

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ VETERİNERLİK**

**İÇ HASTALIKLARI**

**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI AYDIN**

**Beyaz Kan Hücre (WBC) Sayısı Yüksek (Lökositozis) Kedilerde Serum Amiloid A ve D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

**Serra Sanem BAŞNAK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

**Prof. Dr. Serdar PAŞA**

**AYDIN -2025**

**T.C.**

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**VETERİNERLİK**

**İÇ HASTALIKLARI**

**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**Beyaz Kan Hücre (WBC) Sayısı Yüksek (Lökositozis) Kedilerde Serum Amiloid A ve D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

**Serra Sanem BAŞNAK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Serdar PAŞA**

**AYDIN–2025**

# KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Serra Sanem BAŞNAK tarafından hazırlanan “Beyaz Kan Hücre (WBC) Sayısı Yüksek (Lökositozis) Kedilerde Serum Amiloid A ve D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi ” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18.05.2025

ÜYE (TD): Prof. Dr. Serdar PAŞA…………… Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

ÜYE: Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN ………….. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

ÜYE: Doç. Dr. Songül ERDOĞAN …………… Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

ÜYE: Prof. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI………..Kırıkkale Üniversitesi

ÜYE: Prof. Dr. Didem PEKMEZCİ …………….. Ondokuz Mayıs Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın 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. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

# TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince, her daim bilgi ve deneyimlerini benimle cömertçe paylaşan, ileri görüşlülüğü, mesleki yetkinliği ve ilham verici duruşuyla tanımaktan onur duyduğum, birlikte çalışma fırsatı bulduğum çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Serdar PAŞA’ya, meslek hayatımın ilk adımlarında bana kazandırdığı bilgi birikimi, yönlendirmeleri ve her daim hissettirdiği destek için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Akademik yolculuğum boyunca, karşılaştığım her sorunda sabırla dinleyen, yapıcı yaklaşımı ve içten ilgisiyle bana her zaman destek olan, güler yüzüyle hafızamda yer edecek olan kıymetli hocalarım Sayın Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN ve Sayın Doç. Dr. Songül ERDOĞAN’a, bu süreçte göstermiş oldukları anlayış ve rehberlik için minnettarım.

Tez çalışmam başta olmak üzere, eğitim sürecimin pek çok aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle katkı sunan Sayın Prof. Dr. Kerem URAL ve Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN’e de desteklerinden dolayı gönülden teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimimi tamamlamamda en büyük katkıyı sağlayan aileme, psikolojik açıdan hayatıma pozitiflik katan köpeklerime saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

[KABUL VE ONAY i](#_Toc202109655)

[TEŞEKKÜR ii](#_Toc202109656)

[İÇİNDEKİLER iii](#_Toc202109657)

[SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ v](#_Toc202109658)

[TABLOLAR DİZİNİ vii](#_Toc202109659)

[ŞEKİLLER DİZİNİ viii](#_Toc202109660)

[1.GİRİŞ 1](#_Toc202109661)

[2. GENEL BİLGİLER 3](#_Toc202109662)

[2.1 Beyaz Kan Hücreleri (Lökositler) 3](#_Toc202109663)

[2.1.1 Lökositozun Klinik Önemi 3](#_Toc202109664)

[2.2 fSAA (Feline Serum Amiloid A): Yapısı, Biyosentezi ve Klinik Önemi 4](#_Toc202109665)

[2.2.1 Biyosentez Mekanizması ve Kinetiği 4](#_Toc202109666)

[2.2.2 fSAA ve Diğer Akut Faz Proteinleri ile Karşılaştırma 4](#_Toc202109667)

[2.2.3 fSAA’nın Klinik Kullanımı 5](#_Toc202109668)

[2.2.4 fSAA’nın Tanısal Avantajları 5](#_Toc202109669)

[2.2.5 Feline fSAA’nın Klinik Laboratuvarlara Entegrasyonu 6](#_Toc202109670)

[2.3. D Vitamini Metabolizmasının Temelleri 6](#_Toc202109671)

[2.3.1 Kedilerde D Vitamini Metabolizması 9](#_Toc202109672)

[2.3.2 Kalsitriol Sentezi ve Katabolizmasının Düzenlenmesi 11](#_Toc202109673)

[2.3.3 D Vitamini Reseptörü 11](#_Toc202109674)

[2.3.4 Vitamin D’nin Farklı Organlar Üzerine Etkileri 12](#_Toc202109675)

[2.3.5 Bağırsak Üzerine Etkileri 12](#_Toc202109676)

[2.3.6 Böbrekler Üzerine Etkileri 12](#_Toc202109677)

[2.3.7 Paratiroid Bezi Üzerine Etkileri 13](#_Toc202109678)

[2.3.8 Kemik Yenilenmesi Üzerine Etkileri 13](#_Toc202109679)

[2.3.9 Kemik Büyümesi ve Mineralizasyonu Üzerine Etkileri 13](#_Toc202109680)

[2.3.10 Farklı Hastalıklarda D Vitamini Metabolit Durumu 14](#_Toc202109681)

[2.3.11 Böbrek Hastalıkları 14](#_Toc202109682)

[2.3.12 Neoplazi 14](#_Toc202109683)

[2.3.13 Primer Hiperparatiroidizm 15](#_Toc202109684)

[2.3.14 Gastrointestinal Sistem Hastalığı 15](#_Toc202109685)

[2.3.15 Ortopedik Hastalıklar 15](#_Toc202109686)

[2.3.16 Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları 16](#_Toc202109687)

[2.3.17 Enfeksiyöz Hastalıklar 16](#_Toc202109688)

[2.3.18 Diğer Hastalıklar ve Durumlar 17](#_Toc202109689)

[2.3.19 D Vitamini Eksikliği 17](#_Toc202109690)

[2.3.20 D Vitamini Gereksinimi ve Dozu 18](#_Toc202109691)

[2.3.21 D Vitamini Toksikozu 19](#_Toc202109692)

[2.3.22 Klinik Özet 21](#_Toc202109693)

[3. GEREÇ VE YÖNTEM 22](#_Toc202109694)

[3.3. Laboratuvar Muayene Metodu 25](#_Toc202109695)

[3.4. Çalışma Materyali ve Gruplar 26](#_Toc202109696)

[3.5. Teşhiste Kullanılan Malzemeler 27](#_Toc202109697)

[3.6. İstatiksel Analizler 28](#_Toc202109698)

[4. BULGULAR 29](#_Toc202109699)

[5. TARTIŞMA 30](#_Toc202109700)

[6. SONUÇ VE ÖNERİLER 37](#_Toc202109701)

[KAYNAKLAR 38](#_Toc202109702)

# SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**AAFCO:** Amerikan Yem Kontrol Yetkilileri Birliği

**CaSR:** Kalsiyum algılayıcı reseptör

**CDKI:** Siklin bağımlı kinaz inhibitörü

**CKD:** Kronik böbrek hastalığı

**CV:** Varyasyon katsayısı

**CYP:** Sitokrom P450

**EGF:** Epidermal büyüme faktörü

**ELISA:** Enzime bağlı immünosorbent deneyi

**FDA:** Gıda ve İlaç İdaresi

**FEDIAF:** Avrupa Evcil Hayvan Maması Endüstrisi Federasyonu

**FGF-23:** Fibroblast büyüme faktörü 23

**FIV:** Kedi immun yetmezlik virüsü

**HPLC:** Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

**IU:** Uluslararası Birimler

**JAVMA:** Amerikan Veteriner Hekimler Birliği Dergisi

**KBH:** kronik böbrek hastalığı

**LC-MS/MS:** Sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi

**LLOQ:** Alt miktar belirleme limiti

**LOD:** Tespit sınırı

**MS:** Kütle spektrometresi

**NFATc1:** Aktive T-hücrelerinin nükleer faktörü, sitoplazmik 1

**NRC:** Ulusal Araştırma Konseyi

**OPG:** Osteoprotegerin

**PTH:** Paratiroid hormonu

**PTHrP:** Paratiroid hormonuyla ilişkili protein

**RANKL:** Nükleer faktör kappa-Β ligandının reseptör aktivatörü

**RDA:** Önerilen beslenme miktarı

**RIA:** Radyoimmünoassay

**ROS:** Reaktif oksijen türleri

**RXR:** Retinoik asit reseptörü

**TGF:** Dönüştürücü büyüme faktörü

**TRPV6:** Geçici reseptör potansiyel vanilloid 6

**UVB:** Ultraviyole B

**VDBP:** D vitamini bağlayıcı protein

**VDR:** D Vitamini reseptörü

**VDRE:** D Vitamini yanıt elemanları

# TABLOLAR DİZİNİ

[**Tablo 1.** D vitamininin insan ve kedi/köpekteki referans değerleri (Yener, 2018). 9](#_Toc200455072)

[**Tablo 2.** UVB ışınlarının (2,16 J/cm2) deri örneklerine uygulanmasından önce (-) ve sonra (+) pmol/nmol kolesterol olarak 7-dehidrokolesterol (-DHC) ve Vitamin D (VitD) konsantrasyonları. Deri ağırlıkları (Sw) mg/cm2 'dir (Corbee ve diğerleri, 2014). 10](#_Toc200455073)

[**Tablo 3.** Hayvanlarda D vitamini eksikliği nedenleri (Bikle, 2010). 18](#_Toc200455074)

[**Tablo 4**. D vitamini fazlalığı sonucunda oluşabilecek sorunların sistemlere göre sınıflandırılması (Jones, 2013). 20](#_Toc200455075)

[**Tablo 5.** 25(OH) seviyelerinin belirlenmesine yönelik analiz yöntemi 24](#_Toc200455076)

[**Tablo 6.** Feline SAA Test Kiti Bileşenleri ve Analiz Yöntemi 24](#_Toc200455077)

[**Tablo 7.** Çalışma kapsamını teşkil eden gruplar 27](#_Toc200455078)

[**Tablo 8.** Çalışmada kullanılan analiz yöntemleri 27](#_Toc200455079)

[**Tablo 9.** Hasta ve Sağlıklı Gruplardaki Vitamin D, WBC ve SAA Düzeylerinin Karşılaştırılması 29](#_Toc200455080)

[**Tablo 10.** Çalışma Değişkenleri Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları 29](#_Toc200455081)

# ŞEKİLLER DİZİNİ

[**Şekil 1.** Başlıca klasik D vitamini yolu, D3 vitamininin 7-dehidrokolesterolün (7DHC) fotokimyasal (hν) yolla ön vitamin D3'e ve ardından termoizomerizasyon (ΔT) yoluyla vitamin D3'e dönüştürülmesi yoluyla deride üretildiği ya da diyetle tüketildiği yoldur. D3 vitamini karaciğerde CYP enzimleri tarafından C25'te hidroksillenir ve daha sonra böbrekte daha fazla hidroksilasyona veya C3-epimerizasyona tabi tutulur. D2 vitamininin CYP2R1 ve CYP27B1 tarafından aktive edildiğini ve D3 vitamini için gösterildiği gibi C24 hidroksilasyonuna ve C3-epimerizasyonuna uğrayabildiğini, ancak sadece diyet yoluyla tüketildiğini ve endojen olarak üretilmediğini unutmayın (Hurst ve diğerleri, 2020). 8](#_Toc200455152)

**ÖZET**

WBC (BEYAZ KAN HÜCRELERİ) DEĞERİ YÜKSEK (LÖKOSİZTOZ) KEDİLERDE SERUM AMİLOİD A VE D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Serra Sanem B. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2025.**

**Amaç:** Bu tez çalışmasında lökositozlu kedilerde Serum Amiloid A ve D Vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma kapsamına Lökositozlu (n=20) ve sağlıklı (n=10) kedi olmak üzere toplamda 30 kedi dahil edildi. Tüm hayvanlarda, klinik skorlamalar ve serum amiloid A düzeyleri belirlendi.

**Bulgular:** Çalışma grubundaki kedilerde, kontrol grubuna kıyasla fSAA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0,05). Buna karşın, D vitamini düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

**Sonuç:** Elde edilen bulgular doğrultusunda, fSAA düzeylerinin inflamatuvar süreçlerin varlığını ortaya koymada ve lökositozun altında yatan nedenin değerlendirilmesinde güvenilir bir biyobelirteç olduğu sonucuna varılmıştır. D vitamini düzeylerinin ise inflamasyonla olan ilişkisini daha doğru değerlendirebilmek için daha geniş vaka grupları ve kontrol edilen değişkenler ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** kedi, lökositoz, serum amiloid A, D vitamini, inflamasyon

**ABSTRACT**

EVALUATION OF SERUM AMYLOID A AND VITAMIN D LEVELS IN CATS WITH HIGH WBC (WHITE BLOOD CELL) COUNT (LEUKOCYTOSIS)

**Serra Sanem B. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Veterinary Program, Master's Thesis, Aydın, 2025.**

**Objective:** This thesis aimed to evaluate Serum Amyloid A and Vitamin D levels in cats with leukocytosis.

**Material and Methods:** A total of 30 cats, including leukocytosic (n=20) and healthy (n=10) cats, were included in the study. Clinical scores and serum amyloid A levels were determined in all animals.

