

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER) DOKTORA PROGRAMI

KOYUNLARDA DEHİDRASYONUN
BAZI SERUM AKUT FAZ PROTEİN
KONSANTRASYONLARINA ETKİSİ

CEREN DİNLER
DOKTORA TEZİ

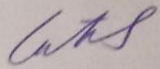
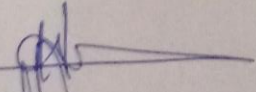
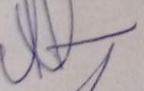
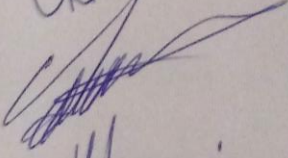
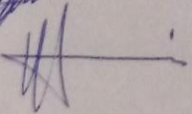
DANIŞMAN
Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ

AYDIN 2017

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (Veteriner) Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Ceren DİNLER tarafından hazırlanan “*Koyunlarda Dehidrasyonun Bazı Serum Akut Faz Protein Konsantrasyonlarına Etkisi*” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25.12.2017

<u>Ünvan, Adı Soyadı</u>	<u>Üniversite</u>	<u>İmza</u>
Üye (T.D.) : Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ	Adnan Menderes Üniversitesi	
Üye : Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA	Adnan Menderes Üniversitesi	
Üye : Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK	Adnan Menderes Üniversitesi	
Üye : Doç. Dr. Abuzer ACAR	Afyon Kocatepe Üniversitesi	
Üye : Doç. Dr. Metin Koray ALBAY	Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi	

ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi, kültür birikimi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bu uzun süreçte her zaman sabır ve özveri ile yol gösteren, akademik kimliğimin şekillenmesinde çok büyük emeği olan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ'a,

Tezimin çeşitli aşamalarında bilgi birikimini benimle paylaşan, doktora eğitimime yaptığı katkı ve verdiği emek için değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA'ya,

Doktora eğitimim boyunca her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Serdar PAŞA, Prof. Dr. Kerem URAL ve Yrd. Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN'a

Çalışmamın her aşamasında, benimle birlikte çok büyük özveri gösteren Vet. Hek. Erhan AY'a,

Laboratuvarlarını bize açarak serum biyokimyasal analizlerin her aşamasında emeği geçen başta Prof. Dr. Pınar ALKIM ULUTAŞ'a ve laboratuvar aşamalarındaki yardımlarından dolayı Arş. Gör. Gamze Servi EKREN'e,

Gerek manevi gerekse bilimsel desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Ahmet Gökhan ÖNOL'a ve yem madde analizlerindeki katkılarından dolayı Arş. Gör. Eren KUTER'e

Tezimin plazma ozmolarite ölçümlerinde verdiği destek için başta Prof. Dr. Melih AKSOY olmak üzere, Dr. Arş. Gör. Niyazi KÜÇÜK ve Arş. Gör. Uğur UÇAN'a

Doktora ve tez aşamam boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı tüm Araştırma Görevlileri ve Lisansüstü Programı öğrencilerine,

Bugüne kadar ne zaman yorulsam, zorlansam, ellerimde hissettiğim o sıcacık elin sahibi, koruyucu meleğim, canım anneme ve uzakları yakın yapan, içimin gülen yüzü canım kardeşim'e

Hayatım boyunca sevgisini ve desteğini her an hissettiğim, her zaman yanımda olan ama maalesef Doktora eğitimimin sonunu göremeyen canım Babam'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ceren DİNLER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Vücut Sıvıları ve Homeokinezi	3
2.2. Dehidrasyon	6
2.2.1. Dehidrasyonun Etiyolojisi ve Tipleri	6
2.2.2. Dehidrasyonun Patogenezi ve Sonuçları	8
2.2.3. Dehidrasyonlu Hastaların Klinik Değerlendirilmesi	10
2.3. Yangı	12
2.3.1. Sistemik Yangısal Yanıt Sendromu	14
2.4. Akut Faz Yanıt	16
2.4.1. Akut Faz Yanıtın Oluşumu	16
2.4.2. Akut Faz Yanıtın Fizyolojik Fonksiyonlara Etkisi	20
2.5. Akut Faz Proteinleri	21
2.5.1. Akut Faz Proteinlerinin Sınıflandırılması	21
2.5.2. Akut Faz Proteinlerinin Veteriner Hekimlikte Klinik Kullanımı	22
2.5.3. Koyunlarda Önemli Akut Faz Proteinleri	25
2.5.3.1. Haptoglobin	25
2.5.3.2. Serum Amiloid-A	26
	iii

2.5.3.3. Fibrinojen	27
2.5.3.4. Seruloplazmin	27
2.5.3.5. Albumin	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hayvan Materyali	29
3.2. Araştırma Deneysel Modelleri	30
3.2.1. Sistemik Yangı Modeli	30
3.2.2. Dehidrasyon Modeli	31
3.3. Araştırma Grupları	31
3.4. Muayene ve Değerlendirme Protokolleri	33
3.4.1. Klinik Muayeneler	33
3.4.1.1. Adaptasyon periyodunda klinik muayeneler.....	33
3.4.1.2. Araştırma periyodunda klinik muayeneler.....	33
3.4.2. Laboratuvar Analizleri.....	34
3.4.2.1. Adaptasyon periyodunda laboratuvar analizleri	34
3.4.2.2. Araştırma periyodunda laboratuvar analizleri	35
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	36
4. BULGULAR	38
4.1. Klinik Bulgular	38
4.2. Laboratuvar Bulguları	41
4.2.1. Hematolojik Bulgular	41
4.2.2. Biyokimyasal Bulgular	44
5. TARTIŞMA	59
5.1. Sistemik Yangı Modeli	59
5.2. Dehidrasyon Modeli	60
5.3. Akut Faz Protein Konsantrasyonları	63
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR.....	69
ÖZGEÇMİŞ.....	82

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
\bar{X}	: Aritmetik Ortalama
<	: Küçüktür
>	: Büyüktür
=	: Eşittir
$\mu\text{g/ml}$: mikrogram/mililitre
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADH	: Anti-diüretik hormon
ADÜ	: Adnan Menderes Üniversitesi
AFP	: Akut faz protein
AFY	: Akut faz yanıt
AGP	: $\alpha 1$ asit glikoprotein
Alb	: Albumin
ALP	: Alkalin fosfataz
ANOVA	: Tek yönlü varyans analizi
AST	: Aspartat aminotransferaz
BD	: Baz eksikliği
Cl	: Klor
Cp	: Seruloplazmin
CREA	: Kreatin
CRP	: C-reaktif protein
DAMP	: Hasar ilişkili moleküler kalıp
DEH	: Dehidrasyon
dk	: Dakika
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
Fb	: Fibrinojen
FCA	: Freund'un tam adjuvantı

g/dl	: Gram/desilitre
g/L	: Gram/litre
GGT	: Gama-glutamiltransferaz
GLU	: Glukoz
H	: Hidrojen
Hb	: Hemoglobin
HCO₃	: Bikarbonat
Hct	: Hematokrit
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
Hp	: Haptoglobin
IL	: İnterleukin
iCa	: İyonize kalsiyum
iP	: İnorganik fosfor
K	: Potasyum
KF	: Kalp frekansı
KON	: Kontrol
L	: Litre
mEq/L	: Miliekivalan/litre
mg/dl	: Miligram/desilitre
mm	: Milimetre
mmHg	: Milimetre-civa
MODS	: Multiple Organ Disfonksiyonu Sendromu
mOsm/L	: Miliosmol/litre
MSS	: Merkezi sinir sistemi
Na	: Sodyum
NaCl	: Sodyum klorür
NO	: Nitrik oksit
°C	: Santigrat derece
Ö.D.	: Önemli değil
PAMPs	: Patojen ilişkili moleküler kalıplar

PGI₂	: Prostaglandin I ₂
PLT	: Trombosit
pOsm	: Plazma ozmolaritesi
R	: Solunum sayısı
s	: Standart sapma
SAA	: Serum amiloid A
SIRS	: Sistemik yangısal yanıt sendromu
SİSY	: Sistemik yangı
SİSY+DEH	: Sistemik yangı + Dehidrasyon
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
T	: Vücut sıcaklığı
TBIL	: Total bilirubin
TLR	: Toll benzeri reseptörler
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TP	: Total protein
Üre	: Üre
VA	: Vücut ağırlığı
WBC	: Total Lökosit Sayısı

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Vücut sıvıları ve dağılımları.....	3
Şekil 2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi ve etkileri.....	6
Şekil 3. Dehidrasyonun etiyo-patogenezi.....	10
Şekil 4. SIRS'ın etiyolojisi ve komplikasyonları.....	16
Şekil 5. AFY ve AFP'lerin indüksiyon ve regülasyonu.....	19
Şekil 6. Araştırma grupları.....	30
Şekil 7. Araştırma grupları ve uygulama protokolü.....	32
Şekil 8. Vücut ağırlıklarının (VA) yüzde değişimleri.....	39
Şekil 9. WBC sayılarındaki değişim.....	42
Şekil 10. Hct değerlerindeki değişim.....	43
Şekil 11. pOsm düzeylerindeki değişim.....	45
Şekil 12. Kan Na konsantrasyonlarındaki değişim.....	47
Şekil 13. Serum TP konsantrasyonlarındaki değişim.....	48
Şekil 14. Serum Üre konsantrasyonlarındaki değişim.....	49
Şekil 15. Serum CREA konsantrasyonlarındaki değişim.....	50
Şekil 16. Serum Alb konsantrasyonlarındaki değişim.....	52
Şekil 17. Serum Hp konsantrasyonlarındaki değişim.....	54
Şekil 18. Serum SAA konsantrasyonlarındaki değişim.....	55
Şekil 19. Serum Cp konsantrasyonlarındaki değişim.....	57
Şekil 20. Plazma Fb konsantrasyonlarındaki değişim.....	58

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Dehidrasyon tipleri ve sıvı kompartmanlarına etkileri.....	8
Tablo 2. Koyun ve keçilerde fiziksel muayene bulguları ile dehidrasyon derecesinin tahminlenmesi.....	11
Tablo 3. Yangının başlıca nedenleri.....	13
Tablo 4. Spesifik kimyasal mediyatörlerin sınıflandırması.....	17
Tablo 5. Sistemik AFY'nin karakteristik özellikleri ve fizyolojik fonksiyonlara etkisi.....	20
Tablo 6. Bazı AFP'ler ve biyolojik fonksiyonları.....	22
Tablo 7. AFP'lerin veteriner hekimlikte kullanım alanları.....	24
Tablo 8. Koyunlarda önemli AFP'ler.....	25
Tablo 9. Yem maddeleri analiz sonuçları.....	29
Tablo 10. Koyun ve keçilerde fiziksel muayene bulguları ile dehidrasyon derecesinin tahminlenmesi.....	34
Tablo 11. Laboratuvar analizleri ve kullanılan yöntemler.....	36
Tablo 12. Koyunların günlere göre dehidrasyon dereceleri (%)......	39
Tablo 13. Vücut sıcaklık (T) değişimleri.....	40
Tablo 14. Kalp frekansı (KF) değişimleri.....	40
Tablo 15. Solunum sayısı (R) değişimleri.....	41
Tablo 16. Koyunların günlere göre SIRS değerlendirmeleri.....	41

ÖZET

KOYUNLARDA DEHİDRASYONUN BAZI SERUM AKUT FAZ PROTEİN KONSANTRASYONLARINA ETKİSİ

Dinler C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (Veteriner) Programı Doktora Tezi, Aydın, 2017.

Çeşitli yangı ve hastalık durumlarında sıvı alımının azalması ve/veya kaybının artması sonucu sıvı açıkları gelişmekte ve dehidrasyon şekillenmektedir. Dehidrasyonun serum AFP konsantrasyonları üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada dehidrasyonun serum AFP konsantrasyonları üzerine etkisinin ortaya konması amaçlandı.

Araştırmanın hayvan materyalini 20 adet, sağlıklı 6-8 aylık yaşta, her iki cinsiyette koyunlar oluşturdu. Koyunlar randomize 4 eşit gruba (n=5) ayrılarak 7 gün süreyle takip edildi. Araştırma grupları;

- Sistemik Yangı (SİSY): Tek doz sağ *M. serratus cervisis* kası içine 5 ml FCA uygulanarak *ad libitum* su ve yem verildi.
- Dehidrasyon (DEH): Tek doz sağ *M.serratus cervisis* kası içine 5 ml plasebo %0,9 NaCl uygulandı ve art arda 5 gün su kısıtlanarak *ad libitum* yem verildi.
- Sistemik Yangı + Dehidrasyon (SİSY+DEH): Tek doz sağ *M.serratus cervisis* kası içine 5 ml FCA uygulanarak sistemik yangı, art arda 5 gün süreyle de su kısıtlanarak dehidrasyon oluşturuldu. Bu süreçte yem *ad libitum* verildi.
- Kontrol (KON): Tek doz *M. sağ serratus cervisis* kası içine 5 ml plasebo %0,9 NaCl uygulanarak *ad libitum* su ve yem verildi.

Çalışma gruplarındaki koyunların günlük yem tüketimi, vücut ağırlık ölçümleri ve klinik muayeneleri yapılırken, kan örnekleri araştırmanın 0., 1., 3., 5., ve 7. günlerinde alındı. SİSY ve SİSY+DEH gruplarında serum Hp, SAA, Cp ve Fb konsantrasyonlarında anlamlı artışlar belirlendi. DEH grubunda ise yalnızca Hp konsantrasyonunda anlamlı bir artış saptandı.

Sonuç olarak; koyunlarda dehidrasyonda serum Hp konsantrasyonunun artması nedeniyle dehidrasyonun tanı ve izlenmesinde bu biyobelirteçten yararlanılabileceği ve elde edilen tüm verilerin gelecekte yapılacak çalışmalarda referans olarak kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Koyun, dehidrasyon, sistemik yangı, akut faz protein

ABSTRACT

THE EFFECT OF DEHYDRATION ON SERUM CONCENTRATIONS OF SOME ACUTE PHASE PROTEINS IN SHEEPS

Dinler C. Adnan Menderes University Institute of Health Sciences Department of Internal Medicine (Veterinary) PhD Thesis, Aydin, 2017.

Decreased fluid intake and/or increased fluid loss in various inflammatory and disease states result in developing fluid deficits and dehydration. The effect of dehydration on serum AFP concentrations is unknown. In this study, it was aimed to reveal the effect of dehydration on serum concentrations of some acute phase proteins. The animal material of the study consisted of 20 healthy, 6-8 months old sheep with both sexes. The sheep were randomly divided into 4 equal groups (n = 5) and followed for 7 days. Research groups:

- Systemic inflammation (SISY): A single dose of 5 ml FCA was administered intramuscularly into right *M. serratus cervicis*. Feed and drinking water were provided as *ad libitum* through 7 days.
- Dehydration (DEH): A single dose of 5 ml placebo 0.9% NaCl was administered intramuscularly into right *M. serratus cervicis* and consecutive 5 days water deprivation was made with *ad libitum* feed.
- Systemic inflammation+ Dehydration (SISY+DEH): A single dose of 5 ml FCA was administered intramuscularly into right *M. serratus cervicis* and dehydration was created by water deprivation for consecutive 5 days. In this process feed was provided as *ad libitum*.
- Control (KON): A single dose of 5 ml placebo 0.9% NaCl was administered intramuscularly into right *M. serratus cervicis*. Feed and drinking water were provided as *ad libitum*.

Blood samples were collected on days 0, 1, 3, 5, and 7 while feed consumption, body weights and clinical examinations were performed daily during the study. Significant increases were found in serum Hp, SAA, Cp and plasma Fb concentrations in SISY and SISY + DEH groups. There was a significant increase in only serum Hp concentration in the DEH group. As a result; it is concluded that serum Hp concentration may be a useful biomarker in the diagnosis and monitoring of dehydration and that all data obtained can be used as the reference in future studies.

Key Words: Sheep, dehydration, systemic inflammation, acute phase protein

1. GİRİŞ

Akut faz yanıt (AFY); yangı, travma, enfeksiyon, stres gibi etkenler tarafından aktive edilen, vücudun bir çeşit erken savunma mekanizması olarak tanımlanmaktadır. Non-spesifik olarak yangısal süreçleri başlatan ve iyileşme sürecine katkıda bulunan AFY, fiziksel ve moleküler tepkileri ile bağışıklık sisteminin temelini oluşturmaktadır (Cray ve ark, 2009; Ceciliani ve ark, 2012). AFY sonrası kandaki konsantrasyonları değişen, çoğu karaciğer kökenli ve glikoprotein yapısındaki proteinler akut faz proteinler (AFP) olarak isimlendirilmektedir. AFP'lerin plazma veya serum konsantrasyonlarının saptanması, hastalıkların teşhisi ve izlenmesinin yanında, hastaların prognozunun belirlenmesi açısından da oldukça faydalı bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda; yangı, travma, enfeksiyon, neoplazi ve stres gibi etkenlerin, organizmada oluşturduğu doku hasarının şiddet ve süresinin dolayısı ile etkenin patojenitesinin belirlenmesinde, AFP'lerin önemli rolü olduğu vurgulanmaktadır.

Birçok bakteriyel, viral, paraziter, tümöral vb. kaynaklı yangı ve hastalık durumlarında sıvı alımının azalması ve/veya kaybının artması sonucu dehidrasyon gelişir. Gerek insanlarda gerekse hayvanlarda yaşamsal önemi olan dehidrasyon, hipovolemi ve hipotansiyona yol açarak yetersiz dolaşıma bağlı doku hasarına neden olabilmektedir. Kanla beslenen organların alfa adrenerjik aktiviteleri daha yüksektir, dolayısıyla hipotansiyon ve hipovoleminin etkilerine daha duyarlıdır. Örneğin; gastro-intestinal perfüzyonun azaldığı durumlarda özellikle bağırsakların mukozal katmanlarında iskemi şekillenmekte ve mukozal yapı bozulabilmektedir. Bu durum bağırsak duvarından bakteri ve endotoksinlerin alınması sonucu sistemik yangısal yanıt sendromunun (SIRS) şekillenmesine ve şoka yol açabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında, gelişen dehidrasyonun yangısal reaksiyona yol açabileceği ya da mevcut yangısal reaksiyonu şiddetlendirebileceği düşünülmektedir. Bu kapsamda dehidrasyonun, hastalıkların tanı, ayırıcı tanı ve prognozunun belirlenmesi ile sağaltım etkinliğinin kontrolünde önemli belirteçler olan AFP konsantrasyonları üzerine etkisinin ortaya konması gerekmektedir.

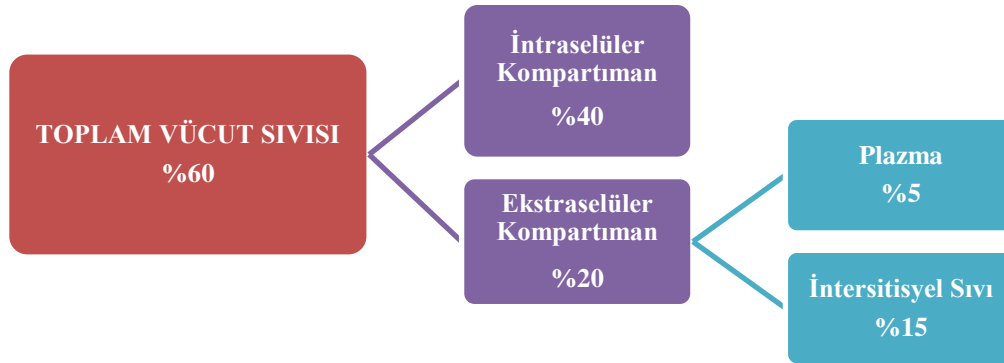
Bu çalışmada, deneysel koyun modeli üzerinden dehidrasyonun bazı serum AFP konsantrasyonlarına etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu kapsamda dehidrasyona bağlı şekillenen AFY'de AFP'lerin rolünü detaylandırmak, yangısal süreçte ortaya çıkan dehidrasyon veya dehidrasyona bağlı oluşabilecek yangısal süreçte AFP konsantrasyonlarının

durumunun belirlenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca, gerek beşeri gerekse veteriner hekimliğinde oldukça sık karşılaşılan dehidrasyonda AFP'lerin tanısal değerlerinin belirlenmesi ve doğru yorumlanması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vücut Sıvıları ve Homeokinezi

Tüm canlılar yaşamlarını sürdürebilmek için vücut sıvılarına ihtiyaç duyarlar. Vücut sıvılarının temel görevi, hücreler için gerekli olan besin maddelerinin taşınması, artık ürünlerin dokulardan uzaklaştırılması ve termoregülasyonun sağlanmasıdır. Erişkin bir canlıda vücut ağırlığının %60'ını vücut sıvıları oluşturmaktadır (Kirby ve Rudloff, 2000). Vücuttaki sıvı miktarı yaş, besi durumu ve cinsiyet gibi faktörlere bağlı olarak değişim göstermektedir. Yenidoğanlarda sıvı oranı %85'e yakınken, bu oran yaş ile birlikte %50'ye kadar düşebilmektedir (Reece, 2015). Erişkinlerde vücut sıvısının 2/3'ü intraselüler, 1/3'ü ekstraselüler sıvıdır. Ekstraselüler sıvının da 1/4'ü intravasküler (plazma), 3/4'ü ise intersitisyel (lenf sıvısı ve transselüler sıvı) kompartımanında bulunmaktadır (Walz ve Taylor, 2012; Reece, 2015) (Şekil 1).



Şekil 1. Vücut sıvıları ve dağılımları (Reece, 2015)

İntraselüler ve ekstraselüler kompartımanlardaki sıvılar, elektrolit kompozisyonlarında farklılar olmakla birlikte, ozmotik bir denge içinde bulunmaktadır (Walz ve Taylor, 2012). Vücut kompartımanlarındaki ozmotik aktif maddelerin yoğunluğu 290 ile 310 mOsm/L arasında bulunmaktadır. Birbirinden farklı sıvı kompartımanlarındaki ozmotik aktif madde yoğunlukları her koşulda eşit tutulmalıdır. Kompartımanlar arasındaki su ve elektrolit hareketleri hidrostatik ve onkotik basınçlar tarafından yönetilmektedir (Elgart, 2004). Sodyum (Na), ekstraselüler kompartımandaki en önemli katyondur ve toplam katyon havuzunun yaklaşık %95 'ini oluşturmaktadır. Potasyum (K), intraselüler kompartımanın major

katyonudur. Na ve K konsantrasyonları Na, K -ATPase pompası yardımı ile hücrelerin içinde ve dışında bir denge halinde tutulmaktadır. Klor (Cl) ve bikarbonat (HCO_3), ekstraselüler kompartımanın ana anyonlarıdır. Ayrıca fosfatlar, proteinler ve diğer anyonlar da intraselüler kompartımandaki K ile birlikte bu kompartımanın elektriksel nötrlüğünü sağlamaktadırlar. Kan elektrolit konsantrasyonlarının değerlendirilmesi ve asit baz durumun belirlenmesi, ekstraselüler kompartımandaki iyonların dengesine göre yapılmaktadır (Walz ve Taylor, 2012).

Vücuttaki sıvı volümü, vücuda alınan sıvı miktarı ile atılan sıvı miktarı arasında bir denge ile sağlanmaktadır. Alınan sıvılar; temel olarak gıdalarla alınan su ve metabolizma sonucu ortaya çıkan sudan, kaybedilen sıvılar ise; böbrekler, akciğer, deri ve gastro-intestinal kanaldan ileri gelen insensibl kayıplardan oluşmaktadır (Senior, 1989; Cogan, 1992; Guyton ve Hall, 2001).

Vücut sıvılarının ozmolaritesini düzenleyen başlıca organlar beyin ve böbreklerdir (Stanton ve Koeppen, 1993). Ozmolaritedeki değişiklikler merkezi sinir sistemi (MSS) tarafından doğrudan veya dolaylı mekanizmalar aracılığıyla algılanmaktadır (O'Connor, 1997).

Kan volümündeki %5-10'luk bir azalma, dolayısı ile plazma ozmolaritesindeki artış, karotid baroreseptörlerinin ve atriyal basınç reseptörlerinin uyarılmasına ve hipofizden anti-diüretik hormon (ADH) salınımının uyarılmasına neden olmaktadır. ADH, böbrekleri hedef alarak sıvının vücutta normal düzeylerde kalmasını sağlamaktan sorumludur. ADH böbrek tübüllerine ulaştığında, tübüllerden suyun geri emilimini arttırmaktadır. Fazla miktarlarda sıvı gereksinimi olduğunda hipofiz bezinden daha yüksek konsantrasyonlarda ADH salgısı ile tübüller daha geçirgen bir hal almakta ve vücudun idrarla sıvı kaybetmesi engellenmektedir. Ekstraselüler sıvı ozmolaritesi düştüğünde tübüller hücreler ozmoreseptörleri nedeniyle şişer ve ADH salınımını inhibe ederler. Azalan ADH sekresyonu sıvı diürezine izin verir ve ozmolarite artarak normale döner (Cogan, 1992).

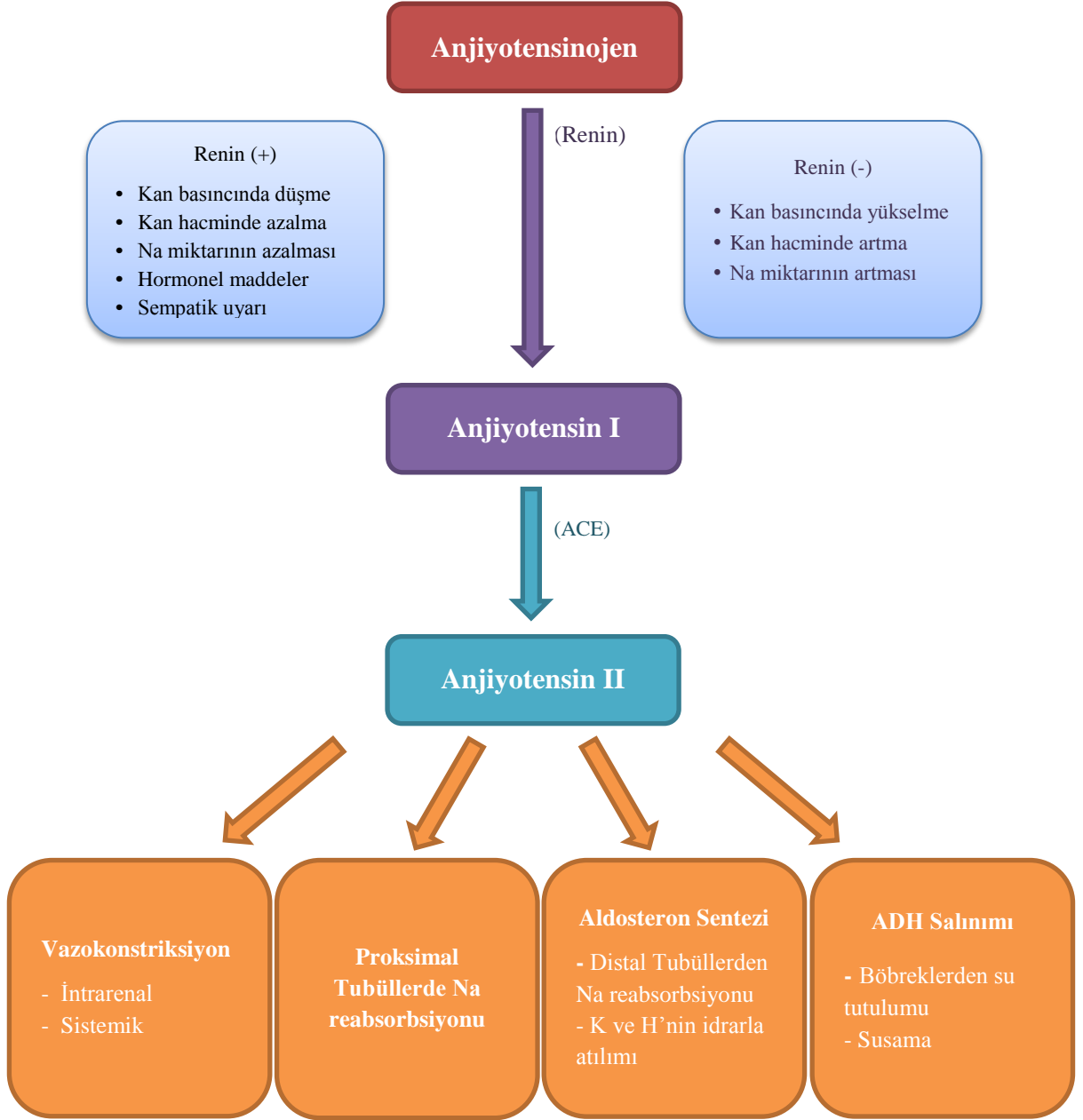
Vücut sıvılarının ozmolaritesini düzenleyen bir diğer yol ise ozmotik iletinin non-nöral hücreler tarafından algılanarak MSS'ye bir dizi hormon salınımı aracılığıyla dolaylı olarak gönderilmesidir (Stanton ve Koeppen, 1993). Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi plazma ozmolaritesinin düzenlenmesinde etkili indirekt mekanizmaları oluşturmaktadır (Şekil 2).

Kan basıncında düşme, kan hacminde azalma, plazma Na miktarının azalması gibi faktörler böbreğin juxtaglomerular hücrelerinden renin salgılanmasını stimüle etmekte, renin de karaciğerde üretilen Anjiyotensinojenin Anjiyotensin I'e dönüşümünü sağlamaktadır. Anjiyotensin I, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ile biyolojik olarak aktif olan

Anjiyotensin II ye dönüştürülmektedir. Anjiyotensin II'nin kardiyovasküler, endokrin ve renal etkileri sayesinde plazma ozmotik basıncı normal sınırlarda tutulmaya çalışılmaktadır. Anjiyotensin II, Na regülasyonuna primer hormon olarak etki edebilmektedir. Vazokonstriksiyon etkisi ile sistemik kan basıncını düzenleyebildiği gibi intrarenal vazokonstriksiyon ile glomerular filtrasyonun korunması ve düzenlenmesinde etkili olmaktadır. Ayrıca Anjiyotensin II, böbrek proksimal tübüllerini doğrudan etkileyerek bu bölgeden Na reabsorbsiyonunu sağlayabilmektedir. Anjiyotensin II'nin bir diğer önemli endokrin fonksiyonu da adrenal korteksten aldosteron salgılanmasını stimüle etmektir (Lote, 1994; Danziger ve ark, 2012) (Şekil 2).

Aldosteron; böbrek distal tübüllerinden Na ve su geri emiliminin primer regülatörü olarak görev yaparken, idrarla K ve hidrojen (H) iyonlarının atılımını sağlamaktadır. Yüksek Na alımında aldosteron salınımının baskılanması tübuler Na reabsorbsiyonunu azaltmaktadır. Bu da böbreklerden büyük miktarlarda Na atılımına izin vermektedir. Aynı zamanda ekstraselüler sıvıdaki K konsantrasyonunda 1 mEq/l artışın, aldosteron salınımını 3 kat arttırdığı ve idrarla K atılımının arttırıldığı bildirilmektedir (Cogan, 1992).

