub> miktarını arttırdığı, aneminin şiddeti arttıkça kanın O<sub>2</sub> taşıma kapasitesi daha da azalacağı ve miyokardiyal hipoksi şekillenmeye başlayacağı ifade edilmektedir (9, 71). Bu çalışmada AA grubunda hematokrit değer ile cTnI konsantrasyonu arasında elde ettiğimiz negatif korelasyon bu bilgileri destekler niteliktedir.

CKMB, AST ve LD miyokard hasarı için oldukça duyarlı belirteçler olmalarına rağmen kalp dokusu için spesifiteleri düşüktür. Kolmanova ve ark.

(127) kardiyotoksisite oluşturulan ratlarda CKMB konsantrasyonunda kontrol grubu ratlara göre istatistiksel farklılık tespit etmediklerini bunun yanında cTnI konsantrasyonunda kontrol grubuna önemli artışlar şekillendiğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada, kalp kası hasarlı ratlarda serum LD, AST ve CKMB konsantrasyonlarında kontrol grubu ratlara göre artış şekillendiği ortaya koyulmuştur (128). Bu çalışmada ne AA grubunda ne de AI grubunda serum CKMB konsantrasyonunda istatistiksel artış belirlenmemiştir. AI grubunda serum AST konsantrasyonunda ancak 12. saatte istatistiksel farklılık ortaya çıkarken, LD konsantrasyonunda ise 4. saatten itibaren istatistiksel olarak anlamlı artışlar şekillenmeye başlamıştır. AI grubunda serum AST ve LD konsantrasyonunda meydana gelen artışlar kalp kası hasarını gösterebileceği gibi bu enzimler farklı dokularda da dağılım gösterdiğinden dolayı bu artışlar akut inflamatuvar reaksiyonun kalp haricindeki organlarda oluşturduğu harabiyete bağlı olarak yükselmiş olabilir. AA grubunda ise CKMB, AST ve LD konsantrasyonlarında kontrol grubu ile kıyaslandığında hiçbir örneklem zamanında artış şekillenmezken cTnI konsantrasyonunda 72. saatten itibaren istatistiksel olarak anlamlı artışlar şekillenmiştir. Daha önce farklı araştırmacılar kalp kası hasarının belirlenmesinde cTnI ölçümlerinin CKMB, AST ve LD ölçümlerine göre daha duyarlı olduğunu ifade etmişlerdir (77, 129, 130). Özellikle AA grubunda elde ettiğimiz sonuçlar bu bilgilerle uyumludur.

Kalp kası hasarına neden olan farklı hastalıklarda kalp dokusunda meydana gelen histopatolojik değişiklikler farklı çalışmalarda ortaya koyulmuştur. Babesiosisli köpeklerde histopatolojik olarak miyokardiyal iplikçiklerde farklı noktalarda nekroz, intersellüler hemoroji ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu

şekillendiği gösterilmiştir (78). Şaplı oğlaklarda ise enine çizgilenmelerin kaybolduğu, çok sayıda karyorektik ve karyolitik çekirdeğin bulunduğu multifokal, miyosit dejenerasyonu ve nekrozunun şekillendiği ortaya koyulmuştur (50). Bu çalışma sonucunda hem AI hem de AA grubunun histopatolojik incelemelerinde elde edilen bulgular bildirilen çalışmalarla uyumludur. Varga ve ark. (34) deneysel monensin toksikasyonu oluşturdukları sığırlarda histopatolojik değişikliklerin serum cTnI konsantrasyonu artışları ile uyumlu bir şekilde meydana geldiğini göstermişlerdir. Clement ve ark. (131) ise deneysel kalp kası hasarı oluşturdukları ratlarda benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çalışmada genel olarak deneklerin histopatoloji skorları ve serum cTnI konsantrasyon artışları uyum gösterse de, AI grubunun 7 ve 8 nolu deneklerinde dejenerasyon ve nekroz bulguları şiddetli olmamasına rağmen serum cTnI konsantrasyonlarında artış şekillendiği görülmüştür. Benzer sonuçlar daha önce farklı çalışmalarda da gösterilmiştir (132,133). Bu durumun muhtemel iki nedeni olabileceği düşünülmektedir. Birincisi, deney süresince kalp kası hücrelerinde reverzibl hasar oluşması ve sitoplazmada serbest olarak bulunan cTnI'nın sızıntı şeklinde dolaşıma geçmesi olabilir. İkincisi ise morfolojik değişiklikler şekillenmiş olmasına rağmen histopatolojik inceleme için alınan kesitlerin hasarın şekillendiği bölgeyi kapsamamış olması ile ilgili olabilir. Dolaşımda cTnI konsantrasyonundeki yüksekliğin miyokardiyal infarkt alanının büyüklüğü ile ilişkili olduğu cTnI konsantrasyonu artışına bağlı olarak kalpte cTnI immunoreaktivitesinde azalma meydana geldiği daha önce farklı çalışmalarda gösterilmiştir (134, 135). Bu çalışmada daha önce bildirilen çalışmalar ile benzer şekilde hem AA hem de AI grubunda cTnI immunoreaktivitesinde azalma