**Results:** In the study group cats, fSAA levels were determined to be statistically significantly higher compared to the control group (p<0.05). In contrast, no statistically significant difference was found between the two groups regarding vitamin D levels (p>0.05).

**Conclusion:** In line with the findings, it was concluded that fSAA levels are a reliable biomarker for indicating the presence of inflammatory processes and evaluating the underlying cause of leukocytosis. Further studies with larger case groups and controlled variables are needed to more accurately assess the relationship between vitamin D levels and inflammation.

**Key words:** cat, leukocytosis, serum amyloid A, vitamin D, inflammation

# 1.GİRİŞ

Veteriner kliniği laboratuvarlarındaki tanısal testler, hastalığın teşhisi ve izlenmesi, prognoz ve tedavi rehberliği dahil olmak üzere klinik karar vermede önemli bir araçtır. (Flatland ve diğerleri, 2010). Bu bağlamda klinik veteriner laboratuvarlarında tam kan sayım cihazlarına rahatlıkla ulaşabiliyoruz ve sıklıkla kullanıyoruz. Tam kan sayımı birçok hastalıkta çok değerli bilgiler sunan bir testtir. Tam kan sayımı, kanı oluşturan hücrelerin sayılmasıdır, birçok hastalık için çok değerli bilgiler sunar. Kan ve kan hücreleri hakkında bilgiler verir. Kan hücrelerinin yapımı, yıkımı, iltihabi reaksiyonlar, enfeksiyon, pıhtılaşma problemleri, alerjiler hakkında değerli bilgiler sunar. Eritrosit değerleri, ortalama eritrosit hacmi (MCV), hemoglobin ve konsantrasyonu (MCH ve MCHC) anemiler hakkında değerli bilgiler verir. Tam kan sayımı bize beyaz kan hücreleri (WBC) sayısını da verir. Beyaz kan hücreleri, lökositler olarak da bilinir. Enfeksiyöz hastalıklar, inflamatuar hastalıklar, romatizmal hastalıklar, alerjiler otoimmün hastalıklar, stres (fiziksel ya da ruhsal stres), yanık gibi doku zedelenmeleri sonucu sayılarında artış gözlemlenebilir bu olay lökositoz olarak adlandırılır. Fizyolojik stresörlere karşı normal bir koruyucu yanıt olarak görülebilir. Endojen epinefrin salınımını takiben şekillenen bir lökosit sayısı artışına fizyolojik lökositozis denir (Aytuğ, 2019).

İnflamatuar hastalıklara kedilerde sıklıkla rastlanır ancak hastalık sürecinin erken dönemlerinde tespit edilmesi zor olabilir. Tarihsel olarak, akut hastalarda enflamasyonu tanımlamak için klinik bulgular, öykü, görüntüleme ve beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, WBC diferansiyeli ve nötrofil toksik değişiminin varlığı gibi klinikopatolojik verilere güvenilmiştir. Hastalık sürecinin erken dönemlerinde bu parametrelerdeki değişiklikler tespit edilemeyebilir ve seviyeler inflamasyonun ilerleyişini gerçek zamanlı olarak yansıtmayabilir (Paltrinieri, 2008). Kedilerde Serum Amiloid A (SAA) ve alfa-1-asit glikoprotein (AGP) başlıca akut faz protein (APP)'dir ve enflamasyon seviyesini en iyi yansıttığı gösterilmiştir (Sasaki ve diğerleri, 2003). fSAA ölçümünün yararı, enflamatuar bir uyarana yanıt olarak konsantrasyondaki hızlı ve önemli artıştır. Serum amiloid A'nın kedilerde enflamasyon sırasında 100 kata kadar arttığı ve uyarandan sonraki saatler içinde artmaya başlayarak 24-48 saat sonra zirve yaptığı gösterilmiştir. Seviyeler, tetikleyici neden ortadan kalkana kadar yüksek kalır ve klinik iyileşmeden sonra hızla düşerek tanı, prognoz ve hastalık takibindeki faydasını gösterir (Paltrinieri, 2008). fSAA ölçümünün klinik faydası, kronik böbrek hastalığı, sepsis, anemi ve pankreatit gibi hastalıkları olan kedilerde önemli bir artış tespit eden çalışmalarda gösterilmiştir. Önceki çalışmalar, fSAA'nın hastalığın şiddeti ve prognoz ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar da göstermiştir (Kann ve diğerleri, 2012). Feline SAA'nın, WBC ve nötrofil sayısı gibi diğer laboratuvar testlerine kıyasla hastanın klinik hastalık ilerlemesini daha güvenilir bir şekilde yansıtan hassas bir enflamasyon biyobelirteci olduğu da gösterilmiştir (Sasaki ve diğerleri, 2003). Bir fSAA tahlilinin rutin laboratuvar testlerine entegre edilmesi, hastalığın erken tespit edilmesine ve tedavi yanıtının ve enflamasyonun çözülmesinin yakından izlenmesine olanak sağlayacaktır (Trumel ve diğerleri 2019).

D vitamini, bitkisel ve hayvansal kaynaklardan elde edilen bir steroid hormondur ve vücutta birçok önemli işlevi yerine getirir. Serum 25(OH)D konsantrasyonları, köpek ve kedilerin bazı bulaşıcı hastalıkları için araştırılmıştır. Hem kutanöz hem de sistemik mikobakteriyozisli kedilerin 25(OH)D konsantrasyonları, sağlıklı kedilerdeki konsantrasyonlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Lalor ve diğerleri, 2012). FIV ile enfekte kedilerin 25(OH)D konsantrasyonları, sağlıklı kedilerdeki konsantrasyonlara kıyasla önemli ölçüde daha düşüktür (Titmarsh ve diğerleri, 2015). Tüm enfeksiyöz hastalıklarda 25(OH)D konsantrasyonlarının düşük olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Spoo ve diğerleri, 2015).

Bu çalışmada, Lökositozun eşlik ettiği olgularda, Serum Amiloid A (SAA) düzeylerinin inflamasyonun şiddetiyle olan ve D vitamini düzeylerinin immün yanıta katkısının olup olmadığının belirlenmesi için lökositozlu kedilerde Serum Amiloid A ve 25-hidroksi vitamin D düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

# 

# 

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1 Beyaz Kan Hücreleri (Lökositler)

Tam kan sayımında elde edilen beyaz kan hücresi (White Blood Cell, WBC) sayısı, klinik olarak özellikle enfeksiyon ve inflamasyon değerlendirmelerinde ilk başvurulan parametrelerden biridir. Lökositler, bağışıklık sisteminin birincil hücresel bileşenleri olup, organizmanın patojenlere karşı savunmasında görev alır. Bu hücre grubu; nötrofiller, lenfositler, monositler, eozinofiller ve bazofillerden oluşur ve her biri farklı bağışıklık görevlerine sahiptir.

Lökosit sayısında artış gözlenmesi, “lökositoz” olarak tanımlanır. Lökositoz genellikle enfeksiyonlara, inflamatuar durumlara, neoplastik süreçlere, stres yanıtlarına ya da dokusal travmalara yanıt olarak gelişebilir. Veteriner literatürde, lökositoz sıklıkla bakteri kaynaklı enfeksiyonlar, viral hastalıklar, paraziter enfestasyonlar ve otoimmün bozukluklar sırasında gözlemlenir. Ayrıca, fiziksel travma, yanıklar, aşırı egzersiz, cerrahi girişimler veya psikolojik stres gibi fizyolojik stresörler de lökosit sayısında artışa neden olabilir. Bu duruma “fizyolojik lökositozis” adı verilir ve genellikle geçici niteliktedir (Aytuğ, 2019). Fizyolojik lökositoz, endojen epinefrin salınımına bağlı olarak gelişir ve nötrofillerin dolaşıma mobilizasyonunu içerir.

## 2.1.1 Lökositozun Klinik Önemi

Lökositozun değerlendirilmesinde yalnızca WBC toplam sayısı değil, aynı zamanda diferansiyel sayımın da dikkate alınması gerekir. Örneğin nötrofili, bakteriyel enfeksiyonların göstergesi olabilirken, lenfositoz viral enfeksiyonlar veya kronik hastalıklarla ilişkilidir. Monositoz genellikle kronik inflamasyonlarda görülürken, eozinofili alerjik reaksiyonlar ve paraziter enfestasyonların belirtisi olabilir. Bu farklılaşmalar, spesifik hastalıkların ayırıcı tanısında klinisyene yol gösterici bilgiler sunar.

Ancak bazı durumlarda, WBC değerleri ve diferansiyel sayım gibi klasik hematolojik parametreler, inflamatuar sürecin erken dönemlerini yansıtmakta yetersiz kalabilir. Özellikle hastalığın klinik belirtilerinin net olmadığı veya henüz gelişmediği dönemlerde, WBC değişimleri tanı koymada gecikmeye yol açabilir. Bu nedenle daha hassas ve erken yanıt veren biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (Paltrinieri, 2008).

## 2.2 fSAA (Feline Serum Amiloid A): Yapısı, Biyosentezi ve Klinik Önemi

Serum Amiloid A (SAA), akut faz yanıtı kapsamında karaciğer tarafından sentezlenen, yüksek derecede korunan, küçük moleküler ağırlıklı (yaklaşık 12 kDa) bir glikoproteindir. Omurgalı türler arasında yapısal olarak oldukça korunmuş olan bu protein, iltihabi uyarana karşı organizmanın verdiği sistemik yanıtın hızlı ve güvenilir bir göstergesi olarak görev yapar (Uhlar & Whitehead, 1999). Kedilerde bu proteinin tür spesifik formu feline Serum Amiloid A (fSAA) olarak adlandırılır ve akut faz proteinleri arasında klinik tanıda en çok tercih edilen biyobelirteçlerden biri hâline gelmiştir.

## 2.2.1 Biyosentez Mekanizması ve Kinetiği

SAA’nın üretimi başlıca hepatositlerde gerçekleşir ve bu süreç, başlıca interlökin-1β (IL-1β), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-α (TNF-α) gibi proinflamatuar sitokinlerin etkisiyle başlatılır (Urieli-Shoval et al., 2000). Enflamasyonun başlamasından sadece birkaç saat sonra plazma fSAA seviyeleri hızla artmaya başlar ve çoğu çalışmada, başlangıçtan sonraki 24–48 saat içerisinde pik düzeylere ulaştığı gösterilmiştir (Kajikawa et al., 1999). Enflamatuar uyaran ortadan kalktıktan sonra, fSAA düzeyleri de yine hızla düşüş gösterir. Bu hızlı yükseliş ve düşüş eğilimi, fSAA’yı özellikle hastalığın erken tespiti, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve prognoz takibi açısından önemli bir biyobelirteç hâline getirir.

## 2.2.2 fSAA ve Diğer Akut Faz Proteinleri ile Karşılaştırma

Kedilerde başlıca akut faz proteinleri arasında fSAA ve alfa-1-asit glikoprotein (AGP) yer alır. fSAA’nın en büyük avantajı, AGP’ye göre çok daha erken ve yüksek düzeyde yanıt vermesidir. AGP düzeylerindeki artış inflamasyondan birkaç gün sonra gözlenirken, fSAA düzeylerindeki değişim inflamasyonun başlamasından sadece birkaç saat sonra ölçülebilecek düzeye ulaşmaktadır (Paltrinieri, 2008). Ayrıca, fSAA düzeylerinin AGP’ye kıyasla daha dinamik olması sayesinde, klinik iyileşme sürecinin daha hassas bir şekilde izlenmesi mümkündür.

## 2.2.3 fSAA’nın Klinik Kullanımı

fSAA’nın klinik pratikteki değeri, başta enfeksiyon hastalıkları olmak üzere birçok sistemik hastalıkta gösterdiği duyarlılıkla ilişkilidir. Özellikle sepsis, viral enfeksiyonlar, pankreatit, neoplaziler, kronik böbrek hastalığı ve immün aracılı hastalıklarda fSAA düzeylerinde anlamlı artışlar bildirilmiştir (Kann et al., 2012; Tamamoto et al., 2009). Trumel ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada, kedilerde yapılan rutin klinik değerlendirmelere fSAA analizlerinin entegre edilmesinin, inflamasyonun tespiti ve izlenmesinde önemli katkı sağladığı belirtilmiştir.