Bu mekanizmalar genel olarak böbreklerde artan veya azalan sıvı ekskresyonu, ADH etkinliği ve yoğun hipertonsiteden korunma amacıyla susama hissinin gelişmesinde rol oynamaktadır (Cogan, 1992).



Şekil 2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi ve Etkileri (Lote, 1994)

2.2. Dehidrasyon

2.2.1. Dehidrasyonun Etiyolojisi ve Tipleri

Ekstra ve/veya intraselüler sıvı volümünde azalma olarak tanımlanan dehidrasyon birçok hastalığın seyri veya sonucunda gelişen bir bulgu olup, temel olarak sıvı alımının

azalması veya sıvı kaybının artması sonucu şekillenmektedir (Senior, 1989; Cogan, 1992; Hartmann ve Reder, 1995; Rossow, 1995).

Sıvı alımındaki azalmaya çoğunlukla, özofagus tıkanması gibi mekanik engeller, toksemi sonucu susama mekanizmasındaki aksaklıklar ya da su kıtlığı yol açmaktadır. Dehidrasyonun en yaygın nedeni sıvı kaybındaki artıştır. İshal, şiddetli sıvı kaybı ile dehidrasyonun en yaygın nedeni olarak gösterilmektedir. Bunun yanında kusma ve poliüri de dehidrasyonun önemli nedenleri arasında belirtilmektedir. Ayrıca ruminantlarda akut intestinal obstruksiyonlar, peritonitis, abomazum dilatasyon ve volvulusu şiddetli sıvı kaybına yol açmaktadır (Hartmann ve Reder, 1995; Constable ve ark, 2016).

Vücudun sıvı kaybı hissedilen ve hissedilmeyen kayıp olarak sınıflandırılmaktadır. Hissedilmeyen kayıpları, deriden terleme yoluyla ve solunumda buharlaşma ile kaybedilen sıvılar oluşturmaktadır. Hissedilen kayıplar ise idrar, dışkı ve vücut salgıları ile dışarı atılan sıvılardan kaynaklanmaktadır. Böbrek yetmezlikleri ve ishal gibi durumlarda vücuttan atılan sıvı miktarı artmakta, bu durum vücudun sıvı depolarını tehdit eden boyutlara ulaşabilmektedir (Reece, 2015).

Dehidrasyonda kaybedilen sıvının ilk kaynağı ekstraselüler kompartımandır. Takibinde intraselüler kompartımandan ekstraselüler kompartımana sıvı geçişi sağlanmaktadır. Evcil hayvanların çoğu için, vücut ağırlığının %10'u kadar sıvı kaybı şiddetli dehidrasyona neden olmaktadır. Vücut sıvıları içindeki elektrolit (iyonlar) konsantrasyonları dehidrasyon sırasında artmaya devam etmez ve sıvı kaybına orantılı olarak böbrek tarafından atılır (Hartmann ve Reder, 1995; Reece, 2015).

Dehidrasyon, sıvı-elektrolit kayıplarının yoğunluğuna göre 3 tipte şekillenmektedir. Dehidrasyonun tipi, ekstraselüler sıvının en önemli iyonu olan serum Na konsantrasyonu ile belirlenebilmektedir. Sıvı kaybının elektrolit kaybıyla aynı düzeyde olması durumunda izotonik, sıvı kaybı elektrolit kaybından fazla olduğu durumlarda hipertonic, elektrolit kaybının sıvı kaybından fazla olduğunda ise hipotonik dehidrasyon gelişmektedir (Ungemach, 1995; Hughes, 2005; Constable ve ark, 2016). Dehidrasyon tipleri ve sıvı kompartımanlarına etkileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Hipertonik dehidrasyonda ekstraselüler sıvının ozmalaritesindeki artış nedeniyle intraselüler alandan ekstraselüler alana sıvı geçişi meydana gelmekte; ancak bu miktar kaybedilen sıvı miktarının daima altında kalmaktadır. Hipertonik dehidrasyonda plazma ozmalaritesinin (pOsm) 300 mOsm/L'nin üzerinde olduğu bildirilmektedir (Hughes, 2005; Constable ve ark, 2016).

İzotonik dehidrasyon durumunda sıvı kompartımanları arasında önemli oranda sıvı geçişi görülmemektedir. İzotonik dehidrasyonda plazma ozmolaritesinin 270-300 mOsm/L arasında olduğu belirtilmektedir (Hughes, 2005; Constable ve ark, 2016).

Hipotonik dehidrasyonda ise ekstraselüler kompartıman intraselüler kompartımana göre göreceli olarak hipotonik olduğundan hücre içine doğru bir sıvı akışı olmakta ve bu durum da hipovolemiyi şiddetlendirmektedir. Hipotonik dehidrasyonda pOsm'nin 270 mOsm/L'nin altında olduğu bildirilmektedir (Hughes, 2005; Constable ve ark, 2016).

Tablo 1. Dehidrasyon tipleri ve sıvı kompartmanlarına etkileri (Ungemach, 1995)

Dehidrasyon	Serum Na	Ekstraselüler Sıvı	İntraselüler Sıvı
İzotonik	Normal	↓	Normal
Hipotonik	↓	↓	↑
Hipertonik	↑	↓	↓

2.2.2. Dehidrasyonun Patogenezi ve Sonuçları

Negatif sıvı dengesine ilk cevap, sıvıların intraselüler ve interstisyel kompartımanlardan ekstraselüler kompartımana geçmesi ve bu sayede normal kan hacminin korunmasıdır. Böylece MSS, kalp ve iskelet gibi hayati fonksiyonu yüksek organların kan sirkülasyonu dengede tutulmaya çalışılmaktadır. Negatif sıvı dengesinden ilk aşamada bağ doku, kas doku ve derinin interstisyel ve intraselüler kompartımanları etkilenmektedir. Bu durum, deri elastikiyetinin kaybolmasına, deri ve mukozaların kurummasına ve postorbital yağ depolarının hacminde azalmaya neden olarak göz küresinin orbita içine çökmesine (enoftalmus) yol açmaktadır (Walz ve Taylor, 2012; Constable ve ark, 2016).

Devam eden negatif sıvı dengesine ikincil tepki olarak dolaşımdaki kan hacminde azalma ve kan konsantrasyonunda artış (hemokonsantrasyon) şekillenmektedir (Reece, 2015; Constable ve ark, 2016).

Dehidrasyonun başlangıç döneminde terleme ve soluk alıp verme ile buharlaşma yolu ile kaybedilen sıvı miktarının azaltılması sağlanmaya çalışılmaktadır. Bu dönemde vücut sıcaklığında hafif düzeyde artış görülebilmektedir. Vücut sıcaklığı başlangıçta buharlaşma ile sıvı kaybını azaltmak için hafif düzeyde artabilmektedir. İlerleyen dönemde ise kan

sirkülasyonundaki bozulmaya bağlı olarak vücut sıcaklığı düşme eğilimi göstermektedir (Carlson ve ark, 1979; Casamassima ve ark, 2016; Constable ve ark, 2016).

Hayvanların yeterince su alamadığı durumlarda (özofagus tıkanması, su kıtlığı vb.) böbrek, idrar çıkışını azaltarak ve idrar ozmolaritesini arttırarak etkili bir şekilde kan volümünün stabilizasyonunu sağlamaya çalışmaktadır. Buna ek olarak, sindirim sisteminde suyun geri emilimi arttırılmakta ve dışkı miktarı azaltılmaktadır. Bu da dışkının az miktarda ve katı olmasına yol açmaktadır (Lote, 1994; Kirby ve Ruddloff, 2000; Casamassima ve ark, 2016; Constable ve ark, 2016).

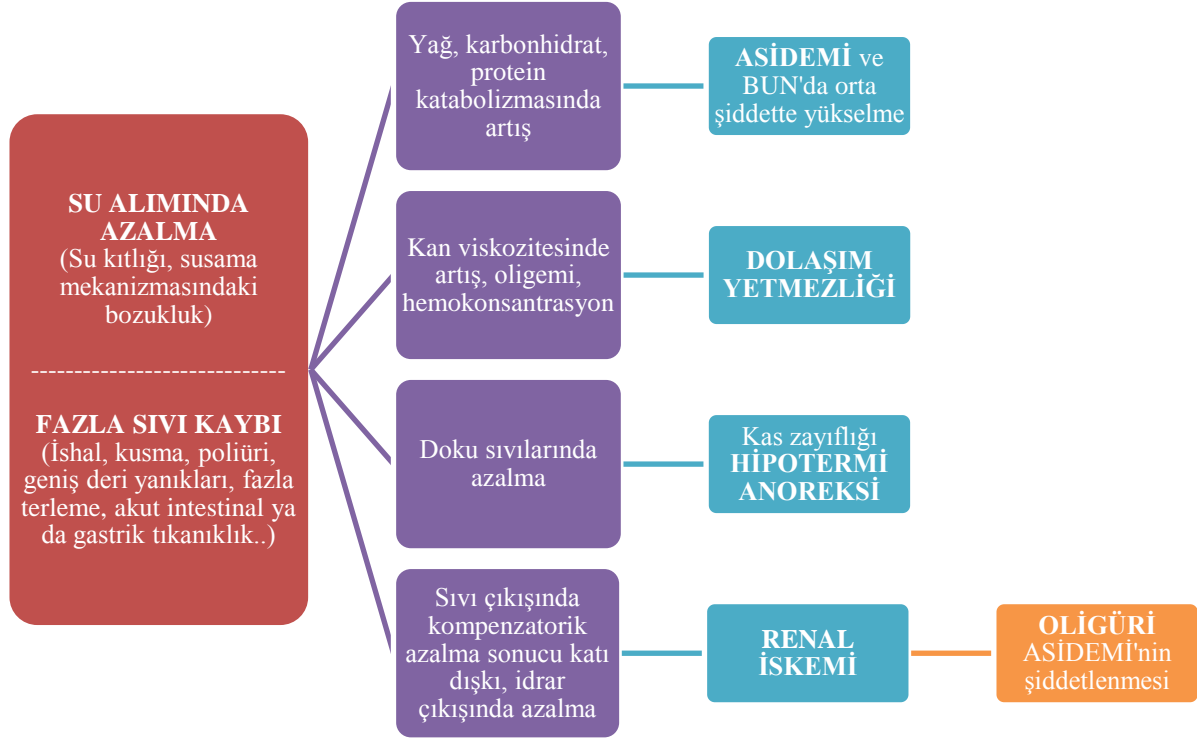
Dehidrasyon, doku metabolizması üzerinde de önemli etkiler yapmaktadır. İlk aşamada karbonhidrat ve yağların, en son proteinlerin yıkımlanması sonucu vücudun su ihtiyacı karşılanmaya çalışılmaktadır. Nispeten anaerobik koşullar altında artmış endojen metabolizma, asit metabolitlerinin oluşumuna ve metabolik asidoz gelişimine neden olmaktadır. İdrar oluşumu, böbrek kan akışının kısıtlanması nedeniyle azalmakta ve kan üre azotunun konsantrasyonunda orta bir artış şekillenmektedir (Lote, 1994; Kreimeier, 2000; Khanvilkar, 2014; Constable ve ark, 2016).

Dehidrasyona bağlı olarak sirkülasyon volümünde azalma venöz dönüşün azalmasına neden olmakta ve hipovoleminin şiddetinin artması, arteriyel hipotansiyonla sonuçlanmaktadır. Kompanzasyon mekanizmaları ile kateşolaminlerin salınması periferel vazokonstrüksiyonu uyarmakta ve kalp kasılması da artarak taşikardi oluşmaktadır. Bazı durumlarda sistemik kan basıncı sabit kalabilmektedir. Taşikardi sırasında miyokardiyal oksijen ihtiyacı artmakta fakat perfüzyonun azalması sonucu yeterli oksijen verilememekte ve miyokardiyal yetmezlik şekillenebilmektedir. Sonuç olarak, azalan doku perfüzyonuyla gelişen anerobik metabolizma asidozisin oluşması yanında miyokardiyal yetersizlik ve multiple organ yetmezliği sendromuna (MODS) neden olabilmektedir (Pospischil, 1989; Kreimeier, 2000).

Dehidrasyona bağlı olarak ortaya çıkan hipovolemi ve hipotansiyon organ fonksiyonları üzerine farklı etkilere sahiptir. Kanla beslenen organların alfa adrenerjik aktiviteleri daha yüksektir dolayısıyla hipotansiyon ve hipovoleminin etkilerine daha duyarlıdır. Gastro-intestinal perfüzyonun bozulduğu durumlarda özellikle bağırsakların mukozal katmanlarında iskemi şekillenmekte ve mukozal yapı bozulabilmektedir. Bağırsak duvarındaki fonksiyon bozukluklarıyla bakteri ve endotoksinler dolaşıma geçebilmekte bu da SIRS ve şokla sonuçlanabilmektedir (Kirby ve Ruddloff, 2000; Kreimeier, 2000).

Dehidrasyon; asidoz, elektrolit dengesizlikleri, toksemi ve septisemi gibi diğer sistemik durumlarla kombine görüldüğünde mortalitenin oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (Constable ve ark, 2016).

Dehidrasyonun etiyojenisi ve patogenezi Şekil 3’de özetlenmiştir.



Şekil 3. Dehidrasyonun etiyo-patogenezi (Constable ve ark, 2016)

2.2.3. Dehidrasyonlu Hastaların Klinik Değerlendirilmesi

Dehidre koyun ve keçilerin fiziksel muayenesi, doğru sıvı türünün uygun oranda uygulanmasını sağlamak ve altta yatan hastalık sürecini belirlemek açısından oldukça önemlidir (Walz ve Taylor, 2012).

Dehidrasyon, bir hastalık olayından önce ve sonra vücut ağırlığındaki değişim ile doğru şekilde değerlendirilmektedir. Ancak dehidrasyon öncesi vücut ağırlığının bilinmesi her hasta için mümkün olmadığı için dehidrasyon derecesinin belirlenmesi için klinik muayene önem taşımaktadır. Aynı zamanda rumenin su rezervuarı olarak görev yapması dolayısı ile vücut ağırlığındaki değişimle dehidrasyon değerlendirilmesi koyun ve keçilerde mümkün olmamaktadır (Jones ve Navarre, 2014).

Koyun ve keçilerde dehidrasyonu değerlendirmek için standart bir yöntem bulunmamakla birlikte, dehidrasyon derecesi; deri elastikiyeti ve turgoru, göz küresinin orbita içindeki pozisyonu, mukoz membranların nemliliği ile rengi ve kapillar dolun zamanı ile kalp frekansı değerlendirilerek tahmin edilebilmektedir (Walz ve Taylor, 2012) (Tablo 2).

Tablo 2. Koyun ve keçilerde fiziksel muayene bulguları ile dehidrasyon derecesinin tahminlenmesi (Walz ve Taylor, 2012)

DEHİDRASYON (%)	FİZİKSEL BULGULAR
< % 5	Sıvı kaybı anamnezi , herhangi bir fiziksel muayene bulgusu yoktur.
% 5	Minimal depresyon, muköz membranlar normal ya da hafif nemli, minimal enoftalmus, normal kalp frekansı ve normal kapillar dolun zamanı (<2 saniye)
% 8	Depresyon, orta derecede deri turgorunda azalma (2-4 saniye), belirgin enoftalmus, hafif düzeyde taşikardi (kalp frekansı >90 atım/dk, kapillar dolun zamanı uzamış (3-4 saniye).
≥ % 10	Şiddetli depresyon, güçsüzlük, deri turgorunda şiddetli azalma (>5 saniye), kuru muköz membranlar, kapillar dolun zamanı uzamış (>5 saniye), ekstremitelerde soğukluk

Süt ineklerinde dehidrasyonun en iyi göstergesi, gözün orbita içine çökme derecesi olarak belirtilmektedir. Bu işlem yapılırken göz küresinin orbita içine kaç milimetre (mm) çöktüğü belirlenmekte ve bu uzaklık 1,7 ile çarpılarak dehidrasyon derecesi tahminlenmektedir (Constable ve ark, 1998). Bu yöntemin koyun ve keçilerde de kullanılabileceği bildirilmektedir (Walz ve Taylor, 2012).

Hematokrit (Hct) ve serum total protein (TP) değerleri de hidrasyon durumunun değerlendirilmesi için kullanılabilmektedir. Koyunlarda Hct'nin referans aralığı %27 ile %45 olarak bildirilmektedir. Bu denli geniş bir aralık dehidrasyon derecesinin tahminlenmesi için elverişli bulunmamaktadır. Ayrıca plazma TP konsantrasyonu yenidoğanlarda kolostrum alımı, anemi ve hipoproteinemiye yol açan hastalıkların varlığında değişiklik göstermektedir.

Bu nedenler dolayısı ile dehidrasyon derecesinin belirlenesinde Hct ve TP değerleri fiziksel muayene bulgularına göre daha kullanışsız bulunmaktadır (Walz ve Taylor, 2012).

2.3. Yangı

Yangı, hücre ya da doku hasarına neden olabilen, endojen ve eksojen zararlı etmenlere karşı organizmanın kendisini koruma amaçlı gösterdiği vasküler, humoral ve hüresel reaksiyonların tümüne verilen addır. Bu reaksiyonlar genel hatlarıyla zararlı etkenin belirlenmesi, yok edilmesi ve homeostazın yeniden kurulması olaylarını içermektedir (Hanada ve Yoshimura, 2002). Diğer bir değişle yangı; kılcal dilatasyon, lökosit infiltrasyonu, kızarıklık, ısı, ağrı, şişme ve çoğunlukla fonksiyon kaybı ile kendini gösteren, organizma için zararlı maddelerin eliminasyonunu başlatan bir mekanizma olarak işlev gören ve hüresel yaralanmaya lokal bir yanıt olarak tanımlanmaktadır (Erer ve ark, 2007) .

Canlı organizmada yangıya neden olan başlıca etkenler Tablo 3 te özetlenmiştir.

Tablo 3. Yangının başlıca nedenleri (Erer ve ark, 2007)

YANGININ BAŞLICA NEDENLERİ	
Canlı Etkenler	Yangıya sebep olan en önemli etken mikroorganizmalardır. Bakteri, virüs, riketsiya, mantar, protozoon ve helmintler bu gruba girer. Bu gibi etkenler sahip oldukları antijenler ve yüzey reseptörleri aracılığıyla nötrofilik kemotaksise neden olurlar ve sonuçta yangı gelişir. Yangısal değişikliğin karakterini özellikle canlı etkenler belirler.
Fiziksel Etkenler	Mekanik travmalar (kesici ve delici cisimler, vurma, çarpma gibi darbeler vs.) sıcak ve soğuk etkiler, elektrik, ultraviyole ışınlar , iyonizasyon yapan ışınlar, çeşitli yabancı cisimler . Bu tür etkilerde yangısal reaksiyon klasik olarak oluşur.
Kimyasal Nedenler	Asitler, alkaliler, dezenfektanlar, ağır metal bileşikleri (örneğin sublim), organizmada fazlaca oluşan metabolizma ürünleri, endojen ve eksojen toksinler ve bazı ilaçlar yangıya neden olan önemli sebeplerdendir.
İmmunolojik Reaksiyona Neden Olan Maddeler	Yabancı proteinler (örneğin katgüt dikiş ipliği), hipersensibilite yaratan eksojen ve endojen kaynaklı maddeleri transplantasyonda doku, organ reddi, otoimmün hastalıklar .
Anoksemi ve Nekroz	Dehidrasyon gibi sirkülasyonu bozan bir etken varlığında dokulara gelen kanın azalması veya kesilmesi sonucu bu bölgenin çevresinde yangısal reaksiyon oluşumuna neden olur.
Tümörler	Bazı tümörlerin etrafında yangısal reaksiyonlar şekillenir.
İdiopatik Nedenler	Bazı yangısal hastalıkların sebebi tam olarak ortaya konulamamıştır.

Çeşitli nedenlerle şekillenen doku hasarı, makrofajların aktivasyonuna yol açarak yangısal süreci başlatmaktadır. Doku makrofajları iki yol ile aktive olurlar. Bunlardan ilki immün olmayan aktivasyon yolu (endotoksin, fibronektin ve kimyasal mediatörler), ikincisi ise spesifik immünite ile aktive olmuş T lenfositlerden salınan sitokinlerin aracılık ettiği yoldur (Hanada ve Youshimura, 2002). Patojenlerde konakta bulunmayan ve Patojen İlişkili Moleküler Kalıplar (Pathogen Associated Molecular Patterns, PAMPs) olarak adlandırılan bileşenler bulunmaktadır. Enfeksiyon sırasında makrofajlar PAMPs'ı Toll Benzeri Reseptörler (TLR) aracılığı ile tanırlar. TLR'ler doğal immünitinin parçaları olan makrofaj ve dendritik hücreler tarafından eksprese edilen tip 1 transmembran proteinleridir. TLR'lerin bakteriyel ligandlar ile olan etkileşimleri vasıtasıyla enfeksiyon ve sepsisin hücrel aktivasyondaki rolleri bilinmektedir. Ancak bazı çalışmalarda, TLR ailesinden TLR2 ve

TLR4'ün PAMPs dışında belli endojen molekülleri de ligand olarak tanıyabildikleri gösterilmiştir. Bu ligandlar arasında Hasar İlişkili Moleküler Kalıplar (Damaged Associated Molecular Patterns, DAMPs) ve yangısal dokudaki diğer moleküller de yer almaktadır. Hayvan çalışmalarında, kanama ve dehidrasyona bağlı iskemi/reperfüzyon hasarı da TLR2 ve TLR4 aktivasyonu sağlayarak sistemik AFY'yi başlatabileceği bildirilmektedir. TLR'lerin sinyal mekanizması ile proinflamatuvar sitokin ve nitrik oksit (NO) gibi antimikrobiyal küçük moleküllerin üretimi indüklenir ve makrofaj aktivasyonu ortaya çıkar. Böylece enfeksiyonun erken aşamasında makrofajlar mikroorganizmaların eliminasyonu için aktive olurlar. (Ohashi ve ark, 2000; Kundakçı ve Pirat, 2012; Ceciliani ve ark, 2012).

Aktive olan makrofajlardan oluşacak olan immun reaksiyonun çeşidine göre sitokinler salınır (İnterleukin (IL) 1, Tümör Nekrozu Faktörü (TNF) α) ya da bu makrofajlar işledikleri antijenleri T lenfositlere sunarak yangının seyrini belirler. Böylece yangısal reaksiyonların ne yönde ve nasıl gelişeceği makrofajlar tarafından belirlenmiş olur. Salınan bu sitokinlerin hem lokal hemde sistemik etkileri vardır. Lokal etki ile lenfositler, endotel hücreleri, fibroblastları ve tekrar nötrofil lökositleri uyarılır. Böylece yangısal cevabın devamında endotelde prostoglandin I₂ (PGI₂) sentezi, IL-1, IL-6, IL-8 sentezi, lökositlerde ise IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin üretiminde artış sağlanır. Bu sitokinler lokal etkileri ile damarlarda dilatasyona, endotel hücrelerinde kontraksiyonlara yol açar. Permeabilitenin artmasıyla yangı alanına nötrofil lökositlerin kemotaksisi gerçekleşir. Lokal doku hasarı bu aşamada sınırlandırılıp rezolüsyon gerçekleşebilir ya da yangı ve doku onarımı arasındaki bu hassas denge düzensiz hale gelirse, lokal yangı, sistemik hastalık tablosunu neden olabilir. Makrofaj ve endotelden salınan sitokinlerin salınımının artması ve sirkülasyona verilmeleri ile karaciğerden konakçı savunmasında belirli görevleri bulunan AFP'lerin sentezi gerçekleşir (Dinarello, 1989; Gruys ve ark, 1994; Niewold ve ark, 2003).

Yangının bu sistemik fazında hastada ateş, lökositoz, iştah merkezinin baskılanması, uyku hali gibi sistemik hastalık bulguları görülmektedir (Dinarello, 1989; Gruys ve ark, 1994; Niewold ve ark, 2003).

2.3.1. Sistemik Yangısal Yanıt Sendromu (SIRS)

Amerikan Klinik Eczacılık Koleji (American College of Clinical Pharmacy-ACCP) ve Yoğun Bakım Tıbbı Derneği (Society of Critical Care Medicine-SCCM) 1991'de SIRS, sepsis, şiddetli sepsis, septik şok ve MODS tanımlarını başlatmıştır. İnfeksiyöz ve non-

infeksiyöz etkenlere karşı vücudun verdiği generalize ve kontrolsüz inflamatuvar cevabı klinik olarak tanımlamak için SIRS kriterleri belirlenmiştir (Bone, 1992).

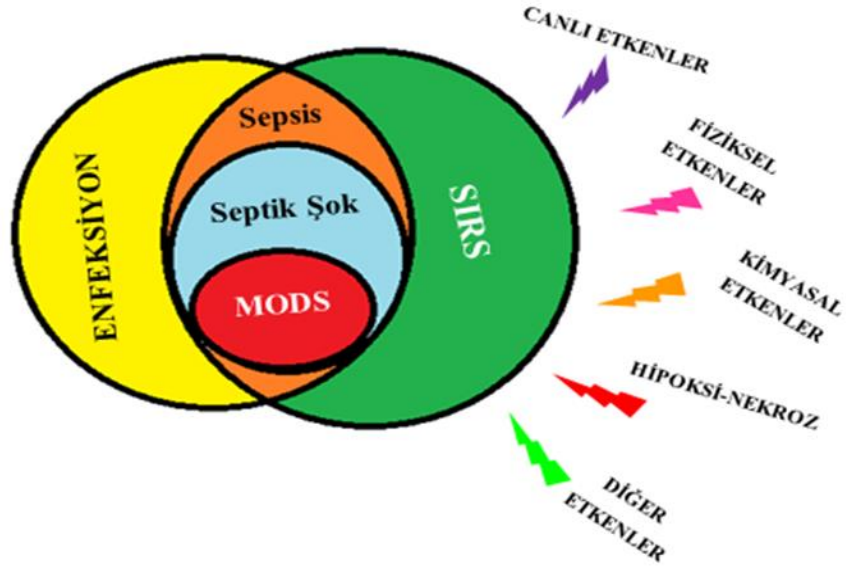
- Hipertermi veya hipotermi
- Taşikardi
- Taşipne veya hiperventilasyon
- Lökopeni, lökositoz veya >% 10 bant nötrofiller

İnsan hekimliğinde kullanılan bu kriterlerden herhangi ikisinin pozitif bulunması hastada SIRS şüphesini doğurmaktadır. SIRS için doğru kriterler evcil hayvanlarda henüz tespit edilmemiştir. Ancak pratikte aynı kriterlerin evcil hayvanlarda da kullanılabileceği belirtilmektedir (Constable ve ark, 2016)

Sistemik yangısal yanıt sendromu, non-spesifiktir ve iskemi, yangı, travma, enfeksiyon veya kombine çeşitli hasarlardan kaynaklanabilmektedir. Yani SIRS her zaman enfeksiyon sonucu şekillenmeyebilir (Constable ve ark, 2016).

Enfeksiyon, mikroorganizmalara karşı bir yangısal tepki veya organizmalar tarafından normal olarak steril doku istilası ile karakterize edilen “mikrobik bir fenomen” olarak tanımlanmaktadır. Bakteriyemi, kan dolaşımını içerisinde bakterilerin varlığıdır, ancak bu durum her zaman SIRS'a veya sepsise neden olmaz. Sepsis, enfeksiyona verilen sistemik yanıttır ve doğrulanmış veya tahmin edilen bir enfeksiyona ek olarak SIRS varlığı olarak tanımlanmaktadır (Botwinski, 2001) (Şekil 4).

Yoğun Bakım Tıbbı Derneği (SCCM) ve Avrupa Yoğun Bakım Tıbbı Derneği (European society of intensive medicine-ESICM) gibi kuruluşlar tarafından 2016 yılında yapılan konsensüde sepsis ve septik şok tanımlamaları tekrar yapılarak şiddetli sepsis teriminin gereksiz olduğu vurgulanmaktadır. Buna göre; sepsis, enfeksiyöz etkenlere karşı organizmanın düzensiz ve bozulmuş cevabının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Septik şok ise sepsise göre daha yüksek mortaliteye yol açan, özellikle ciddi dolaşımsal, hücresel ve metabolik bozukluklara neden olan sepsisin bir alt kümesi olarak belirtilmektedir. Ayrıca septik şoklu hastaların, hipovolemi gelişmeksizin, 65 mmHg veya daha yüksek ortalama bir arteriyel kan basıncı ve serum laktat seviyesinin 2 mmol/L (> 18 mg / dl)'den daha yüksek olması ile belirlenebileceği bildirilmektedir. Bu iki kriteri taşıyan hastalarda mortalitelerinin % 40'dan yüksek olduğu vurgulanmaktadır (Singer ve ark, 2016; Marik ve Taeb, 2017).



Şekil 4. SIRS'in etiyolojisi ve komplikasyonları

2.4. Akut Faz Yanıt

Akut faz yanıt; enfeksiyon, yanık, travma, neoplazi, immünolojik bozukluklar, cerrahi ve stres koşulları gibi doku hasarından kısa süre sonra ortaya çıkan, doğuştan gelen bağışıklığa ait, organizmanın spesifik olmayan bir reaksiyonunu olarak tanımlanmaktadır (Cray ve ark, 2009; Ceciliani ve ark, 2012; Tothova ve ark, 2014).

Akut faz yanıtın amacı, hasarlı doku ve organın daha fazla hasara uğramasını engellemek, enfeksiyöz etkenlerin üremesini sınırlandırmak, zararlı molekülleri uzaklaştırmak ve organın normal fonksiyonuna dönebilmesi için gereken onarım süreçlerini aktifleştirmektir (Hirvonen, 2000; Tothova ve ark, 2014; Iliev ve Georgieva, 2017).

2.4.1. Akut Faz Yanıtın Oluşumu

Akut faz yanıt; doku yıkımlanmasının olduğu bölgede yangısal mediatörler tarafından başlatılan, lokal ve sistemik değişimlerle karakterize bir kompleks reaksiyon olarak ortaya çıkmaktadır. AFY sırasında oluşan lokal reaksiyonlar arasında kapiller permeabilitede artış, yangı bölgesine lökosit geçişi ve çeşitli kimyasal mediatörlerin salınımı yer almaktadır. Sistemik reaksiyonlar ise birçok mediatör tarafından başlatılmakta olup, bu mediatörler arasında sitokinler, glikokortikoidler, büyüme faktörleri, vazoaaktif aminler, komplement ve

pıhtılaşma ürünleri, proteazlar, reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit gibi geniş spektrumlu yangısal mediatörler bulunmaktadır (Gökçe ve Bozukluhan, 2009; Ceciliani ve ark, 2012). Kimyasal mediyatörlerin sınıflandırılması Tablo 4’de sunulmuştur.