meydana gelmesi ve histopatolojik değişikliklerin saptanması kalp kası hasarını açık bir şekilde göstermektedir.

Bu çalışmanın sonucunda elde edilen bulgular, akut aneminin cTnI konsantrasyonunda artışa neden olduğunu ve dolayısı ile kalp kası hasarı oluşturduğunu, kalp kası hasarının belirlenmesinde cTnI ölçümlerinin daha duyarlı olduğunu ve aneminin şiddetinin cTnI konsantrasyonu ve kalp kası hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Nerbonne JM, Krass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev* 2005; 85 (4): 1205-1253.
2. Chiong M, Wang ZW, Pedrozo Z, et al. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications. *Cell Death Dis* 2011; 2(12).
3. Wells SM, Sleeper M. Cardiac troponins. *J Vet Emerg Crit Care* 2008; 18: 235-245.
4. Cartwright JA, Gow DJ, Gow AG, et al. Serum cardiac troponin I concentrations decrease following treatment of primary immune-mediated haemolytic anaemia. *J Small Anim Pract* 2015; 56 (8): 516-520.
5. Gow DJ, Gow AG, Bell R, et al. Serum cardiac troponin i in dogs with primary immune mediated haemolytic anemia. *J Small Anim Pract* 2011; 52: 259-264.
6. Fartashvand M, Nadalian MG, Sakha M, Safi S. Elevated Serum Cardiac Troponin I in Cattle with Theileriosis. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 194-199.
7. Lalor SM, Gunn-Moore DA, Cash R, et al. Serum cardiac troponin I concentration in cats with anaemia- A preliminary, single centre observational study. *J Vet Intern Med* 2014; 55: 320-322.
8. Orunç Kılınç Ö, Göz Y, Yüksek N, et al. Determination of serum cardiac biomarkers and plasma D-dimer levels in anemic sheep with babesiosis. *Turk J Vet Anim Sci* 2015;39: 606-610.
9. Reece WO, Erickson HH, Goff JP, Uemura EE. *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 13th Edition, Oxford: Blackwell, 2015.
10. Hall EJ, Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*. 12th Edition, Philadelphia: Saunders, 2011.
11. Yaman K. *Fizyoloji*. 4. Baskı, Bursa, 1999.
12. Dursun N. *Veteriner Anatomi II*. 2. Baskı, Ankara: Medisan, 1996.
13. Walker CA, Spinale FG. The structure and function of the cardiac myocyte: a review of fundamental. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118 (2): 375-382.
14. Langhorn R, Willesen JL. Cardiac troponins in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 36-50.
15. Pinnel J, Tuner S, Howell S. Cardiac muscle physiology. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2007; 7 (3): 85-88.
16. Archer J. Cardiac Biomarkers: a review. *Comp Clin Path* 2003; 12: 121-128.
17. Nemer DM, Skali H. Cardiac troponin myocardial infarction and more. *Hosp Med Clin* 2016; 5: 492-506.
18. Sarko J, Pollack CV. Cardiac troponins. *J Emerg Med* 2002; 23(1): 57-65.
19. Fiatov VL, Katrukha AG, Bulargina TV, et al. Troponin: structure, properties, and mechanism of functioning. *Biochemistry* 1999; 64: 1155-1174.