Örneğin, pankreatitli kedilerde fSAA düzeylerinin hastalığın şiddetiyle korele olduğu ve yüksek fSAA düzeylerinin daha kötü prognozla ilişkilendirildiği gösterilmiştir (Tamamoto et al., 2009). Benzer şekilde, viral enfeksiyonların tanısında WBC ve nötrofil sayısındaki değişimlerin yetersiz kaldığı durumlarda, fSAA seviyelerindeki yükselmenin daha güvenilir bir belirteç olduğu bildirilmiştir (Sasaki et al., 2003).

## 2.2.4 fSAA’nın Tanısal Avantajları

Konvansiyonel hematolojik testlerin sınırlı kaldığı klinik tablolar söz konusu olduğunda, fSAA ölçümü birçok avantaj sağlar:

• Erken tanı imkânı sunar: fSAA düzeyleri enfeksiyonun çok erken dönemlerinde artış gösterir.

• Hastalığın ciddiyetini yansıtabilir: Yüksek fSAA düzeyleri, şiddetli inflamatuar yanıtların ve komplikasyonların habercisi olabilir.

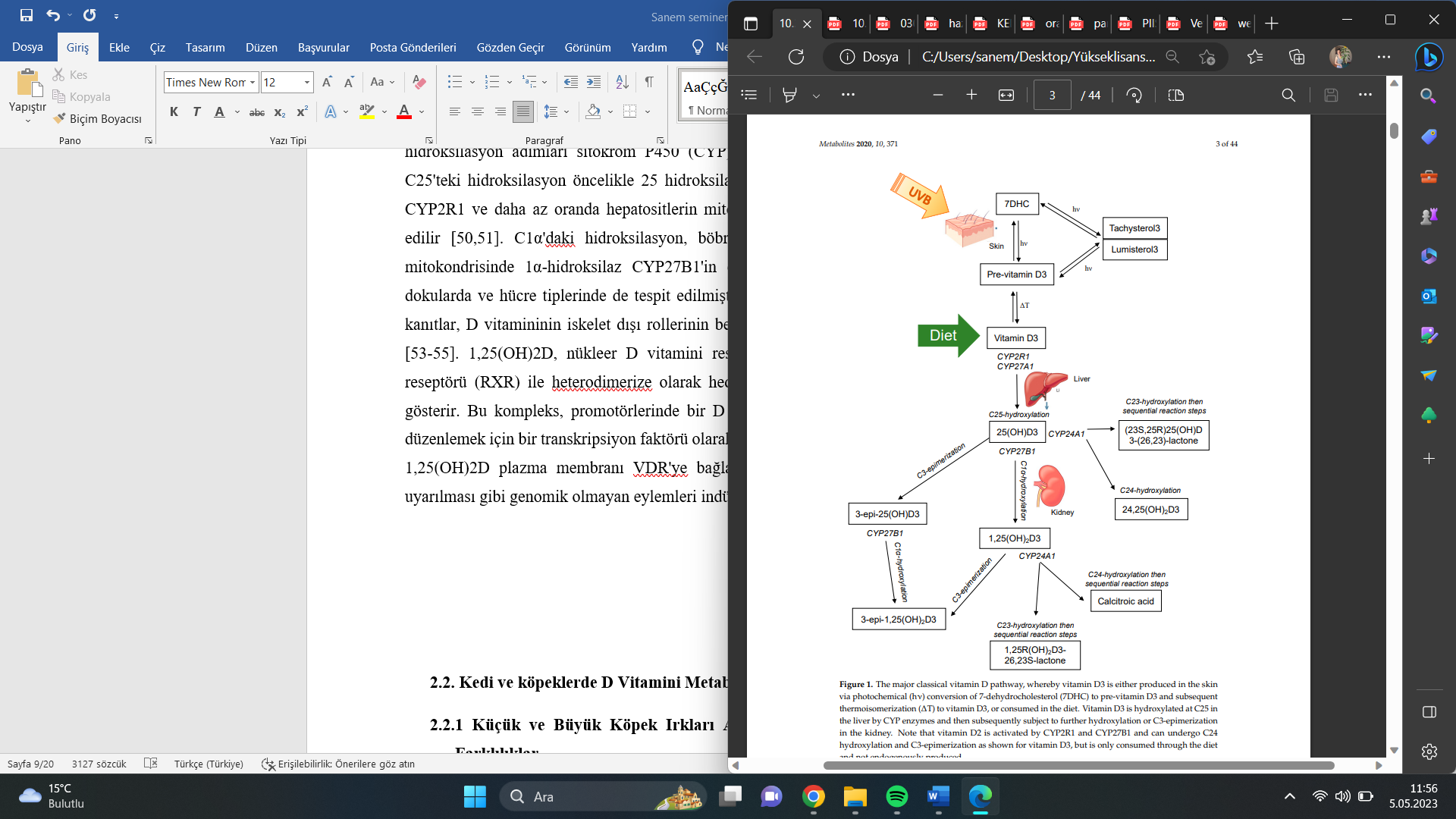
• Tedavi yanıtını izlemeyi sağlar: Etkili tedaviyle birlikte fSAA düzeylerinde düşüş izlenir, bu da tedavinin işe yaradığını gösterir.

• Nonspefisik ancak duyarlıdır: Her inflamasyon tipinde artabilir, bu nedenle özgüllüğü düşük olsa da duyarlılığı yüksektir.

## 2.2.5 Feline fSAA’nın Klinik Laboratuvarlara Entegrasyonu

Veteriner klinik laboratuvarlarında fSAA düzeylerinin kantitatif olarak belirlenebilmesi için çeşitli ticari test kitleri (örneğin immunoturbidimetrik, ELISA ve point-of-care testler) geliştirilmiştir. Son yıllarda, hızlı sonuç veren, pratik kullanım sunan ve düşük maliyetli test kitleri klinik veteriner hekimler tarafından yaygın şekilde tercih edilmektedir. Özellikle kronik inflamasyon takibi, sistemik hastalıkların kontrolü ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, rutin hematoloji testlerine ek olarak fSAA ölçümü yapılması, tanı ve izlem süreçlerini daha objektif hâle getirmektedir (Trumel et al., 2019).

## 2.3. D Vitamini Metabolizmasının Temelleri

D vitamini D2 ve D3 olmak üzere iki ana formda bulunur. D2 Vitamini, ultraviyole B (UVB) radyasyonunun mantar ve mayalardaki ergosterol (genellikle bitkilerde az miktarda bulunur) üzerindeki etkisiyle sentezlenir (Cardwell ve diğerleri, 2018) ve bitki bazlı bir diyetle tüketilir. D3 vitamini, UVB radyasyonunun (280-320 nm) 7-dehidrokolesterol (7DHC) üzerindeki etkisiyle insanların ve bazı hayvanların derisinde sentezlenir (Bikle ve diğerleri, 2014) veya hayvansal ürünlerden tüketilebilir. Cildin UVB radyasyonuna maruz kalması üzerine, 7DHC'den pre-vitamin D3 üretimi ile sonuçlanan bir fotokimyasal reaksiyon meydana gelir. Daha sonra, tersinir bir termoizomerizasyon reaksiyonu meydana gelir ve pre-vitamin D3 yavaşça vitamin D3'e dönüşür (Holick ve diğerleri, 1980). Alternatif olarak, pre-vitamin D3 inert izomerlere (lumisterol ve takisterol) fotoizomerize edilebilir veya 7DHC'ye geri döndürülebilir. Her bir reaksiyon farklı bir UV etki spektrumu aralığı gerektirir (MacLaughlin ve diğerleri, 1982) (Şekil 1). Hem D2 hem de D3 vitamini dolaşıma girer ve ağırlıklı olarak D vitamini bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanır, küçük bir yüzdesi albümine de bağlanır ve %1'den azı serbest veya bağlanmamış olarak dolaşır (Bikle ve diğerleri, 1986); diğer D vitamini metabolitleri de bu şekilde bağlanır. Vitamin D2/3, karaciğerde C25'te sıralı hidroksilasyonla 25-hidroksivitamin D2/3'e (25(OH)D2/3) ve daha sonra C1α'da hormonal olarak en aktif form olan 1α,25 dihidroksivitamin-D2/3'e (1,25(OH)2D2/3) aktive edilen prohormonlardır (Şekil 1). Bu hidroksilasyon adımları sitokrom P450 (CYP) enzim ailesinin etkisiyle gerçekleşir (Jones ve diğerleri, 2014). C25'teki hidroksilasyon öncelikle 25 hidroksilaz, karaciğerin endoplazmik retikulumundaki CYP2R1 ve daha az oranda hepatositlerin mitokondrisindeki CYP27A1 tarafından katalize edilir (Zhu ve diğerleri, 2013). C1α'daki hidroksilasyon, böbreğin proksimal kıvrımlı tübül hücrelerinin mitokondrisinde 1α-hidroksilaz CYP27B1'in etkisiyle gerçekleşir (Zehnder ve diğerleri, 1999). Bu enzim diğer dokularda ve hücre tiplerinde de tespit edilmiştir ve 1,25(OH)2D2/3'ün lokal üretiminin kanıtı, D vitamininin iskelet dışı rollerinin belirlenmesine önemli bir katkıda bulunmuştur (Adams ve diğerleri, 2012). 1,25(OH)2D, nükleer D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanarak ve retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimerize olarak hedef hücreler ve dokular üzerindeki etkilerini gösterir. Bu kompleks, promotörlerinde bir D vitamini yanıt elemanı içeren hedef genleri düzenlemek için bir transkripsiyon faktörü olarak genomik eylemler uygular. Alternatif olarak, 1,25(OH)2D plazma membranı VDR'ye bağlanabilir ve intestinal kalsiyum taşınmasının uyarılması gibi genomik olmayan eylemleri indükleyebilir (Haussler ve diğerleri, 2011).

**Şekil 1.** Başlıca klasik D vitamini yolu, D3 vitamininin 7-dehidrokolesterolün (7DHC) fotokimyasal (hν) yolla ön vitamin D3'e ve ardından termoizomerizasyon (ΔT) yoluyla vitamin D3'e dönüştürülmesi yoluyla deride üretildiği ya da diyetle tüketildiği yoldur. D3 vitamini karaciğerde CYP enzimleri tarafından C25'te hidroksillenir ve daha sonra böbrekte daha fazla hidroksilasyona veya C3-epimerizasyona tabi tutulur. D2 vitamininin CYP2R1 ve CYP27B1 tarafından aktive edildiğini ve D3 vitamini için gösterildiği gibi C24 hidroksilasyonuna ve C3-epimerizasyonuna uğrayabildiğini, ancak sadece diyet yoluyla tüketildiğini ve endojen olarak üretilmediğini unutmayın (Hurst ve diğerleri, 2020).

1,25(OH)2D'nin birincil rolü kalsiyum ve fosfat homeostazının sürdürülmesidir. Bu nedenle, CYP27B1 aktivitesinin düzenlenmesi paratiroid hormonu (PTH) (Brenza ve diğerleri, 2000) ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) (Shimada ve diğerleri, 2004) ve 1,25(OH)2D'nin CYP27B1'i baskılamak ve CYP24A1 aktivitesini teşvik ederek kendi katabolizmasını indüklemek için kendi üzerinde hareket ettiği negatif bir geri besleme döngüsü ile sıkı bir şekilde kontrol edilir (Boyle ve diğerleri, 1971). CYP24A1, 1,25(OH)2D ve 25(OH)D'nin C23- ve C24-hidroksilasyonunu indükleyebilir (Prosser ve diğerleri, 2007) (Şekil 1). Baskın hidroksilasyon adımının 23- veya 24-karbon pozisyonunda gerçekleşip gerçekleşmediği, CYP24A1'in 326 pozisyonundaki kalıntı tarafından belirlenir (Prosser ve diğerleri, 2007). Pozisyon 326'daki alanin (C24-hidroksilasyonu tercih eder) bir glisinle (C23-hidroksilasyonu tercih eder) ikame edildiğinde, substratın yan zinciri enzimin bağlanma cebine daha fazla kenetlenebilir ve C24 yerine C23'ü hidroksilasyon için en uygun konuma yerleştirebilir (Prosser ve diğerleri, 2007). Bu değişiklik, C24-hidroksilasyon yolunun C23-hidroksilasyon yolunu destekleyecek şekilde değişmesine yol açar. 1,25(OH)2D'nin C24-hidroksilasyonu, kalsitroik asit ile sonuçlanan beş aşamalı bir süreçle sonuçlanır ve C23-hidroksilasyon yolu, 1,25(OH)2D3'ün sıralı hidroksilasyon adımları yoluyla 1,25R(OH)2D3-26,23S-laktona dönüştürülmesini içerir (Reddy ve diğerleri, 1989). Son ürünler fizyolojik olarak farklıdır; kalsitroik asit fark edilebilir bir biyolojik aktivitesi olmaksızın safrayla hızla atılırken, 1,25R(OH)2D3-26,23S-lakton üstün VDBP bağlanması ve daha yüksek metabolik stabiliteye sahip bilinen VDR antagonistleri ailesine aittir (Hurst ve diğerleri, 2020). 25(OH)D3'ün C23-hidroksilasyonu 23,25(OH)2D3'ü oluşturur ve sonraki adımlar son ürünü (23S,25R)25(OH)D3-(26,23)-laktonu oluşturur. 25(OH)D3'ün C24-hidroksilasyonu 24,25-dihidroksivitamin-D3'ü (24,25(OH)2D23) oluşturur. 24,25(OH)2D3'ün 25(OH)D3'ün inaktif bir katabolik ürünü olduğu düşünülüyordu, ancak çalışmalar artık VDR'den bağımsız olarak biyolojik aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (Martineauve diğerleri, 2018). İlginç bir şekilde, CYP24A1 tarafından C23'e karşı C24 hidroksilasyonunun oluşumu türe bağlıdır (Jones ve diğerleri, 2012). İnsanlar gibi bazı türler her iki yolu da kullanır; diğerleri tercihen 23-hidroksilat (opossum ve kobay) veya 24-hidroksilat (sıçan) yapar (Hurst ve diğerleri, 2020). Farklı türlerdeki iki farklı yolun işlevsel önemi bilinmemektedir. Bununla birlikte, 1,25R(OH)2D3-26,23S-lakton yolunun metabolik ürünleri, güçlü VDR antagonistleri oldukları için herhangi bir D vitamini meydan okumasını hafifletmek için koruyucu bir mekanizma sağlayabilir ve C23-hidroksilasyon yolunu destekleyen Gly-326 içeren CYP24A1'e sahip türlerin aşırı 1,25(OH)2D3 aktivasyonuna veya aşırı diyet kalsiyumuna veya fosforuna daha iyi uyum sağlayabileceğini düşündürmektedir (Horiuchi ve diğerleri, 1995).