Tablo 4. Spesifik kimyasal mediyatörlerin sınıflandırması (Bienvenu, 1995)

KİMYASAL MEDİYATÖRLER
1- Vazoaktif aminler: Histamin, serotonin
2- Plazma proteazları: a) Kininler: Bradikinin, kallikrein b) Kompleman sistemi: C3a, C5a, C5b-9 c) Koagülasyon-fibrinolitik sistem: Fibrinopeptidler ve fibrin yıkım ürünleri
3- Araşidonik asit metabolitleri: a) Siklooksijenaz yolu: Prostaglandinler, tromboksanlar, endoperoksitler b) Lipoksijenaz yolu: Lökotrienler, hidroperoksieikozatetraenoik asit (HPETE), hidroksieikozatetraenoik asit (HETE)
4- Lökosit ürünleri: Lizozomal proteazlar, serbest oksijen radikalleri
5- Trombosit aktive eden faktör (TAF)
6- Sitokinler
7- Büyüme faktörleri
8- Diğer mediatörler

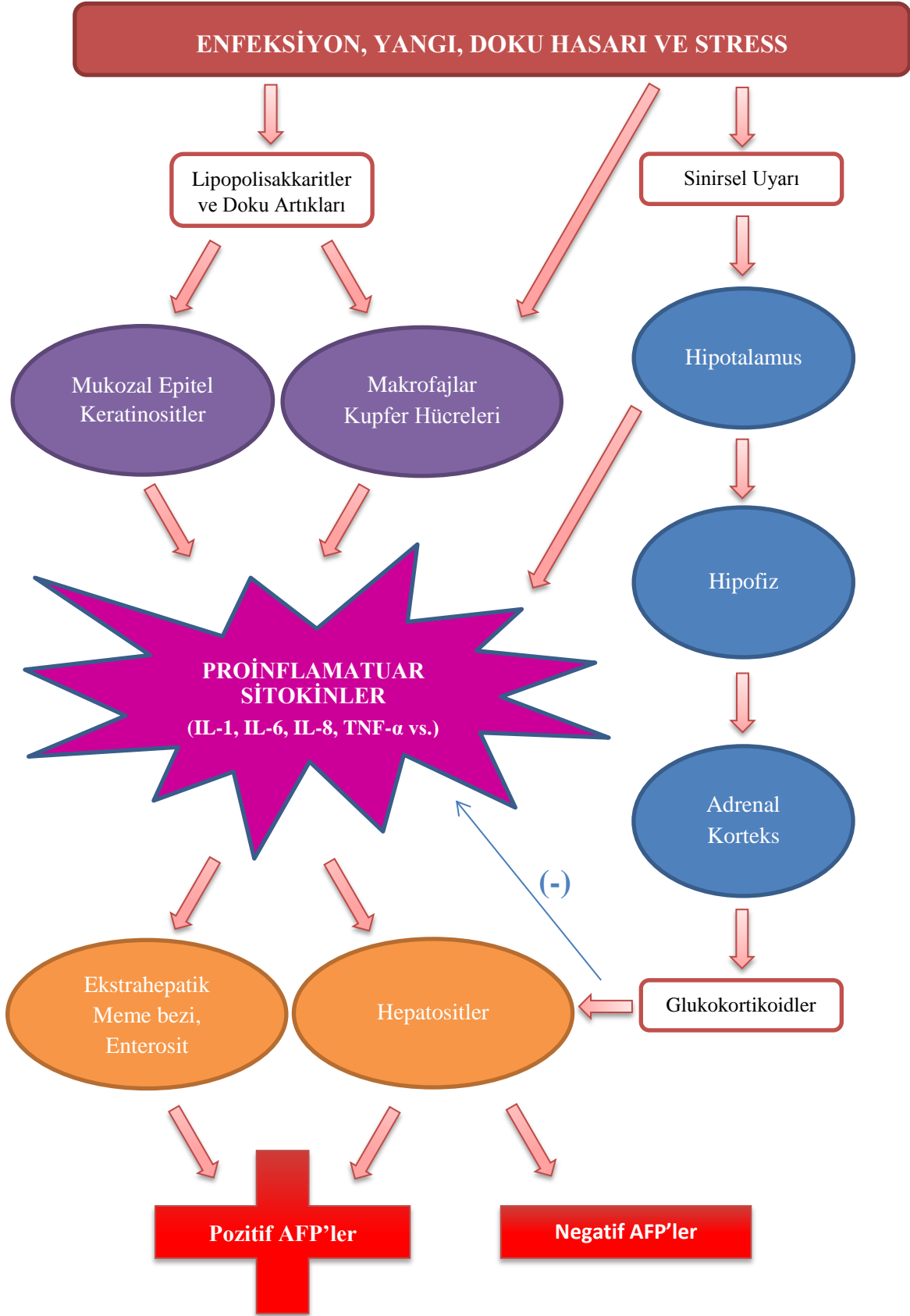
Sitokinler aktive edilmiş hücreler tarafından üretilen hücrelerarası haberleşme polipeptidleridir. Sitokinlerin birden fazla kaynağı, birden fazla hedefi ve birden çok fonksiyonu bulunmaktadır. Yangısal süreçlerde üretilen ve bu süreçlere katılan sitokinler, AFP’lerin üretilmesinin temel uyarıcılarıdır. Bu yangısal süreçle ilişkili sitokinler: IL-1 Tip Sitokinler (IL-1 α , IL-1 β , TNF- β , TNF- α), IL-6 Tip Sitokinler (IL-6, IL-11, Lösemi İnhibe Edici Faktör, Ciliar Neurotrop Faktör), glukokortikoidler ve büyüme faktörleri (İnsülin

Büyüme Faktörü, Hepatosit Büyüme Faktörü, Fibroblast Büyüme Faktörü) olmak üzere dört grupta incelenmektedir (Hirvonen, 2000; Gruys ve ark, 2005).

Sitokinler çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir, ancak en önemli kaynakları lokal yangı bölgesindeki makrofajlar ve monositlerdir (Gabay ve Kuncher, 1999). Üretilen bu sitokinler de sistemik yangısal yanıtın başlatılmasından sorumludur (Gabay ve Kuncher, 1999; Hirvonen, 2000; Gruys ve ark, 2005; Tothova ve ark, 2014) .

Sitokinlerin temel görevi; AFP gen yazılımını uyarmaktır. Glukokortikoidler ve büyüme faktörlerinin fonksiyonları ise daha çok sitokin etkinliğini düzenlemektir. IL-6 şef sitokin olarak bilinmekte ve birçok AFP'in gen düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır. IL-6 tip sitokinler tarafından düzenlenen AFP'ler Tip II AFP'ler olarak isimlendirilmektedir. Tip II AFP'ler arasında fibrinojen (Fb), haptoglobin (Hp) (insan) ve α -1 proteinaz inhibitörü yer almaktadır. Tip I AFP gen grubu IL-1 α , IL-1 β , TNF- β , TNF- α tarafından uyarılmaktadır. Bu gruptaki AFP'ler serum amiloid A (SAA), α 1 Asit Glikoprotein (AGP), Hp (rat), C-reaktif Protein (CRP) yer almaktadır (Baumann ve Gauldie, 1994; Nakagawa ve ark, 1995; Moshage, 1997; Hirvonen, 2000). Sitokinlerin karaciğerde AFP sentezini uyarması konusunda hayvan türlerine göre bazı farklılıkların görülebileceği belirtilmektedir. Örneğin, ruminantlarda IL-6 ve TNF- α 'nın Hp sentezini uyardığı, IL-1'in ise Hp'in karaciğerden sentezine bir etkisinin olmadığı rapor edilmektedir (Nakagawa ve ark, 1995). Yangısal mediyatörlerin hepatositlerdeki özgün reseptörlerine bağlanması sonucu oluşturduğu uyarım ile ilgili, AFP'lerin gen yazılımları başlatılmaktadır (Gabay ve Kuncher, 1999; Ceciliani ve ark, 2012).

Oluşan bu yangısal yanıt 1-2 gün devam eder ve dereceli olarak ortadan kalkar. Ancak AFY'ye neden olan uyarımın varlığı veya olgunun kronikleşmesi bu sürecin uzamasına neden olabilir (Petersen ve ark, 2004). Şekil 5'da AFY ve AFP'lerin indüksiyon ve regülasyon ağı şematize edilmiştir.



Şekil 5. AFY ve AFP'lerin indüksiyon ve regülasyon ağı (Murata ve ark, 2004)

2.4.2. Akut Faz Yanıtın Fizyolojik Fonksiyonlara Etkisi

Akut faz yanıt, klinik olarak sistemik yangı belirtileri olan ateş, iştahsızlık ve depresyon ile karakterizedir. AFY sırasında hayvanlarda gelişen iştahsızlık sonucu yem ve su alımı azalır. Gastro-intestinal sistem fonksiyonlarının bozulmasıyla ilgili olarak bu hayvanlarda hipomotilite ve sindirim içeriğinin boşaltılmasında gecikmeler ortaya çıkar. Ayrıca, AFY sırasında hemostatik sistemin de önemli derecede etkilendiği bildirilmektedir (Ceciliani ve ark, 2012). AFY'nin çeşitli fonksiyonlara etkisi Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Sistemik AFY'nin karakteristik özellikleri ve fizyolojik fonksiyonlara etkisi (Hirvonen, 2000).

Sistemik akut faz yanıtın karakteristik özellikleri ve fizyolojik fonksiyonlara etkisi	
Klinik Bulgular	Ateş, iştahsızlık, durgunluk
Endokrin Sistem Üzerine Etkisi	ACTH ve Kortisol ↑, Adrenal kateşelaminler ↑ Glukagon ve İnsülin ↑, Büyüme hormonu ↑ Thyrosin ↓, Gonadal steroidler ↓
Metabolik Değişiklikler	Protein Katabolizması ↑, Glukoneogenesis ↑ Retiküloendotelial sistem ↑↓ AFP hepatik üretimi ↑
Hemato-Biyokimyasal Değişiklikler	Serum Zn ve Fe, Ca, A vit. ↓, Cu ↑ Lökopenia ve sonra lökositosis ve sola kayma Trombosit aktivasyonu ↑
İmmunolojik Değişiklikler	Lenfosit aktivitesi ↓ Nötrofillerin bakteri öldürme kapasitesi ↓ Makrofaj fagositoz kapasitesi ↓
Sinirsel Değişiklikler	MSS depresyonu Ağrı ↑ Uyku hali

2.5. Akut Faz Proteinleri

Akut faz proteinleri, pro-inflamatuvar sitokinlere (IL-1, IL-6, TNF- α) yanıt olarak büyük ölçüde karaciğer tarafından sentezlenen plazma proteinleri grubudur. AFP'ler ayrıca testis dokusu, yağ dokusu, akciğer, yumurtalık, rahim, süt bezleri, sindirim sistemi gibi bazı dokularda ekstrahepatik olarak sentezlenebilirler. Sağlıklı insan ve hayvanlarda dolaşımdaki AFP düzeyleri önemsiz düzeyde düşük bulunurken, AFY sırasında plazma AFP konsantrasyonları önemli ölçüde değişmektedir (Ceciliani ve ark, 2012; Tothova ve ark, 2014; Iliev ve Georgieva, 2016). Major AFP'lerin serum konsantrasyonları yangının akut fazı sırasında, patojenik faktörlere maruz kaldıktan birkaç saat içerisinde seviyeleri büyük oranda artar. AFP'lerin kinetiği, hayvan türlerine ve doku hasarının derecesine bağlıdır. Serum AFP'lerin konsantrasyonları genellikle 24-48 saat içinde pike ulaşır. Yeni bir uyarın görünmez ve yangı sona ererse, feed-back AFP düzenlemesi, sonraki 4 ila 7 gün içinde AFY'yi sınırlandırmaktadır. Kronik yangı, bireysel yangısal uyarınlardan oluşan bir seri olarak düşünülür ve akut yangıya kıyasla AFP'lerin serum konsantrasyonunda daha uzun ve hafif artış ile karakterizedir (Jain ve ark, 2011; Iliev ve Georgieva, 2016).

2.5.1. Akut Faz Proteinleri Sınıflandırılması

Akut faz proteinler; AFY sırasında en az % 25 artış veya azalmanın büyüklüğüne, pozitif AFP konsantrasyonundaki artışın büyüklüğüne, yangı sırasındaki rollerine ve sitokin indüksiyonuna göre sınıflandırılmaktadır (Iliev ve Georgieva, 2016).

Akut faz yanıt sırasında en az % 25 artış veya azalmanın büyüklüğüne göre;

- Pozitif AFP ler: Hp, SAA, CRP, Seruloplazmin (Cp), Fb
- Negatif AFP'ler: Albumin (Alb) ve Transferrin.

Pozitif AFP konsantrasyonundaki artışın büyüklüğüne göre;

- Major AFP'ler: Konsantrasyonları 10 ilâ 100 kat artar, patolojik uyarandan 24-48 saat sonra pik noktasına ulaşır kısa yarı ömür nedeniyle hızlı bir şekilde azalır.
- Orta AFP'ler: 5 ila 10 kat artar ve 2-3 gün sonra pike ulaşırlar ve major AFP'lerden daha yavaş azalır.
- Minör AFP'ler: Konsantrasyonları patolojik uyarandan sonra normal seviyesinin % 50 ila % 100 oranında kademeli olarak artar (Eckersall ve Bell, 2010).

Tablo 6’da bazı AFP’lerin sınırlandırılması ve biyolojik fonksiyonları özetlenmiştir.

Tablo 6. Bazı AFP’ler ve biyolojik fonksiyonları (Iliev ve Georgieva, 2016).

Protein	Kısaltma	Biyolojik Fonksiyon	Sınıflandırma
Haptoglobin	Hp	Serbest hemoglobini bağlamak	Pozitif
Serum Amiloid-A	SAA	Kolesterol ve opsonini bağlamak	Pozitif
Seruloplazmin	Cp	Bakır transportu, demir metabolizması	Pozitif
C-Reaktif Protein	CRP	Komplement aktivasyonu, fosforilkolin membrana bağlanma, opsonizasyon	Pozitif
α_1- Asit Glukoprotein	AGP	İlaç, bakteri bağlamak, anti-inflamatuvar, immün modülatör	Pozitif
Fibrinojen	Fb	Koagulasyon	Pozitif
Albumin	Alb	Aminoasit kaynağı, transport, ozmotik basınç	Negatif

2.5.2. Akut Faz Proteinlerinin Veteriner Hekimlikte Klinik Kullanımı

Hayvan sağlığı, klinik muayene ve çeşitli tanısal analizler sonucu, hayvanın genel durumunda herhangi bir anormalliğin bulunmaması veya hastalık yoksunluğu olarak tanımlanmaktadır. Klinik muayene, hayvanda büyüme ve verim performansını etkileyen subklinik enfeksiyonların belirlenmesinde yetersiz kalmakta ve subklinik enfeksiyonlar; mikrobiyoloji, seroloji veya postmortem patoloji sonucu teşhis edilebilmektedirler. Ayrıca, mikrobiyolojik ve serolojik testler belli bir patojene karşı değerlendirme imkanı sağlayarak hayvanın genel durumu hakkında kapsamlı bilgiler verememektedir (Petersen ve ark, 2004).

Akut faz proteinlerin önemi ortaya konulmadan önce, albumin/globulin oranının belirlenmesi, yangısal süreçleri izlemek için insan ve veteriner hekimliğinde standart yöntem olarak kullanılmaktaydı. Teknolojinin, protein elektroforezinden, türlere özgü testlere kadar gelişmesiyle, serum AFP konsantrasyonlarının belirlenmesi mümkün olmuş ve hastalıkların

prognozunun tahminlenmesinde ayrıntılı bilgi edinme imkanı sağlanmıştır. (Cray ve ark, 2009).

Uyarana karşı hem hızlı hem de yavaş tepki veren AFP'lerin konsantrasyonlarının ölçülebilmesi klinik değerlendirmelere farklı bir boyut kazandırmıştır (Cray ve ark, 2009).

Akut faz proteinleri hayvan sağlığının moniterizasyonu için alternatif bir yol oluşturmaktadır. Yakın zamanda AFP'nin bu amaçla kullanılmasına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Serumda nispeten kısa yarılanma ömrü ve hastalıklı hayvanlarda yüksek tepki oluşturması nedeniyle, AFP'ler herhangi bir uyarana karşı organizmanın ne düzeyde sistemik bir yanıt oluşturduğunu anlamada yararlı bulunmaktadır. AFP ölçümleri hastalığın etiyojisi hakkında spesifik bir tanı koymak için elverişli bulunmamasına karşın, etiyojik ajanın konakçı organizmada ne seviyede bir hasar oluşturduğunun anlaşılması için kullanışlı bulunmaktadır (Petersen ve ark, 2004). Yani AFY'nin büyüklüğü ve süresi, yangının şiddetini ve altta yatan doku hasarının derecesini yansıtmaktadır (Heegaard ve ark, 2000).

Sağlıklı hayvanlarda AFP'lerin konsantrasyonu çok düşük olup, yangı, enfeksiyon veya neoplastik büyüme durumunda konsantrasyonları hızlı bir şekilde yükselmek (pozitif AFP'ler) ya da düşmektedir (negatif AFP'ler). AFP'lerin plazma veya serum düzeylerinin saptanması, hastalıkların teşhisi ve seyrinin izlenmesinin yanında, hastaların prognozunu belirlenmesi açısından da oldukça yararlı bulunmaktadır (Murata ve ark, 2004). Özellikle AFP'lerin ölçülmesi enfeksiyonun bakteriyel veya viral ayrımının yapılması ve uygulanacak antimikrobiyel tedavinin yönlendirilmesi bakımından önemlidir (Gökçe ve Bozukluhan, 2009).

Akut faz proteinleri, non-spesik belirteçler olarak bireysel veya sürü taramalarında klinik ve subklinik hastalıkların, akut ve kronik hastalıkların ayırıcı tanısında ve aşı etkinliğinin araştırılmasında kullanılmaktadır (Kent, 1992; Gruys ve ark, 1994; Ganheim ve ark, 2007). Ayrıca tedavinin yönlendirilmesi ve hastalık prognozunu belirlenmesinde daha doğru bilgiler sunmaktadır (Gökçe ve Bozukluhan, 2009; Tothova ve ark, 2014; Iliev ve Georgieva, 2017).

Akut faz proteinler aynı zamanda yangıların ve yangı süreçlerinin belirlenmesi, takibi ve ayırımında da kullanılmaktadır (Gruys ve ark, 1994)

Akut faz proteinler süt kalitesinin belirlenmesinde de kullanılabilceği (Akerstedt ve ark, 2008) gibi, stresin belirlenmesinde, bakım, beslenme ve barınmadan kaynaklanabilecek sürü ve hayvan sağlığı problemlerinin saptanmasında da kullanılabilir (Alsemgeest ve ark, 1995).

Bunlara ek olarak, çalışmalarda hayvanlar arasında AFP konsantrasyonlarının bireysel farklılık gösterdiği bunun da enfeksiyona karşı gelişen dirençten kaynaklanabileceği bildirilmektedir. Dirençli olan hayvanların daha yüksek düzeyde AFP ürettiği belirlenmiş olup bu nedenle de AFP'lerin non-spesifik direnç markırı olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (Shapiro ve Black, 1992).

Ayrıca pozitif ve negatif AFP'ler kullanılarak çeşitli indeksler hazırlanmış olup bu indekslerin hayvanların beslenme durumları, normal ve hasta hayvanların ayırımı, hastalıkların tanısı süreci ve hasta hayvanların iyileşme süreçlerinin takibinde kullanılabileceği öne sürülmektedir (Martinez-Subiella ve Ceron, 2005; Lomborg ve ark, 2008).

Akut faz proteinlerin veteriner pratikte kullanım alanları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. AFP'lerin veteriner hekimlikte kullanım alanları (Hirvonen, 2000; Gökçe ve Bozukluhan, 2009).

Akut Faz Proteinlerin Veteriner Hekimlikte Kullanım Alanları	
Klinik diagnostik önemi	<ul style="list-style-type: none">- Subklinik enfeksiyonların belirlenmesi- Hastalığın şiddetinin belirlenmesi- Bakteriyel ve viral hastalıkların ayırıcı tanısı
Prognostik önemi	<ul style="list-style-type: none">- Anti-inflamatorik tedavisi- Antimikrobiyal tedavi- Antiparaziter tedavi ve- Cerrahi tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi
Medikal çalışmalardaki önemi	<ul style="list-style-type: none">- Patogenetik çalışmalar- Patofizyolojik çalışmalar- Farmakolojik çalışmalarda kullanılması
Stres durumundaki önemi	<ul style="list-style-type: none">- Stres indikatörü olarak kullanılması
Direnç belirlemede nonspesifik biyobelirteç olarak önemi	<ul style="list-style-type: none">- Malarya, Babesiosis, Trypanosomiasis,- Streptokokkal enfeksiyonlarda direnç belirleme
Et ve süt muayenesindeki önemi	<ul style="list-style-type: none">- Et ve süt kalitesinin belirlenmesi

2.5.3. Koyunlarda Önemli Akut Faz Proteinleri

Koyunlarda önemi bulunan AFP'ler Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8. Koyunlarda önemli AFP'ler (Iliev ve Georgieva, 2016)

Koyunlarda önemli Akut Faz Proteinler	
Major AFP'ler	Hp, SAA
Orta AFP'ler	AGP
Minör AFP'ler	Fb, Cp
Negatif AFP'ler	Alb

2.5.3.1. Haptoglobin

Haptoglobin, doku hasarı, enfeksiyon ve yangı sonucu karaciğerde üretilen bir AFP olup, koyunlarda major AFP'dir. Hp, hemoglobin (Hb) bağlayıcı protein olarak da bilinmektedir (Young ve ark, 1996; Nakagawa ve ark, 1997; Petersen ve ark, 2004).

Haptoglobin'in organizmada farklı fonksiyonları bulunmakla birlikte, Yang ve ark (2003)'e göre en önemli görevi serbest Hb'ni eşit molar oranda yüksek afinite ile bağlamaktır. Hp-Hb kompleksi büyük bir molekül olup böbrek glomeruluslarından geçemez ve sadece makrofajlarda ve monosit yüzeyinde bulunan CD163 reseptörlerine bağlanarak mononükleer fagositik sistem tarafından uzaklaştırılabilir. Hb bağlama sürecinde Hp, Hb içerisindeki demiri kopartır ve demirden yararlanan bakterilerin hemolizden faydalanmasını önler. Böylece hem vücudun demir kaybı engellenmekte hem de Hb'nin böbrek tubuluslarına çökmesi önlenmektedir (Jain ve ark, 2011; Iliev ve Georgieva, 2016). Aynı zamanda kan dolaşımındaki serbest Hb toksiktir ve oksidatif etkiye sahiptir. Hp onu bağlayarak oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyip hemolize bağlı oksidatif hasarda antioksidan özellik göstermektedir (Smith ve Roberts, 1994; Murata ve ark, 2004). Ayrıca Hp hedef hücredeki CD11/CD8 reseptörlerine direkt bağlanarak mast hücre ve T hücre proliferasyonunu inhibe

edebilmektedir. Bu da Hp'in immunmodulator ve anti-inflamatuvar özelliğini ortaya koymaktadır (Murata ve ark, 2004; Iliev ve Georgieva, 2016).

Sağlıklı sığır ve koyunlarda serum Hp düzeyi belirlenebilir sınırların altında ya da çok düşük konsantrasyondadır. Sığır ve koyunlarda doku hasarı, enfeksiyon ve yangıyı takiben konsantrasyonunda belirgin artışlar görülmektedir (Skinner ve ark, 1994; Murata ve ark, 2004; Iliev ve Georgieva, 2017).

2.5.3.2. Serum Amiloid-A

Serum amiloid-A, plazmada yüksek yoğunluklu lipoprotein fraksiyonunun apolipoproteini olarak bilinmektedir. Dolaşımında SAA1, SAA2, SAA3 ve SAA4 olmak üzere 4 tipi mevcuttur. Yangı sırasında SAA1 ve SAA2 esas olarak karaciğerde sentezlenirken, SAA3 meme bezi de dahil olmak üzere birçok farklı dokuda sentezlenebilmektedir. Dördüncü izoform olan SAA4, dış uyaranlara cevap vermez (Weber ve ark, 2006).

Hücre dışına çıkan SAA, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)'ye bağlı olarak kanda taşınmaktadır. SAA üzerinde kalsiyum, laminin, heparin/heparan sülfat için bağlanma bölgeleri tanımlanmış olup, bu bağlanmalarla ilişkili olarak yeni fonksiyonlardan söz edilmektedir (Urieli ve ark, 2000). Yangı durumunda, HDL yapısındaki Apo AI ve ApoAII düzeyi düşmekte ve SAA düzeyi artmaktadır (Van Lenten ve ark, 1995; Yamada, 1999). Deneysel çalışmalar SAA'dan zengin HDL'nin makrofajlara bağlanma affinitesini arttırdığını göstermiştir. Bu durum doku tamiri için lipidlerin doku hasarı bölgesine taşınmasına aracılık etmektedir (Cunnane ve Whitehead, 1999).

Koyunlarda, yangı sırasında plazma konsantrasyonunda önemli artışlar görülen SAA, lenfositlerce antikor oluşumunu engellemekte, trombosit aglutinasyonunu inhibe etmekte, kollojenazı inhibe etmekte ve endotel hücrelerinde lökosit adezyonunu arttırmaktadır. Ayrıca hücre adezyonunu, migrasyon, proliferasyon ve agresyonunu da etkilediği bildirilmektedir (Jensen ve Whitehead, 1998; Habif, 2005; Iliev ve Georgieva, 2016).

Koyun kolostrumunda memeye bağlı SAA olarak adlandırılan bir SAA izoformunun bulunduğu bildirilmektedir. Bu SAA izoformunun bağırsaktan alınan müsin salınımını uyardığı, neonatal bağırsaklarında bakteri gelişimini önlediği ve yenidoğan hayvanların doğum sonrası döneme hazırlanmasında katkı sağladığı bildirilmektedir (McDonald ve ark, 2001; Mack ve ark, 2003).

Yukarıda belirtilen bilgilere dayanarak, SAA'nın bir opsonin olarak rol oynadığı, yangı alanındaki kolesterol birikimini önlediği ve doğuştan gelen bağışıklık reaksiyonlarını modüle ettiği sonucuna varılabilir (Iliev ve Georgieva, 2016).

2.5.3.3. Fibrinojen

Plazmada bulunan fibrinojen (Fb) bir glikoprotein olup 3 çift birbirine benzemeyen polipeptit zincirden oluşmaktadır. Pıhtı oluşumunda büyük role sahip Fb, fibrin bariyerlerin oluşumu ile mikroorganizmaların yayılmasını engellemektedir (Tamzali ve ark, 2001).

Fibrinojen eritrosit sedimentasyon hızı ile birlikte, yangı ve doku hasarının takibinde non-spesifik bir belirleyici olarak düşünülmektedir. Fb'nin artış nedenleri arasında; kanser, yanıklar, myokard infarktüsü, artrit ve bakterial enfeksiyonlar yer almaktadır. Fb konsantrasyonu, hepatik yetmezliklerde ve Fb'nin kullanıldığı intravasküler koagülasyon hastalıklarında azalır. Bununla birlikte plazma Fb konsantrasyonu, akut yangının pozitif göstergesi olarak kabul edilmektedir (Tamzali ve ark, 2001). Yangı ya da travmayı takiben düzeyinin %100'e yakın artabileceği belirtilmektedir (Pfeffer ve Rogers, 1989; Tamzali ve ark, 2001).

2.5.3.4. Seruloplazmin

Tek bir polipeptid zincirinden oluşan ve bir α_2 -globulin olan seruloplazmin (Cp), molekül başına altı bakır atomu bağlamaktadır. Karaciğerde sentezlenmekte, ayrıca akciğerlerdeki hava yollarının epitel hücrelerinde de bulunabilmektedir. Cp endotel hücrelere bağlanarak nötrofillerin sayısında azalma sağlayıp, ekstraselüler peroksit toplayıcısı olarak anti-inflamatuvar etki gösterebilmektedir (Murata ve ark, 2004).

Seruloplazmin toksik ferro demirin, toksik olmayan ferri demire oksitlenmesini sağlar (Ceron ve ark, 2005). Cp, demirle ilişkili serbest radikal yaralanmalardan dokuları korumakta, çeşitli antioksidatif ve sitoprotektif olaylarda da görev almaktadır (Murata ve ark, 2004; Ceron ve ark, 2005).

Seruloplazminin, plazmada bakır taşıyan bir protein olup olmadığı tartışmalı olmasına karşın (Silverman ve Christenson, 1994; Wittum ve ark, 1996), plazma bakır içeriğinin %95'i diyalizle ayrılamayan bir formda Cp'ne bağlı şekilde, kalan %5'lik kısım ise diyalizle ayrılabilir formda Alb ve histidin ile bağlı şekilde bulunduğu bilinmektedir. Bakırın karaciğer

ve bağırsak arasında taşınmasında bu diyalizle ayrılabilen formunun rol oynadığı düşünülmektedir (Krüger ve ark, 1995; Wittum ve ark, 1996).

2.5.3.5. Albumin

Albumin (Alb) ruminantlarda başlıca negatif AFP'dir. İnsan ve hayvanlarda plazma proteinleri içinde konsantrasyonu en yüksek olan Alb, sirkülasyondaki TP'nin %35-50'sini oluşturmaktadır. Plazma onkotik basıncını % 75 oranında oluşturan Alb, AFY sırasında pozitif AFP sentezi için kullanılabilen temel aminoasit kaynağıdır. Bu nedenle AFY sırasında kandaki konsantrasyonları azalan negatif AFP grubunda değerlendirilmektedir (Iliev ve Georgieva, 2016).

Albumin, aminoasitler için rezervuar olarak görev yapmaktadır. Ayrıca tiroksin, östrojen, bilirubin, penisilin, kortizol, serbest yağ asitleri, kalsiyum, magnezyum, ilaçlar ve diğer organik / inorganik biyolojik aktif maddeler için bir taşıyıcı protein görevi görmekte ve bu özelliğinin, Alb molekülündeki bağlanma bölgelerinin çeşitliliğinden ileri geldiği düşünülmektedir. Plazma Alb düzeyleri nispeten uzun yarı ömrü nedeniyle beslenme durumunun bir göstergesi olarak da kullanılabilir (Tothova ve ark, 2014).