20. Gordon AM, Homsher E, Regnier M. Regulation of contraction in striated muscle. *Physiol Rev* 2000; 80 (2): 853-924.
21. Sia SK, Li MX, Spyrapoulos L, et al. Structure of cardiac muscle troponin C unexpectedly reveals a closed regulatory domain. *J Biol Chem* 1997; 272: 18216-18221.
22. Spyrapoulos L, Li MX, Sia SK, et al. Calcium-induced structural transition in the regulatory domain of human cardiac troponin C. *Biochemistry* 1997; 36 (40): 12138-12146.
23. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1581-1598.
24. Oyama MA, Sisson DD. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *J Vet Intern Med* 2004; 18 (6): 831-839.
25. Herndon WE, Kittleson MD, Sanderson K, et al. Cardiac troponin I in feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2002; 16 (5): 558-564.
26. Spratt DP, Mellanby RJ, Drury N, Archer J. Cardiac troponin I: evaluation evaluation of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. *J Small Anim Pract* 2005; 46 (3): 139-145.
27. Buczinski S, Francoz D, Fecteau G, DiFruscia R. Heart disease in cattle with clinical signs of heart failure: 59 cases. , *Can Vet J* 2010; 51 (10): 1123-1129.
28. Zachary JF, McGavin MD. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 6th Edition, Philadelphia: Elsevier, 2006.
29. Green PD, Lemckert JWH. Vitamin E and selenium responsive myocardial Degeneration in Dogs. *Can Vet J* 1977; 18 (10): 290-291.
30. Duffield TF, Rabiee AR, Lean IJ. A meta-analysis of the impact of monensin in lactating dairy cattle. Part 2. Production effects. *J Dairy Sci* 2007; 91 (4): 1347-1360.
31. Goodrich RD, Garrett JE, Gast DR, et al. Influence of monensin on the performance of cattle. *J Animal Sci* 1984; 58 (6): 1484-1498.
32. Mollenhauer HH, Rowe LD, Cysewski SJ, Witzel DA. Ultrastructural observations in ponies after treatment with monensin. *Am J Vet Res* 1981; 42 (1): 35-40.
33. Pressman BC, Fahim M. Pharmacology and toxicology of the monovalent carboxylic ionophores. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22: 465-490.
34. Varga A, Schober KE, Holloman CH, et al. Correlation of serum cardiac troponin i and myocardial damage in cattle with monensin toxicosis. *J Vet Intern Med* 2009; 23 (5): 1108-1116.
35. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109 (22): 2749-2754.
36. Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, et al. Minor increase in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem* 2003; 49 (2): 248-252.