## 2.3.1 Kedilerde D Vitamini Metabolizması

İnsanlarda epidermis tabakasında bulunan 7-dehidrokolesterol (7-DHCC) aracılığıyla güneş ışığı etkisiyle D vitamini sentezi etkin bir şekilde gerçekleşirken, bu mekanizmanın hayvan türlerinde farklılık gösterdiği, özellikle kedi ve köpeklerde ise bu sentez yolunun oldukça sınırlı olduğu, hatta ihmal edilebilecek düzeyde olduğu bildirilmektedir.

**Tablo 1.** D vitamininin insan ve kedi/köpekteki referans değerleri (Yener, 2018).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **İnsan** | **Kedi ve Köpek** |
| **Normal** | 60 – 120 ng/mL | 100 – 150 ng/mL |
| **Yetersizlik** | 20 – 30 ng/mL | <100 ng/mL |
| **Eksiklik** | <20 ng/mL | <20-25 ng/mL |
| **İntoksikasyon** |  | >150 ng/mL |

Mellanby, 1918 yılında gerçekleştirdiği çalışmada belirli kalınlıklarda kedi, köpek ve sıçan derilerini ultraviyole ışınına maruz bırakarak, oluşan D vitamini düzeylerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmiştir. Elde ettiği veriler, kedi ve köpek derisinde, sıçan derisine kıyasla anlamlı düzeyde düşük hatta yok denecek kadar az miktarda D vitamini sentezlendiğini ortaya koymuş; bu bulgular, söz konusu hayvanların cilt yoluyla yeterli miktarda 7-dehidrokolesterolü aktif D vitaminine dönüştüremediklerini göstermiştir (Mellanby, 1919). Bu nedenle kedi ve köpekler, D vitamini gereksinimlerini endojen üretim yerine dış kaynaklı besinlerle karşılamak zorundadır.

Mellanby’nin bu öncü çalışması, diğer hayvan türlerinde de benzer bir durumun söz konusu olup olmadığını ortaya koymak amacıyla pek çok yeni araştırmaya öncülük etmiştir. Bu bağlamda Corbee ve arkadaşları (2015), karnivor türlerde D vitamini üretim kapasitesine yönelik yürüttükleri çalışmada elde ettikleri bulgularla literatüre katkı sağlamışlardır (Tablo 2).

**Tablo 2.** UVB ışınlarının (2,16 J/cm2) deri örneklerine uygulanmasından önce (-) ve sonra (+) pmol/nmol kolesterol olarak 7-dehidrokolesterol (-DHC) ve Vitamin D (VitD) konsantrasyonları. Deri ağırlıkları (Sw) mg/cm2 'dir (Corbee ve diğerleri, 2014).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Türler** | **Latince isimleri** | **7-DHC**  **-** | **7-DHC**  **+** | **VitD**  **-** | **VitD**  **+** | **Sw** |
| Fare | Rattusnorvegicus | 270 | 256 | 3 | 4 | 177 |
| Gri Kurt | Canis lupus | 11 | 6 | 10 | 11 | 464 |
| Afrika Yaban Köpeği | Lycaonpictus | 32 | 30 | 4 | 5 | 186 |
| Tilki | Vulpesvulper | 30 | 27 | 6 | 3 | 245 |
| Kutup Tilkisi | Vulpuslagopus | 35 | 20 | 1 | 1 | 481 |
| Kutup Ayısı | Ursusmaritimus | 27 | 27 | 1 | 1 | 239 |
| Kırmızı Panda | Ailurusfulgens | 0 | 11 | 7 | 7 | 165 |
| Avrupa Porsuğu | Melesmeles | 0 | 0 | 1 | 4 | 425 |
| Avrupa Sansarı | Mustelaputorius | 12 | 25 | 6 | 2 | 487 |
| Su Samuru | Lutralutra | 24 | 23 | 6 | 7 | 350 |
| Rakun | Procyon | 32 | 28 | 1 | 1 | 130 |
| Fok Balığı | Phocacitulina | 164 | 123 | 1 | 1 | 1186 |
| Halkalı Fok | Pusahispida | 108 | 106 | 1 | 1 | 389 |
| Kaliforniya Deniz Aslanı | Zalophuscalifonianus | 176 | 378 | 8 | 13 | 1492 |
| Aslan | Pantheraleo | 6 | 6 | 5 | 7 | 124 |
| Oselot | Leoparduspardalis | 16 | 17 | 2 | 3 | 186 |
| Vaşak | Lynx rufus | 21 | 21 | 1 | 1 | 88 |
| Balıkçı Kedi | Prionailurusviverrinus | 5 | 6 | 9 | 10 | 75 |
| Kedi | Feliscatus | 16 | 15 | 1 | 1 | 55 |
| Sarı Kuyruksüren | Cynictispenicillata | 12 | 7 | 1 | 10 | 150 |
| Mirket | Suricatasricatta | 254 | 188 | 1 | 2 | 136 |

.

## 2.3.2 Kalsitriol Sentezi ve Katabolizmasının Düzenlenmesi

Kalsitriol sentezi regülasyonu, plazma kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları, paratiroid hormonu (PTH), fibroblast büyüme faktörü (FGF-23), klotho geni ve kalsitonin (Zierold ve diğerleri, 2003) gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Hipokalsemik koşullarda, 1α-hidroksilaz promotör geninin uyarılmasıyla 1α-hidroksilaz aktivitesini doğrudan uyarılmasıyla veya indirekt olarak 1α-hidroksilaz mRNA ekspresyonunu ve daha sonra kalsitriol sentezini artırmak için cAMP’ye bağlı yol aracılığıyla 1α-hidroksilaz aktivitesini uyararak PTH salınımında bir artış meydana gelmektedir (de Brito Galvao ve diğerleri, 2013). Normokalsemik koşullar altında kalsitonin, transkripsiyon faktörü C/ EBPβ’nin pozitif regülasyonu nedeniyle ortaya çıkan böbrek hücrelerinde 1α -hidroksilaz transkripsiyonunu indükleyerek serum kalsitriol konsantrasyonlarını korumak için hareket eder (Zierold ve diğerleri, 2003). 24-hidroksilaz enzimi, D vitamini katabolizmasından sorumludur. Bu mitokondriyal enzim esas olarak proksimal renal tübüllerde bulunur, ancak bağırsak, keratinositler, fibroblastlar, lenfositler ve makrofajlarda da eksprese edilir (Jones ve diğerleri, 2014). Bununla birlikte 24-hidroksilaz enzimi iki metabolik yoldan geçer ve hem kalsidiol hem de kalsitriolde yan karbon zincirinde hidroksilasyonu destekler. Kalsitriol, hiperkalsemiye karşı koruyucu bir rol oynayarak 24-hidroksilaz aktivitesini de uyarır (Norman ve diğerleri, 2002). Yüksek serum fosfat konsantrasyonları durumlarında, osteoblastlar tarafından üretilen ve esas olarak osteositler tarafından üretilen önemli bir peptit olan FGF-23’ün sentezinde ve salınımında bir artış vardır, böylece böbreklerden fosforun atılımı uyarılır, 24-hidroksilaz aktivitesini arttırır, 1α- -hidroksilaz aktivitesini azaltır ve dolayısıyla kalsitriol sentezini azaltır çünkü bu hormon bağırsak fosfor emilimi ve inorganik fosfatın tübüler reabsorpsiyon fonksiyonuna sahiptir (Seiler ve diğerleri, 2009). Kalsitriol sentez regülasyonu, FGF-23’ün reseptörüne bağlanması için zorunlu ve gerekli bir koreseptör olan klotho adı verilen bir transmembran proteinden de etkilenir (Tryfonidou ve diğerleri, 2003).

## 2.3.3 D Vitamini Reseptörü

VDR reseptörü, steroid hormonlar için bir nükleer reseptör süper ailesine ait bir nükleer transkripsiyon faktörüdür. D vitamininin biyolojik aktivitesinin gerçekleşmesi için, VDBP'ye bağlı dolaşımdaki kalsitriol hücre zarını geçer ve VDR'ye bağlanır. Bu bağlanmadan sonra, retinoik asit reseptörü (RXR) ile etkileşime girerek D vitamini yanıt elemanları (VDRE) olarak bilinen hedef genlerin promotör bölgelerine etki eden bir kalsitriol-VDR-RXR heterodimerini oluşturan bir kalsitriol-VDR kompleksi oluşur. Bu bağlanma, kalsiyum ve fosfor metabolizması, bağışıklık fonksiyonu ve hücre büyümesi ve farklılaşması dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik süreçleri etkileyebilen gen ifadesinde değişikliklere yol açar. VDR reseptörü, D vitamininin vücut üzerindeki etkilerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve bu nedenle D vitamininin sağlığa faydalarına ilişkin araştırmalar için önemli bir hedeftir (Zafalon ve diğerleri, 2020).

## 2.3.4 Vitamin D’nin Farklı Organlar Üzerine Etkileri

D Vitamininin fonksiyonları ile ilgili olarak, kalsitriolün hedef organları bağırsak, böbrekler, kemik dokusu ve paratiroid bezidir. (Dittmer ve diğerleri, 2011)

## 2.3.5 Bağırsak Üzerine Etkileri

Bağırsakta, kalsitriol (D vitamininin aktif formu) hem transselüler hem de pasif paraselüler kalsiyum taşınması üzerinde etkilidir. Transselüler taşıma, kalsiyumun bağırsak epitel hücreleri boyunca hareketini içerirken, paraselüler taşıma, kalsiyumun sıkı bağlantılar yoluyla hücreler arasında hareketini içerir. Kalsitriol, transselüler taşıma için TRPV6 ve calbindin-D9k ve paraselüler taşıma için claudin-2 ve claudin-12 dahil olmak üzere her iki taşıma türünde yer alan proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu uyarır. Ek olarak, kalsitriol bağırsakta fosfat metabolizmasına dahil olan genlerin ekspresyonunu da düzenler (Zafalon ve diğerleri, 2020).

## 2.3.6 Böbrekler Üzerine Etkileri

Kalsitriol renal kalsiyum geri emilimini uyarır, böylece renal epitel hücreleri yoluyla kalsiyumun taşınması, bağırsak epitel hücreleri yoluyla kalsiyumun taşınmasına benzer. Distal kıvrımlı tübüllerin ve toplayıcı kanalların apikal hücre zarında, kalsiyumun hücrelere taşınmasından sorumlu bir epitelyal kalsiyum kanalı (TRPV5) vardır. Kalsiyum taşınması, calbindin-D28K proteini aracılığıyla renal tübüler hücreler yoluyla gerçekleşir ve bazolateral hücre zarında, kalsiyumun kan dolaşımına taşınmasından sorumlu kalsiyum taşıyıcıları PMCA1b ve NCX vardır (Tsukita ve diğerleri, 2001). Ek olarak, epitelyal Ca21 kanalı (ECaC) adı verilen bir kalsiyum akış proteini keşfedilmiştir. ECaC, nefronun distal kısmında kalsiyumun aktif olarak yeniden emilmesinde rol oynar (Kiela ve diğerleri, 2016). Kalsitriol, TRPV5, kalbindin-D28K, PMCA1b, NCX1 ve ECaC gen ekspresyonunu yukarı doğru düzenlemektedir (Hoenderop ve diğerleri, 2000).