Dehidrasyon durumunda plazma Alb konsantrasyonunda artış gözlemlenebilmektedir. Hipoalbuminemi; Alb kaybı (nefrotik sendrom veya glomerulonefritis), ekstrasvasküler boşluklara Alb geçişi (vücut boşluklarında efüzyonlar, vaskülopati) veya Alb üretimindeki azalma (Karaciğer yetmezlikleri, malnutrisyon, malabsorbsiyon, maldigesyon, artan globülin üretimiyle ilişkili akut faz yanıt) sonucu görülmektedir (Thomas, 2000). Eğer hastada bu durumlardan herhangi biri yoksa düşük Alb düzeyinin nedenin yangısal olabileceği bildirilmektedir (Kaneko, 1980). AFY sırasında pozitif AFP'lerin hepatik RNA'lardan sentezindeki artışa, Alb plazma konsantrasyonundaki azalma eşlik etmektedir (Gruys ve ark, 1994).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'nun 24.08.2014 tarih, VII. oturumunda görüşülen 64583101/2014/107 sayılı iznine dayanarak gerçekleştirildi.

3.1. Hayvan Materyali

Araştırmanın hayvan materyalini klinik ve laboratuvar (hematolojik, biyokimyasal, parazitolojik) muayeneleri sonrasında sağlıklı oldukları belirlenen her iki cinsiyetten, 6-8 aylık yaşta 20 adet Kıvırcık melezi koyun oluşturdu. Adnan Menderes Üniversitesi (ADÜ) Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Büyük Hayvan Hospitalizasyon Ünitesine getirilen koyunlara, sağlık kontrollerini takiben endoparaziter ve ektoparaziter uygulamalar yapıldı. Çalışma süresince hayvanlara herhangi bir aşılama ve ek ilaç uygulaması yapılmadı.

Çalışma öncesi koyunlarda bir örnekliliği sağlamak için hayvanlar 1 ay süresince aynı ortamda adaptasyon periyoduna alınarak, *ad libitum* su ve yem (Tablo 9) verildi. Dehidrasyon modellerinin daha sağlıklı olması için çalışma, çevre sıcaklığının yükseldiği Nisan - Mayıs 2016 tarihlerinde gerçekleştirildi. Ortam sıcaklığı ve bağıl nem oranı gün içerisinde sabah ve akşam olmak üzere iki kez ölçüldü. Bokslardaki ortam sıcaklığının ortalama 21.9 ± 0.71 °C, ortalama bağıl nem oranının $\% 55.28 \pm 1.38$ olduğu belirlendi.

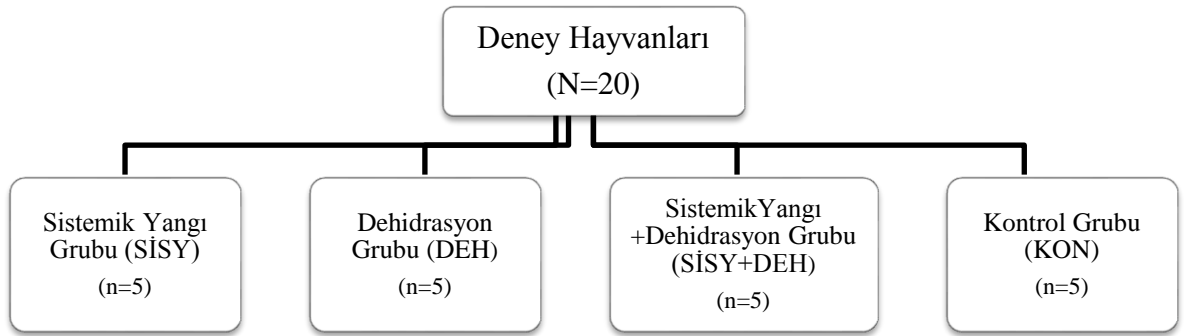
Çalışma sırasında hayvanlara verilecek olan yem maddelerinin kuru madde ve nem analizleri iki farklı zamanda, ADÜ Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Verilen yem maddelerinin ortalama kuru madde ve su oranları Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Yem maddeleri analiz sonuçları

Örnek Adı	Kuru Madde (%)	Su (%)
Kuru Ot	88,31	11,69
Saman	91,62	8,38
Arpa Ezme	88,60	11,40

3.2. Araştırma Deneysel Modelleri

Çalışmada, iki deneysel model (sistemik yangı ve dehidrasyon) tek ve/veya birlikte kullanılarak araştırma grupları oluşturuldu (Şekil 6).



Şekil 6: Araştırma grupları

Deneysel modeller aşağıda belirtildiği şekilde gerçekleştirildi.

3.2.1. Sistemik Yangı Modeli

Freund'un tam adjuvantı (FCA); immunstimulan olarak kullanılan, mineral yağ içinde emülsifiye olarak antijen içeren bir solüsyondur. FCA, inaktive edilmiş ve kurutulmuş bir mikobakteri (*Mycobacteria tuberculosis*) içermektedir. FCA, etkili bir şekilde hücrel immunitiyi uyarmakta ve immunglobulin üretimini arttırmaktadır. Bu özelliğinden dolayı yangı ile ilgili değişikliklerin izlenmesi amacıyla yapılan hayvan çalışmalarında sık kullanılan bir madde olup, ticari olarak bulunmaktadır (Sigma-Aldrich, Freud's Adjuvant Complete, USA). Koyunlarda FCA ile sistemik yangı oluşturulabilmekte ve oluşturduğu yanıt değerlendirilebilmektedir (Badial ve ark, 2011). Bu çalışmada literatürde belirtildiği şekilde, FCA 5 ml, tek doz *Muskulus (M.) serratus cervicis* kası içine uygulanarak deneysel sistemik yangı oluşturuldu (Badial ve ark, 2011).

3.2.2. Dehidrasyon Modeli

Birçok hayvan türünde su kısıtlaması uygulanarak deneysel dehidrasyon oluşturulabilmektedir. Bu çalışmada kullanılan total su kısıtlaması, birçok hayvan türünde olduğu gibi, koyunlarda da başarı ile uygulanmıştır (Alamer ve Al-hozab, 2004; Jaber ve ark, 2004, Hamadeh ve ark, 2006, Ghanem ve ark, 2008). Koyun ve keçilerde farklı mevsim ve sürelerde, değişik ırklarda 3–10 gün süreyle yapılan su kısıtlaması ile dehidrasyon oluşturulmuştur (MacFarlane ve ark, 1961; Laden ve ark, 1987; Aganga ve ark, 1989; Alamer ve Al-Hozab 2004; Jaber ve ark, 2004; Alamer 2006; Hamadeh ve ark, 2006; Ghanem ve ark, 2008; Khanvilkar, 2014). Yukarıda belirtilen konu ile ilgili önceki çalışmaların sonuçları baz alınarak, bu çalışmada art arda 5 günlük total su kısıtlaması ile dehidrasyon oluşturuldu.

3.3. Araştırma Grupları

Koyunlar rastgele 4 eşit gruba (n=5) ayrıldı ve 7 gün süreyle takip edildi.

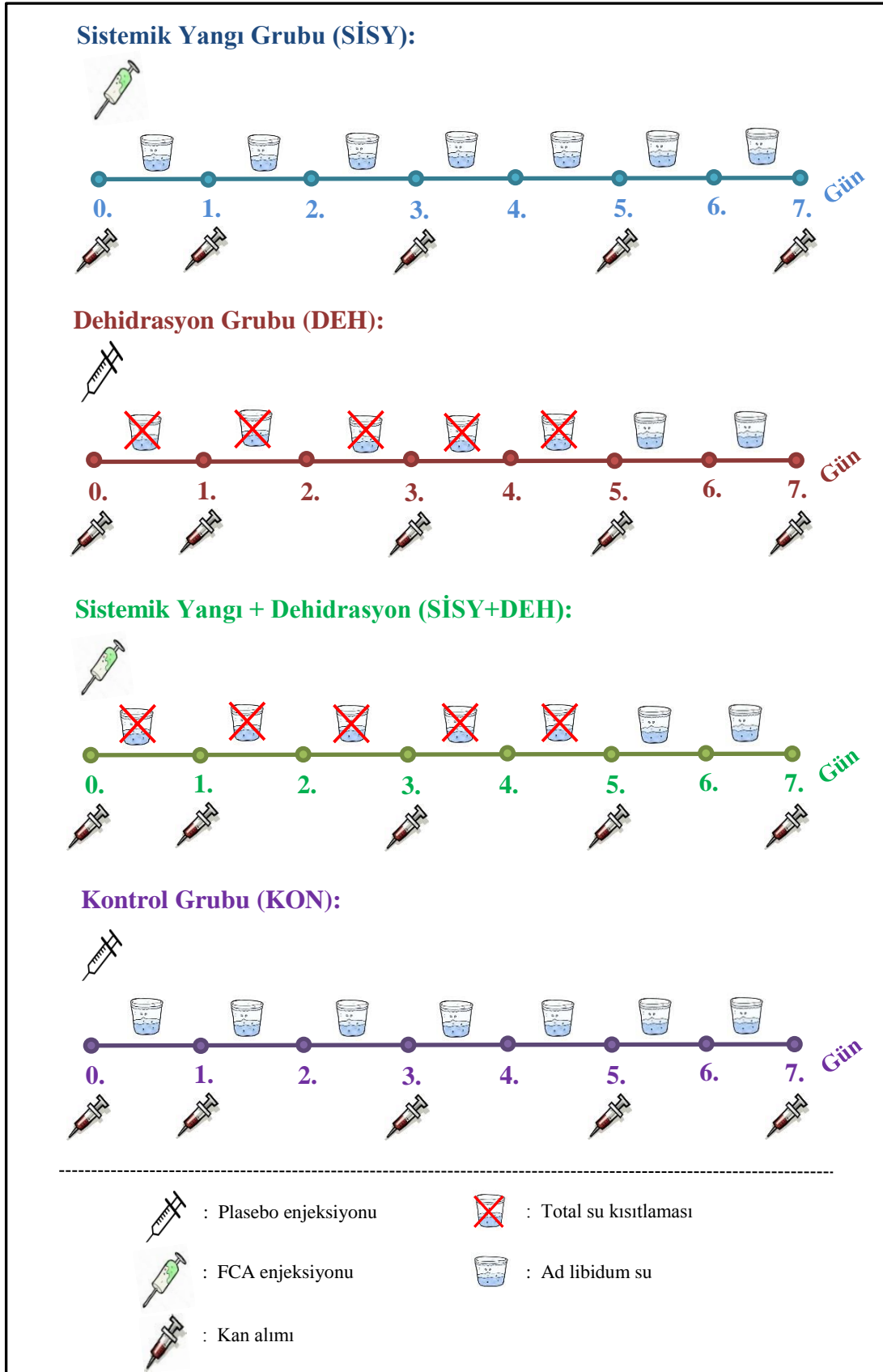
Sistemik Yangı Grubu (SİSY): Sağ *M. serratus cervisis* kası içine tek doz 5 ml FCA uygulandı, hayvanlara *ad libitum* su ve yem sunularak koyunlar 7 gün takip edildi.

Dehidrasyon Grubu (DEH): Sağ *M. serratus cervisis* kası içine tek doz 5 ml plasebo %0,9 Sodyum Klorur (NaCl) uygulandı ve hayvanlara art arda 5 gün total su kısıtlaması uygulandı. Bu süreçte hayvanlara *ad libitum* yem vermeye devam edildi. 6. günde *ad libitum* su ve yem verilen hayvanlar, 7. güne kadar takip edildi.

Sistemik Yangı + Dehidrasyon Grubu (SİSY+DEH): Sağ *M. serratus cervisis* kası içine tek doz 5 ml FCA uygulanarak sistemik yangı, art arda 5 gün total su kısıtlaması ile dehidrasyon oluşturuldu. Bu süreçte yem *ad libitum* sunuldu. 6. günde su ve yem *ad libitum* verilerek 7. güne kadar takip edildi.

Kontrol Grubu (KON): Sağ *M. serratus cervisis* kası içine tek doz 5 ml %0,9 NaCl (plasebo) uygulanarak *ad libitum* su ve yem verilen hayvanlar 7 gün takip edildi.

Araştırma grupları ve uygulama protokolü Şekil 7’de özetlenmiştir.



Şekil 7. Araştırma grupları ve uygulama protokolü

3.4. Muayene ve Değerlendirme Protokolleri

3.4.1. Klinik Muayeneler

3.4.1.1. Adaptasyon periyodunda klinik muayeneler

Bir aylık adaptasyon periyodunda araştırma için seçilen koyunların klinik muayeneleri haftada 1 olmak üzere toplam 5 kez tekrarlandı.

Adaptasyon periyodunda klinik muayeneler kapsamında koyunların vücut sıcaklıkları, mukoza ve konjunktivaları, kapillar dolum zamanları, kalp frekansları, solunum sayıları, yem ve su tüketimleri değerlendirildi.

3.4.1.2. Araştırma periyodunda klinik muayeneler

Deneysel çalışmada günlük klinik muayeneler kapsamında; hayvanların vücut sıcaklığı, kapillar dolum zamanı, kalp frekansı, solunum sayısı ve vücut ağırlıkları ölçüldü. Mukoza ve konjunktivaları değerlendirildi. Ayrıca hayvanların günlük yem tüketimleri grup bazında kayıt altına alındı.

Deneme gruplarında SIRS kriterlerinin (vücut sıcaklığı, kalp frekansı, solunum sayısı, total lökosit sayısı) en az iki bulgusunu gösteren koyunlar SIRS pozitif olarak değerlendirildi (Badial ve ark, 2011; Chalmeh ve ark, 2013; Constable ve ark, 2016).

Modellerde oluşturulan dehidrasyonun derecesi, vücut ağırlığındaki değişim (en az %25 azalma) belirlenerek ve Walz ve Taylor (2012)'ın koyunlar için belirttiği fiziksel muayene bulgularından dehidrasyon derecesinin tahminlenmesi tablosuna göre değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 10. Koyun ve keçilerde fiziksel muayene bulguları ile dehidrasyon derecesinin (%) tahminlemesi (Walz ve Taylor, 2012)

DEHİDRASYON YÜZDESİ	FİZİKSEL BULGULAR
< % 5	Sıvı kaybı anamnezi, herhangi bir fiziksel muayene bulgusu yoktur.
% 5 (Hafif Dehidrasyon)	Minimal depresyon, muköz membranlar normal ya da hafif yapışkanlık, minimal enoftalmus, normal kalp frekansı ve normal kapillar dolum zamanı (<2 saniye)
% 8 (Orta Dehidrasyon)	Depresyon, orta derecede deri turgorunda azalma (2-4 saniye), belirgin enoftalmus, hafif düzeyde taşikardi (kalp frekansı >90 atım/dk, kapillar dolum zamanı uzamış (3-4 saniye).
≥ % 10 (Şiddetli Dehidrasyon)	Şiddetli depresyon, güçsüzlük, deri turgorunda şiddetli azalma (>5 saniye), kuru muköz membranlar, kapillar dolum zamanı uzamış (>5 saniye), ekstremitelerde soğukluk

3.4.2. Laboratuvar Analizleri

3.4.2.1. Adaptasyon periyodunda laboratuvar analizleri

Hematolojik ve biyokimyasal analizler, adaptasyon periyodu öncesi ve adaptasyon periyodunun son günü olmak üzere toplam 2 kez gerçekleştirildi. Bu amaçla, belirtilen günlerde koyunlardan antikoagülanlı [Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)] ve antikoagülanlı tüplere kan örnekleri alındı. Alınan tam kan örneklerinden kan sayım cihazında (Abacus Junior vet5, Hungary) kan sayımları yapılarak, total lökosit sayısı (WBC), differansiyal lökosit, trombosit (PLT) ve eritrosit sayıları belirlendi. Hct değeri mikrohematokrit yöntemi ile % olarak ölçüldü. Venöz kan pH'sı ve baz durumu (BD) ile iyonize kalsiyum (iCa) ve kan Na, Cl ve K düzeyleri heparinize edilmiş plastik enjektörlere, havayla teması minimum olacak şekilde alınan venöz kandan kan gazları cihazında (Radiometer abl 80 flex) ölçüldü.

Antikoagulantsız tüplere alınan kanlar 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Serum örneklerinde, aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfotaz (ALP), gama-glutamiltransferaz (GGT) aktiviteleri ile üre (Üre), kreatinin (CREA), TP, Alb, total bilirubin (TBIL), glukoz (GLU), inorganik fosfor (iP), konsantrasyonları ticari test kitleri (Archem Diagnostik) kullanılarak, otoanalizör (Rayto Chemray 120, China) cihazında ölçüldü.

Klinik ve laboratuvar muayeneleri sonucunda sağlıklı olduğu belirlenen hayvanlar çalışmaya dahil edildi.

3.4.2.2. Araştırma periyodunda laboratuvar analizleri

Deneysel model öncesi gün 0 olarak tanımlanırken, 1., 3., 5. ve 7. günler uygulama sonrası günler olarak nitelendirildi. Çalışma gruplarındaki hayvanlardan kan örnekleri, çalışmanın 0., 1., 3., 5., ve 7. günlerinde alındı. Alınan kan örneklerinden kan sayım cihazında kan sayımları yapılarak, WBC sayıları belirlendi. Hct değeri mikrohematokrit yöntemi ile % olarak ölçüldü. Kan Na konsantrasyonu, heparinize edilmiş plastik enjektörlere havayla teması minimum olacak şekilde alınan venöz kandan kan gazları analiz cihazında (Radiometer abl 80 flex) ölçüldü. Alınan kanlardan elde edilen serum örneklerinden Üre, CREA, TP, Alb konsantrasyonları otoanalizör cihazında (Rayto Chemray 120, Hamburg, Germany) ölçüldü.

Antikoagulantlı (EDTA) tüplere alınan kanlar 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen plazma örneklerinden pOsm Osmomat 3000 (Gonotec, Berlin, Germany) marka cihaz ile ölçüldü.

Plazma Fb konsantrasyonları, ısı presipitasyon yöntemine (Schalm, 1980) göre refraktometre kullanılarak ölçüldü.

Yangısal durumun izlenmesi ve değerlendirilmesi ile dehidrasyonun AFP'lere etkisinin belirlenmesi için serum SAA ve Hp konsantrasyonları ticari test kitleriyle (Tridelta Development LTD., Ireland) ELISA reader cihazında, serum Cp konsantrasyonları ise Sunderman ve Numato'nun (1970) bildirdiği, kolorimetrik yöntemle spektrofotometrede ölçüldü.

Tablo 11'de çalışmada değerlendirilen laboratuvar analizler ve ölçüm yöntemleri özetlendi.

Tablo 11. Laboratuvar analizleri ve kullanılan yöntemler

Parametre	Birim	Örnek	Yöntem	Cihaz
WBC	10 ⁹ /L	Tam kan	Coulter Counter	Abacus Juniour VET5
Hct	%	Tam kan	mikrohematokrit	
Na	mEq/L	Tam kan	ISE	Radiometer Abl80 Flex
pOsm	mOsmol/L	Plazma	Saf suyun donma noktasının örneğinki ile karşılaştırması	Gonotec Osmomat 3000
Üre	mg/dl	Serum	Kinetik	Rayto Chemray 120
CREA	mg/dl	Serum	Kolorimetrik	Rayto Chemray 120
TP	g/dl	Serum	Kolorimetrik	Rayto Chemray 120
Alb	g/dl	Serum	Kolorimetrik	Rayto Chemray 120
SAA	µg/ml	Serum	ELİSA	ELİSA Reader
Hp	g/L	Serum	ELİSA	ELİSA Reader
Cp	mg/dl	Serum	Kolorimetrik	Spektrofotometre
Fb	mg/dl	Serum	Isı Presipitasyon	-

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Sayısal verilerin dağılımı Kolmogorov–Smirnov veya Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerde, her örnekleme zamanında hematolojik ve serum biyokimyasal parametrelerinin aritmetik ortalaması (\bar{X}) ve standart sapması (s) hesaplandı. Transformasyon sonrasında da normal dağılım göstermeyen SAA konsantrasyonu için medyan ve range değerleri belirlendi. Normal dağılım gösteren parametrelerde parametrik testler, normal dağılım göstermeyenler için non-parametrik testler kullanıldı. Bu kapsamda; gruplarda parametrelerin zamanla gösterdiği değişimler tekrarlı ölçümler varyans analizi, farklılıkların hangi örnekleme zamanında olduğu da post-hoc Benferroni testi ile değerlendirildi. Nonparametrik testlerden Friedman testi post-hoc karşılaştırmalar, SAA'nın zamanla ilişkili değişimi ve örnekleme zamanları arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde kullanıldı.

Dağılımı normal olan ve/veya dönüşümden (logaritmik) sonra normal dağılım gösteren parametrelerde ikiden fazla grup karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), post-hoc karşılaştırmada Tukey testi kullanılarak her örnek alım zamanında gruplar arası farklar ve belirlenen farkın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığı test edildi. Aynı amaç için normal dağılım göstermediği belirlenen parametreler, Kruskall-Wallis testi, post-hoc karşılaştırmalarda eşleştirilmiş metot kullanılarak değerlendirildi.

Tüm analizlerde olasılık (p değeri) $< 0,05$ anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmelerde, Statistical Package for the Social Sciences 22.0 (SPSS, IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, ABD) paket programı kullanıldı.

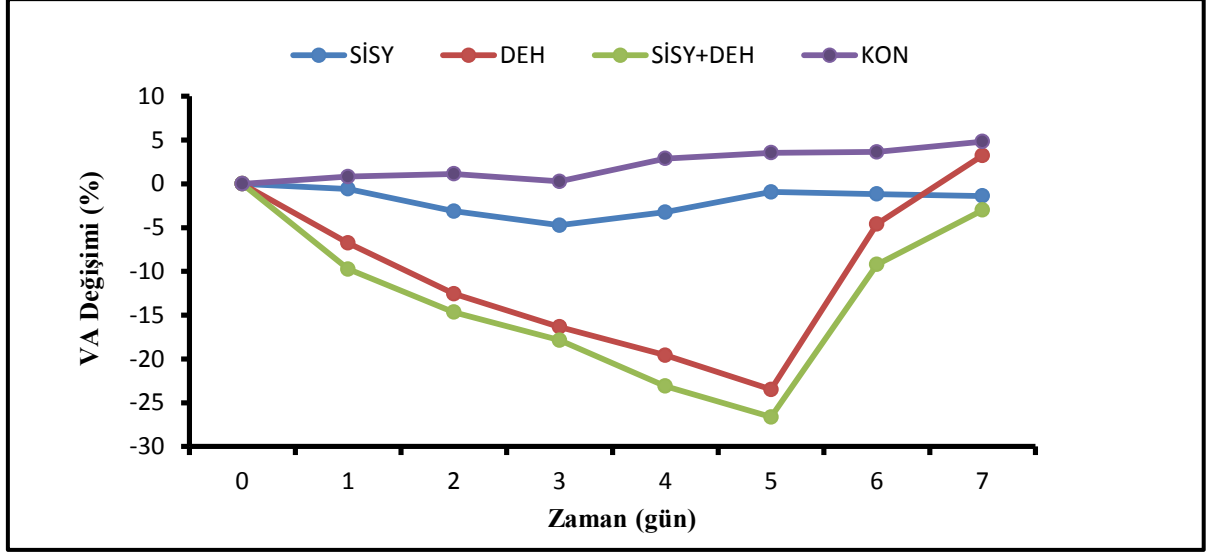
4. BULGULAR

Araştırmanın klinik bulguları Tablo 12-16 ve Şekil 8’de, hematolojik ve biyokimyasal bulgular ise Şekil 9-20’de özetlendi. Tablo ve şekillerde SAA dışındaki parametreler \bar{X} (s) olarak, serum SAA konsantrasyonları ise medyan ve range olarak sunuldu.

4.1. Klinik Bulgular

Dehidrasyon ve SİSY+DEH gruplarındaki koyunların total su kısıtlamasının 3. gününden itibaren yem tüketimlerinin azaldığı, 4. ve 5. günlerinde ise yem tüketimlerinin tamamen durduğu belirlendi. Araştırmanın 5. gününde hayvanlara tekrar su verilmesini takiben iştahlarının normale döndüğü görüldü. SİSY grubundaki koyunlardan 3’ünde yem tüketiminde herhangi bir değişim olmadığı, 2’sinde ise FCA uygulamasını takiben 1. ve 2. günlerde yem tüketiminde hafif bir azalma olduğu belirlendi. KON grubundaki hayvanların iştah durumlarında deneme süresince herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

Sistemik yangı ve KON gruplarındaki hayvanların vücut ağırlıklarında deneme süresince anlamlı bir farklılık saptanmazken, DEH ve SİSY+DEH gruplarında 5 günlük total su kısıtlamasını takiben vücut ağırlıklarında önemli düzeyde ($p<0,01$) azalma görüldü. DEH ve SİSY+DEH gruplarında klinik olarak dehidrasyonun en şiddetli gözlemlendiği 5. günde her iki grupta da vücut ağırlıklarında yüzde azalmanın sırasıyla % 24.48 (DEH) ve % 26.63 (SİSY+DEH) oranında olduğu belirlendi (Şekil 8).



Şekil 8. Vücut ağırlıklarının (VA) yüzde değişimleri

Dehidrasyon ve SİSY+DEH gruplarındaki koyunların total su kısıtlamasının 3. gününe kadar dehidrasyon bulgusu göstermediği, 3. günden itibaren hafif durgunluk, iştahsızlık, halsizlik gibi %5 dehidrasyonla uyumlu bulgular gösterdiği belirlendi. Dördüncü günde her iki gruptaki hayvanların tümünde 3. gündeki bulgulara ek olarak deri turgorunda azalma (2-4 saniye) ve kapillar dolum zamanında uzama (3-4 saniye) belirlendi. Beşinci günde DEH grubundaki koyunların üçü %8, biri %10 ve biri de %5-8 dehidrasyonla uyumlu klinik bulgular gösterdiği saptanırken, SİSY+DEH grubunda dehidrasyonun, üç koyunda %8, iki koyunda ise %10 düzeyinde olduğu belirlendi. Araştırma gruplarındaki koyunların günlere göre dehidrasyon dereceleri Tablo 12’de özetlendi.

Tablo 12. Koyunların günlere göre dehidrasyon dereceleri (%)

Dehidrasyon %	0. gün	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün
SİSY	-	-	-	-	-
DEH	-	-	5 koyun (%5)	1 koyun (%5-8) 3 koyun (%8) 1 koyun (%10)	-
SİSY+DEH	-	-	5 koyun (%5)	3 koyun (%8) 2 koyun (%10)	-
KON	-	-	-	-	-

Sistemik yangı oluşturmak amacıyla FCA uygulaması yapılan SİSY ve SİSY+DEH grubundaki koyunların beden sıcaklıkları (Tablo 13), kalp frekansları (Tablo 14), solunum sayıları (Tablo 15) ve WBC sayıları (Şekil 9) değerlendirildi. Bu kapsamda SİSY grubunda 1.

günde 3 koyun, SİSY+DEH grubunda ise 4 koyun SIRS pozitif olarak değerlendirildi. Beşinci günde SİSY grubundaki koyunların tamamında SIRS bulguları gözlenmezken, SİSY+DEH grubunda 2 koyun SIRS pozitif olarak değerlendirildi. DEH grubundaki hayvanlarda ilk 4 gün SIRS değerlendirmesi negatif bulunurken, 5. günde 1 koyunda SIRS varlığı saptandı. Koyunların günlere göre SIRS değerlendirmeleri Tablo 16’da sunuldu.

Tablo 13. Vücut sıcaklık (T) değişimleri

T (°C)	0. gün	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün	Önemlilik ¹
SİSY	39,22(0,34) B	40,12 (0,49) Aa	40,18(0,47) Aa	40,14 (0,75) Aa	39,58 (0,50) A	**
DEH	38,86 (0,40)	39,3 (0,25) b	39,02 (0,38) b	37,96 (0,21) b	39,02 (0,08)	Ö.D.
SİSY+DEH	38,82(0,31) B	40,16 (0,32) Aa	39,56 (0,87) Bab	38,94 (0,56) Bb	39,9 (0,43) B	**
KON	38,88 (0,46)	38,88 (0,43) b	39,06 (0,40) b	39,08 (0,29) b	39,12 (0,19)	Ö.D.
Önemlilik ²	Ö.D.	**	**	**	Ö.D.	

Ö.D. Önemli Değil ****** $p < 0,01$

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$)

A, B, C: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$)

Önemlilik ¹: Her grupta zamana bağlı değişim, Önemlilik ²: Her ölçüm zamanında gruplararası farklılık

Tablo 14. Kalp frekansı (KF) değişimleri

P (vurum/dk)	0. gün	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün	Önemlilik ¹
SİSY	94(11,66) B	119,6(25,93) ABab	124(13,26) A	119,2(26,29) AB	97,2(19,26) B	**
DEH	108,8(4,38)	111,6(17,68) b	104(29,66)	129,2(9,95)	114(11,31)	Ö.D.
SİSY+DEH	93,2(12,12) B	147,8(33,51) ABa	130,2(18,33) B	125,6(20,36) AB	102,4(15,64) A	**
KON	100,4(9,63)	105,4(12,75) b	103,6(14,51)	105,8(9,54)	108(8,83)	Ö.D.
Önemlilik ²	Ö.D.	*	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	

Ö.D. Önemli Değil ***** $p < 0,05$ ****** $p < 0,01$

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$)

A, B, C: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$)

Önemlilik ¹: Her grupta zamana bağlı değişim, Önemlilik ²: Her ölçüm zamanında gruplararası farklılık

Tablo 15. Solunum sayısı (R) değişimleri

R (dk)	0. gün	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün	Önemlilik ¹
SİSY	36,2(3,34)B	41,6(3,57)A	41,6(3,79)AB	42(3,48)ABa	39,2(5,21)A	*
DEH	38,0(3,80)	41,6(3,84)	36,8(5,21)	35,4(4,38)b	40,4(2,60)	Ö.D
SİSY+DEH	40,4(2,96)	42,8(8,89)	45,2(8,67)	40,4(5,69)ab	34,4(2,9)	Ö.D.
KON	37,6(4,56)	41,6(2,60)	41,2(1,78)	38,8(2,28)b	40,4(1,67)	Ö.D.
Önemlilik ²	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	*	Ö.D.	