37. DeFrancesco TC, Atkins CE, Keene BW, Coats JR, Hauck ML. Prospective clinical evaluation of serum cardiac troponin T in dogs admitted to a veterinary teaching hospital. *J Vet Intern Med* 2002; 16 (5): 553-557.
38. Selting KA, Lana SE, Ogilvie GK, et al. Cardiac troponin I in canine patients with lymphoma and osteosarcoma receiving doxorubicin: comparison with clinical heart disease in a retrospective analysis. *Vet Comp Oncol* 2004; 2 (3): 142-156.
39. Neumayr G, Gaenger H, Pfister R, et al. Plasma levels of cardiac troponin I after prolonged strenuous exercise. *Am J Cardiol* 2001; 87(3): 369-371.
40. Rifai N, Douglas PS, O'Toole M, Rimm E, Gingsburg GS. Cardiac Troponin T and I, echocardiographic wall motion analyses and ejection fractions in athletes in participating in The Hawaii Ironman Triathlon. *Am J Cardiol* 1999; 83 (7): 1085-1089.
41. Holbrook TC, Birks EK, Sleeper MM, Durando M. Endurance exercise is associated with increased plasma cardiac troponin I in horses. *Equine Vet J Suppl* 2006; 36: 27-31.
42. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102(2): 211-217.
43. Porciello F, Rishniw M, Herndon WE, et al. Cardiac troponin I is elevated in dogs and cats with azotaemia renal failure and in dogs with non-cardiac systemic disease. *Aust Vet J* 2008; 86 (10): 390-394.
44. Schober KE, Cornand C, Kirbach B, Aupperle H, Oechtering G. Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. *J Am Vet Med Assoc*, 2002; 221 (3): 381-388.
45. Connolly DJ, Guitian J, Boswood A Neiger R. Serum troponin I levels in hyperthyroid cats before and after treatment with radioactive iodine. *J Feline Med Surg* 2005; 7(5): 289-300.
46. Karapinar T, Dabak DO, Kuloglu T, Bulut H. High cardiac troponin I plasma concentration in a calf with myocarditis. *Can Vet J* 2010; 51 (4): 397-399.
47. Tunca R, Sozmen M, Erdoğan H. et al. Determination of cardiac troponin I in the blood and heart of calves with foot-and-mouth disease. *J Vet Diagn Invest* 2008; 20 (5): 598-605.
48. Karapinar T, Eroksuz Y, Beytut E, et al. Increased plasma cardiac troponin I concentration in lambs with myocarditis. *Vet Clin Pathol* 2012; 41 ( 3): 375-381.
49. Gulbahar MY, Davis WC, Guvenc T, et al. Myocarditis Associated with foot-and-mouth disease virus type O in lambs. *Vet Pathol* 2007; 44 (5): 589-599.
50. Karapinar T, Eroksuz Y, Hayırlı A, et al. The diagnostic value of two commercially available human cTnI assays in goat kids with myocarditis. *Vet Clin Pathol* 2016; 45 (1): 164-171.
51. Nandi S, Kumar M. Canine Parvovirus: Current Perspective. *Indian J. Virol* 2010; 21 (1): 31-44.

52. Carreton E, Grandi G, Morchon R, et al. Myocardial damage in dogs affected by heartworm disease (*Dirofilaria immitis*): Immunohistochemical study of cardiac myoglobin and troponin I in naturally infected dogs. *Vet Parasitol* 2012; 189 (2-4): 390-393.
53. Silvestrini P, Piviani M, Alberola J, et al. Serum cardiac troponin I concentrations in dogs with leishmaniasis: correlation with age and clinicopathologic abnormalities. *Vet Clin Pathol* 2012; 41 (4): 568-574.
54. Nostell K, Bröjer J, Höglund K, Edner A, Haggström J. Cardiac Troponin I and occurrence of cardiac arrhythmias in horses with experimentally induced endotoxemia. *Vet J* 2012; 192 (2): 171-175.
55. Peek SF, Apple FS, Murakami MA, Crump PM, Semrad SD. Cardiac isoenzymes in healthy Holstein calves and calves with experimentally induced endotoxemia. *Can J Vet Res* 2008; 72(4): 356-361.
56. Hamacher L, Dörfelt R, Müller M, Wess G. Serum cardiac troponin I concentration in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *J Vet Intern Med* 2015; 29(1): 164-170.
57. Hagman R, Lagerstedt AS, Fransson BA, Bergström A, Haggström J. Cardiac troponin I levels in canine pyometra. *Acta Vet Scand* 2012; 49(1): 6.
58. Celes MR, Torres-Duenas D, Malvestio LM, et al. Disruption of sarcolemmal dystrophin and beta-dystroglycan may be a potential mechanism for myocardial dysfunction. *Lab Invest* 2010; 90 (4): 531-542.
59. Celes MR, Torres-Duenas D, Prado CM, et al. Increased sarcolemmal permeability as an early event in experimental septic cardiomyopathy: a potential role for oxidative damage to lipids and proteins. *Shock* 2010; 33 (3): 322-331.
60. Baumgarten G, Knuefermann P, Schuhmacher G, et al. Toll-like receptor 4, nitric oxide and myocardial depression in endotoxemia. *Shock* 2006; 25 (1): 43-49.
61. Gao M, Ha T, Zhang X, et al. TLR3 plays a central role in cardiac dysfunction during polymicrobial sepsis. *Crit Care Med* 2012; 40 (8): 2390-2399.
62. Zaky A, Deem S, Bendjelid K, Treggiari MM. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge. *Shock* 2014; 41 (1): 12-24.
63. Raeburn CD, Calkins CM, Zimmerman MA, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 expression is obligatory for endotoxin-induced myocardial neutrophil accumulation and contractile dysfunction. *Surgery* 2001; 130 (2): 319-325.
64. Raeburn CD, Calkins CM, Zimmerman MA, et al. ICAM-1 and VCAM-1 mediate endotoxemic myocardial dysfunction independent of neutrophil accumulation. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2002; 283 (2): 477-486.
65. Drosatos K, Lympopoulos A, Kennel PJ, et al. Pathophysiology of sepsis-related cardiac dysfunction: driven by inflammation, energy mismanagement, or both?. *Curr Heart Fail Rep* 2015; 12 (2): 130-140.