## 2.3.7 Paratiroid Bezi Üzerine Etkileri

D vitamini paratiroid bezinin işlevinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Kandaki kalsiyum seviyeleri düşük olduğunda, paratiroid bezi kemiklerden kalsiyum salınımını uyaran ve bağırsak ve böbreklerde kalsiyum emilimini artıran paratiroid hormonu (PTH) salgılar. Ancak D vitamini mevcut olduğunda, paratiroid bezi hücrelerindeki büyüme faktörlerini azaltarak ve hücre büyümesi inhibitörlerini artırarak PTH sentezini baskılar. Ayrıca kalsitriol, paratiroid bezinde kalsiyum algılayıcı reseptörü (CaSR) kodlayan genlerin transkripsiyonunu pozitif olarak düzenleyerek plazma iyonize kalsiyum konsantrasyonuna karşı daha fazla hassasiyet sağlar ve PTH salgısının azalmasına neden olur (Zafalon ve diğerleri, 2020).

## 2.3.8 Kemik Yenilenmesi Üzerine Etkileri

D vitamini kemiğin yeniden şekillenmesinde önemli bir rol oynar. Kemik dokusunda, hipokalsemi koşulları altında, kalsitriol PTH ile birlikte çalışarak dolaşımdaki iyonize kalsiyum konsantrasyonlarını arttırmak için kemiklerden kalsiyumu mobilize eder (Azam ve diğerleri, 2003). Ayrıca D vitamini, sırasıyla kemik oluşumu ve erimesinden sorumlu olan osteoblast ve osteoklastların aktivitesini düzenlemeye yardımcı olur. D vitamini osteoblastların farklılaşmasını uyarırken osteoklastların farklılaşmasını engeller, bu da kemik yoğunluğunun korunmasına ve kemik kaybının önlenmesine yardımcı olur (Zafalon ve diğerleri, 2020)

## 2.3.9 Kemik Büyümesi ve Mineralizasyonu Üzerine Etkileri

D vitamini kemik büyümesi ve mineralizasyonunda önemli bir rol oynar. Geçmişte, kalsitriolün kemik büyümesini ve mineralizasyonunu, bu minerallerin intestinal emilimini ve renal geri emilimini uyararak dolaşımdaki kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarını artırarak yalnızca dolaylı olarak etkilediğine inanılıyordu. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar hem osteoblastların hem de kondrositlerin 1α-hidroksilaz ve D vitamini reseptörü (VDR) eksprese ettiğini göstermiştir ki bu da D vitamininin kemik büyümesinde doğrudan bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Ek olarak, VDR eksikliği olan farelerde hipokalsemi ortaya çıkmadan önce anormal bir büyüme plağı gelişimi gözlenmiştir, bu da endokondral kemiğin büyümesinde 1,25(OH)2D aracılı sinyalizasyonun olası tanımlanmış rolünü güçlendirmektedir (Zafalon ve diğerleri, 2020).

## 2.3.10 Farklı Hastalıklarda D Vitamini Metabolit Durumu

D vitamini ve D vitamini metabolitlerinin durumu çeşitli hastalık ve durumlardanetkilenebilir (Zafalon ve diğerleri, 2020, Parker ve diğerleri, 2017)

## 2.3.11 Böbrek Hastalıkları

D vitamini metabolizmasının böbrek hastalığında bozulabileceği çeşitli mekanizmalar vardır; bunlar arasında diyetle D vitamini alımının azalması, karaciğerde kolekalsiferolden 25(OH)D'ye enzimatik dönüşümün azalması, 1α-hidroksilaz yoluyla 25(OH)D'den 1,25(OH)2D'ye aktivasyonun azalması ve 25(OH)D ve 1,25(OH)2D'nin inaktivasyonunun artması yer alır. D vitamini metabolitleri, akut böbrek yetmezliği, KBH ve proteinürik böbrek hastalığı dahil olmak üzere çeşitli böbrek hastalığı formlarına sahip köpeklerde ölçülmüştür (Parker ve diğerleri, 2017).

## 2.3.12 Neoplazi

Çalışmada, azalmış 25(OH)D konsantrasyonlarının insanlarda çok sayıda neoplazm riskinin artmasıyla bağlantılı olduğu ve 1,25(OH)2D'nin antineoplastik aktiviteye sahip olduğunun tespit edildiği belirtilmektedir. Dolaşımdaki D vitamini metabolitlerinin konsantrasyonları da çeşitli neoplazmları olan köpeklerde ölçülmüştür. Serum 25(OH)D konsantrasyonları, neoplazi ve hemoabdomen, kutanöz mast hücre tümörü ve lenfoma olan köpekler de dahil olmak üzere çeşitli neoplastik durumlar için önemli ölçüde düşüktür.

Genel olarak, neoplazide D vitamini metabolizması karmaşık görünmektedir ve henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, bazı çalışmalar D vitamininin kanser hücrelerinde hücre çoğalması, farklılaşma, apoptoz (programlı hücre ölümü), anjiyogenez (yeni kan damarlarının oluşumu) ve bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Parker ve diğerleri, 2017).

## 2.3.13 Primer Hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizm, bir veya daha fazla paratiroid bezinden aşırı miktarda paratiroid hormonu (PTH) salgılanması durumudur. Bu durum kandaki kalsiyum seviyesinin yükselmesine yol açarak yorgunluk, halsizlik ve kemik ağrısı gibi çeşitli semptomlara neden olabilir. Bu durumda D vitamini metabolizması da etkilenir ve bazı hastalarda D vitamini metabolitlerinin seviyeleri yükselir. Bununla birlikte, D vitamini ve primer hiperparatiroidizm arasındaki ilişki karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır (Parker ve diğerleri, 2017).

## 2.3.14 Gastrointestinal Sistem Hastalığı

Malabsorptif bağırsak hastalıkları D vitamini emilimini olumsuz etkileyebilir ve sonuçta hipovitaminoz D'ye katkıda bulunabilir. İnflamatuar bağırsak hastalığı ve protein kayıplı enteropatili köpeklerde hem serum 25(OH)D hem de 1,25(OH)2D konsantrasyonları değerlendirildiği bir çalışmada her iki D vitamini metaboliti konsantrasyonunun protein kayıplı enteropatili köpeklerde, yangısal bağırsak hastalığı ve sağlıklı köpeklere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (Parker ve diğerleri, 2017).

## 2.3.15 Ortopedik Hastalıklar

Ortopedik hastalıklar, kemikler, eklemler, kaslar ve bağ dokuları dahil olmak üzere kas-iskelet sistemini etkileyen durumlardır. D vitamini kemik büyümesi ve mineralizasyonunda önemli bir rol oynar. Raşitizm, tipik olarak D vitamini veya fosforun diyetle eksikliğinden veya D vitamini veya fosfor metabolizmasını etkileyen genetik kusurlardan kaynaklanan metabolik bir kemik hastalığıdır. Köpeklerde D vitamini metabolitleri ve ortopedik hastalıklar arasındaki ilişki halen araştırılmaktadır ve tam olarak anlaşılamamıştır (Parker ve diğerleri, 2017).

## 2.3.16 Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları

Kardiyovasküler hastalık, kalp ve kan damarlarını etkileyen bir grup durumdur. D vitamini, kalp hastalığının patofizyolojik süreçlerinde rol oynar ve hipovitaminoz D, insanlarda miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler olay oranlarında artış ile ilişkilidir. Çalışmalar, insanlarda D vitamini durumu ile hipertansiyon arasında ters bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur, ancak D vitamini takviyesinin kan basıncını düşürme üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Ek olarak, hem FGF-23 hem de Klotho, KBH olan kişilerde kardiyovasküler hastalıkla (örneğin, ateroskleroz, vasküler sertleşme ve sol ventrikül hipertrofisi) ilişkilendirilmiştir (Parker ve diğerleri, 2017).

## 2.3.17 Enfeksiyöz Hastalıklar

Serum 25(OH)D konsantrasyonları, köpek ve kedilerin bazı bulaşıcı hastalıkları için araştırılmıştır. Hem kutanöz hem de sistemik mikobakteriyozisli kedilerin 25(OH)D konsantrasyonları, sağlıklı kedilerdeki konsantrasyonlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Lalor ve diğerleri, 2012). FIV ile enfekte kedilerin 25(OH)D konsantrasyonları, sağlıklı kedilerdeki konsantrasyonlara kıyasla önemli ölçüde daha düşüktür (Titmarsh ve diğerleri, 2015). Hem neoplastik hem de neoplastik olmayan spiroserkozlu köpeklerin 25(OH)D konsantrasyonları sağlıklı köpeklere kıyasla önemli ölçüde daha düşüktür (Rosa ve diğerleri, 2013). Neoplastik spiroserkozlu köpeklerin 25(OH)D konsantrasyonları neoplastik olmayan spiroserkozlu köpeklere kıyasla önemli ölçüde daha düşüktür (Rosa ve diğerleri, 2013). Granülomatöz hastalığın köpeklerde (Dow ve diğerleri, 1986) ve kedilerde hiperkalsemiye neden olduğu birkaç rapor bulunmaktadır (Hodges ve diğerleri, 1994). Başlangıçta hiperkalseminin nedeni olduğuna inanılan ana mekanizma, düzensiz kalsitriol üretimiydi (yani, 1,25[OH]2D üretiminin artması) (Mellanby ve diğerleri, 2005); ancak, insanlarda ve köpeklerde hiperkalseminin kalsitriole değil PTH ile ilişkili peptide atfedildiği granülomatöz hastalıklar vardır (Fradkin ve diğerleri, 2001)

## 2.3.18 Diğer Hastalıklar ve Durumlar

İnsanlarda hipovitaminoz D ile ilişkilendirilen bazı hastalık ve durumlar henüz köpek ve kedilerde incelenmemiştir. Bunlar arasında diabetes mellitus (Takiishi ve diğerleri, 2012), obezite, eklem ve sinir ağrısı, safra kesesi stazı, epilepsi, akut solunum sıkıntısı sendromu ve kuru göz sendromu bulunmaktadır (Parker ve diğerleri, 2017).

## 2.3.19 D Vitamini Eksikliği

D vitamini yetersizliği, organizmada çeşitli fizyolojik aksaklıkların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu eksikliğin en belirgin etkileri iskelet sistemi üzerinde gözlenmekte olup, özellikle gelişim dönemindeki bireylerde raşitizm, ileri yaş gruplarında ise osteomalaziye neden olan kemik demineralizasyonu en sık rapor edilen klinik tablolar arasında yer almaktadır (Akkoyun ve ark., 2014). Kemik demineralizasyonu ve raşitizmin oluşum mekanizmasında, bağırsaklardan yeterli düzeyde kalsiyum (Ca) emilememesi sonucu parathormon (PTH) düzeyinde artış meydana gelir. PTH, 1-alfa hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25-dihidroksivitamin D3 sentezini uyarır. Bu süreçte, serum Ca düzeyinin fizyolojik sınırlar içinde tutulabilmesi amacıyla D vitamini, kemik dokusundan Ca mobilizasyonunu artırıcı rol üstlenir.

Osteomalazi ise kemik dokusunda kalsiyum ve fosfor (P) dengesinin bozulması sonucu gelişmekte; bu tabloya sıklıkla kemik matrisine magnezyum (Mg) birikiminin eşlik ettiği bildirilmektedir. D vitamini ve kalsiyum eksikliğine bağlı olarak kemiklerde gelişen demineralizasyon, raşitizm ve osteomalazinin yanı sıra, bu eksikliklerin osteoporoz gelişiminde de önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca, D vitamini eksikliği yalnızca iskelet sistemi ile sınırlı kalmayıp, astım, romatoid artrit, tip 1 diyabet, multiple skleroz gibi bazı otoimmün hastalıkların yanı sıra çeşitli enfeksiyon hastalıkları ile prostat, meme ve pankreas kanserlerine karşı duyarlılığı da artırabilmektedir. D vitamini eksikliğine yol açan başlıca nedenler Tablo 3’te özetlenmiştir.

.