Ö.D. Önemli Değil * $p < 0,05$

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$)

A, B, C: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$)

Önemlilik ¹: Her grupta zamana bağlı değişim, Önemlilik ²: Her ölçüm zamanında gruplararası farklılık

Tablo 16. Koyunların günlere göre SIRS değerlendirmeleri

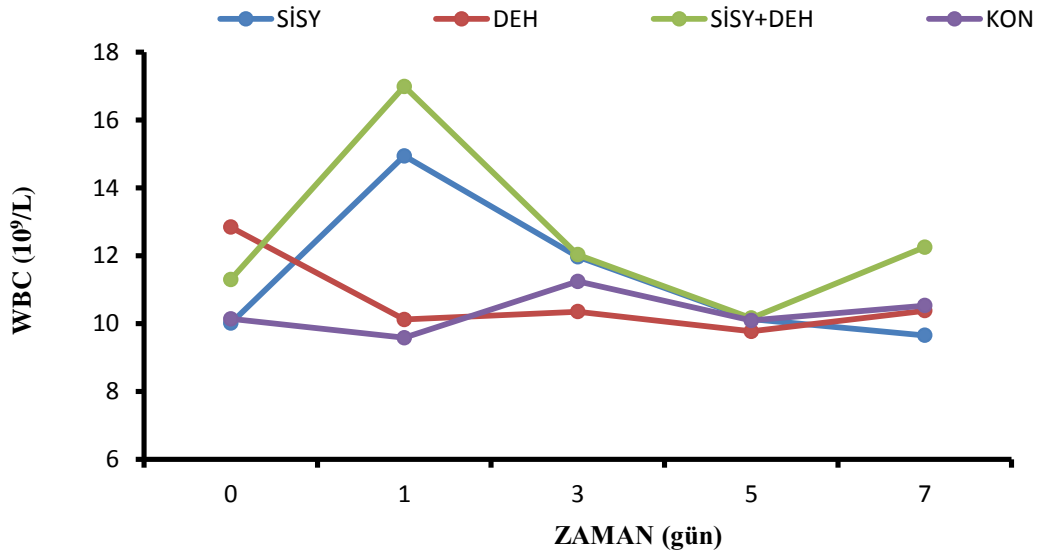
SIRS +/-	0. gün	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün
SİSY	-	3 koyun (+)	-	-	-
DEH	-	-	-	1 koyun (+)	-
SİSY+DEH	-	4 koyun (+)	2 koyun (+)	2 koyun (+)	-
KON	-	-	-	-	-

4.2. Laboratuvar Bulguları

4.2.1. Hematolojik Bulgular

Araştırma gruplarında WBC sayıları ve Hct değerler ile bu parametrelerin istatistiksel değerlendirmeleri Şekil 9 ve Şekil 10'da sunuldu.

Dehidrasyon ve KON gruplarının WBC sayılarında zamana bağlı anlamlı bir farklılık görülmezken, SİSY ($p < 0,05$) ve SİSY+DEH ($p < 0,01$) gruplarında zamana bağlı değişim anlamlı bulundu. Söz konusu gruplarda denemenin 1. günü WBC sayılarının 0. güne göre yüksek olduğu belirlendi. Her örnek alım zamanında, gruplar arası değerlendirmede yalnızca 1. gün anlamlı ($p < 0,05$) farklar gözlemlendi (Şekil 9).



WBC (10 ⁹ /L)	0. gün	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün	Önemlilik ¹
SİSY	10,01 (3,51)B	14,97 (5,03) Aab	11,97(2,68)AB	10,13(2,89)AB	9,65(3,71)AB	*
DEH	12,84 (5,30)	10,12 (3,38)ab	10,35 (4,83)	9,77 (3,92)	10,38 (3,64)	Ö.D.
SİSY+DEH	11,30 (3,98)B	16,99 (2,58) Aa	12,03 (3,35)B	10,16 (3,46)B	12,25 (1,94)B	**
KON	10,14 (4,79)	9,58 (3,83)b	11,24 (4,49)	10,09 (3,81)	10,53 (3,77)	Ö.D.
Önemlilik ²	Ö.D.	*	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	

Grup: $p = 0,738$

Zaman: $p = 0,01$

Grup-Zaman: $p = 0,01$

Ö.D. Önemli Değil * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$)

A, B, C: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$)

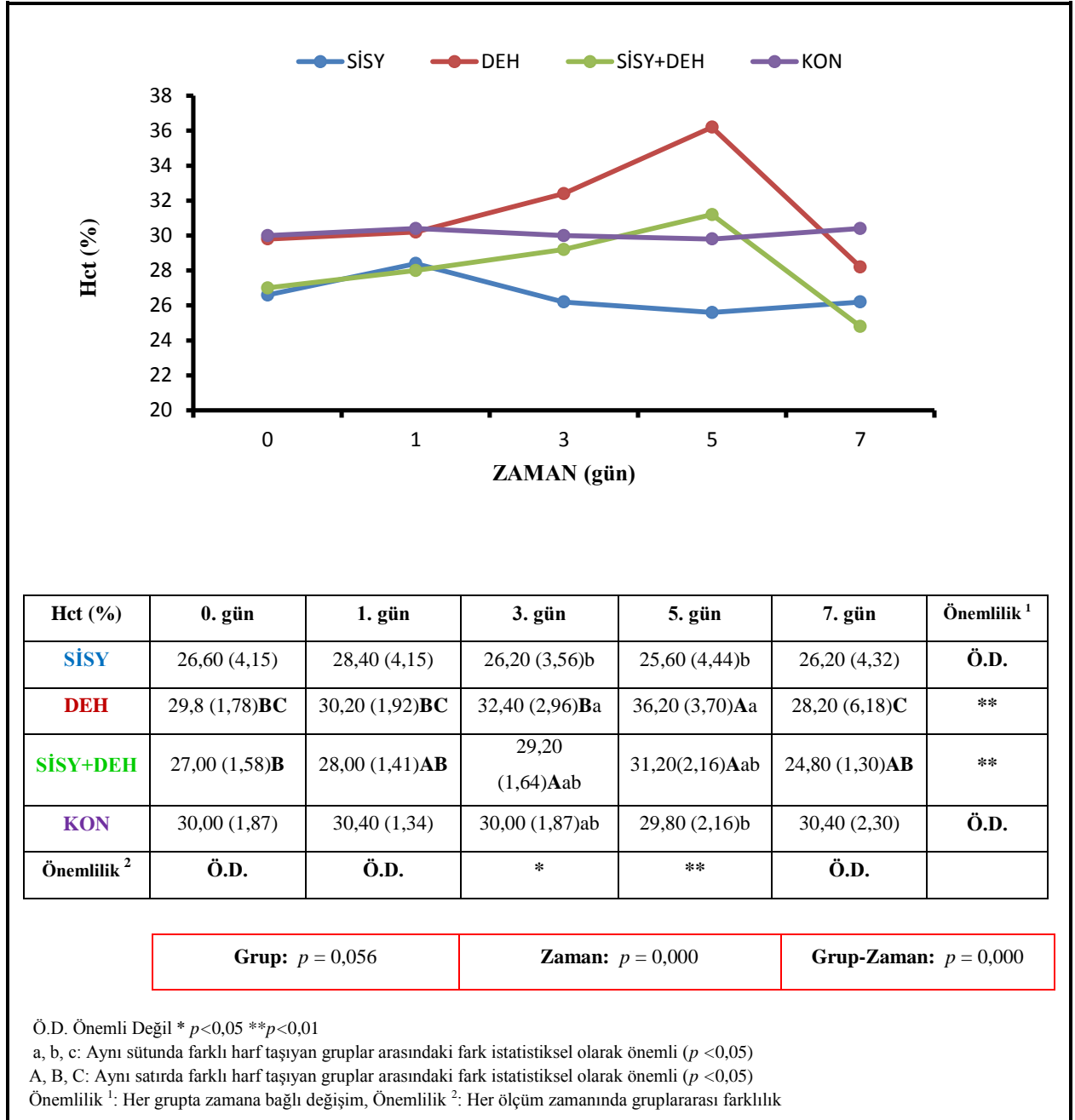
Önemlilik ¹: Her grupta zamana bağlı değişim, Önemlilik ²: Her ölçüm zamanında gruplararası farklılık

Şekil 9. WBC sayılarındaki değişim

Hematokrit değerlerin tekrarlı ölçümler varyan analizi ile istatistiksel değerlendirilmesinde; DEH ve SİSY+DEH gruplarında değişimin anlamlı ($p < 0,01$) olduğu görüldü. DEH grubunda klinik olarak dehidrasyonun 3. gün şekillenmeye başladığı görülmekle birlikte, 3. gün Hct değerleri ile 0. ve 1. günlerdeki Hct değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Buna karşın DEH grubunda klinik olarak dehidrasyonun şiddetlendiği 5. gün Hct değerinin, 0. ($p=0.034$), 1. ($p=0.006$), 3. ($p=0.012$) ve 7.

($p=0.001$) günlerden anlamlı düzeyde yüksek olduğu, SİSY+DEH grubunda ise 0. güne göre anlamlı ($p<0.05$) yüksekliğin çalışmanın 3. ve 5. günlerinde olduğu belirlendi (Şekil 10).

Grupların Hct değerlerinin karşılaştırılmasında, çalışmanın 3. ve 5. günlerinde gruplar arası anlamlı farklılıklar belirlendi. 3. gün DEH grubunun SİSY grubuna göre, 5. gün ise DEH grubunun SİSY ve KON gruplarına göre anlamlı düzeylerde yüksek olduğu saptandı (Şekil 10).



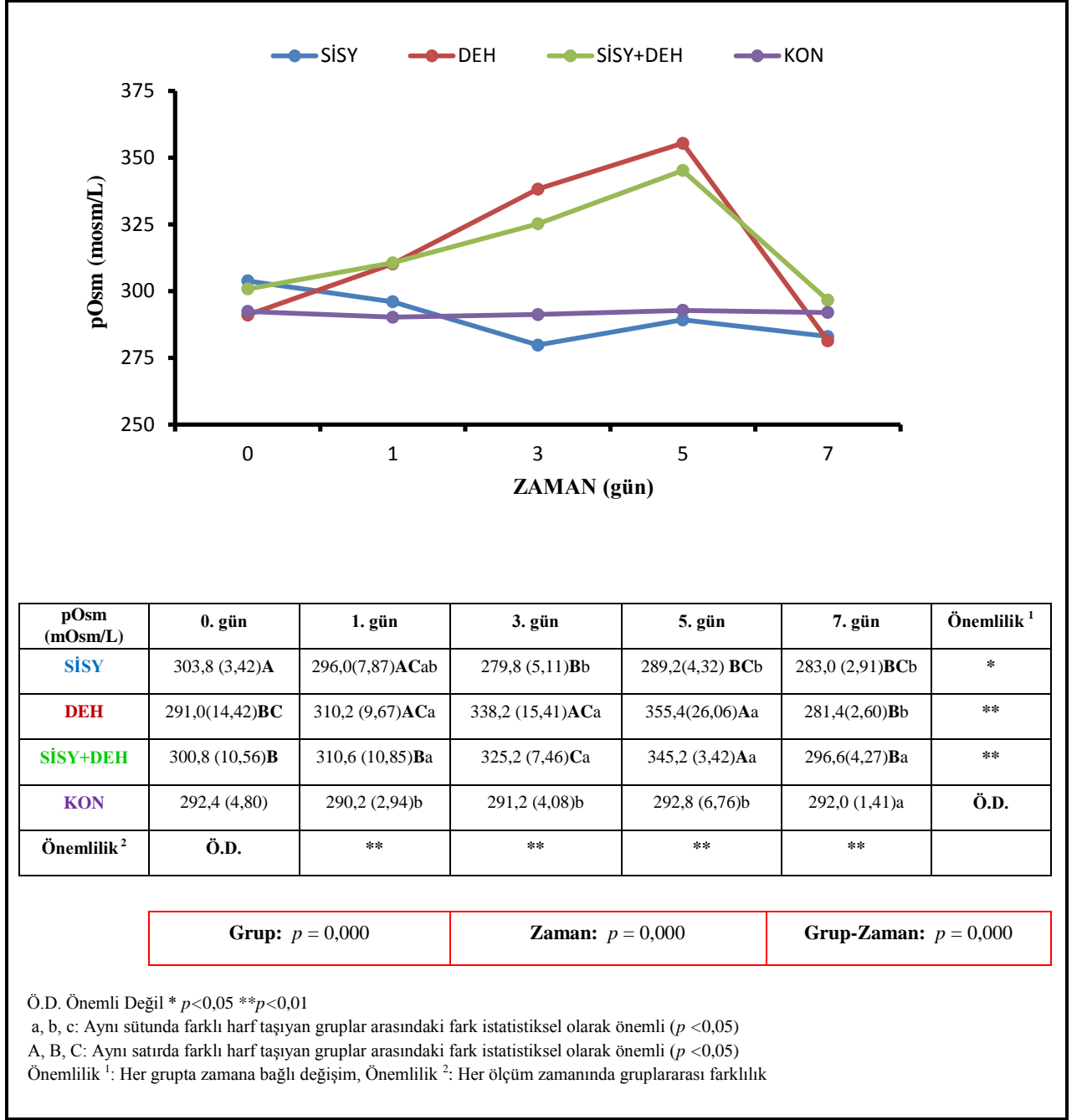
Şekil 10. Hct değerlerindeki değişim

4.2.2. Biyokimyasal Bulgular

Araştırma gruplarında pOsm değerleri, kan Na, serum TP, Üre, CREA, Alb, Hp, SAA, Cp konsantrasyonları ve plazma Fb düzeyleri ile bu parametrelerin istatistiksel değerlendirmeleri Şekil 11-19'da sunuldu.

Araştırma gruplarında pOsm'lerinin tekrarlı ölçümler varyans analizi ile değerlendirilmesinde; grup, zaman, grup-zaman ilişkisinin anlamlı olduğu belirlendi (Şekil 11). SİSY, DEH ve SİSY+DEH gruplarında pOsm değerlerinin zamana bağlı anlamlı değişimler gösterdiği saptandı. SİSY grubunda pOsm'nin FCA uygulamasını takip eden 3. günde 0. ve 1. günlere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmekle birlikte, değerlerin tümünün referans sınırlar içinde olduğu belirlendi. DEH grubunda pOsm'nin klinik olarak dehidrasyonun en şiddetli görüldüğü 5. günde pik yaptığı ve 5. günün 0. ve 7. günlerden anlamlı düzeyde yüksek olduğu, SİSY+DEH grubunda ise pOsm'nin 3. ve 5. günlerde diğer günlere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (Şekil 11).

Plazma ozmolaritesinin gruplar arası değerlendirilmesinde 1., 3., 5., ve 7. günlerde anlamlı farklılıkların olduğu belirlendi (Şekil 11). Birinci gün DEH ve SİSY+DEH gruplarının pOsm değerlerinin KON grubuna, 3. ve 5. günlerde ise DEH ve SİSY+DEH gruplarının SİSY ve KON gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (Şekil 11).

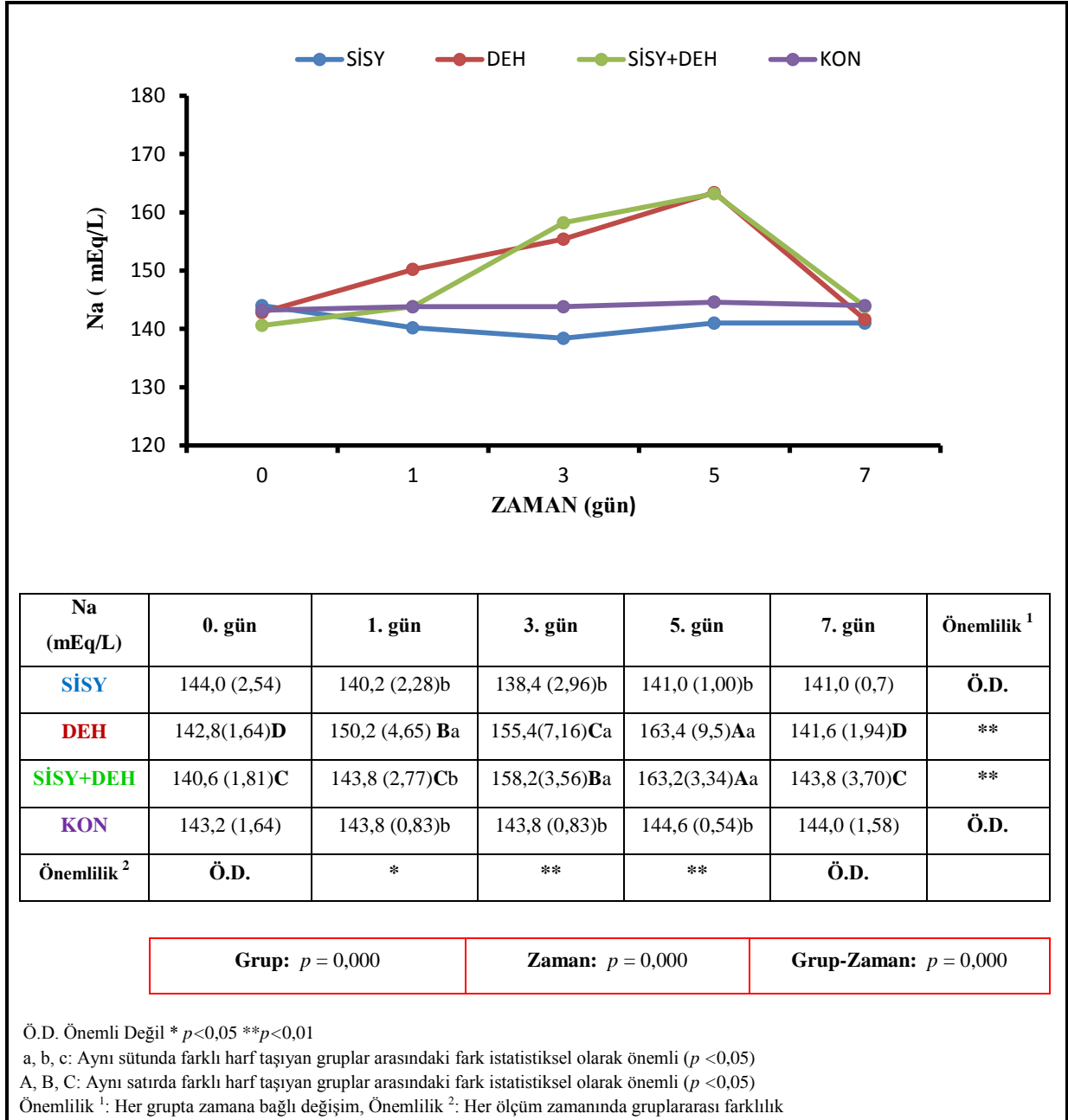


Şekil 11. pOsm düzeylerindeki değişim

Kan Na konsantrasyonlarının DEH ve SİS+DEH gruplarında, zamana bağlı anlamlı değişimler gösterdiği saptandı ($p < 0,01$). DEH grubunda total su kısıtlamasından sonraki 1. günden itibaren kan Na konsantrasyonunun anlamlı şekilde yükselmeye başladığı ve dehidrasyonun klinik olarak en şiddetli görüldüğü 5. gün kan Na ortalamasının (163.4 mEq/L), 0. (142.8 mEq/L), 1. (150.2 mEq/L), 3. (155.4 mEq/L) ve 7. (141.4 mEq/L) günlere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Benzer şekilde SİSY+DEH grubunda 1. günden itibaren Na değerlerinin yükselme eğilimi gösterdiği, ancak 3. günden itibaren 0. güne

göre artışın anlamlı olduğu görüldü. DEH grubunda olduğu gibi, SİSY+DEH grubunda da 5. gün ortalama kan Na konsantrasyonu pik düzeye ulaştı (163.2 mEq/L) ve bu değerin diğer günlere göre anlamlı düzeylerde yüksek olduğu belirlendi (Şekil 12). Bu kapsamda tek (DEH) ve kombine (SİSY+DEH) dehidrasyon modeli kullanılan gruplarda, çalışmanın 3. ve 5. günlerinde şekillenen dehidrasyonun, hipertonic tipte olduğu görüldü.

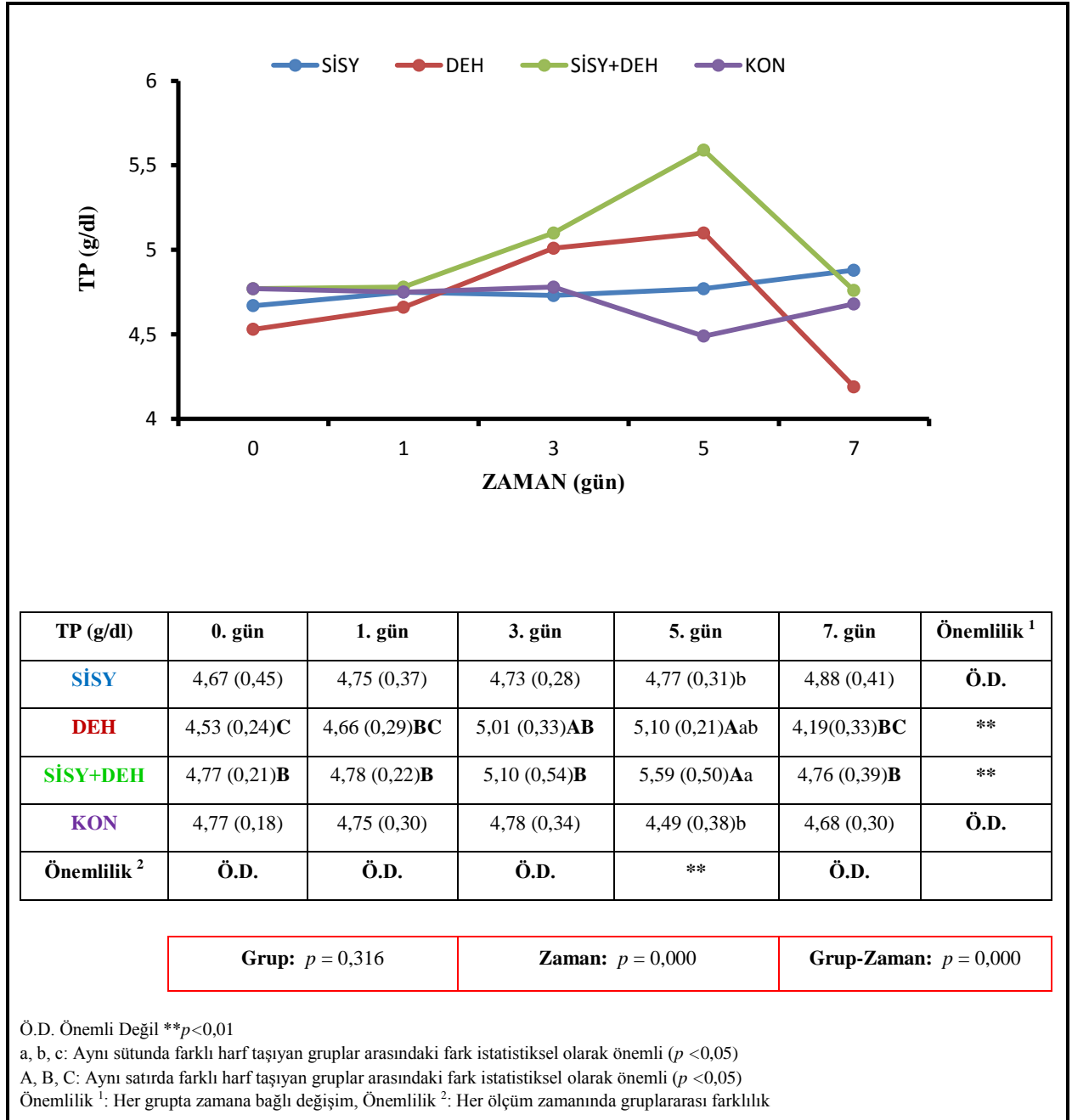
Kan Na konsantrasyonlarının gruplar arası değerlendirilmesinde; çalışmanın 1., 3. ve 5. günlerinde anlamlı düzeylerde farklılıklar belirlendi. 1. gün DEH grubunun kan Na konsantrasyonları diğer gruplara göre yüksek bulunurken, 3. ve 5. günlerde DEH ve SİSY+DEH gruplarının Na konsantrasyonları, SİSY ve KON gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek ölçüldü (Şekil 12).



Şekil 12. Kan Na konsantrasyonlarındaki değişim

Serum TP konsantrasyonlarının tekrarlı ölçümler varyan analizi ile değerlendirilmesinde; DEH ve SİSY+DEH gruplarında önemli düzeyde ($p < 0,01$) değişimler belirlendi. DEH grubunda serum TP konsantrasyonunun, dehidrasyonun şekillenmeye başladığı 3.günde başlangıç (0.gün) değerine, dehidrasyonun klinik olarak en şiddetli olduğu 5. günde ise 0. ve 1. günlere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Benzer şekilde SİSY+DEH grubunda serum TP konsantrasyonunun, 5. gün pik yaptığı ve değişimin diğer günlere göre anlamlı olduğu saptandı (Şekil 13).

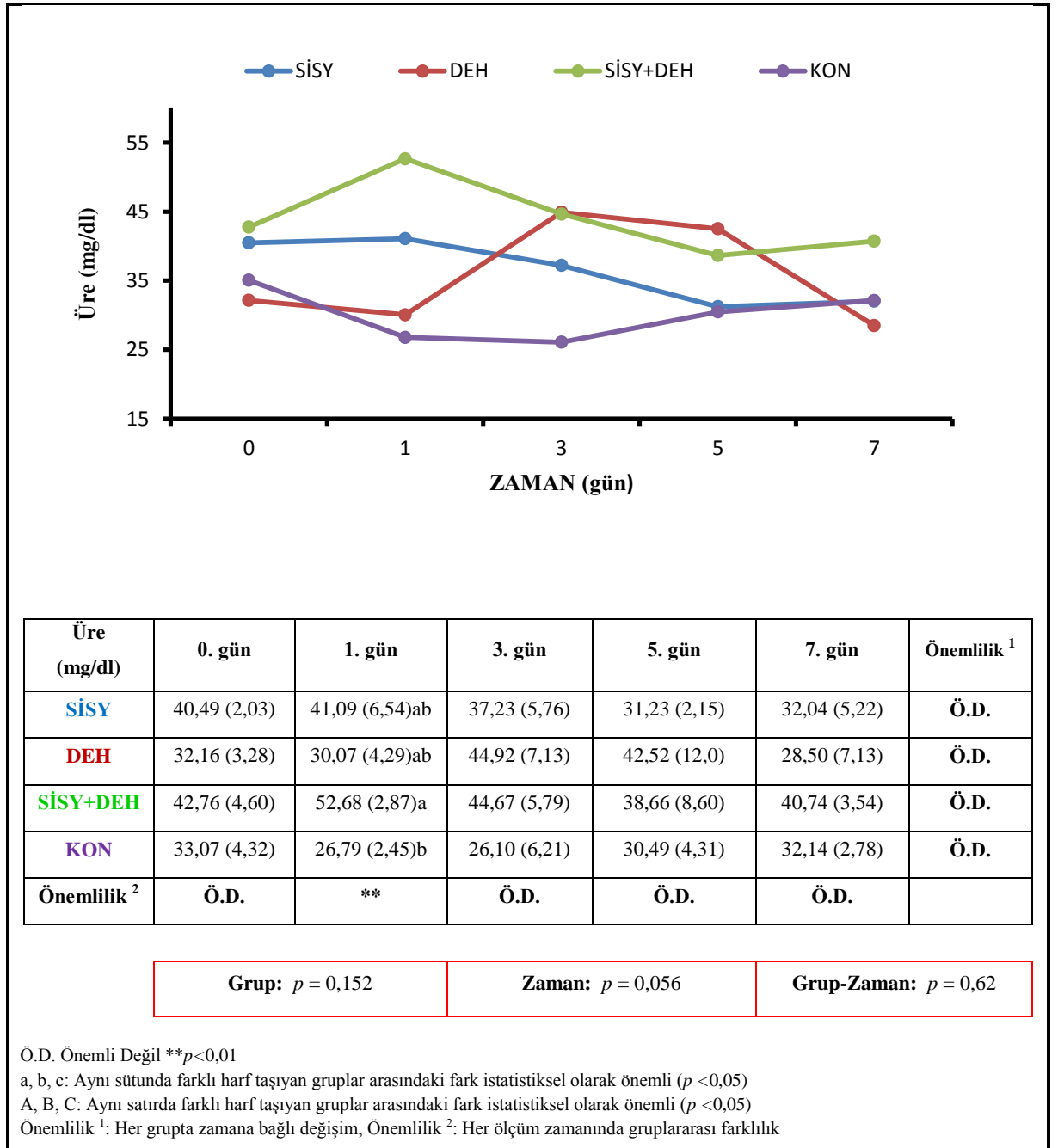
Araştırma periyodunda serum TP konsantrasyonları, gruplar arası anlamlı farklılıklar ($p=0,316$) göstermemekle birlikte, 5. günde gruplar arasında anlamlı bir farklılığın bulunduğu görüldü. Bu farkın, 5. günde SİSY+DEH grubunun ortalama serum TP konsantrasyonunun, SİSY ve KON gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmasından kaynaklandığı belirlendi. (Şekil 13).



Şekil 13. Serum TP konsantrasyonlarındaki değişim

Serum Üre konsantrasyonunun tekrarlı ölçümler varyans analizi ile değerlendirilmesinde; çalışma gruplarının grup, zaman ve grup-zaman ilişkileri anlamlı bulunmadı. Bununla birlikte zamanla ilgili değişimde anlamlılık eğilimi ($p=0,056$) belirlendi (Şekil 14).

Dehidrasyon grubunda 3. gün, SİSY+DEH grubunda ise 1. gün ortalama serum Üre konsantrasyonlarının başlangıç değerlere göre göreceli yüksek olduğu, fakat farkların istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı saptandı (Şekil 14).

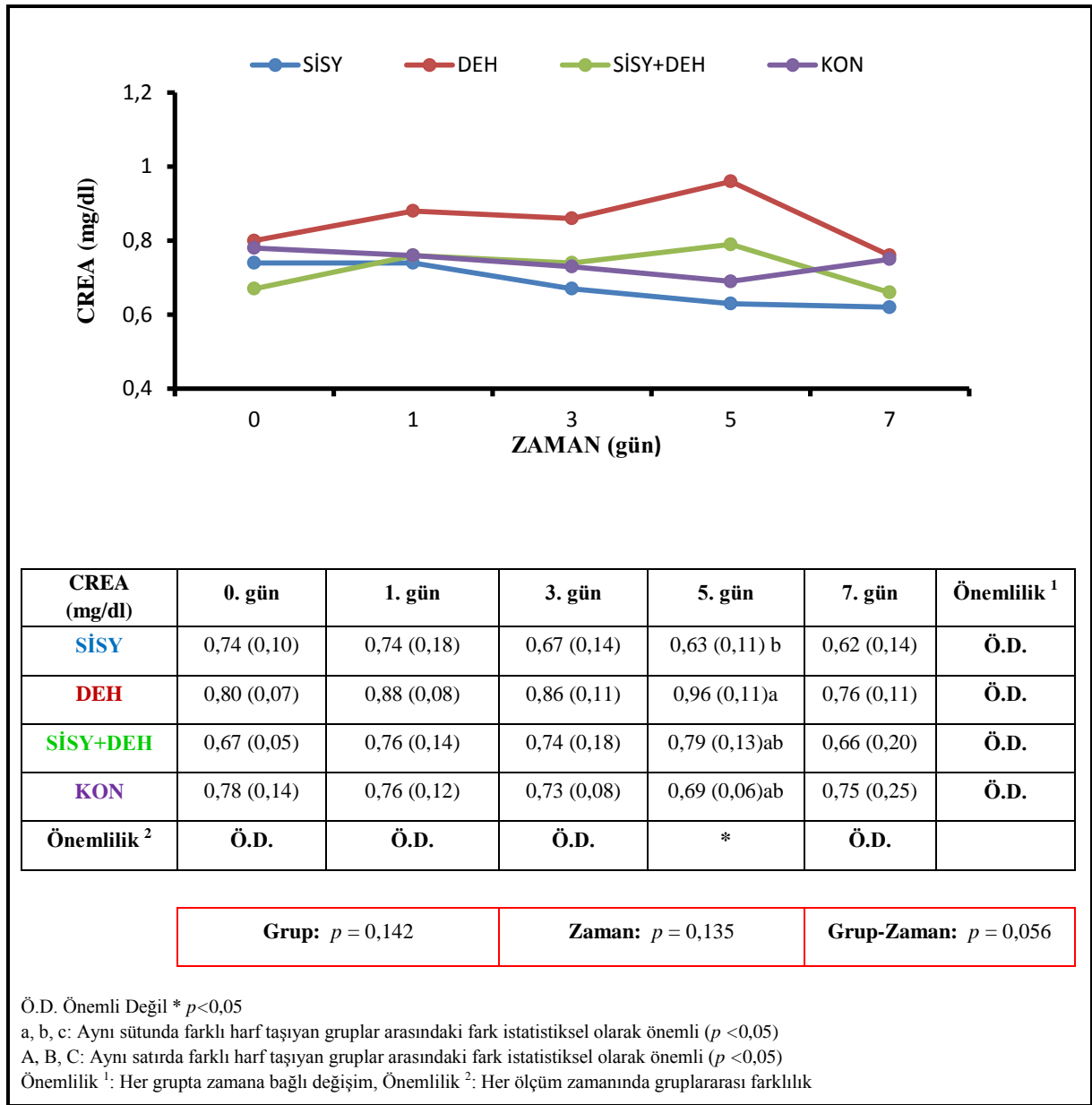


Şekil 14. Serum Üre konsantrasyonlarındaki değişim

Serum CREA konsantrasyonunun değerlendirilmesinde de; grup, zaman ve grup-zaman ilişkilerinin anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 15).