66. Jia L, Takahashi M, Morimoto H, et al. Changes in cardiac lipid metabolism during sepsis: the essential role of very low density lipoprotein receptors. *Cardiovasc Res* 2006; 69 (2): 545-555.
67. Crouser ED. Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Mitochondrion* 2004; 4 (5-6): 729-741.
68. Exline MC, Crouser ED. Mitochondrial mechanisms of sepsis induced organ failure. *Front Biosci* 2008; 13:5030-5041.
69. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, et al. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care* 2014; 29(4): 500-511.
70. Otsuki DA, Fantoni DT, Auler Junior JOC. Impact of Acute Normovolemic Hemodilution in Organ and Cell Structure. In: Kochhar P (Editor). *Blood Transfusion in Clinical Practice*. Croatia: InTech, 2012.
71. Van Der Linden P. Acute normovolemic anemia: Physiological and practical concerns. *J Surgery* 2007; 3 (3): 230-237.
72. Ickx EB, Rigolet M, Van Der Linden P. Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. *Anesthesiology* 2000; 93(4): 1011-1016.
73. Monk TG. Acute normovolemic hemodilution. *Anesthesiol Clin* 2005; 23 (2): 271-281.
74. A, Noyan. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 1. Baskı, Ankara: Meteksan, 2005.
75. Hebert PC, Hu LQ, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anemia. *CMAJ* 1997; 156 (11), 27-40.
76. Azimzadeh K. Ovine Theileriosis Enhances Cardiovascular Disease Biomarkers in Naturally Infected Sheep (Ghezel breed) in West Azerbaijan, Iran. *J Fac Vet Med Istanbul Univ* 2017; 43 (1): 61-66.
77. Mastrorilli C, Dondi F, Agnoll C et al. Clinicopathological features and outcome predictors of *Leptospira Interrogans Australis* serogroup infection in dogs: a retrospective study of 20 cases (2001-2004). *J Vet Intern Med* 2007; 21 (1): 3-10.
78. Lobetti R, Dvir E, Pearson J. Cardiac troponins in canine babesiosis. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 63-68.
79. Pant S, Deshmukh A, Neupane P, Kumar MPK, Vijayashankar CS. Cardiac Biomarkers. In: Lakshmanadoss U (Editor). *Novel Strategies in Ischemic Heart Disease*. Croatia: Intech, 2012: 17-42.
80. Wu AHB. Biochemical markers of cardiac damage: from traditional enzymes to cardiac-specific proteins. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 74-82.
81. Turgut K. *Veteriner Klinik Laboratuvar ve Teşhis Kitabı*. 2. Baskı, Konya: Bahçıvanlar, 2000.
82. Lang H, Würzburg U. Creatine kinase, an enzyme of many forms. *Clin Chem* 1982; 28 (7): 1439-1447.
83. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clinica Chimica Acta* 1999; 284 (2): 151-159.