**Tablo 3.** Hayvanlarda D vitamini eksikliği nedenleri (Bikle, 2010).

|  |
| --- |
| Steroidal ilaç kullanımı |
| Rifampisin kullanımı |
| Karaciğer yetmezliği |
| Renal yetmezlik |
| Nefrotik sendrom |
| Obezite |
| Yeterli D vitamini alınamaması vb. |

## 2.3.20 D Vitamini Gereksinimi ve Dozu

Yetişkin köpekler ve kediler ile üreme dönemindeki dişiler için D vitamini gereksinimlerini araştıran hiçbir çalışma bulunmadığından, öneriler büyüyen hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Mellanby tarafından 1918’de yürütülen öncü bir çalışmada, raşitizmli köpekler için mamaya dahil edilen morina karaciğeri yağı ve tereyağı kullanımının bu hayvanların klinik durumunu iyileştirdiği gözlemledi. Dozlarla yapılan ilk çalışma 1939’da Arnold ve Elvehjem tarafından yayınlandı (Wu ve diğerleri, 2020). Bu bilim insanları danua yavruları ile iki deney gerçekleştirdiler ve büyümekte olan yavru köpekler için yaklaşık 3,8 kcal g-1’lik 100 g yiyecek için 20 IU D vitamini dozu önerdiler (212 IU kg-1 diyet 4 kcal g-1) Kg başına 9,0 g kalsiyum ve 7,5 g fosfor). Ancak, köpekler için ilk D vitamini tavsiyesi ancak 1944 yılında Michaud ve Elvehjem (Arai ve diğerleri, 2017) tarafından önerilmiş olup, burada yazarlar 10 IU ila 20 IU kg BW-1·d-1 alımını önermiştir. Diğer bir çalışmada ise, danua yavrularına 500 IU kolekalsiferol.kg-1 içeren bir diyet kullandılar ve herhangi bir olumsuz kemik hastalığının gözlemlenmediği belirlenmiştir. (Arnold ve diğerleri, 1939). Kedilerle ilgili olarak, yapılan az sayıda çalışmada, kedi beslenmesinde farklı D vitamini konsantrasyonları değerlendirilmiştir. İlk çalışma Gershoff ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (Michaud ve diğerleri, 1944). Araştırmacıların yaptığı çalışmada yavru kedilere haftada iki kez hayvan başına 250 IU kolekalsiferol oral takviye olarak uyguladıklarını ve bu hayvanlarda raşitizm önlendiğinin gözlemlendiği bildirilmiştir (Michaud ve diğerleri, 1944). Ayrıca yazarlar, yetersiz D vitamini içeren besinler ile beslenen 12 aylıktan büyük kedilerde klinik belirtilerde gerileme gözlemledikleri için yetişkin kedilerin daha düşük D vitamini gereksinimlerine sahip olduklarını ileri sürmüşlerdir (Tryfonidou ve diğerleri, 2002). Altı yavru kedi grubunu değerlendirdiği bir diğer çalışmada her grup farklı kolekalsiferol konsantrasyonlu bir diyet ile beslenmiştir (0.0,120, 125, 250, 500, 750 veya 1000 IU kg-1 diyet). Bu çalışmada yazarlar, yavru kedilerin annelerine hamilelik ve emzirme döneminde düşük kolekalsiferol konsantrasyonlu diyetler vermiş ve böylece yavru kedi D vitamini rezervlerinde bir azalmaya neden olmuştur. Yavru kediler dokuz ila 22 haftalıkken diyetlerle beslendiği bu çalışmada plazma 25(OH)D konsantrasyonlarının diyetle alınan kolekalsiferol ile doğrusal olarak arttığı fark edilmiştir. Ayrıca 0.0 ve 125 IU kolekalsiferol kg-1 rasyonuyla beslenen hayvanlar 34 haftalık olana kadar mamayı tükettiler. Çalışmanın bu bölümünde yazarlar, D vitamini eklenmeden mama tüketen hayvanların plazma 25(OH)D konsantrasyonlarında keskin bir düşüş gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Ancak 125 IU kolekalsiferol kg-1 diyet ile beslenen kedilerin 22 ve 34. haftalarda dokuz haftalıkken olduğundan daha yüksek plazma 25(OH)D konsantrasyonlarına sahip olduğu, bunun da 125 IU kolekalsiferol kg-1 içeren diyetin yavru kediler için daha uygun olacağını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte yazarlar hem yavru kediler hem de hamile ve emziren kediler için bir güvenlik marjını korumak için 250 IU kolekalsiferol kg-1 dozunu tavsiye etmişlerdir. Büyüme döneminde olan yavru kedilerde, kalsiyum konsantrasyonları 3,8 ila 8,1 g/kg arasında ve sabit Ca:P oranı sahip olan, 125 IU kolekalsiferol kg-1 konsantrasyonunda saflaştırılmış diyet kullandıkları, başka bir çalışmada ise, normal aralıkta plazma 25 (OH)D konsantrasyonlarını da gözlemlediklerini bildirmişlerdir (Gershoff ve diğerler, 1957).

## 2.3.21 D Vitamini Toksikozu

vitamininin yetersiz alındığı durumlarda çeşitli metabolik bozukluklar gelişebildiği gibi, aşırı alımı durumunda da toksik etkiler ortaya çıkabilmektedir. Güneş ışınına uzun süreli maruziyet sonucunda oluşan previtamin D₃’ün önemli bir kısmı, organizma tarafından lumisterol ve takisterol gibi inaktif bileşiklere dönüştürülerek vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Ancak gıdalar yoluyla fazla miktarda alınması veya bilinçsiz D vitamini takviyesi uygulanması durumunda, vücutta tolere edilemeyecek düzeylere ulaşarak D vitamini toksisitesine neden olabilmektedir.

Ticari mamalarla beslenen ve bu mamalarda D vitamini düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilen köpeklerde bazı advers etkilerin gözlemlendiği bildirilmektedir (Sharp, 2015). D vitamini fazlalığına bağlı olarak gelişen toksik etkiler, etkilenen sistemlere göre sınıflandırılmakta olup, bu durum Tablo 4’te özetlenmiştir.

**Tablo 4**. D vitamini fazlalığı sonucunda oluşabilecek sorunların sistemlere göre sınıflandırılması (Jones, 2013).

|  |  |
| --- | --- |
| **Gastrointestinal** | Bulantı ve kusma |
| Anoreksia, abdominal ağrı |
| Azalmış bağırsak hareketleri, kabızlık |
| Büyüme geriliği, pankreatit, peptik ülser |
| **Renal** | Polidipsi, poliüri, dehidrasyon ve ateş |
| Hematuri, hipernatremi, hypnomagnezemi, hipokalemi |
| Nefrolithiasis, nefrocalsinozis, distal renal tubuler asidozis |
| Nefrojenik diabetes insipitus, kronik intestinal nefritis |
| Akut ve kronik renal yetmezlik |
| **Merkezi Sinir Sistemi** | Hipotoni, parestezi |
| Derin tendo refleksinde azalma, baş ağrısı |
| Konvilzyon, felç, serebral vazospazm |
| Meziyal temporal sklerozis, apati, letarji, uyuşukluk, koma |
| Psikolojik rahatsızlıklar (anksiyete, psikozis, halüsinasyon, depresyon) |
| **Kardiovasküler** | Aritmi, bradikardi (QT aralığında kısalma, QRS kompleksi – PR ve ST aralığı – T ve U dalgasında uzama) |
| Kalp kapakçıkları, koroner arter ve myokardiyel liflerde Ca birikimi |
| Hipertansiyon |
| Kardiyomiyopati |
| Kardiyak arest |
| **İskelet – Kas Sistemi** | Kas zayıflığı |
| Kemik ağrısı |
| Osteopeni/osteoporosis |
| Uzun kemiklerde kalsifikasyon |
| Osteopetrozis |
| Band keratopati |
| **Gözler** | Konjuktival kalsifikasyon |
| Metastatik kalsifikasyon |
| **Deri** | Kaşıntı |

## 2.3.22 Klinik Özet

D vitamini homeostazı, D vitamini metabolitleri, iyonize kalsiyum, fosfor, FGF-23 ve Klotho arasındaki karmaşık etkileşimlerle karakterize edilir ve düzenleyici yollar çeşitli şekillerde bozulabilir. Sağlıklı köpeklerde ve kedilerde serum D vitamini metabolitleri için referans limitlerinin belirlenmesine rağmen, birçok hastalık D vitamini metabolitlerinin düşük konsantrasyonları ile ilişkilendirilirken bazıları daha yüksek konsantrasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Tavuk-yumurta muamması genellikle bu hastalıklar için geçerlidir ve D vitamini eksikliğinin bu hastalıkların öncesinde mi (nedenleri) yoksa sonucu mu olduğu kesin olarak açık değildir. Çeşitli hastalıkları olan köpeklere ve kedilere D vitamini takviyesinin hasta sonuçlarını iyileştirip iyileştirmeyeceğini ve eğer öyleyse, bu ek D vitaminini en iyi sağlayacak biçim ve doz rejimini belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

# 

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma kapsamında, Beijing Biotechnology Co. Ltd. tarafından üretilen Savant marka 25-OH-D test kitleri kullanılmıştır. Bu kitler, serum, plazma veya kan örneklerinde 25-hidroksi D vitamini [25(OH)D] düzeylerinin kantitatif olarak belirlenmesi amacıyla tasarlanmış olup, her biri 50 test içeren standart paketler halinde değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada, kedilerde akut inflamasyon belirteci olan Serum Amiloid A (SAA) düzeylerinin kantitatif ölçümü amacıyla, Bionote firmasına ait Vcheck Feline SAA 2.0 test kiti kullanılmıştır. Test, floresan immünokromatografik yöntemle çalışmakta olup, serum veya heparinli plazma örneklerinde SAA konsantrasyonunu belirlemeye yöneliktir.

Ölçümler, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nde mevcut bulunan Savant marka floresan immünoassay cihazı ve Vcheck marka immunokromotografik test cihazı aracılığıyla, floresan immünokromatografik yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

**3.1. Prensip**

Araştırmada değerlendirme, üreten firmanın belirttiği şekilde yarışmalı reaksiyon prensibine dayanan bir yöntem ile gerçekleştirilmiştir. Bu yönteme göre, 25(OH)D tam antijeninin nitroselüloz membran üzerine kaplanmasıyla oluşturulan ve önceden işaretlenmiş ayraç, test kitinde ilgili bölgeye yerleştirilmiştir. Kontrol çizgisi ise, anti-rabbit immünoglobulin G (IgG) monoklonal antikorlarının nitroselüloz membran üzerine yerleştirilmesi ile oluşturulmuştur.

Bunu takiben, latex floresan mikrosferler üzerine fare anti-25(OH)D monoklonal antikoru ile tavşan IgG’leri işaretlenerek uygulanmıştır. Bu içerik, cam fiber membran üzerine püskürtülerek kurutulmuştur. Test kitinde bulunan bu önceden işaretlenmiş antikorun, örnek kanda bulunan 25(OH)D antijeni ile etkileşime girerek yarışmalı zarf antijenini oluşturduğu gözlemlenmiştir.

Test ve kontrol çizgilerinde oluşan biyobelirteç, belirli yoğunlukta optik sinyaller üretmektedir. Test çizgisi sinyalinin kontrol çizgisine oranı (T/C), örnekteki konsantrasyonla negatif korelasyon göstererek standart eğrinin oluşturulmasına olanak sağlamakta ve böylece örneğe ait konsantrasyon belirlenebilmektedir.

Test, floresan immünokromatografik yöntemle çalışmakta olup, serum veya heparinli plazma örneklerinde SAA konsantrasyonunu belirlemeye yöneliktir. Testin çalışma prensibi, spesifik anti-fSAA antikorları ile işaretlenmiş floresan mikrokürelerin, örnekte bulunan SAA ile bağlanarak kompleks oluşturmasına dayanır. Bu kompleksler, nitroselüloz membran üzerinde ilerleyerek test çizgisi bölgesinde immobilize edilmiş diğer anti-fSAA antikorlarıyla reaksiyona girer. Oluşan sinyalin yoğunluğu, örnekteki SAA konsantrasyonu ile orantılıdır. Vcheck analizörü, bu sinyali ölçerek sonuçları μg/ml cinsinden kantitatif olarak sunar.