Serum CREA konsantrasyonlarında tek (DEH) ve kombine (SİSY+DEH) dehidrasyon modeli kullanılan gruplarda, dehidrasyonun klinik olarak şiddetlendiği 5. gün artma eğilimi gösterse de bu artışlar istatistiksel anlamlı bulunmadı (Şekil 15).

Her bir örnek alım gününde serum CREA konsantrasyonlarının grup ortalamalarının karşılaştırılmasında; yalnızca 5. gün DEH grubunun SİSY grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (Şekil 15).

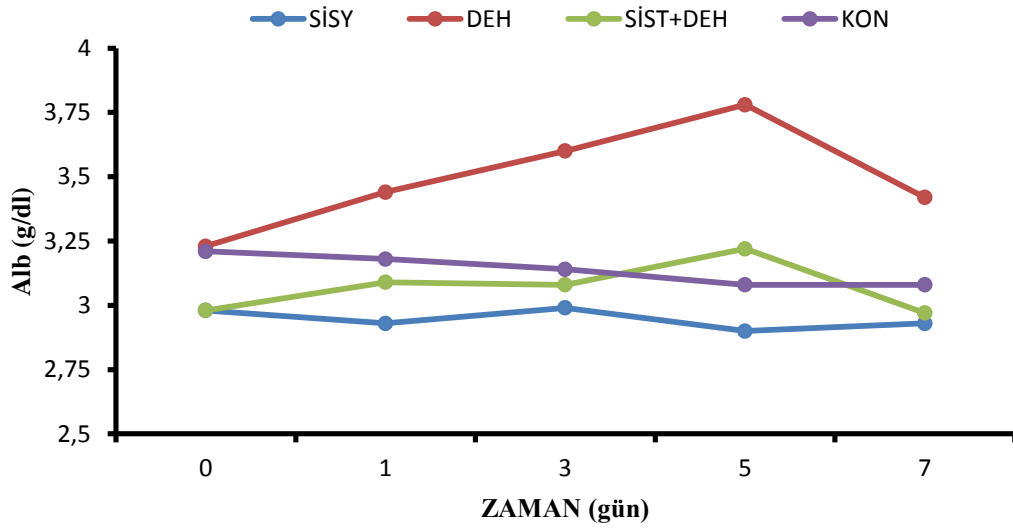


Şekil 15. Serum CREA konsantrasyonlarındaki değişim

Araştırma gruplarında serum Alb konsantrasyonları gruplar arası ($p=0,002$) ve zaman ($p=0,000$) değişimleri ile grup-zaman ($p=0,000$) etkileşimi anlamlı bulundu (Şekil 16).

Dehidrasyon ve SİSY+DEH gruplarında zamanla anlamlı bir artış gözlenirken, SİSY ve KON gruplarında zamanla değişimin önemli olmadığı saptandı. DEH grubunda 1. gün ortalama Alb değerinin (3,44 g/dl) yükselmeye başladığı, ancak değişimin diğer günlere göre anlamlılık kazanmadığı belirlendi. Buna karşın dehidrasyonun klinik olarak oluşmaya başladığı 3. gün (3,60 g/dl) ve şiddetlendiği 5. gün (3,78 g/dl) ortalama Alb değerlerinin 0. (3,23 g/dl) ve 7. (3,42 g/dl) günlere göre anlamlı düzeylerde yüksek olduğu saptandı. SİSY+DEH grubunda ise çalışmanın 0. gününe göre 1. ve 5. günlerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (Şekil 16).

Araştırmanın örnek alım günlerinin gruplar arası değerlendirilmesinde; 3. ve 5. günlerde DEH grubunun ortalama serum Alb konsantrasyonunun diğer gruplara göre yüksek olduğu saptandı (Şekil 16).



Alb (g/dl)	0. gün	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün	Önemlilik ¹
SİSY	2,98 (0,31)	2,93 (0,42)b	2,99 (0,26)b	2,90 (0,28)b	2,93 (0,35)b	Ö.D.
DEH	3,23 (0,10) B	3,44 (0,16) ABa	3,60 (0,12) Aa	3,78 (0,19) Aa	3,42 (0,17) Ba	**
SİSY+DEH	2,98 (0,17) A	3,09 (0,15) Bab	3,05(0,20) ABb	3,22(0,13) Bb	2,97 (0,09) ABb	*
KON	3,21 (0,07)	3,18 (0,10)ab	3,14 (0,10)b	3,08 (0,12)b	3,08 (0,14)ab	Ö.D.
Önemlilik²	Ö.D.	*	**	**	*	

Grup: $p = 0,002$

Zaman: $p = 0,000$

Grup-Zaman: $p = 0,000$

Ö.D. Önemli Değil * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$)

A, B, C: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$)

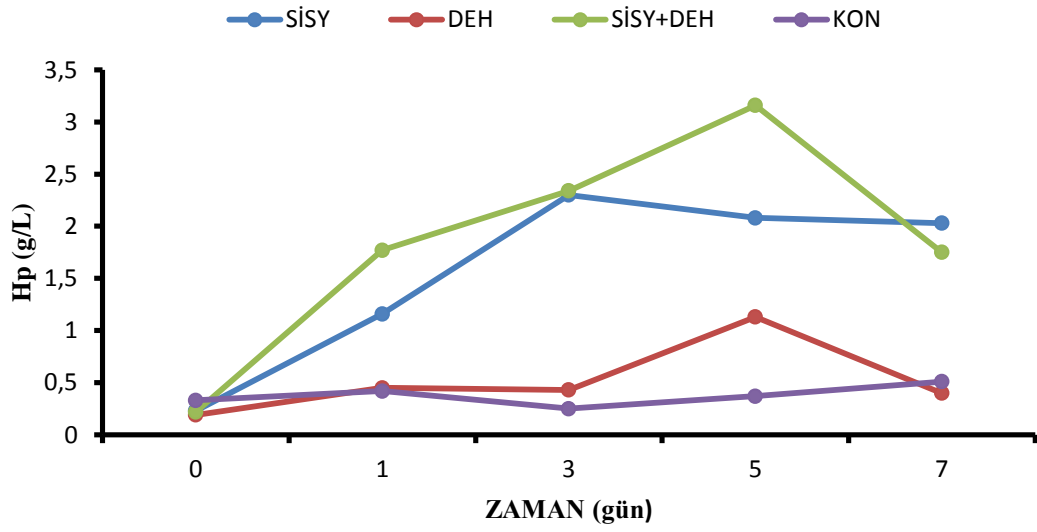
Önemlilik¹: Her grupta zamana bağlı değişim, Önemlilik²: Her ölçüm zamanında gruplararası farklılık

Şekil 16. Serum Alb konsantrasyonlarındaki değişim

Serum Hp konsantrasyonunun tekrarlı ölçümler varyans analizi ile değerlendirilmesinde; gruplardan SİSY ($p < 0,05$), DEH ($p < 0,05$) ve SİSY+DEH ($p < 0,01$) gruplarında zamana bağlı değişimler anlamlı bulunurken, KON grubunda zamana bağlı değişimin önemli olmadığı belirlendi (Şekil 17). SİSY grubunda FCA uygulamasını takip eden 1. gün ortalama Hp konsantrasyonu 0. güne göre relatif olarak yüksek olmakla birlikte, farkın anlamlı olmadığı dikkati çekti. Buna karşın söz konusu grupta serum Hp konsantrasyonunun pik yaptığı 3. gün (2.30 g/L), 0. ve 7. günlerden anlamlı düzeylerde yüksek olduğu saptandı (Şekil 17). DEH grubunda, dehidrasyonun klinik olarak şiddetlendiği

5. günde ortalama serum Hp konsantrasyonunun pik yaptığı (1,13 g/L) ve bu değerin, 0. güne (0,19 g/L) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (Şekil 17). FCA ve total su kısıtlamasının birlikte uygulandığı SİSY+DEH grubunda ise çalışmanın 1. ve 3. günlerinde Hp değerleri yükselme eğilimi göstermekle birlikte, 0. güne göre istatistiksel önem yalnızca 5. günde belirlendi (Şekil 17).

Serum Hp konsantrasyonlarında 1., 3. ve 5. örnekleme günlerinde gruplar arası farklılıklar anlamlı ($p<0,01$) bulundu. Yalnızca FCA uygulaması yapılan SİSY grubunda serum Hp konsantrasyonunun uygulamayı takiben 3. günde, SİSY+DEH grubunda ise 5. günde maksimuma ulaştığı belirlendi. Benzer şekilde DEH grubunda 5. günde serum Hp konsantrasyonunun pik yaptığı (1,13 g/L) ve bu değerin hem 0. güne (0,19 g/L) hem de KON grubunun 5. gününe (0,37 g/L) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (Şekil 17).



Hp (g/L)	0. gün	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün	Önemlilik ¹
SİSY	0,23 (0,33)B	1,16 (0,66)ABabc	2,30 (0,66)Aa	2,08 (0,74)ABb	2,03 (0,90)ABa	*
DEH	0,19 (0,11)B	0,45 (0,41)ABbc	0,43 (0,25)ABb	1,13 (0,33)Ab	0,40 (0,21)ABb	*
SİSY+DEH	0,22 (0,26)B	1,77 (0,48)ABa	2,34 (0,81)ABa	3,16 (0,42)Aa	1,75 (0,79)Ba	**
KON	0,33 (0,08)	0,42 (0,15)c	0,25 (0,24)b	0,37 (0,20)c	0,51 (0,28)b	Ö.D.
Önemlilik ²	Ö.D.	**	**	**	**	

Grup: $p = 0,000$

Zaman: $p = 0,000$

Grup-Zaman: $p = 0,000$

Ö.D. Önemli Değil * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$)

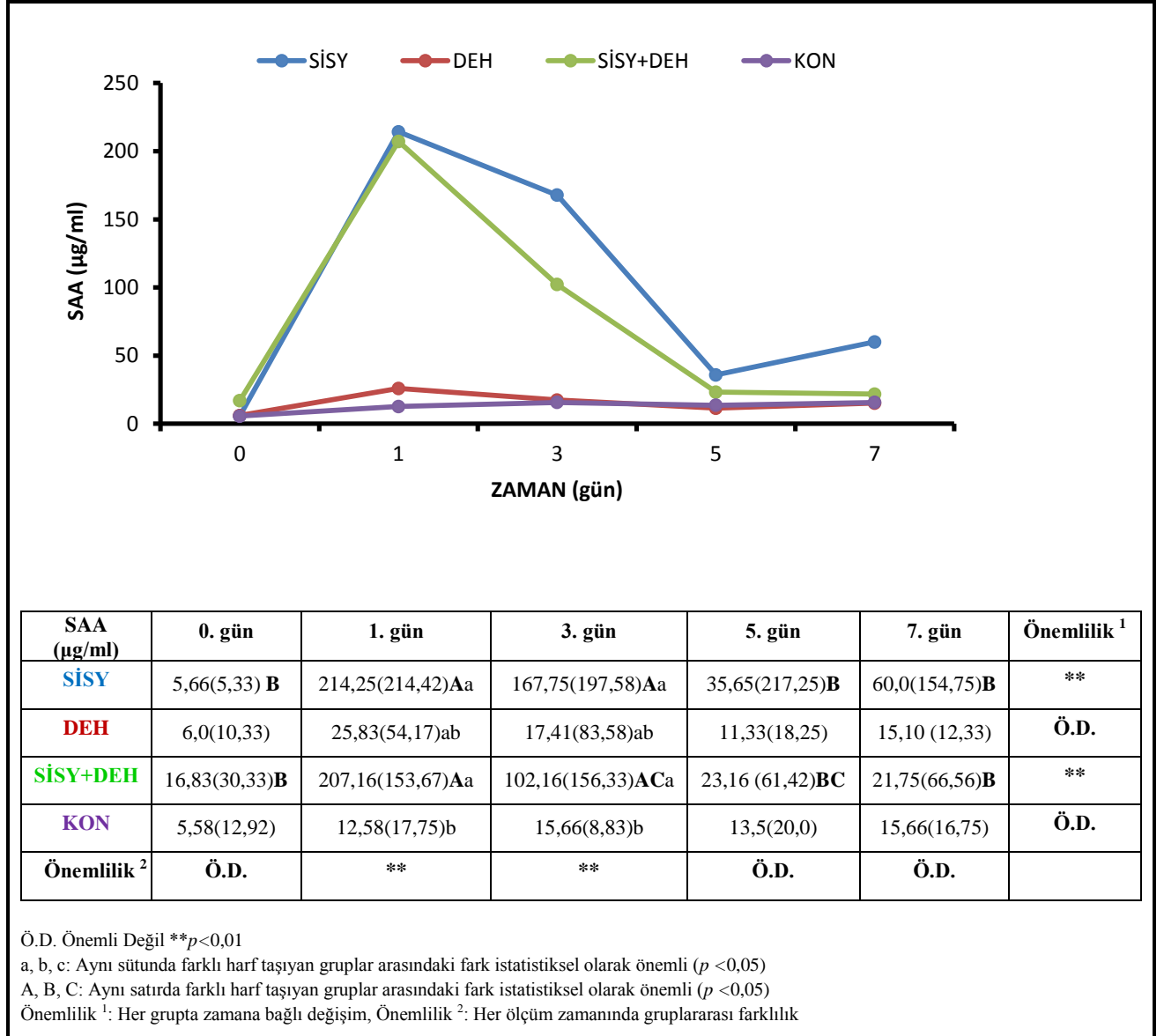
A, B, C: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$)

Önemlilik ¹: Her grupta zamana bağlı değişim, Önemlilik ²: Her ölçüm zamanında gruplararası farklılık

Şekil 17. Serum Hp konsantrasyonlarındaki değişim

Serum SAA konsantrasyonu, SİSY ve SİSY+DEH gruplarında zamanla anlamlı düzeyde artışlar gösterirken, DEH ve KON gruplarında zamanla ilişkili değişimlerin anlamlı olmadığı saptandı. Hem tek (SİSY) hem kombine (SİSY+DEH) sistemik yangı modeli uygulanan gruplarda, FCA uygulamasını takiben 1. günde SAA konsantrasyonlarının pik yaptığı ve sözkonusu günde ortanca serum SAA konsantrasyonunun 0. ve 7. günlere göre anlamlı düzeylerde yüksek olduğu belirlendi. DEH grubunda ise serum Hp'in aksine serum SAA konsantrasyonunda zamanla anlamlı bir değişim belirlenmedi (Şekil 18).

Her bir örneklem gününde, gruplar arası değerlendirmede; çalışmanın 1. ve 3. günlerinde serum SAA konsantrasyonları, SİSY ve SİSY+DEH gruplarında, DEH ve KON gruplarına göre anlamlı yüksek bulundu (Şekil 18).



Şekil 18. Serum SAA konsantrasyonlarındaki değişim

Serum Cp ve plazma Fb konsantrasyonlarının zaman, grup, grup-zaman ilişkilerinin değerlendirilmesinde; SİSY ve SİSY+DEH gruplarında zamana bağlı değişimlerin anlamlı olduğu, buna karşın DEH ve KON gruplarında bu AFP'lerin zamanla gösterdiği değişimlerin anlamlı olmadığı belirlendi (Şekil 19,20).

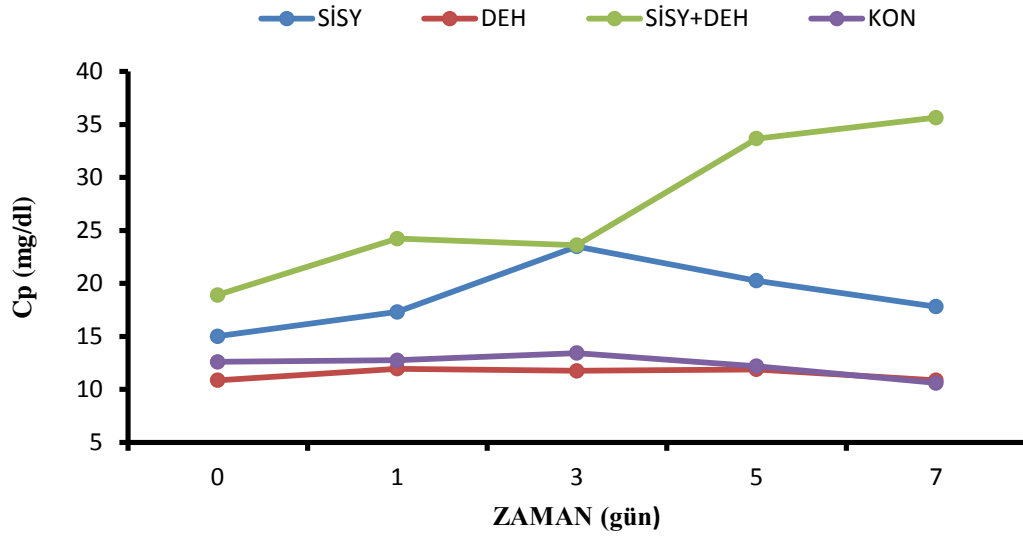
Yalnızca FCA uygulaması yapılan SİSY grubunda serum Cp konsantrasyonunun uygulamayı takiben 3. gün pik düzeye (23,48 mg/dl) ulaştığı ve bu düzeyin 0., 1., ve 7.

günlerden önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi (Şekil 19). Söz konusu grupta plazma Fb konsantrasyonunun ise 3. günde yükselmeye başladığı, 5. günde maksimum değere ulaştığı belirlendi. Ölçülen bu değerlerin 0. ve 1. gün ortalamalarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (Şekil 20).

Sistemik yangı grubundan farklı olarak, sistemik yangı ve dehidrasyon modellerinin birlikte uygulandığı SİSY+DEH grubunda serum Cp konsantrasyonunun 1. günde (24,22 mg/dl) yükselmeye başladığı, ancak dehidrasyonun klinik olarak en şiddetli gözlemlendiği 5. gün (33,67 mg/dl) istatistiksel anlamlılığa ulaştığı belirlendi (Şekil 19). SİSY+DEH grubunda plazma Fb konsantrasyonundaki değişimin serum Cp konsantrasyonuna benzer şekilde olduğu görüldü (Şekil 20).

Araştırmanın her bir örnekleme gününde serum Cp ve plazma Fb konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırılmasında; SİSY ve SİSY+DEH gruplarında 3. gün serum Cp, 3. ve 5. günlerde ise plazma Fb konsantrasyonlarının diğer gruplara göre anlamlı yüksek olduğu belirlendi.

Yalnızca dehidrasyon modeli uygulanan DEH grubunda plazma Fb konsantrasyonu dehidrasyonun klinik olarak şekillenmeye başladığı 3. ve şiddetlendiği 5. günlerde zamanla artma eğilimi göstermekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 20).



Cp (mg/dl)	0. gün	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün	Önemlilik ¹
SİSY	15,01(3,27) B ab	17,31 (4,49) B b	23,48 (2,05) A a	20,28 (2,7) AB b	17,81 (6,35) B b	*
DEH	10,85 (2,29)b	11,94 (2,38)b	11,75 (1,90)b	11,89 (2,31)c	10,85 (1,55)b	Ö.D.
SİSY+DEH	18,91(2,79) B a	24,22(4,14) B a	23,60 (4,62) B a	33,67(6,36) A a	35,64(10,22) A a	**
KON	12,60 (1,51)b	12,75 (1,72)b	13,43 (0,58)b	12,18 (0,98)c	10,61 (3,85)b	Ö.D.
Önemlilik ²	*	*	*	*	*	

Grup: $p = 0,000$

Zaman: $p = 0,000$

Grup-Zaman: $p = 0,000$

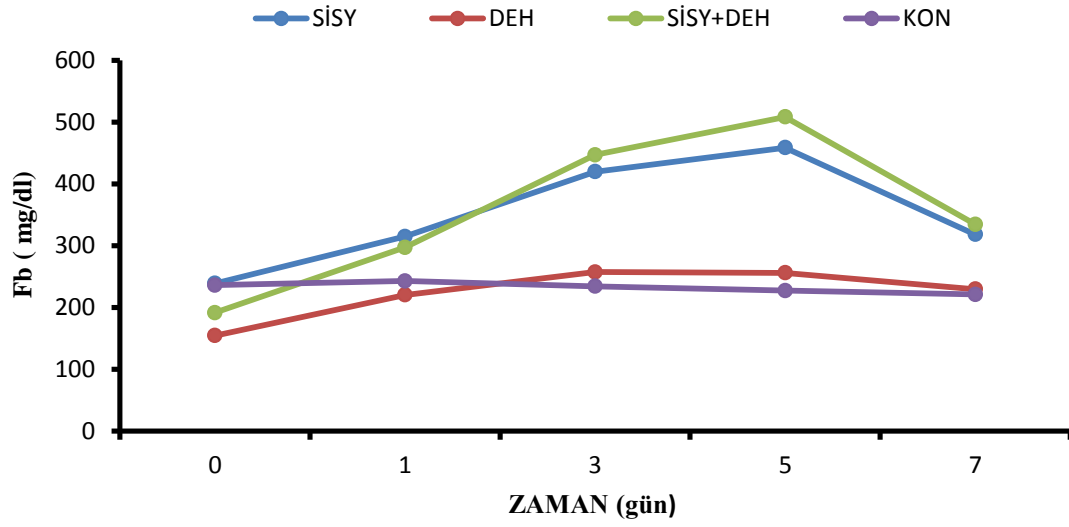
Ö.D. Önemli Değil * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$)

A, B, C: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$)

Önemlilik¹: Her grupta zamana bağlı değişim, Önemlilik²: Her ölçüm zamanında gruplararası farklılık

Şekil 19. Serum Cp konsantrasyonlarındaki değişim



Fb (g/L)	0. gün	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün	Önemlilik ¹
SİSY	238,94(62,92) B	314,98(31,60) Ba	419,81(49,69) Aa	458,71(29,92) Aa	318,289(31,43) ABa	**
DEH	154,70(46,75)	220,39(19,89) b	257,47(32,54) b	256,03(24,81) b	229,73(16,89) b	Ö.D.
SİSY+DEH	191,64(28,64) B	297,17(83,7) BCab	447,09(101,53) ACa	508,396(139,73) Aa	334,62(67,55) Ca	**
KON	236,18(23,45)	242,89(13,65) ab	234,40(28,58) b	227,40(20,19) b	221,23(34,71) b	Ö.D.
Önemlilik ²	Ö.D.	**	**	**	**	

Grup: $p = 0,000$

Zaman: $p = 0,000$

Grup-Zaman: $p = 0,000$

Ö.D. Önemli Değil ** $p < 0,01$

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$)

A, B, C: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$)

Önemlilik ¹: Her grupta zamana bağlı değişim, Önemlilik ²: Her ölçüm zamanında gruplararası farklılık

Şekil 20. Plazma Fb konsantrasyonlarındaki değişim

5. TARTIŞMA

Birçok hastalığın seyri ve sonucunda gelişebilen ve önemli sonuçlar doğuran dehidrasyon, birlikte seyrettiği hastalığın şiddetini arttırmakta ve/veya tek başına yangısal süreçleri başlatabilmektedir (Kreimeier, 2000). Bu çalışmada gerek beşeri gerekse veteriner hekimlikte en sık görülen bulgulardan olan dehidrasyonun patofizyolojik mekanizmasına ve erken belirteç geliştirme çalışmalarına farklı bir bakış açısı getirip, bilimsel ve pratik değerler oluşturulması amaçlandı. Bu kapsamda; deneysel koyun modeli üzerinden, dehidrasyon, sistemik yangı ve sistemik yangı ile dehidrasyon kombinasyonunun serum AFP konsantrasyonları üzerine etkisinin ortaya konulması hedeflendi. Bu amaçla iki farklı deney modeli kullanıldı.

5.1. Sistemik Yangı Modeli

Bu çalışmada, sistemik yangının ve sistemik bir yangı varlığında dehidrasyonun, AFP konsantrasyonları üzerindeki etkilerini değerlendirmek için 1950'lerde Jules Freund tarafından geliştirilmiş bir immüno-adjüvan olan FCA kullanıldı (Freund, 1956; Carroll, 2016). FCA'nın, metabolize edilemeyen yağlarda (parafin yağı ve mannit monooleat) ısı ile öldürülen *Mycobacterium tuberculosis*'den oluştuğu bilinmekte (Lindblad, 2000) ve çeşitli mekanizmalarla immünostimülatör etki gösterdiği düşünülmektedir (Carroll, 2016). FCA, uyarıcı etkisini büyük ölçüde doğal immünitinin parçaları olan makrofaj ve dendritik hücreler tarafından eksprese edilen TLR'ler özellikle de TLR-2 ve TLR-4 'de TLR-9'larla ligand oluşturarak sağlamaktadır. Bu şekilde hücresel immunitiyi uyarmakta ve immunglobulin üretimini arttırmaktadır (Carroll, 2016). Bu özelliğinden dolayı yangı ile ilgili değişikliklerin izlenmesi amacıyla yapılan hayvan çalışmalarında sık kullanıldığı rapor edilmektedir (Stills, 2005; Deeb ve ark, 1992; Leenaars ve ark, 1994). Bu kapsamda tavşan (Fishback ve ark, 2016), rat (Vijayalaxmi ve ark, 2015), fare (Ferreira ve ark, 2001; Chillingworth ve Donaldson, 2003), at (Mills ve ark, 1998; Oliveira-Filho ve ark, 2014) ve köpekde (Botrel ve ark, 1994; Haak ve ark, 1996) FCA ile belirgin yangısal reaksiyonun şekillendiği gösterilmiştir. Araştırmacılar (Wasi ve ark, 1982; McClure ve ark, 1991; Badial ve ark, 2011) koyunlarda da FCA ile deneysel yangısal yanıtın oluşturulabileceğini rapor etmektedir.

FCA'nın subkutan (Wasi ve ark, 1982) ve intradermal (McClure ve ark, 1991) uygulanmasında lokal, intramuskuler (Badial ve ark, 2011) uygulaması sonrasında ise sistemik yangının geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada da etik değerler, kayıpların önlenmesi ve koyunlarda yapılan yangısal çalışmalarda lipopolisakkarite göre daha hafif sistemik yangı oluşturması nedeniyle FCA kullanımını tercih edildi. Badial ve ark (2011)'in belirttiği gibi, FCA'nın kas içi tek doz uygulanması ile sistemik yangının başarı ile oluşturulduğunu klinik ve laboratuvar bulgular ortaya koydu.

İnsan ve hayvanlarda infeksiyöz ve non-infeksiyöz etkenlere karşı vücudun verdiği generalize, kontrolsüz inflamatuvar cevabın klinik olarak değerlendirilmesi için SIRS tanımlanmaktadır. Beşeri hekimlikte tanımlanmış olan SIRS kriterlerinin, veteriner hekimliğinde de kullanılabileceğini vurgulamaktadır (Badial ve ark, 2011; Constable ve ark, 2016). Bu çalışmada SİSY ve SİSY+DEH gruplarında, FCA uygulaması sonrasında, deneysel modelin etkinliğinin klinik değerlendirilmesi amacıyla SIRS kriterleri olarak hiper/hipotermi, taşikardi, taşipne ve lökositöz bulguları dikkate alınarak, 2 veya daha fazlasının hastada bulunması SIRS pozitif olarak değerlendirildi (Tablo 16).

Lökositöz yangısal değişikliklerin en önemli bulgularından biridir ve çoğunlukla dolaşımdaki genç nötrofillerin sayısının artışına bağlı şekillenmektedir. Nötrofil sayısındaki artış marjinal havuzdaki hücrelerin dolaşıma verilmesi ve daha sonraki süreçte granülopoezisin uyarılması ile oluşmaktadır (Jain, 1993; Schalm ve ark, 1975). Badial ve ark (2011), koyunlara 5ml kas içi FCA uygulamasını takiben 36 ve 72. saatlerde WBC sayısının anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmektedir. Bu çalışmada da SİSY ve SİSY+DEH gruplarında ortalama WBC sayısının (Şekil 9), beden sıcaklığının (Tablo 13) ve kalp frekansının (Tablo 14) zamanla anlamlı düzeyde arttığı görüldü. Bu parametrelerdeki değişimler, koyunlarda FCA ile benzer şekilde oluşturulan sistemik yangı modelleri ile uyumluluk göstermektedir (McClure ve ark 1991; Badial ve ark, 2011).

5.2. Dehidrasyon Modeli

Temel olarak ekstraselüler, bu kompartmanda da interstisyel sıvı volümündeki azalma olarak tanımlanan dehidrasyon birçok hastalığın seyri veya sonucunda gelişen bir bulgu olup, temel olarak sıvı kaybının artması veya sıvı alımının azalması sonucu gelişmektedir (Senior, 1989; Cogan, 1991; Hartmann ve Reder, 1995; Rossow, 1995). Deneysel dehidrasyon modelleri de bu iki temele dayandırılarak geliştirilmektedir (Keith, 1924). Laboratuvar

hayvanlarında ve evcil hayvanlarda diüretikler, laksatifler ve enteropatojenik etkenler kullanılarak sıvı kaybının arttırılması ya da dışarıdan alınan sıvı alımının azaltılması yolu ile dehidrasyon oluşturulabilmektedir (Igbokwe, 1993; Silanikove, 1994; Walker ve ark, 1998; Constable ve ark, 2001; Brozmanova ve ark, 2006; Khanvilkar, 2014). Bu çalışmada da birçok araştırmacının (Alamer ve Al-hozab, 2004; Jaber ve ark, 2004; Hamadeh ve ark, 2006; Ghanem ve ark, 2008) koyunlarda uyguladığı gibi total su kısıtlaması ile dehidrasyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiği, klinik ve laboratuvar bulguları ile ortaya kondu.