84. Nigam K. Biochemical markers of myocardial injury. *Indian J Clin Biochem* 2007; 22 (1): 10-17.
85. Thrall MA, Weiser G, Allison RW, Campbell TW. *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. 2nd Edition, Oxford: Blackwell, 2012.
86. Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest* 1954; 34 (1): 126-133.
87. Mythili S, Malathi N. Diagnostic markers of acute myocardial infarction. *Biomed Rep* 2015; 3 (6): 743-748.
88. Wroblewski F, Ladue JS. Lactic dehydrogenase activity in blood. *Proc Soc Exper Biol Med* 1955; 90 (1): 210-213.
89. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe As et al. Cardiac troponin assays: Guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clin Chem*, 2017; 63 (1): 73-81.
90. Katrukha AG, Bereznikova AV, Filatov VL, et al. Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable detection. *Clin Chem* 1998; 44 (12): 2433-2440.
91. White HD. Pathobiology of troponin elevations- Do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis?. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (24): 2406-2408.
92. Suzuki K, Uchida E, Schober KE, et al. Cardiac troponin I in calves with congenital heart disease. *J Vet Intern Med* 2012; 26 (4): 1056-1060.
93. Spotswood TC, Kirberger RM, Koma LMPK, Reyers F, Van der Merwe L. A canine model of normovolemic acute anemia. *Onderstepoort J Vet Res* 2005; 72: 135-143.
94. Lichtenberger M. Transfusion medicine in exotic pets. *Clin Tech Small Anim Pract* 2004; 19 (2): 88-95.
95. Fukuyama M, Miva K, Shibayama N, et al. Mixed bacterial infection model of sepsis in rabbits and its application to evaluate superantigen-adsorbing device. *Blood Purif* 2005; 23 (2): 119-127.
96. Atmatzidis S, Koutelidakis IM, Chatzimavroudis G, et al. Detrimental effect of apoptosis of lymphocytes at an early time point of experimental abdominal sepsis. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 321.
97. Tanalp R, Uzalp B. *Fizyoloji Pratik Ders Kitabı*. Ankara, 1975.
98. Iser DM, Thompson AJV, Sia KK, Yeomans ND, Chen RYM. Prospective study of cardiac troponin I release in patients with upper gastrointesitnal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (6): 938-942.
99. Diniz PPVP, de Moraes HSA, Breitschwerdt EB, Schwartz DS. Serum cardiac troponin I concentration in dogs with ehrlichiosis. *J Vet Intern Med* 2008; 22 (5): 1136-1143.
100. Tharwat M, Al-Sobayil F. The effect of tick infestation on the serum concentrations of the cardiac biomarker troponin I, acid-base balance and haematobiochemical profiles in camels (*Camelus dromedarius*). *Trop Anim Health Prod* 2014; 46 (1): 139-144.