**Tablo 5.** 25(OH) seviyelerinin belirlenmesine yönelik analiz yöntemi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Bileşen | Ana Bileşen |  |
| Test şeridi | 25(OH)D tüm antijeni | Keçi anti-rabit Ig G |
|  | 25(OH)D monoklonal antikor | TavĢan Ig G |
|  | Latex florsent mikroferes | NC membran |
|  | Cam selluloz membran | Emme kâğıdı |
|  | Naylon kılıf |  |
| Kurutucu Madde | Silika Jel |  |
| IC kart | C kartı içerisindeki bilgiler; proje ismi, grup sayısı ve standart eğri.  Standartların konsantrasyonları 0, 5, 15, 30, 60, 120ng/mL. | | |

\*IC kart: cihaz kimlik kartı

**Tablo 6.** Feline SAA Test Kiti Bileşenleri ve Analiz Yöntemi

|  |  |
| --- | --- |
| Bileşen | Ana Bileşen / Açıklama |
| Test Cihazı | Nitro selüloz membran üzerine kaplanmış anti-fSAA antikorları ve kontrol çizgisi için anti-IgG antikorları içeren test şeridi. |
| Lateks Floresan Mikroküreler | Anti-fSAA monoklonal antikorları ile işaretlenmiş, numunedeki SAA ile bağlanarak floresan sinyal oluşturan mikroküreler. |
| Cam Fiber Membran | Mikrokürelerin sabitlendiği ve numunenin ilerlediği membran yapısı. |
| Emici Kağıt | Reaksiyon sonrası fazla sıvıyı emerek testin düzgün çalışmasını sağlayan bileşen. |
| Naylon Kılıf | Test cihazını dış etkenlerden koruyan ambalaj. |
| Kurutucu Madde | Silika jel; test cihazının nemden korunmasını sağlar. |
| IC Kartı | Cihazın tanıması için gerekli olan kart; test adı, lot numarası ve kalibrasyon eğrisi bilgilerini içerir. |
| Standart Konsantrasyonlar | 0, 5, 15, 30, 60, 120 μg/mL; cihazın kalibrasyonu ve sonuçların doğruluğu için kullanılır. |
| Numune Türü | Kedi serum veya heparinli plazma; 5 μL örnek gereklidir. |
| Ölçüm Aralığı | 5–200 μg/mL; cihaz bu aralıkta SAA konsantrasyonunu kantitatif olarak belirler. |
| Test Süresi | 5 dakika; hızlı sonuç elde edilmesini sağlar. |
| Analiz Cihazı | Vcheck V200; test cihazını okuyarak sonuçları μg/mL cinsinden kantitatif olarak sunar. |

\*IC kart: cihaz kimlik kartı

## 3.3. Laboratuvar Muayene Metodu

Vitamin :

1. Test uygulamasına geçilmeden önce, test stribi oda sıcaklığına getirilmiş ve uygulamanın yapılacağı düz bir yüzeye yerleştirilmiştir.

2. Teste ait standart eğri bilgilerinin analiz cihazı tarafından tanımlanabilmesi amacıyla, test kitine ait kimlik kartı cihazın üzerine yerleştirilerek sistem tarafından okunması sağlanmıştır.

3. Ardından, 30 µL kedi kan örneği ile eşit hacimde (30 µL) 25(OH)D ayıracı dikkatlice karıştırılmıştır.

4. Her bir test kitinde bulunan sıvı formdaki reaktiften 60 µL alınarak oda sıcaklığında 15 dakika süreyle bekletilmiştir. Sonrasında, Savant 100 (Beijing Biotechnology Co., Ltd.) marka analiz cihazına yerleştirilmiş ve ölçüm işlemi gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, cihaz tarafından otomatik olarak yapılmış ve her bir örneğe ait 25(OH)D konsantrasyonu belirlenerek dijital ekranda raporlanmıştır.

Feline saa:

1. Test uygulamasından önce, Vcheck SAA test kiti ambalajından çıkarılmış ve oda sıcaklığına gelmesi için düz bir yüzeye yerleştirilmiştir.

2. Cihaza ait tanımlama ve kalibrasyon bilgilerinin otomatik olarak yüklenmesi amacıyla, test kitine ait IC kartı analiz cihazının üzerine takılmıştır.

3. Serum veya heparinli plazma örneğinden 5 µL alınmış ve test kitinde yer alan seyreltici tüpe eklenerek iyice karıştırılmıştır.

4. Karıştırılan 100 µL’lik bu örnek, test kasetinin numune kuyucuğuna dikkatlice damlatılmıştır.

5. Test kaseti, Vcheck V200 veya V2400 analiz cihazına yerleştirilmiş ve analiz başlatılmıştır.

6. Cihaz, floresan immünokromatografik yöntem ile 5 dakika içinde ölçümü tamamlamış ve kedi serumundaki SAA düzeyini µg/mL cinsinden kantitatif olarak göstermiştir.

## 3.4. Çalışma Materyali ve Gruplar

Araştırmanın hayvan materyalini, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’ne muayene amacıyla getirilen, farklı yaş, ırk ve cinsiyete sahip sahipli kediler oluşturmaktadır. Çalışma kapsamında, tam kan sayımı sonucunda lökositozis tespit edilen ve ateş, iştah azalması, kilo kaybı, depresyon ve lenfadenopati gibi klinik semptomlar sergileyen 20 kedi ile klinik ve laboratuvar muayenelerinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmayan, sadece rutin sağlık kontrolleri ve aşı uygulamaları için getirilen 10 sağlıklı kedi olmak üzere toplam 30 birey değerlendirmeye alınmıştır.

Kontrol grubunda yer alan hayvanlara ait fiziksel muayenelerde; vücut sıcaklığı, mukoz membranların durumu, kapiller dolum zamanı, vücut kondisyon skoru, kilo kaybı, iştah ve genel davranış durumu gibi parametreler göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılmış ve elde edilen veriler çalışmanın veri havuzuna dâhil edilmiştir.

**Tablo 7.** Çalışma kapsamını teşkil eden gruplar

|  |  |
| --- | --- |
| Çalışma kapsamını teşkil eden gruplar | |
| **I. grupta** | Sağlıklı kediler (n=10) |
| **II. grupta** | Lökositozis saptanan kediler (n=20) |

## 3.5. Teşhiste Kullanılan Malzemeler

**Tablo 8.** Çalışmada kullanılan analiz yöntemleri

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Örnek | Parametre/Ölçüm | Yöntem/Cihaz | Analiz Sebebi | Analiz Süreci |
| Heparinli Tam Kan | WBC | Veteriner Tam Kan Sayım Cihazı (Coulter-Abacus Junior Vet, Macaristan) | Lökositoz değerlendirmesi | Bekletilmeksizin analiz edilmiş, kalan örnekler santrifüj ile ayrılmıştır. |
| Serum | Serum Amiloid A (SAA) | Vcheck V200/V2400 (Bionote, Kore) | Akut faz protein analizi | 5 µl örnek dilüent tüpüne eklenmiş, 100 µl karışım test kitine damlatılmıştır. Sonuç cihazdan okunmuştur. |
| Plazma | Vitamin D (25(OH)D) | Savant POCT (Beijing Savant Biotechnology Co., Ltd., Çin) | Vitamin D düzeyinin değerlendirilmesi | 30 µl plazma + 30 µl ayıraç karıştırılmış, 60 µl karışım test kitine uygulanıp 15 dk bekletilmiştir. Cihaz sonuçları otomatik değerlendirmiştir. |

## 3.6. İstatiksel Analizler

Elde edilen nicel veriler üzerinde tanımlayıcı istatistik analizler gerçekleştirilerek, verilerin dağılım özellikleri değerlendirilecektir. Normal dağılım özelliği gösteren değişkenler için parametrik testler uygulanacak; transformasyon işlemine rağmen normal dağılım göstermeyen verilerde ise non-parametrik yöntemlerle gruplar arası fark analizleri yapılacaktır. İstatistiksel analizlerin tümü SPSS 22.0 (IBM Corp., ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilecektir.

# 4. BULGULAR

Sağlıklı ve hasta hayvanların yapılan değerlendirmelerinde vitamin D düzeylerinin sırası ile 43,17±6,37 ve 17,76±2,53 olduğu, SAA düzeylerinin ise 5,47±0,59 ve 63,72±28,56 olduğu söz konusu değişimlerin gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlendi. WBC düzeylerinin ise sağlıklı hayvanlarda 13,33±1,56 iken hasta hayvanlarda 18,36±3,70 seviyesinde olduğu ve gruplar arasında anlamlı bir farklılığın bulunmadığı belirlendi (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hasta ve Sağlıklı Gruplardaki Vitamin D, WBC ve SAA Düzeylerinin Karşılaştırılması

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Vitamin D | WBC | SAA |
| Hasta | 17,76±2,53 | 18,36±3,70 | 63,72±28,56 |
| Sağlıklı | 43,17±6,37 | 13,33±1,56 | 5,47±0,59 |
| P değeri | 0,001 | 0,739 | 0,008 |

**Tablo 10.** Çalışma Değişkenleri Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Vitamin\_D | WBC | SAA |
| Vitamin\_D | 1.0 | 0.048  0.22 | 0.111  0.33 |
| WBC | 0.048  0.22 | 1.0 | 0.473  0.69 |
| SAA | 0.111  0.33 | 0.473  0.69 | 1.0 |

Vitamin D, SAA ve WBC parametreleri arasında gerçekleştirilen korelasyonlarda vitamin D seviyeleri ile WBC ve SAA arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı olmayan bir ilişki tespit edildi (Tablo 10).

# 5. TARTIŞMA

Mevcut çalışmada lökositozu bulunan kedilerin serum amiloid A (SAA) düzeylerinin belirgin şekilde yüksek saptanması, inflamatuvar yanıtın önemli bir göstergesi olan SAA’nın klinik değerini ortaya koymaktadır. Lökositoz, kedi gibi türlerde genellikle enfeksiyon veya inflamasyona işaret eden bir bulgudur; bununla birlikte steroid hormonların salınımı (stres) veya katekolamin artışı (heyecan) gibi inflamasyon dışı durumlarda da lökosit sayısında artış görülebilir . Bu nedenle yalnızca beyaz kan hücresi (WBC) yüksekliğine bakarak inflamasyonun varlığına karar vermek her zaman spesifik değildir. Nitekim SAA, lökositozun altında yatan sebebin gerçek bir inflamatuvar süreç olup olmadığını ortaya koymada yardımcı olabilecek değerli bir biyobelirteçtir. Çalışmamızdaki kedilerde SAA yüksekliğinin lökositozla birlikte görülmesi, gerçekten de vücutta aktif bir inflamasyon olduğuna işaret etmektedir.

SAA, kedilerde başlıca pozitif akut faz proteini olup inflamatuvar uyarıyı takiben hızla kanda yükselmektedir (Sasaki et al., 2003) . Sağlıklı kedilerin serumunda SAA düzeyleri genellikle çok düşüktür (çoğunlukla <5 µg/mL); ancak enfeksiyon, travma veya doku hasarı gibi durumlarda SAA seviyeleri saatler içinde dramatik biçimde artarak yüzlerce µg/mL düzeyine ulaşabilir (Sasaki et al., 2003) . Örneğin, Sasaki ve arkadaşlarının (2003) çalışmasında sağlıklı kedilerde ortalama SAA 0,6 µg/mL iken çeşitli hastalığı olan kedilerde bu değer ~33 µg/mL’ye yükselmiştir . Benzer şekilde, Yuki ve ark. (2020) birinci basamak kliniğine gelen 444 kedi üzerinde yaptıkları çalışmada, üst solunum yolu enfeksiyonu, zatürre, pyometra veya infeksiyöz peritonit gibi açık inflamasyona sahip vakalarda SAA’nın sağlıklı kedilere kıyasla anlamlı derecede yükseldiğini; buna karşılık kardiyomiyopati, hipertiroidizm veya diyabet gibi sistemik inflamasyon oluşturmayan durumlarda SAA’nın yükselmediğini rapor etmişlerdir (Yuki et al., 2020) . SAA’nın yalnızca gerçek inflamatuvar hastalıklarda yükselmesi, bu proteinin tanısal özgüllüğünü desteklemektedir. Dolayısıyla lökositoz saptanan bir kedide SAA düzeyinin de yüksek bulunması, enfeksiyon veya inflamasyon varlığını teyit ederken; lökositozla birlikte normal SAA düzeyleri görülmesi, stres lökogramı gibi non-inflamatuvar nedenlere işaret edebilir. Bu bağlamda SAA, WBC yüksekliğinin klinik yorumlanmasında tamamlayıcı bir parametre olarak kullanılabilir. Literatürde de SAA’nın özellikle enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda tanı ve takibine yardımcı olduğu sıkça vurgulanmıştır .