Total ya da kısmi su kısıtlaması ile oluşturulan dehidrasyonun şiddetini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar hayvana bağlı etkenler (tür, ırk, yaş, cinsiyet, seksüel periyod..) ve çevresel etkenler (ortam sıcaklığı ve nem, verilen yemin niteliği..) olarak bildirilmektedir (Khanvilkar, 2014). Carlson ve ark (1979) atlarda 3 günlük su kısıtlamasını takiben vücut ağırlıklarında ortalama %10,7'lik bir azalmanın olduğunu bildirirken, Cornelius ve ark (1978), 3 gün su ve gıda kısıtlanması uygulanarak dehidre edilen 12 köpekte vücut ağırlığında %8-14 düzeyinde bir azalma, klinik olarak ise hafif dehidrasyon bulguları belirlemişlerdir. Vücut ağırlığındaki azalma ile dehidrasyonun klinik şiddeti arasındaki bu orantısızlığı, su ile birlikte gıdanın da kısıtlanmasına bağlamışlardır. Alamer ve Al-hozab (2004) 3 günlük su kısıtlaması uygulanan koyunlarda vücut ağırlığındaki kaybı %18-%21,5 olarak belirtirken, Abdelatif ve ark (2010), keçilerde 3 günlük su kısıtlaması sonunda vücut ağırlığının %20,2 oranında azaldığını, ancak hayvanlarda fiziksel dehidrasyon bulgularının hafif olduğunu rapor etmektedirler. Bu çalışmada da koyunlarda Walz ve Taylor (2012)'nin belirttiği fiziksel bulgulardan dehidrasyon tahminleme tablosuyla (Tablo 2) uyumlu olarak, total su kısıtlamasının 5. günü DEH grubundaki koyunların üçünde %8, birinde %10 ve birinde de %5-8 arası dehidrasyon, SİSY+DEH grubunda ise üç koyunda %8, iki koyunda ise %10 dehidrasyon bulguları belirlendi (Tablo 12).

Su kısıtlaması ile oluşturulan dehidrasyon modellerindeki vücut ağırlıkları değişimlerinin geniş skalada olması, hayvan türü, hayvanların adaptasyon yeteneği, ortam sıcaklığı ve nemi gibi etkenlerin farklılığı ile ilişkilendirilmektedir. Sıcak iklim koşullarına adapte olan küçük ruminantların, dehidrasyon ve hızlı rehidrasyon döngülerini rutin olarak yaşadıkları ve bu hayvanların çoğunun monogastrik memelilerin kapasitesini aşan ciddi dehidrasyona (başlangıçtaki vücut ağırlığının% 18-40'ı) dayanabildikleri bildirilirken; değişik koyun ırklarında, farklı mevsim ve sürelerde, 3-10 gün süreyle yapılan su kısıtlamasının bu türde dehidrasyon oluşturduğu rapor edilmektedir (MacFarlane ve ark, 1961; Laden ve ark, 1987; Aganga ve ark, 1989; Alamer ve Al-Hozab 2004; Jaber ve ark, 2004; Alamer 2006; Hamadeh ve ark, 2006; Ghanem ve ark, 2008; Khanvilkar, 2014). Nitekim Laden ve ark

(1987), koyunlarda 5 günlük total su kısıtlamasını takiben vücut ağırlığında %33'lük kayıp olduğu bildirirken, bu çalışmada DEH ve SİSY+DEH gruplarında aynı süre total su kısıtlamasını takiben vücut ağırlığında sırasıyla % 24,48 ve %26,63 düzeyinde azalma görüldü (Şekil 8). Bu çalışmada su kısıtlaması ile dehidrasyon gelişme süresi Laden ve ark (1987)'nin çalışması ile uyumlu olup, diğer türlerden uzun olması Silanikove'un (1994) belirttiği gibi dehidrasyon sırasında, rumendeki büyük su depolarını kullanma kabiliyetleri ile ilişkilendirildi.

Dehidrasyonla ilgili sıvı kaybından ileri gelen plazma volümündeki azalmaya bağlı olarak (Schalm ve ark, 1975; Cork ve Halliwell, 2002; Hamadeh ve ark, 2006), genellikle Hct değer, pOsm, serum TP, Alb, Üre ve CREA konsantrasyonlarının arttığı rapor edilmektedir (Hartmann ve Reder, 1995; Rossow, 1995). Rat, köpek, maymun ve insanlarda 1 günlük su kısıtlamasını takiben, serum TP konsantrasyonlarının her dört türde de arttığı, kan Na konsantrasyonlarının rat dışındaki diğer üç türde anlamlı düzeyde arttığı, Hct değerinin ise rat ve köpeklerde anlamlı düzeyde artarken, insan ve maymunlarda bir değişikliğin şekillenmediği bildirilmektedir (Toth ve Gardiner, 2000). Carlson ve ark (1979), atlarda 3 günlük su kısıtlamasını takiben Hct'de önemli bir değişikliğin şekillenmediğini, ancak serum TP ve Na konsantrasyonlarının anlamlı düzeyde arttığını bildirirken, Abdelatif ve ark (2010), keçilerde 3 günlük su kısıtlamasını takiben Hct, TP, Üre, CREA, Alb değerlerinde önemli bir artışın şekillendiğini rapor etmektedir. Bazı yazarlar (Aganga ve ark, 1989; Igbokwe, 1993) koyunlarda 5 gün susuz bırakmada Hct değerlerinde anlamlı bir değişikliğin şekillenmediğini bildirirken; önemli bir artışın görüldüğünü rapor eden araştırmacılar da (MacFarlane ve ark, 1961; Laden ve ark, 1987) bulunmaktadır. Bu çalışmada DEH ve SİSY+DEH gruplarındaki hayvanların 5 günlük total su kısıtlamasını takiben Hct ve pOsm değerleri ile serum TP, Alb ve Na konsantrasyonlarında anlamlı artışlar belirlenirken, serum Üre ve CREA konsantrasyonlarındaki değişimin istatistiksel anlamlı olmadığı belirlendi. Dehidrasyona bağlı Hct ve pOsm değerleri ile serum TP ve Alb konsantrasyonlarında artış sıvı kaybından ileri gelen plazma volümündeki azalmayla (Schalm ve ark, 1975; Cork ve Hamadeh ve ark, 2006), kan Na konsantrasyonundaki artışın ise, strese bağlı olarak anterior hipofiz bezinden ACTH'nin daha fazla salınımıyla ilişkili (Khanvilkar, 2014) olabileceği düşünüldü. Koyun ve keçilerde, çeşitli sürelerde total ya da kısmi su kısıtlaması yapılarak dehidrasyon oluşturulan bazı çalışmalarda serum Üre ve CREA konsantrasyonlarının önemli düzeyde arttığı (Alamer, 2006; Hamadeh ve ark, 2006; Kheir ve Ahmed, 2008; Pandey ve ark, 2012; Gupta, 2013) bazı çalışmalarda ise konsantrasyonlarının değişmediği (Jaber ve ark, 2004; Basheir ve ark, 2009; Abdelatif ve ark, 2010) rapor edilmektedir. Bizim çalışmamızda da yazarlarla (Jaber ve ark,

2004; Basheir ve ark, 2009; Abdelatif ve ark, 2010) uyumlu olarak dehidrasyon oluşturulan gruplarda serum Üre ve CREA konsantrasyonlarında anlamlı bir değişikliğin şekillenmemesi (Şekil 14, 15), dehidrasyonun şiddeti, uygulanan su kısıtlama süresi, ortam sıcaklığı gibi faktörlere bağlı olabileceği düşünüldü. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde 5 günlük total su kısıtlaması sonucu dehidrasyon modelinin başarı ile oluşturulduğu ve çalışmanın 5. gününde şekillenen dehidrasyonun hipertonic karakterde olduğu görüldü.

5.3. Akut Faz Protein Konsantrasyonları

Günümüzde hastalıklarda ortaya çıkan yangısal süreçlerin klinik olarak tanı ve takibine imkan sağlayan yeni biyobelirteçlerin keşfine yönelik çalışmalar hız kazanmaktadır. Bu kapsamda son yıllarda biyobelirteç olarak AFP'lerin kullanımında önemli gelişmeler kaydedilmektedir. AFP'ler insan hekimliğinde ayrıntılı bir şekilde incelenmekte ve günümüzde hastalıkların tanı ve prognozunda rutin kullanım alanı bulmaktadır. İnsan hekimliğinde yaygın olarak kullanılan AFP'lerin veteriner hekimlikte kullanımları nispeten yenidir. Bu nedenle farklı türlerde ve çeşitli patolojilerde AFP'lerin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Literatür taramalarında, insan ve veteriner hekimliğinde dehidrasyon ve sonuçlarının, serum AFP konsantrasyonlarına etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmazken, sıvı kaybı ile seyreden bakteriyel, viral, paraziter, doğal ve deneysel enfeksiyonlarda AFP konsantrasyonlarının takibi ile etkenin patojenitesini yorumlayan çalışmalar oldukça fazladır (Enemark ve ark, 2003; Ganheim ve ark, 2003; Hashemnia ve ark, 2011; Al-Zubaidi, 2015; Seppa-Lassila ve ark, 2015; Dinler ve ark, 2017). Bu nedenle birçok hastalığın seyri ya da sonucunda şekillenen dehidrasyonun AFP konsantrasyonlarına etkisinin ortaya konması, böyle çalışmaların sonuçlarının doğru yorumlanmasına da katkı sağlayacaktır. Bu çalışmada koyunlarda sistemik yangı ve dehidrasyon modelleri üzerinden dehidrasyonun oluşturduğu yangısal sürecin ya da yangısal süreçlerde ortaya çıkan dehidrasyonun AFP konsantrasyonlarına etkisi değerlendirildi.

Serum pozitif AFP konsantrasyonlarındaki artış ve artışın derecesi yangının tipi (lokal, sistemik, septik, aseptik), hastalığın seyri (akut, kronik), hastalığın etiyojisi (paraziter, viral, bakteriyel, mikotik), hayvan türü (sığır, koyun, keçi, kedi, köpek at..) ve değerlendirilen AFP tipine (majör, moderate, minör) göre farklılık göstermektedir (Alsemgeest ve ark, 1994; Horadagoda ve ark, 1999; Petersen ve ark, 2004; Sasaki ve ark, 2003; Ceciliani ve ark, 2012; Iliev ve Georgieva, 2017). Örneğin; serum CRP konsantrasyonu AFY sırasında ruminantlarda

fazla yükselmediği için bu hayvanlar için önemi sınırlı iken, insanlarda ve köpeklerde CRP son derece önemli bir AFP olup özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda kan düzeyleri hızla artmaktadır (Habif, 2005; Tothova ve ark, 2014). Hp ise insanlarda sürekli olarak salgılanan ve orta derecede artan bir AFP iken, ruminantlarda AFY sırasında oldukça yüksek konsantrasyonlarda üretildiğinden bu hayvanlar için major bir AFP olarak kabul edilmektedir (Ceciliani ve ark, 2012; Tothova ve ark, 2014; Iliev ve Georgieva, 2016). Ayrıca ruminantlarda SAA ve Hp konsantrasyonlarının bakteriyel enfeksiyonlarda, viral ve paraziter enfeksiyonlara oranla daha belirgin artışlar gösterdikleri belirtilmektedir (Iliev ve Georgieva, 2016). Ceron ve ark (2008) patolojik durumlarda AFY'ın değerlendirildiği çalışmalarda en az 1 major ve 1 orta AFP'in ölçülmesi gerektiğini bildirirken, bu çalışmada dehidrasyon ve/veya sistemik yangı modeli uygulanan gruplardaki koyunların verilerinin daha net ortaya konulabilmesi için iki major (Hp, SAA) ve iki minör (Fb, Cp) pozitif AFP tercih edildi.

Haptoglobin, ruminantlarda major AFP olarak bilinmektedir. Hp'in birçok fonksiyonu bulunmakla beraber temel fonksiyonu kandaki serbest Hb ile stabil kompleksler oluşturarak Hb'nin dolaşımdan temizlenmesi ve bu şekilde Fe kaybının önlenmesidir. Hp-Hb kompleksi mononükleer fagositik sistem hücreleri tarafından karaciğere taşınıp Kupffer hücreleri tarafından metabolize edilmektedir. Ayrıca Hp serbest demirin karaciğere taşınmasını sağladığından bakterilerin serbest Fe'yi kullanmasını da engelleyerek bakteristatik etki göstermektedir (Ceciliani ve ark, 2012; Tothova ve ark, 2014). Nowroozi-Asl ve ark (2008) sağlıklı koyunlarda Hp konsantrasyonlarının 0,122-0,99 g/L arasında değiştiğini rapor etmektedir. Benzer şekilde araştırmacılar (Aziz ve Taha, 1997; Ulutas ve Ozpinar, 2006; Eckersall ve ark, 2007; Zhong ve ark, 2014) sağlıklı koyunlarda Hp konsantrasyonlarının 0 ile 1 g/L arasında olduğunu belirtmektedir. Bu çalışmada da önceki çalışmalarla uyumlu olarak KON grubundaki sağlıklı koyunlarda ve çalışma öncesi tüm araştırma gruplarında serum Hp konsantrasyonları 0,09 ile 0,78 g/L arasında belirlendi.

Koyunlarda, doğal ya da deneysel bakteriyel, viral, paraziter enfeksiyonlarda ve non-enfeksiyöz hastalıklarda serum veya plazma Hp konsantrasyonunun arttığı rapor edilmektedir (Murata ve ark, 2004; Tothova ve ark, 2014; Iliev ve Georgieva, 2016). Simplício ve ark (2017) *Staphylococcus aureus*'a bağlı mastitisli koyunlarda serum Hp konsantrasyonunun sağlıklılara göre 4,61 kat yüksek olduğunu bildirirken, El-Deep ve Elmoslemany (2016), pasteurollosisli koyunların Hp konsantrasyonlarının sağlıklılara göre 34 kat yüksek olduğunu rapor etmektedir. Bakteriyel (*Escherichia coli*), viral (rotavirus, coronavirus) ve paraziter (*Eimeria sp.*) ishelli buzağılarda ortalama serum Hp konsantrasyonları sırasıyla 0,896, 0,412 ve 0,762 g/L olarak belirtilmekte ve bu değerlerin sağlıklı kontrol grubundaki buzağılara göre

anlamli düzeyde yu'ksek olduğu rapor edilmektedir (Balikci ve Al, 2014). Bu çalışmada da SİSY, SİSY+DEH ve DEH gruplarında serum Hp konsantrasyonlarında istatistiksel anlamli artışlar belirlendi. Çalışmanın 3. gunu SİSY (2,30 g/L) ve SİSY+DEH (3,16 g/L); çalışmanın 5. gunu ise DEH (1,13 g/L) grubunda serum Hp konsantrasyonlarının pike ulaştığı ve bu değerlerin 0. güne gure sırasıyla 10, 15 ve 6 kat yu'ksek olduğu belirlendi (şekil 17).

Ruminantlarda total ya da kısmi su kısıtlaması sonucunda yem tuku'timinin azaldığı, hatta şekillenen dehidrasyonun suresi ve şiddetine bağlı olarak tamamen durduğu bildirilmektedir (Silanikove, 1994; Khanvilkar, 2014). Bu durum, yemleme sonrasında rumen genişlemesini engellemek, tuku'ruk sekresyonu ile kaybedilecek sıvı miktarını azaltmak ve rumen osmolalitesindeki postprandiyal artışı engellemek amaçlı kompanzatorik mekanizmalarla açıklanmaktadır (Silanikove, 1994). Bu çalışmada da literaturu'le uyumlu olarak DEH ve SİSY+DEH gruplarında total su kısıtlamasının 4. ve 5. gunlerinde yem tuku'timinin tamamen durduğu go'zlendi. So'z konusu gruplardaki hayvanlarda dehidrasyona açlığın da eşlik ettiği go'ru'du. Gonzalez ve ark (2011), keçilerde 72 saatlik açlık sonrasında Hp konsantrasyonunun anlamli düzeyde arttığını, buna karşın SAA ve diğer AFP (AGP, Fb)'lerde değişimin anlamli olmadığını rapor etmektedir. Gurdoğan ve ark (2014), klinik ve subklinik gebelik toksemili koyunlarda her iki hastalık formunda da serum Hp konsantrasyonlarında belirgin bir artış olduğunu belirlemişlerdir. Nitekim Nakagawa ve ark (1997), yağlı karaciğer sendromlu sığırların karaciğer Hp konsanstrasyonunun (466 mg/L), sağlıklılara (0,001 mg/L) gure oldukça yu'ksek olduğunu bildirmektedirler. Araştırmacılar (Yoshino ve ark, 1992; Nakagawa ve ark, 1997; Gonzales ve ark; 2011) ruminantlarda lipit metabolizması ve negatif enerji dengesinin Hp sentezini arttırıcı etki go'sterdiğini belirtmektedirler. Laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalar açlığın proinflamatuvar sitokin konsantrasyonları uzerine negatif bir etkisinin bulunduğunu go'sterse de (Jain ve ark, 2011), ruminantlarda yapılan çalışmalarda negatif enerji dengesinin, Hp konsantrasyonu uzerine arttırıcı etkisinin olduğu go'ru'lmektedir (Yoshino ve ark, 1992; Nakagawa ve ark, 1997; Gonzales ve ark; 2011).

Diğer yandan gıda kısıtlaması, insanlarda (Welsh ve ark, 1998), kemirgenlerde (Ueno ve ark, 2011), kanatlılarda (Yamauchi ark, 1996), domuzlarda (Pearce ve ark, 2013) ve ruminantlarda (Zhang ve ark, 2013) intestinal bariyerin bozulmasına ve dolayısı ile bağırsakta permeabilite artmasına neden olduğu rapor edilmektedir. Bunun sonucunda lipopolisakkaritler ve diğer endotoksinler dolaşıma geçerek AFY'yı başlatmakta ve Hp sentezini uyarmaktadır (Kvidera ve ark, 2017).

Total su kısıtlamasında serum Hp konsantrasyonundaki artışın diğeri bir nedeni de stres olabilir. Susuzluk ve açlık hayvanlarda stresi beraberinde getirebilmektedir. Stress hormonu olarak bilinen kortizol, en önemli glikokortikoidlerdendir (Katsu and Iguchi, 2016). Glikokortikoidler AFY'da düzenleyici rol almaktadırlar. Glukokortikoidlerin AFY sırasında pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-1 ve IL-6 sentezini inhibe ettikleri belirtilmesine karşın (Gabay ve Kuncher, 1999; Ceciliani ve ark, 2012), sentetik glukokortikoid olan deksametazon uygulanan ineklerde Hp düzeylerinin yüksek seyrettiği rapor edilmektedir (Yoshino ve ark, 1993). Bu durum ruminantlarda Hp'nin, sitokin indüklemesi olmaksızın karaciğer hücreleri üzerine direkt etkisi ile sentezlenebiliyor olması ile açıklanmaktadır (Kato ve Ito 1995; Nakagawa ve ark, 2017). Bu çalışmada da DEH grubunda, yalnızca klinik olarak ortalama %8-10 dehidrasyon belirlenen 5. gün Hp konsantrasyonlarında anlamlı bir artış belirlendi. Ayrıca serum Hp konsantrasyonunun SİSY+DEH grubunda 3. güne kadar SİSY grubu ile paralel seyrettiği ve klinik olarak dehidrasyonun şiddetlendiği 5. gün ise SİSY grubundan farklı olarak yükselmeye devam ettiği görüldü. Dehidrasyon modeli kullanılan DEH ve SİSY+DEH gruplarında serum Hp konsantrasyonlarındaki artışın; dehidrasyon ve sonucunda şekillenen açlık ile stresin, tek ya da birlikte etkisi ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Ruminantlarda Hp gibi SAA da major pozitif AFP olarak görülmektedir. SAA'nın fonksiyonları tam olarak bilinmemekle beraber, kolesterolün hepatositlere taşınması, ateşin baskılanması, nötrofil granülositlerin oksidatif olarak yıkımın engellenmesi, endotoksin detoksifikasyonu, gibi fonksiyonlarının bulunduğu bildirilmektedir (Murata ve ark, 2004; Gökçe ve Bozukluhan, 2009; Ceciliani ve ark, 2012; Tothova ve ark, 2014; Iliev ve Georgieva, 2016).

Koyun, keçi, sığır, insan, fare, kedi, köpek ve tavşanda yangısal durumlarda SAA konsantrasyonunun belirgin olarak arttığı ve bu artışın yangısal durumların erken dönemde belirlenmesinde kullanılabileceği rapor edilmektedir (Petersen ve ark, 2004). Küçük ruminantlarda SAA konsantrasyonları; pneumonik pasteurellosis (El-Deeb ve Elmoslemany, 2016), kazaöz lenfadenitis (Eckersall ve ark, 2007) ve *Staphylococcus intermidis*'a bağlı mastitis (Winter ve ark, 2003) gibi bakteriyel, Scrapie (Meling ve ark, 2012), küçük ruminant vebası (Arslan ve ark, 2007) gibi viral, *Sarcoptes scabiei* enfestasyonu (Rahman ve ark, 2010), cryptosporidiosis (Dinler ve ark, 2017) ve coccidiosis (Hashemnia ve ark, 2011) gibi paraziter birçok durumda doku hasarına bağlı olarak farklı düzeylerde artış gösterdiği rapor edilmektedir. Bu çalışmada serum SAA konsantrasyonu, SİSY ve SİSY+DEH gruplarında, KON ve DEH gruplarına göre istatistiksel olarak yüksek bulundu. Aynı zamanda sistemik yangı modeli oluşturulan gruplarda serum SAA konsantrasyonlarının zamanla anlamlı

düzeyde arttığı görülürken DEH grubunda anlamlı bir değişiklik belirlenmedi. Bu durum çalışmada kullanılan dehidrasyon modelinde, dehidrasyonun serum SAA konsantrasyonu üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Fibrinojen; kan plazmasının β -globulin fraksiyonuna ait çözünür bir glikoproteindir. Fb'in AFY sırasında plazma konsantrasyonunun arttığı, intravasküler koagülasyon durumunda ise plazma konsantrasyonunun azalma gösterdiği bildirilmektedir (Murata ve ark, 2004; Tothova ve ark, 2014; Iliev ve Georgieva, 2016). Koyunlarda minör AFP olan Fb in doku hasarını takiben ortalama %50-100 oranında arttığı, ancak artışın % 400'e kadar çıkabileceği bildirilmektedir (Iliev ve Georgieva, 2017). Bu çalışmada SİSY ve SİSY+DEH gruplarında sırasıyla % 90 ve %150 oranında istatistiksel anlamlı bir artış belirlendi (Şekil 20). DEH grubunda ise %60 düzeyinde bir artış görülmesine karşın, bu değişim istatistiksel anlamlı bulunmadı. Badial ve ark (2011), koyunlarda FCA ile oluşturulan sistemik yangı modelinde plazma Fb konsantrasyonlarının 20. saatte anlamlı düzeyde arttığını, 4. gün ise maksimum konsantrasyona ulaştığını bildirmektedir. Bu çalışmada ise SİSY ve SİSY+DEH gruplarında plazma Fb konsantrasyonlarının, FCA uygulamasını takiben 3. gün anlamlı düzeyde yükseldiği, 5. gün ise pik konsantrasyona ulaştığı belirlendi (Şekil 20). Bu farklılık, örnek alım zamanlarının farklı olması ve/veya bireysel duyarlılıkla ilişkilendirilebilir.

Seruloplazmin de Fb gibi koyunlarda minör AFP olarak bilinmektedir. Cp ile ilgili diğer AFP'lere göre az sayıda çalışma bulunmasına karşın, doğal ve deneysel enfeksiyonlarda serum Cp konsantrasyonunun artış gösterdiği bildirilmektedir (Pfeffer ve Rogers, 1989; Ulutaş ve Özpınar, 2006). Bu çalışmada ise SİSY ve SİSY+DEH gruplarında zamanla anlamlı bir artış görülürken, DEH ve kontrol gruplarında önemli bir değişiklik görülmedi.

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde bu çalışmada SİSY ve SİSY+DEH gruplarında tüm AFP (SAA, Hp, Fb, Cp) konsantrasyonları zamanla artmakla birlikte, DEH grubunda yalnızca serum Hp konsantrasyonunun arttığı görülmektedir. Bu durum AFP'lerin farklı sitokinler tarafından uyarılmasıyla ve/veya susuzluğa bağlı gelişebilecek açlık ve stresin, Hp sentezini arttırması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum Lephurd ve ark (2011)'nin bildirdiği gibi koyunlarda farklı uyarı tiplerinin farklı tür ve şiddette AFP üretimine neden olabileceği bildirimini desteklemektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Dehidrasyona bağlı olası AFY'de, AFP'lerin rolünü detaylandırmak, yangısal süreçte ortaya çıkan dehidrasyonda veya dehidrasyona bağlı oluşabilecek yangısal süreçte AFP konsantrasyonlarını belirlemek, ayrıca dehidrasyonda AFP'lerin tanısal değerlerini ortaya koymak ve verilerin doğru yorumlanmasına katkı sağlanması amaçlandığı bu çalışma sonucunda;

- Koyunlarda 5 günlük total su kısıtlamasının, Hct değer ile serum TP, Alb, kan Na konsantrasyonları ve pOsm'de önemli artışlarla karakterize orta Şiddette ve hipertonic karakterde dehidrasyona neden olduğu,

- Beş gün total su kısıtlaması uygulanan koyunlarda kısıtlamasınının 4. ve 5. günlerinde yem tüketimlerinin durduğu, ve ortalama %25 oranında vücut ağırlığında azalmanın Şekillendiği,

- Freund'un tam adjuvantı ile sistemik yangı oluşturulan koyunlarda, serum SAA, Hp, Cp ve plazma Fb konsantrasyonlarının anlamlı düzeyde arttığı ve yangının tanı ve takibinde AFP'lerin tercih edilebileceği,

- Beş günlük total su kısıtlaması ile oluşturulan dehidrasyonda, AFP'lerden sadece serum Hp konsantrasyonunun arttığı ve dehidrasyonun tanı ve izlenmesinde yararlı bir biyobelirteç olabileceği,

- Elde edilen tüm verilerin gelecekte yapılacak çalışmalarda referans olarak kullanılabileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

- Abdelatif AM, El sayed SA, Hassan YM.** Effect of state of hydration on body weight, blood constituents and urine excretion in Nubian Goats (*Capra hircus*). *World Journal of Agricultural Sciences*, 2010, 6(2), 178-188.
- Aganga AA, Umunna NN, Oyedipe EO, Okoh PN.** Influence of water restriction on some serum components in Yankasa ewes. *Small Ruminant Research*, 1989, 2(1), 19-26.
- Aganga AA, Umunna NN, Oyedipe EO.** Response to water deprivation by Yankasa ewes under different physiological states. *Small Ruminant Research*, 1990, 3, 109-115.
- Akerstedt M, Waller KP, Larsen LB, Forsbäck L, Sternesjö Å.** Relationship between haptoglobin and serum amyloid A in milk and milk quality. *International dairy journal*, 2008, 18(6), 669-674.
- Alamer M, Al-hozab A.** Effect of water deprivation and season on feed intake, body weight and thermoregulation in Awassi and Najdi sheep breeds in Saudi Arabia. *Journal of arid environments*, 2004, 59(1), 71-84.
- Alamer M.** Physiological responses of Saudi Arabia indigenous goats to water deprivation. *Small Ruminant Research*, 2006, 63(1), 100-109.
- Alsemgeest SPM, Lambooy IE, Wierenga HK, Dieleman SJ, Meerkerk B, Van Ederen AM, Niewold TA.** Influence of physical stress on the plasma concentration of serum amyloid-a (SAA) and haptoglobin (HP) in calves. *Veterinary Quarterly*, 1995, 17(1), 9-12.
- Al-Zubaidi MT.** Acute phase proteins in calves naturally infected with cryptosporidium. *AL-Qadisiyah Journal of Veterinary Medicine Sciences*, 2015, 14(2), 9-22.
- Arslan H, Cenesiz S, Nisbet C, Yazici Z.** Serum haptoglobin and amyloid A concentrations and clinical findings in sheep with peste des petits ruminants. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 2007, 51, 471-474
- Aziz DM, Taha MB.** Effect of dystocia on serum haptoglobin in Awassi ewes. *Theriogenology*, 1997, 48(4), 559-562.
- Badial PR, Oliveira-Filho JP, Cunha PHJ, Araújo JP, Peiró JR, Divers TJ, Borges AS.** Influence of experimental inflammatory response on hepatic hepcidin gene expression and plasma iron concentration in sheep. *Veterinary immunology and immunopathology*, 2011, 141(1), 157-161.

- Balikci E, Al M.** Some serum acute phase proteins and immunoglobulins concentrations in calves with rotavirus, coronavirus, E. coli F5 and Eimeria species. *Iranian journal of veterinary research*, 2014, 15(4), 397.
- Basheir RA, Omer SA, Mohamed OSA.** The effect of twenty four hours water deprivation on renal function of Sudanese Nubian goats. *Journal of Science and Technology*, 2009, 10(1), 1-7.
- Baumann H, Gauldie J.** The acute phase response. *Immunology today*, 1994, 15(2), 74-80.
- Bienvenu J.** Exploration of cytokines in biological fluids. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales*, 1995, 189, 545-555.
- Bone RC.** Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *Jama*, 1992, 268(24), 3452-3455.
- Botrel MA, Haak T, Legrand C, Concordet D, Chevalier R, Toutain PL.** Quantitative evaluation of an experimental inflammation induced with Freund's complete adjuvant in dogs. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 1994, 32(2), 63-71.
- Botwinski C.** Systemic inflammatory response syndrome. *Neonatal Network*, 2001, 20(5), 21-28.
- Brozmanova A, Jochem J, Javorka K, Zila I, Zwirska-Korcza K.** Diuretic-induced dehydration/hypovolemia inhibits thermal panting in rabbits. *Respiratory physiology & neurobiology*, 2006, 150(1), 99-102.
- Carlson GP, Rumbaugh GE, Harrold D.** Physiologic alterations in the horse produced by food and water deprivation during periods of high environmental temperatures. *American journal of veterinary research*, 1979, 40(7), 982-985.
- Carroll C.** The treatment of solid tumours with Complete Freud's Adjuvant. Doctoral Dissertation, Australian National University, Australia, 2016, 67-68.
- Casamassima D, Vizzarri F, Nardoia M, Palazzo M.** The effect of water-restriction on various physiological variables in intensively reared Lacaune ewes. *Veterinari Medicina*, 2016, 61(11).
- Ceciliani F, Ceron JJ, Eckersall PD, Sauerwein H.** Acute phase proteins in ruminants. *Journal of Proteomics*, 2012, 75(14), 4207-4231.
- Cerón JJ, Eckersall PD, Martínez-Subiela S.** Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, 2005, 34(2), 85-99.
- Chalmeh A, Badiei K, Pourjafar M, Nazifi S.** Modulation of inflammatory responses following insulin therapy in experimentally bolus intravenous Escherichia coli

lipopolysaccharide serotype O55: B5 induced endotoxemia in Iranian fat-tailed sheep. *Small ruminant research*, 2013, 113(1), 283-289.