- 101.**Champion T, Neto GBP, Camacho CAA. Effects of acute normovolemic anemia on hemodynamic parameters and acid-base balance in dogs. *Vet Med Int* 2011; 829054.
- 102.**Marshall KL. Rabbit Hematology. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 2008; 11(3): 551-567.
- 103.**Torzewski M, Waqar AB, Fan J. Animal models of C-reactive protein. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 683598.
- 104.**Dejager L, Pinheiro I, Dejonckheere E, Libert C. Cecal ligation and puncture: The gold standart model for polymicrobial sepsis. *Trends Microbiol* 2011; 19 (4): 198-208.
- 105.**Stortz JA, Raymond SL, Mira JC, et al. Murine models of sepsis and trauma: can we bridge the gap?. *ILAR J* 2017; 58 (1): 90-105.
- 106.**Wichterman KA., Baue AE., Chaudry IH. Sepsis and septic shock- a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 1980; 29 (2): 189-201.
- 107.**Hubbard WJ., Choudhry M., Schwacha MG et al. Cecal Ligation and Puncture. *Shock* 2005; 24 (1): 52-57.
- 108.**Remick DG, Newcomb DE, Bolgos GL, Call DR. Comparison of the mortality and inflammatory response of two models of sepsis: lipopolysaccharide vs. cecal ligation and puncture. *Shock* 2000; 13 (2): 110-116.
- 109.**Kushner I, Feldman G. Control of acute phase response demonstration of C-reactive protein synthesis and secretion by hepatocytes during acute inflammation in the rabbit. *J Exp Med* 1978; 148 (2): 466-477.
- 110.**Radostits, OM. Gay, CC. Hinchcliff, KW. Constable, PD. *Veterinary Medicine*. 10th Edition, Spain: Saunders, 2007
- 111.**Plebani M, Zaninotto M. Cardiac markers: Present and future. *Int J Clin Lab Res* 1999; 29 (2): 59-63.
- 112.**O'brien PJ. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. *Toxicology* 2008; 245 (3) 206-218.
- 113.**Rice MS, MacDonald DC. Appropriate roles of cardiac troponins in evaluating patients with chest pain. *J Am Board Fam Pract* 1999; 12 (3): 214-218.
- 114.**Akyüz A, Coşkun A, Şen İ. Deneysel endotoksemi oluşturulan buzağılarda sıvı tedavisinin hemodinamik parametreler üzerine etkisi. *Eurasian J Vet Sci* 2016; 32 (4): 246-254.
- 115.**Melanson SEF, Tanasijevic Mj, Jarolim P. Cardiac troponin assays a view from the clinical chemistry laboratory. *Circulation* 2007; 116 (18): 501-504.
- 116.**Tate JR, Panteghini M. Measurement of cardiac troponins revisited. *Biochim Clin* 2008; 32 (6): 535-546.
- 117.**Wu AHB, Feng YJ, Moore R, et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin Chem* 1998; 44 (6): 1198-1208.

118. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012; 58 (1): 54-61.
119. Varga A, Schober KE, Walker WL, Lakritz J, Rings DM. Validation of a commercially available immunoassay for the measurement of bovine cardiac troponin I. *J Vet Intern Med* 2009; 23 (2): 359-365.
120. Schwarzwald C, Hardy J, Buccellato M. High cardiac troponin I serum concentration in a horse with multiforme ventricular tachycardia and myocardial necrosis. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 364-368.
121. Oyama MA, Solter PF. Validation of an immunoassay for measurement of canine cardiac troponin-I. *J Vet Cardiol* 2004; 6 (2): 17-24.
122. Langhorn R, Willesen JL, Tarnow I, Kjelgaard-Hansen M. Evaluation of a high-sensitivity assay for measurement of canine and feline serum cardiac troponin I. *Vet Clin Pathol* 2013; 42 (4): 490-498.
123. "Cardiac troponin I Booklet". <http://www.hytest.fi/> 02.09.2018.
124. Serra M, Papakonstantinou S, Adamcova M, O'brien PJ. Veterinary and toxicological application for detection of cardiac injury using cardiac troponin. *Vet J* 2010; 185 (1): 50-57.
125. Sellers RS, Pardo I, Hu G, et al. Inflammatory cell findings in the female rabbit heart and stress-associated exacerbation with handling and procedures used in nonclinical studies. *Toxicol Pathol* 2017; 45 (3): 416-426.
126. Barison A, Pastormerlo LE, Giannoni A. Troponin in nonischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Cardiol* 2011; Cilt 7(3): 220-224.
127. Kolmanová E, Bartošová L, Khazneh E, Parák T, Suchý P. Comparison of the specificity of cardiac troponin I and creatine kinase MB in isoproterenol-induced cardiotoxicity model in rats. *Acta Vet Brno* 2015; 84: 343-350.
128. Priscilla DH, Prince PS. Cardioprotective effect of gallic acid on cardiac troponin-T, cardiac marker enzymes, lipid peroxidation products and antioxidants in experimentally induced myocardial infarction in Wistar rats. *Chem Biol Interact* 2009; 179 (2-3): 118-124.
129. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: The biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005; 173: 1191-1202.
130. Collinson PO, Gaze DC. Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction— an overview. *Heart Lung Circ* 2007; 16 (3): 71-82.
131. Clements P, Braddy S, York M et al. Time course characterization of serum cardiac troponins, heart fatty acid-binding protein, and morphologic findings with isoproterenol-induced myocardial injury in the rat. *Toxicol Pathol* 2010; 38: 703-714.
132. Bertinchant JP, Robert, E, Polge A, et al. Comparison of the diagnostic value of cardiac troponin I and T determinations for detecting early myocardial damage and the

relationship with histological findings after isoprenaline-induced cardiainjury in rats. Clin Chim Acta 2000; 298 (1-2): 13-28.