Chillingworth NL, Donaldson LF. Characterisation of a Freund's complete adjuvant-induced model of chronic arthritis in mice. *Journal of neuroscience methods*, 2003, 128(1), 45-52.

Cogan MG. Fluid and electrolytes, Physiology and Pathophysiology, Cogan MG (ed.) Appleton and Lange. 1st Ed. Appleton & Lange, New Jersey, 1992, 246–266.

Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Gruenberg W. Veterinary Medicine-E-BOOK: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. Elsevier Health Sciences. 2016.

Constable PD, Thomas E, Boisrame B. Comparison of two oral electrolyte solutions for the treatment of dehydrated calves with experimentally-induced diarrhoea. *The Veterinary Journal*, 2001, 162(2), 129-140. (2001).

Constable PD, Walker PG, Morin DE, Foreman JH. Clinical and laboratory assessment of hydration status of neonatal calves with diarrhoea, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1998, 212, 991– 996.

Cork SC, Halliwell RW. The Veterinary Laboratory and Field Manual, Nottingham University Press, Nottingham, 2002, 302-314.

Cornelius LM Fluid therapy in small animal in small animal practice, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1980, 176, 110-114.

Cray C, Zaias J, Altman NH. Acute phase response in animals: a review. *Comparative medicine*, 2009, 59(6), 517-526.

Cunnane G, Whitehead AS. Amyloid precursors and amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 1999, 13(4), 615-628.

Danziger J, Mark Z, Michael JP. Renal physiology: a clinical approach. 1st ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2012, s 12-30.

Deeb BJ, DiGiacomo RF, Kunz LL, Stewart JL. Comparison of Freund's and Ribi adjuvants for inducing antibodies to the synthetic antigen (TG)-AL in rabbits. *Journal of immunological methods*, 1992, 152(1), 105-113.

Dinarello CA. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Advances in immunology*, 1989, 44, 153-205.

Dinler C, Ulutas B, Voyvoda H, Ulutas PA, Ural K, Karagenc T. Haptoglobin and serum amyloid-A concentrations and their relationship with oocyst count in neonatal lambs

experimentally infected with *Cryptosporidium parvum*. *Veterinary parasitology*, 2017, 247, 49-56.

Eckersall PD, Bell R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The veterinary journal*, 2010, 185(1), 23-27.

El-Deeb WM, Elmoslemany AM. The diagnostic accuracy of acute phase proteins and proinflammatory cytokines in sheep with pneumonic pasteurellosis. *PeerJ*, 2016, 4, e2161.

Elgart HN. Assessment of fluids and electrolytes. *AACN Advanced Critical Care*, 2004, 15(4), 607-621.

Enemark HL, Ahrens P, Bille-Hansen V, Heegaard PM, Vigre H, Thamsborg SM, Lind P. *Cryptosporidium parvum*: infectivity and pathogenicity of the 'porcine' genotype. *Parasitology*, 2003, 126(5), 407-416.

Erer H, Kiran MM, Çiftçi MK. Veteriner genel patoloji, 2. Baskı Konya: Bahçivanlar Baskı, 2007, 1-10.

Ferreira J, Campos MM, Pesquero JB, Araújo RC, Bader M, Calixto JB. Evidence for the participation of kinins in Freund's adjuvant-induced inflammatory and nociceptive responses in kinin B 1 and B 2 receptor knockout mice. *Neuropharmacology*, 2001, 41(8), 1006-1012.

Fishback JE, Stronsky SM, Green CA, Bean KD, Froude JW. Antibody production in rabbits administered Freund's complete adjuvant and carprofen concurrently. *Lab animal*, 2016, 45(2), 63.

Freund J. The mode of action of immunologic adjuvants. *Bibliotheca tuberculosea*, 1956, 130.

Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine*, 1999, 340(6), 448-454.

Ganheim C, Alenius S, Waller KP. Acute phase proteins as indicators of calf herd health. *The veterinary journal*, 2007, 173(3), 645-651.

Ghanem AM, Jaber LS, Said MA, Barbour EK, Hamadeh SK. Physiological and chemical responses in water-deprived Awassi ewes treated with vitamin C. *Journal of arid environments*, 2008, 72(3), 141-149.

González FH, Hernández F, Madrid J, Martínez-Subiela S, Tvarijonaviciute A, Cerón JJ, Tecles F. Acute phase proteins in experimentally induced pregnancy toxemia in goats. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 2011, 23(1), 57-62.

- Gökçe Hİ, Bozukluhan K.** Çiftlik Hayvanlarında Önemli Akut Faz Proteinleri ve Bunların Veteriner Hekimlik Alanındaki Kullanımı. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2009, 1 (1), 1-14.
- Gruys E, Obwolo MJ, Toussaint MJM.** Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review. *Veterinary Bulletin*. 1994, 1009–1018.
- Gruys E, Toussaint JM, Niewold TA, Koopmans SJ.** Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University Science*, 2005, 11, 1045-1056.
- Gupta N.** Performance of indigenous sheep under water restriction and rehydration in Middle Gujarat Agroclimatic condition. Yüksek lisans tezi, Anand Agriculture University, Anand, (Gujarat State), 2013, 218.
- Gurdogan F, Balıkcı E, Yıldız A.** Some acute phase proteins, oxidative stress biomarkers and antioxidant enzyme activities in ewes with pregnancy toxemia. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 2014, 15(3), 297-299.
- Guyton AC, Hall JE** Textbook of Medical Physiology, 10th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001, s 323-379.
- Haak T, Delverdier M, Amardeilh MF, Oswald IP, Toutain PL.** Pathologic study of an experimental canine arthritis induced with complete Freund's adjuvant. *Clinical and experimental rheumatology*, 1996, 14, 633-641.
- Habif S.** İnflamatuvar yanıtta akut faz proteinleri. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi*, 2005, 43(2), 55-65.
- Hamadeh SK, Rawda N, Jaber LS, Habre A, Said MA, Barbour E.** Physiological responses to water restriction in dry and lactating Awassi ewes. *Livestock Science*, 2006, 101(1), 101-109.
- Hanada T, Yoshimura A.** Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine & growth factor reviews*, 2002, 13(4), 413-421.
- Hartmann H, Reder S.** Effects of dehydration on functional parameters of fluid balance as well as effectiveness of rehydration using crystalline or colloidal infusion drips in calves. *Tierärztliche Praxis*, 1995, 23(4), 342-350.
- Hashemnia M, Khodakaram-Tafti A, Razavi SM, Nazifi S.** Changing patterns of acute phase proteins and inflammatory mediators in experimental caprine coccidiosis. *The Korean journal of parasitology*, 2011, 49(3), 213.
- Heegaard PM, Godson DL, Toussaint MJ, Tjørnehøj K, Larsen LE, Viuff B, Rønsholt L.** The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A (SAA) in cattle undergoing

experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2000, 77(1), 151-159.

Hirvonen J. Acute phase response in dairy cattle, Doctoral Dissertation, University of Helsinki, Faculty of Veterinary Medicine, Helsinki 2000, s 9-19.

Horadagoda NU, Knox KM, Gibbs HA, Reid SW, Horadagoda A, Edwards SE, Eckersall PD. Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation. *The Veterinary Record*, 1999, 144(16), 437-441.

Hughes D. Acute and chronic fluid therapy. In: 4th European Veterinary Emergency and Critical Care Congress, Milan, Italy 11–23 March 2005.

Igbokwe IO. Haemoconcentration in Yankasa sheep exposed to prolonged water deprivation. *Small Ruminant Research*, 1993, 12(1), 99-105.

Iliev PT, Georgieva TM. Acute Phase Biomarkers Of Diseases In Small Ruminants: An Overview. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 2017, 1-12.

Iliev PT, Georgieva TM. Acute phase proteins in sheep and goats: function, reference ranges and assessment methods: an overview. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 2016, 1, 1311-1477.

Jaber LS, Habre A, Rawda N, Said MA, Barbour EK, Hamadeh S. The effect of water restriction on certain physiological parameters in Awassi sheep. *Small Ruminant Research*, 2004, 54(1), 115-120.

Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2011, 3(1), 118.

Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochemical Journal*, 1998, 334(3), 489-503.

Jones M, Navarre C. Fluid therapy in small ruminants and camelids. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 2014, 30(2), 441-453.

Kaneko JJ. Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 3rd Ed. Academic Press, New York, 1980

Katoh N, Ito T. Inhibition by dexamethasone of interleukin-1 β and interleukin-6 expression in alveolar macrophages from cows. *Research in veterinary science*, 1995, 59(1), 41-44.

Katsu Y ve Iguchi T. Cortisol. In: Takei Y, Ando H, Tsutsui K (Eds), Handbook of Hormones- Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research. 1th ed. Academic Press, 2016, s 533-534.

Keith NM. Experimental dehydration. *American Journal of Physiology--Legacy Content*, 1924, 68(1), 80-96.

- Kent J.** Acute phase proteins: their use in veterinary diagnosis. *British Veterinary Journal*, 1992, 148(4), 279-282.
- Khanvilkar AV.** Effect of Water Restriction and Rehydration on Sheep and Goats under Middle Gujarat Agroclimatic Condition, Doctoral Dissertation, Anand Agricultural University, Gujarat 2014.
- Kheir IM, Ahmed MMM.** Effects of water and feed restriction on some physiological and haematological parameters and blood constituents of Sudanese desert goats fed high and low quality forages under semi-arid conditions. *Indian Journal of Animal Research*, 2008, 42(1), 39-43.
- Kirby R, Ruddloff E.** Fluid and electrolyte therapy. In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 5th ed. WB Saunders, Philadelphia, 2000, s 325-347.
- Kreimeier U.** Pathophysiology of fluid imbalance. *Critical Care*, 2000, 4(2), S3.
- Krüger M, Schrödl W, Lindner A, Kunze R.** C-reactive protein (CRP)--an acute-phase protein with importance in laboratory medicine in veterinary medicine. *Tierärztliche Praxis*, 1995, 23(3), 236-240.
- Kundakçı A, Pirat A.** Toll-Like Receptors. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 2012, 10(2), 63-73.
- Kvidera SK, Horst EA, Mayorga EJ, Sanz-Fernandez MV, Abuajamieh M, Baumgard LH.** Estimating glucose requirements of an activated immune system in growing pigs. *Journal of Animal Science*, 2017, 95(11), 5020-5029.
- Laden S, Nehmadi L, Yagil R.** Dehydration tolerance in Awassi fat-tailed sheep. *Canadian Journal of zoology*, 1987, 65(2), 363-367.
- Leenaars PPAM, Hendriksen CFM, Angulo AF, Koedam MA, Claassen E.** Evaluation of several adjuvants as alternatives to the use of Freund's adjuvant in rabbits. *Veterinary immunology and immunopathology*, 1994, 40(3), 225-241.
- Lepherd ML, Canfield PJ, Hunt GB, Thomson PC, Bosward KL.** Assessment of the short-term systemic effect of and acute phase response to mulesing and other options for controlling breech flystrike in Merino lambs. *Australian veterinary journal*, 2011, 89(1-2), 19-26.
- Lindblad EB.** Freund's adjuvants. In: T. O'Hagan DT (Eds) *Vaccine Adjuvants: Preparation methods and research protocols*. Humana Press Inc, Totowa, New Jersey, 2000, s 49-63.

- Lomborg SR, Nielsen LR, Heegaard PM, Jacobsen S.** Acute phase proteins in cattle after exposure to complex stress. *Veterinary Research Communications*, 2008, 32(7), 575-582.
- Lote CJ.** Principles of renal physiology. Springer, Dordrecht 1994, 1-20.
- Macfarlane WV, Morris RJH, Howard B, McDonald J, Budtz-Olsen OE.** Water and electrolyte changes in tropical Merino sheep exposed to dehydration during summer. *Australian Journal of Agricultural Research*, 1961, 12(5), 889-912.
- Mack DR, McDonald TL, Larson MA, Wei S, Weber A.** The conserved TFLK motif of mammary-associated serum amyloid A3 is responsible for up-regulation of intestinal MUC3 mucin expression in vitro. *Pediatric research*, 2003, 53(1), 137-142.
- Marik PE, Taeb AM.** SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *Journal of thoracic disease*, 2017, 9(4), 943.
- Martinez-Subiella S, Ceron JJ.** Evaluation of acute phase protein indexes in dogs with leishmaniasis at diagnosis, during and after short-term treatment. *Veterinary Medicine Czech*, 2005, 50, 39-46.
- McClure SJ, Wagland BM, Emery DL.** Effects of Freund's adjuvants on local, draining and circulating lymphocyte populations in sheep. *Immunology & Cell Biology*, 1991, 69(6), 361-7.
- McDonald TL, Larson MA, Mack DR, Weber A.** Elevated extrahepatic expression and secretion of mammary-associated serum amyloid A 3 (M-SAA3) into colostrum. *Veterinary immunology and immunopathology*, 2001, 83(3), 203-211.
- Meling S, Bardsen K, Ulvund M.** Presence of an acute phase response in sheep with clinical classical scrapie. *BMC Veterinary Research*, 2012, 8, 1-11.
- Mills PC, Auer DE, Kramer H, Barry D, Ng JC.** Effects of inflammation-associated acute-phase response on hepatic and renal indices in the horse. *Australian veterinary journal*, 1998 76(3), 187-194.
- Moshage H.** Cytokines and the hepatic acute phase response. *The Journal of pathology*, 1997, 181(3), 257-266.
- Murata H, Shimada N, Yoshioka M.** Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*, 2004, 168(1), 28-40.
- Nakagawa H, Yamamoto O, Oikawa S, Higuchi H, Watanabe A, Katoh N.** Detection of serum haptoglobin by enzyme-linked immunosorbent assay in cows with fatty liver. *Research in veterinary science*, 1997, 62(2), 137-141.
- Nakagawa-Tosa N, Morimatsu M, Kawasaki M, Nakatsuji H, Syuto B, Saito M.** Stimulation of haptoglobin synthesis by interleukin-6 and tumor necrosis factor, but not by

interleukin-1, in bovine primary cultured hepatocytes. *Journal of Veterinary Medical Science*, 1995, 57(2), 219-223.

Niewold TA, Toussaint MJM, Gruys E. Monitoring health by acute phase proteins. *Fourth European colloquium on acute phase proteins*, 2003, 57-67.

Nowroozi-Asl A, Nazifi S, Bahari A. Determination of serum haptoglobin reference value in clinically healthy Iranian fat-tailed sheep. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 2008, 9, 171–173.

O'Connor MD. Decreased Osmolality in Conscious Rats, Cardiorespiratory and Metabolic Effects. Master Thesis, Queen's University Department of Physiology, , Ontario, Canada 1997, 122.

Ohashi K, Burkart V, Flohé S, Kolb H. Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor-4 complex. *The Journal of Immunology*, 2000, 164(2), 558-561.

Oliveira-Filho JP, Badial PR, Cunha PHJ, Bordon AP, Araujo Jr JP, Divers TJ, Borges AS. Freund's adjuvant-induced inflammation: clinical findings and its effect on hepcidin mRNA expression in horses. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 2014, 34(1), 51-56.

Pandey N, Kataria N, Kataria AK, Joshi A. Ambient stress associated variation in metabolic responses of Marwari goat of arid tracts in India. *Journal of Stress Physiology and Biochemistry*, 2012, 8(3), 120-127.

Pearce SC, Mani V, Weber TE, Rhoads RP, Patience JP, Baumgard LH, Gabler NK. Heat stress and reduced plane of nutrition decreases intestinal integrity and function in pigs. *Journal of Animal Science*, 2013, 91:5183-5193.

Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary research*, 2004, 35(2), 163-187.

Pfeffer A, Rogers KM. Acute phase response of sheep: changes in the concentrations of ceruloplasmin, fibrinogen, haptoglobin and the major blood cell types associated with pulmonary damage. *Research in veterinary science*, 1989, 46(1), 118-124.

Pospischil A. Pathologie und Pathogenese infektiöser Durchfallerkrankungen beim Kalb vet, (1989) 5: 27–32.

Rahman MM, Lecchi C, Fraquelli C, Sartorelli P, Ceciliani F. Acute phase protein response in Alpine ibex with sarcoptic mange. *Veterinary Parasitology*, 2010, 168, 293-298.

Reece WO. Body Fluids and Homeostasis. In: Reece WO, Erickson HH, Goff JP, Uemura EE (eds), *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 13th ed. John Wiley & Sons, Inc, 2015, s 103-156.

- Rossow N.** Innere Krankheiten für Tierärzte. Eugen Ulmer, Stuttgart, 1995.
- Sasaki K, Khatlani TS, Okuda M, Inokuma H, Onishi T.** Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2003, 65(4), 545-548.
- Schalm OW, Jain NC, Carroll EJ.** Veterinary Haematology (3rd ed), Lea & Febiger, Philadelphia, 1975.
- Senior DF.** Fluid therapy, electrolyte and acid-base control. In: Ettinger SJ (ed.) Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1989, s 429-449.
- Seppä-Lassila L, Orro T, Lassen B, Lasonen R, Autio T, Pelkonen S, Soveri T.** Intestinal pathogens, diarrhoea and acute phase proteins in naturally infected dairy calves. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 2015, 41, 10-16.
- Shapiro SZ, Black SJ.** Identification of an acute-phase reactant in murine infections with *Trypanosoma brucei*. *Infection and immunity*, 1992, 60(9), 3921-3924.
- Silanikove N.** The struggle to maintain hydration and osmoregulation in animals experiencing severe dehydration and rapid rehydration: the story of ruminants. *Experimental Physiology*, 1994, 79(3), 281-300.
- Silverman LM, Christenson RH.** Aminoacid and proteins. Tietz Textbook of Clinical Chemistry (second edition), Edited by Burtis CA, Ashwood ER, Saunders Company, Philadelphia, 1994.
- Simplicio KMMG, Rocha TG, Sanchez DCC, Cotrim FS, Silva PC, Fagliari JJ.** Serum concentrations of acute phase proteins in goats and ewes with naturally acquired *Staphylococcus aureus* mastitis. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 2017, 69(2), 285-292.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Poll TV, Vincent JL, Angus DC.** The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016, 315, 801-10.
- Skinner JG, Roberts L, Muir P, Goldsmith SE, Bellenger CR, Lamb CR, Charlesworth B.** Haptoglobin as an indicator of infection in sheep. *The Veterinary Record*, 1994, 134(2), 33-36.
- Smith DJ, Roberts D.** Effects of high volume and/or intense exercise on selected blood chemistry parameters. *Clinical biochemistry*, 1994, 27(6), 435-440.

- Stanton BA, Koeppen BM.** Control of Body Fluid Osmolality and Volume. In: Berne RM, Levy MN. (eds.) *Berne and Levy Physiology*. 3rd ed. Mosby, St Louis, 1993, s 754-783.
- Stils Jr HF.** Adjuvants and antibody production: dispelling the myths associated with Freund's complete and other adjuvants. *ILAR journal*, 2005, 46(3), 280-293.
- Sunderman FW, Nomoto S.** Measurement of human serum ceruloplasmin by its pphenylenediamine oxidase activity. *Clinical Chemistry*, 1970, 16, 903–910.
- Tamzali Y, Guelfi JF, Braun JP.** Plasma fibrinogen measurement in the horse: comparison of Millar's technique with a chronometric technique and theQBC-Vet Autoreader™. *Research in veterinary science*, 2001, 71(3), 213-217.
- Thomas JS.** Overview of plasma proteins, In: Schalm's Veterinary Hematology. Ed, Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, 891-898.
- Toth LA, Gardiner TW.** Food and water restriction protocols: physiological and behavioral considerations. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 2000, 39(6), 9-17.
- Tothova C, Nagy O, Kovac G.** Acute phase proteins and their use in the diagnosis of diseases in ruminants: a review. *Veterinarni Medicina*, 2014, 59(4).
- Ueno PM, Oriá RB, Maier EA, Guedes M, Azevedo OG, Wu D, Willson T, Hogan SP, Lima AA, Guerrant RL, Polk DB, Denson LA, Moore SR.** Alanyl-glutamine promotes intestinal epithelial cell homeostasis in vitro and in a murine model of weanling undernutrition. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2011, 301:G612-G622.
- Ulutas PA, Ozpinar A.** Effect of Mannheimia (Pasteurella) haemolytica infection on acute-phase proteins and some mineral levels in colostrum–breast milk-fed or colostrum–breast milk-deprived sheep. *Veterinary research communications*, 2006, 30(5), 485-495.
- Ungemach FR.** Aktuelles Lexikon: Flüssigkeitstherapie. *Tierärztliche Praxis*, 1995, 23, 421–422.
- Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y.** Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Current opinion in hematology*, 2000, 7(1), 64-69.
- Van Lenten BJ, Hama SY, De Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, Navab M.** Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *Journal of Clinical Investigation*, 1995, 96(6), 2758-2767.

Vijayalaxmi A, Bakshi V, Begum N. Anti-Arthritic And Anti Inflammatory Activity Of Beta Caryophyllene Against Freund's Complete Adjuvant Induced Arthritis In Wistar Rats. *Bone Reports & Recommendations*, 2015, 1(2:9), 1-10.

Walker PG, Constable PD, Morin DE, Drackley JK, Foreman JH, Thurmon JC. A reliable, practical, and economical protocol for inducing diarrhea and severe dehydration in the neonatal calf. *Canadian journal of veterinary research*, 1998, 62(3), 205.

Walz PH, Taylor D. Fluid Therapy and Nutritional Support. In: Pugh DG, Baird AN (eds), *Sheep and Goats Medicine*. 2nd ed. Saunders, Elsevier, Missouri, 2012, 50-61.

Wasi S, Vadas P, Chin GW, Movat HZ, Hay JB. The production of plasminogen activator by afferent but not efferent lymph cells emigrating from chronic granulomatous lesions in sheep. *The Journal of Immunology*, 1982, 128(3), 1076-1082.

Weber A, Weber AT, McDonald TL, Larson MA. Staphylococcus aureus lipotechoic acid induces differential expression of bovine serum amyloid A3 (SAA3) by mammary epithelial cells: Implications for early diagnosis of mastitis. *Veterinary immunology and immunopathology*, 2006, 109(1), 79-83.

Welsh FK, Farmery SM, MacLennan K, Sheridan MB, Barclay GR, Guillou PJ, Reynolds JV. Gut barrier function in malnourished patients. *Gut*, 1998, 42:396-401.

Winter P, Fuchs K, Walshe K, Colditz IG. Serum amyloid A in the serum and milk of ewes with mastitis induced experimentally with Staphylococcus epidermidis. *The Veterinary Record*, 2003, 152, 558-562.

Wittum TE, Young CR, Stanker LH, Griffin DD, Perino LJ, Littledike ET. Haptoglobin response to clinical respiratory disease in feedlot cattle. *American Journal of Veterinary Research*, 1996, 57(5), 646 - 649.

Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 1999, 37(4), 381-388.

Yamauchi K, Kamisoyama H, Isshiki Y. Effects of fasting and refeeding on structures of the intestinal villi and epithelial cells in White Leghorn hens. *British Poultry Science*, 1996, 37:909-921.

Yang F, Haile DJ, Berger FG, Herbert DC, Van Beveren E, Ghio AJ. Haptoglobin reduces lung injury associated with exposure to blood. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2003, 284(2), 402-409.

Yoshino K, Katoh N, Takahashi K, Yuasa A. Possible involvement of protein kinase C with induction of haptoglobin in cows by treatment with dexamethasone and by starvation. *American journal of veterinary research*, 1993, 54(5), 689-694.

Young CR, Wittum TE, Stanker LH, Perino LJ, Griffin DD, Littledike ET. Serum haptoglobin concentrations in a population of feedlot cattle. *American journal of veterinary research*, 1996, 57(2), 138-141.

Zhang S, Albornoz RI, Aschenbach JR, Barreda DR, Penner GB. Short-term feed restriction impairs the absorptive function of the reticulo-rumen and total tract barrier function in beef cattle. *Journal of Animal Science*, 2013, 91:1685-1695.

Zhong R, Yang Li H, Sun H, Zhou D. Effects of supplementation with dietary green tea polyphenols on parasite resistance and acute phase protein response to *Haemonchus contortus* infection in lambs. *Veterinary Parasitology*, 2014,

ÖZGEÇMİŞ

Adı, Soyadı : Ceren Dinler
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Afyonkarahisar 26.06.1987
Telefon : 554 700 01 28
E-mail : ceren.dinler@adu.edu.tr
Yabancı Dil : İngilizce (YÖKDİL: 81.250, ÜDS: 70)

YURTIÇİ EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Lisans	Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi	27.06.2011
Doktora	Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD	

YURTDIŞI EĞİTİM

Yıl	Kurum	Program
2014/2015 Güz Dönemi	Szent István Üniversitesi Veteriner Fakültesi	Erasmus +

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2009	Antalya – Empati Veteriner Kliniği	Stajyer
2010	Ankara – Veteriner Tıp Merkezi	Stajyer
2012 – Devam ediyor	Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD	Araştırma Görevlisi (ÖYP)

AKADEMİK FAALİYETLER

1. PROJELER

A. Tamamlanan Projeler

1. TÜBİTAK 213O176 – Kuzularda *Cryptosporidium parvum* Enfeksiyonlarında Klinoptilolit'in Etkinliğinin Araştırılması – **Bursiyer**, 2014 – 2016.
2. ADÜ BAP, VTF-13035 - Köpeklerde Giardia duodenalis enfeksiyonunun sağaltımında klorokin'in etkinliğinin araştırılması – **Yardımcı Araştırmacı**, 2013 – 2015.
3. ADÜ BAP, VTF-15049 - Köpeklerde Vektörlerle Bulaşan Hastalıklarda (Ehrlichiosis, Anaplazmosis, Borelliosis ve Dirofilaria immitis) Trombozise Zemin Hazırlayan Koagülasyon Eğiliminin Araştırılması - **Yardımcı Araştırmacı**.

B. Devam Eden Projeler

1. Doktora Tez Projesi – ÖYP – Koyunlarda Dehidrasyonun Bazı Serum Akut Faz Protein Konsantrasyonlarına Etkisi. Danışman: Prof. Dr. Bülent Ulutaş (Proje devam ediyor)
2. ADÜ BAP, VTF-17017 – Mitral Kapak Hastalıklı Köpeklerin Tanısında Procalcitonin'in Rolünün Araştırılması – **Yardımcı Araştırmacı** (Proje devam ediyor)

2. MAKALE VE BİLDİRİLER

A. Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1. **Dinler, C.**, Ulutas, B., Voyvoda, H., Ulutas, P. A., Ural, K., & Karagenc, T. (2017). Haptoglobin and serum amyloid-A concentrations and their relationship with oocyst count in neonatal lambs experimentally infected with *Cryptosporidium parvum*. *Veterinary Parasitology*, 247, 49-56.
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.09.023>
2. **Dinler, C.**, Ulutas, B. Cryptosporidiosis in Ruminants: Update and Current Therapeutic Approaches. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 2017. DOI: 10.3844/ajavsp.2017

B. Ulusal Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1. **Dinler, C.**, Tuna, G.E., Yaygingul, R., Birincioglu, S., Voyvoda, H. Fatal Outcome Of Retained Surgical Sponge (Gauzoma) In A Dog. Kocatepe Veterinary Journal. DOI: 10.5578/kvj.57401

C. Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

1. **Dinler, C.**, Tuna, G.M., Yaygingül, R., Voyvoda, H., Fatal outcome of retained surgical sponge (gauzoma) in a dog. 1st International Congress on Advances in Veterinary Sciences and Technics (ICAVST) 25th- 29th August 2016, p. 161, Sarajevo Bosnia and Herzegovina (Poster).
2. Ulutas, B., Voyvoda, H., Ural, K., Erdogan, H., **Dinler, C.**, Ay, E., Ulutas, P.A., Karagenc, T. Clinoptilolite decreases severity and duration of oocyte shedding in lambs infected with Cryptosporidium parvum: Preliminary results: International Congress One world-one health-one vision, Sarajevo Bosna Hersek, 14-16.10.2015 (Poster).

D. Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

1. Tuna G.E., Erdoğan, H., **Dinler, C.**, Ekren, G.S., Ulutas, B. Anemili Kedilerde Serum Akut Faz Protein Konsantrasyonları. 11. Veteriner İç Hastalıkları Kongresi Samsun, 2015; 150-151 (Poster).
2. Ural, K., **Dinler, C.**, Karahallı, C., Nakipoğlu, D., Balıkçı, C., Ulutaş, B. Kedide Permethrin toksikasyonunun sağaltımında klinoptilolite yarar sağlar mı? X. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 27-30 Haziran, Kapadokya, Nevşehir 2013 (Poster).
3. Ural, K., Karahallı, C., Aldemir, O.S., **Dinler, C.**, Taşkaya, S., Nakipoğlu, D., Balıkçı, C.: Tavşanlarda ektopik sarkoptik uyuzda pulse eprinomectin sağaltımı. X. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 27-30 Haziran, Kapadokya, Nevşehir, 2013 (Poster).

3. KATILDIĞI BİLİMSEL TOPLANTILAR

A. Katıldığı Uluslararası Bilimsel Toplantılar

1. International Congress on Advances In Veterinary Sciences & Tecnic, August 25-29 2016 in Sarajevo, BOSNIA AND HERZEGOVINA.
2. 8th World Congress of Veterinary Dermatology (WCVD8), 31 May to 4 June 2016, Bordeaux, FRANCE.
3. The 11th Annual Veterinary Endoscopy Society Scientific Meeting, May 15-17, 2014, Florence, ITALY.
4. 1. Uluslararası Türkiye Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 10-13 Ekim, 2017, Antalya, TÜRKİYE

B. Katıldığı Ulusal Bilimsel Toplantılar

1. 11. Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 21-24 Mayıs 2015, Samsun, TÜRKİYE.
2. Uluslararası Katılımlı 10. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 27-30 Haziran 2013, Kapadokya, Nevşehir, TÜRKİYE.
3. Veteriner Dermatoloji Derneği, Sürekli Eğitim Seminerleri-1, 12 Kasım 2017, Bodrum, TÜRKİYE

4. KATILDIĞI KURSLAR VE ALDIĞI SERTİFİKALAR

1. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu, 31 Ocak – 09 Şubat 2015, AYDIN.