**133.** Bleuel H, Deschl U, Bertsch T, Bölz G, Rebel W. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in rats with experimental myocardial cell damage. Exp Toxicol Pathol 1995; 47: 121-127.

**134.** Mair J, Wagner I, Morass B, et al. Cardiac troponin I release correlates with myocardial infarction size. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1995; 33: 869-872.

**135.** Ricchiuti V, Sharkey SW, Murakami MM, Voss EM, Apple FS. Cardiac troponin I and T alterations in dog hearts with myocardial infarction: correlation with infarct size. Am J Clin Pathol 1998; 110: 241-247.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Çorum'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi İzmir-Ödemiş'te tamamladım. 2011 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde yüksek öğrenimimi tamamladım. 2011 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda doktora eğitimime başladım. 2012 yılından bu yana Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktayım.

### 8.1. Yayınlar

1. **Tümer KÇ**, İssi M. Bir İran kedisinde polikistik böbrek hastalığı ile ilişkili kronik renal yetersizlik. FU Sag Bil Vet Derg 2017; 31(3): 265-267.
2. **Tümer KÇ**, Özdemir H. Bir süt ineğinde puerperal hemoglobinüri olgusu ve tedavisi. Erciyes Üniv Vet Fak Derg 2017; 14(3): 225-230.
3. Köm M, Durmuş AS, Polat E, Baydar E, Çakır S, **Tümer KÇ**. Bir sığırdada özefagus kaynaklı metalik yabancı cisim sebebiyle oluşan derin boyun apsesi ve sağaltımı. FU Sag Bil Vet Derg 2017; 31(1): 55-58.
4. Kızıl Ö, **Tümer KÇ**. Bir inekte sekolojik volvulus. FU Sag Bil Vet Derg 2016; 30(2): 141-143.
5. Baydar E, **Tümer KÇ**, Özübek S. İntestinal koksidiyozisli kedilerde sulfadimidin sodyumun tedavideki etkinliğinin araştırılması. FU Sag Bil Vet Derg 2014; 28(3): 123-125.

## 8.2. Bildiriler

1. **Tümer KÇ**, Özdemir H. Investigation of effect of experimentally induced acute anemia and acute inflammation on cardiac muscle (Oral Presentation). The XXVIII International Scientific Conference 31 May- 1 June 2018, Stara Zagora, Bulgaria.

2. Baydar E, **Tümer KÇ**, Özübek S. İntestinal koksidiyozisli kedilerde sulfadimidin sodyumun tedavideki etkinliğinin araştırılması. 11. Veteriner İç Hastalıkları Kongresi 21-24 Mayıs 2015, Samsun, Türkiye.

3. Baydar E, **Tümer KÇ**, Karabulut E, Eröksüz H. Bir köpekte üçlü bağırsak invaginasyonu olgusu. 11. Veteriner İç Hastalıkları Kongresi 21-24 Mayıs 2015, Samsun, Türkiye.

4. Baydar E, Durmuş AS, Polat, E, **Tümer KÇ**. Bir köpekte mekanik ileusun endoskopik ve radyografik tanısı ile operatif sağaltımı. 11. Veteriner İç Hastalıkları Kongresi 21-24 Mayıs 2015, Samsun, Türkiye.

5. Baydar E, Kırbaş A, **Tümer KÇ**, Kandemir FM. Increased cardiac troponin I (cTnI) levels in goats with babesiosis. First International Congress Life Sciences – A Challenge For The Future 23-24 October 2014, Iași, Romania.

6. Karapınar T, **Tümer KÇ**, Baydar E. Hemorrhagic abomasitis in a calf. 52nd Annual Meeting of Veterinary Medicine-Towards a Global Health 13-14 June 2013, Iași, Romania.