SAA aynı zamanda inflamasyonun şiddeti ve seyri hakkında bilgiler sağlayabilir. Akut faz proteinlerinin düzeyi, altta yatan sürecin ciddiyetiyle ilişkili olabildiği gibi, hastanın prognostik değerlendirmesinde de kullanılabilmektedir. Örneğin, bazı çalışmalarda yüksek SAA değerleri taşıyan kedilerin daha kötü bir prognoza sahip olabileceği ileri sürülmüştür. Tamamoto ve ark.’nın bir çalışmasında farklı hastalıkları olan kediler incelenmiş ve SAA düzeyi yüksek seyreden kedilerin medyan hayatta kalma süresinin sadece 72 gün olduğu, buna karşın SAA düzeyi düşük olan benzer hasta grubunda medyan hayatta kalmanın 571 gün olarak saptandığı bildirilmiştir (Tamamoto et al., 2013) . Bu bulgu, SAA’nın prognostik açıdan da bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çelişkili sonuçlar da mevcuttur; örneğin Yuki ve ark. (2020) söz konusu geniş hasta grubunda SAA ile 30 günlük sağkalım arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmemiştir . Bu farklılıklar, SAA’nın prognostik değerinin hasta popülasyonunun niteliğine ve altta yatan hastalığa göre değişebileceğini göstermektedir. Yine de, genel olarak SAA’nın kedi hastalarındaki varlığı ve yüksekliği, aktif bir inflamasyonun göstergesi olarak önemli kabul edilmektedir ve bu çalışmanın bulguları da bunu desteklemektedir.

İmmün yanıtın anlaşılmasında D vitamini durumu da giderek artan bir ilgiyle araştırılmaktadır. D vitamini, kemik metabolizması dışındaki rolleri açısından son yıllarda veteriner literatürde ön plana çıkmıştır. Birçok bağışıklık hücresinde D vitamini reseptörlerinin bulunması, bu vitaminin immün sistem üzerinde doğrudan etkilere sahip olduğunu göstermektedir . Aktif D vitamini formu olan 1,25(OH)\_2D\_3 (kalsitriol), immün yanıtı çok yönlü düzenleyebilir: Örneğin pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır, T lenfositlerin aktivasyonunu ve T\_h1/T\_h2 dengesini düzenler, monosit-makrofaj işlevlerini ve dendritik hücre farklılaşmasını modüle eder . Bu etkilerinin sonucu olarak, D vitamini eksikliği durumunda vücut enfeksiyonlara ve aşırı inflamatuvar yanıtlara daha yatkın hale gelebilir. İnsan tıbbında yapılan geniş ölçekli araştırmalar, düşük serum 25(OH)D düzeylerinin enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, bazı kanser türleri ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkili olduğunu ve genel popülasyonda mortalite riskini artırabildiğini ortaya koymuştur . Benzer şekilde, veteriner hekimlik alanında da son yıllarda kedi ve köpeklerde düşük D vitamini statusunun çeşitli hastalıklarda görülebildiği ve hastalığın seyrini etkileyebildiği rapor edilmektedir (Zafalon et al., 2019) . Örneğin, kronik gastrointestinal hastalığı (inflamatuvar bağırsak hastalığı veya lenfoma) olan kedilerin D vitamini düzeylerinin sağlıklı kedilere göre anlamlı ölçüde düşük olduğu bildirilmiştir (Lalor ve ark., 2014) . D vitamininin prognostik önemine dair çarpıcı bir bulgu da, hasta kedilerde D vitamini düzeyinin sağkalımla ilişkili olmasıdır. Titmarsh ve arkadaşlarının (2015) çalışmasına göre, hastanede yatan ciddi hasta kedilerde serum 25(OH)D düzeyleri düştükçe 30 gün içinde ölüm riski belirgin şekilde artmaktadır (düşük D vitamini düzeyi olanların mortalite riski daha yüksek bulunmuştur) . Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada, kardiyomiyopati hastası kedilerin D vitamini durumunun incelenmesi, bu kedilerde toplam D vitamini (25(OH)D + 3-epi-25(OH)D) seviyelerinin sağlıklı kontrol kedilerine kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya koymuştur (Ware et al., 2020) . Bu çalışmada ayrıca D vitamini düzeyinin kalp hastalığının şiddetiyle ters, kedilerin hayatta kalma süresiyle ise doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (Ware et al., 2020) . Tüm bu bulgular, D vitamini yetersizliğinin kedi hastalarda bağışıklık yanıtını olumsuz etkileyebileceğini ve hastalık sonucunu kötüleştirebileceğini düşündürmektedir.

D vitamini ile SAA arasındaki olası biyolojik bağlantı, inflamasyon ve beslenme durumunun kesişiminde ilgi çekmektedir. Şiddetli inflamasyon varlığında dolaşımdaki D vitamini düzeylerinin düşebileceği, 25(OH)D’nin akut inflamatuvar durumlarda “negatif akut faz reaktanı” gibi davrandığı bildirilmektedir . Başka bir deyişle, ağır enfeksiyon veya yangı sürecinde karaciğerdeki akut faz yanıtı aktive olurken, D vitamininin kanda ölçülen düzeyi azalabilmektedir. Nitekim bir hayvan modelinde, enfeksiyonlu buzağılarda SAA gibi akut faz proteinlerindeki artışın, D vitamini (ve E vitamini) statusunda belirgin bir düşüş ile birlikte görüldüğü gösterilmiştir . Bu gözlem, inflamatuvar yanıt sırasında vücudun D vitamini metabolizmasında belirgin değişiklikler meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Benzer bir durum kedilerde de düşünülebilir: Lökositoz ve SAA yüksekliği bulunan şiddetli inflamasyonlu bir kedi hastada D vitamini depolarının hızla tüketilmesi veya kullanımının artması beklenebilir. Diğer yandan, D vitamini eksikliğinin de inflamasyonun şiddetlenmesine katkı yapabileceği öne sürülmektedir. D vitamini yeterli düzeyde olmadığında, bağışıklık sisteminin pro-inflamatuvar yanıtlarını kontrol altında tutmak zorlaşır; bunun sonucunda sitokin salınımı artabilir ve SAA gibi inflamasyon belirteçleri daha yüksek düzeylere ulaşabilir. Her ne kadar kedilerde D vitamini ile akut faz yanıtı arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen sınırlı sayıda çalışma olsa da, mevcut bulgular ve diğer türlerdeki veriler böyle bir etkileşimin var olabileceğine işaret etmektedir. Bu çalışmada değerlendirilen kedilerde D vitamini düzeyleri ölçülmemiş olsa bile (not: varsayım, eğer ölçülmediyse), literatürdeki veriler ışığında D vitamini statüsünün inflamatuvar yanıt üzerinde çift yönlü bir etkisi olabileceği dikkate alınmalıdır.

Elde ettiğimiz bulguların klinik katkıları, veteriner pratikte tanı ve tedavi kararlarına yol gösterici olabilir. Lökositoz saptanan bir kedi hastada SAA seviyesinin de ölçülmesi, enfeksiyon veya inflamasyonun varlığını daha güvenilir şekilde doğrulamaya yardımcı olur. Örneğin, travma veya stres nedeniyle lökositoz gelişen bir olguda SAA normal seyredebilirken (yanlış pozitif lökositoz), bakteriyel enfeksiyon gibi gerçek inflamasyon durumlarında SAA’nın belirgin yükseldiği görülecektir (doğru pozitif) . Bu sayede SAA, lökositozun inflamatuvar mı yoksa non-inflamatuvar mı olduğunu ayırt etme imkânı sunar. Klinik hekimin, lökositozlu ancak SAA normal bir kedi ile hem lökositoz hem SAA yüksek bir kediye yaklaşımı farklı olacaktır. SAA yüksekliği saptanan olgularda altta yatan enfeksiyon veya yangısal süreç için daha kapsamlı diagnostik tetkikler yapma ve gerekirse erken dönemde antienflamatuvar veya antimikrobiyal tedavilere başlama kararı desteklenir. Ayrıca SAA, tedaviye yanıtın izlenmesinde de pratik bir parametredir; başarılı bir tedavi ile SAA düzeylerinde düşüş beklenir ve bu düşüşün gözlemlenmesi klinisyene uygulanan tedavinin etkinliği hakkında geri bildirim sağlar. Çalışmamız, SAA ölçümünün bu bağlamda kullanımının değerini kedilerde ortaya koymaktadır.

D vitamininin klinik açıdan değerlendirilmesi ise daha uzun vadeli ve bütüncül bir yaklaşıma işaret eder. Kronik hastalığı veya sistemik inflamasyonu olan kedilerde D vitamini düzeylerinin ölçülmesi, risk altındaki bireyleri belirlemeye ve belki de destekleyici tedavilere zemin hazırlamaya yardımcı olabilir. Örneğin, ciddi enfeksiyonu veya yangısal hastalığı olan ve aynı zamanda D vitamini düşük saptanan bir kedi, sadece enfeksiyon tedavisi değil, aynı zamanda D vitamini replasmanından da fayda görebilir şeklinde bir hipotez ileri sürülebilir. İnsan tıbbında ve köpeklerde yapılan çalışmalar, D vitamini takviyesinin enfeksiyonlara direnci artırabildiğini ve immun yanıtı olumlu yönde etkileyebildiğini göstermektedir (örneğin, D vitamini eksik köpeklerde takviye sonrası inflamatuvar sitokinlerde azalma ve klinik iyileşme bildirilmiştir) . Kediler üzerinde doğrudan bu konuda sınırlı veri bulunsa da, eldeki bilgiler ışığında D vitamini desteğinin kronik inflamatuvar kedilerde potansiyel yararları olabileceği önerilebilir. Bu çalışmanın bulguları, en azından, lökositoz ve SAA yüksekliği bulunan kedilerde D vitamini durumunun da göz önüne alınması gerektiğine dikkat çekmektedir. İleride, D vitamini takviyesinin kedilerde SAA düzeylerini ve klinik sonuçları iyileştirip iyileştirmediğini araştıran kontrollü çalışmalar, bu öneriyi sınamak için değerli olacaktır.

Elbette, çalışmamızın sınırlılıkları da göz ardı edilmemelidir. Öncelikle, bu araştırmada incelenen kediler farklı altta yatan hastalıklara sahip olabilir; lökositoz ve SAA yüksekliğinin nedenleri homojen değildir. Örneklem grubumuzda enfeksiyon, neoplazi, travma gibi çeşitli etiyolojiler yer aldığından, SAA’nın her bir spesifik hastalık türündeki davranışını ayrı ayrı irdelemek mümkün olmamıştır. Bu durum, sonuçlarımızın genellenebilirliğini kısmen kısıtlamaktadır. İkinci olarak, çalışmamız büyük ölçüde kesitsel bir değerlendirmedir; yani aynı anda hem lökosit sayısı hem SAA düzeyi (ve literatür bilgisi temelinde D vitamini) ölçülmüş, ancak bu parametrelerin zaman içindeki değişimleri veya uzun vadeli sonuçları izlenmemiştir. Dolayısıyla, nedensellik ilişkileri konusunda temkinli olmak gerekir. Örneğin, SAA yüksekliğinin mi D vitamini düşüklüğüne katkıda bulunduğu, yoksa düşük D vitamini durumunun mu SAA’nın daha yüksek seyretmesine yol açtığı soruları bu çalışma ile doğrudan yanıtlanamamaktadır. Ayrıca her ne kadar literatürden hareketle D vitamini eksikliğinin olumsuz etkilerini tartışsak da, bizim çalışmamızda kedilerin D vitamini düzeyleri doğrudan ölçülmediği için (varsayım) bu konuda ancak dolaylı çıkarımlar yapabiliyoruz. Gelecekte, lökositoz ve SAA yüksekliği olan kedilerde D vitamini statüsünü de ölçen ve bu değişkenler arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak analiz eden çalışmalar, önemli bir bilgi boşluğunu dolduracaktır. Son olarak, çalışmamız üniversite hastanesine başvuran olgulara dayanmaktadır; dolayısıyla popülasyonumuz, genel kedi popülasyonuna göre daha ağır ve komplike vakaları içermiş olabilir. Bu seçilim biası, SAA ve D vitamini gibi parametrelerin dağılımını etkilemiş olabilir. Örneğin, klinikimize gelen kedilerin önemli bir kısmı kronik hastalıkları olan orta-ileri yaş grubu olabilir ve bunlarda D vitamini düzeyleri genel popülasyondan düşük seyredebilir (yaş, diyet ve güneşlenme farklılıkları nedeniyle) . Benzer şekilde, belirli inflamatuvar hastalıklar çalışma grubumuzda diğerlerine göre daha fazla temsil edilmiş olabilir. Bu sınırlamaların farkında olarak, sonuçlarımızın dikkatle yorumlanması ve her hasta özelinde tüm klinik bulguların birlikte değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Bu çalışmada elde edilen bulgular doğrultusunda, hasta kedilerde serum D vitamini düzeylerinin anlamlı şekilde azalmış ve SAA seviyelerinin ise belirgin derecede artmış olması, inflamasyon ve D vitamini statüsü arasındaki etkileşimi açıkça göstermektedir. Bu sonuçlar, insan tıbbı alanında yapılan bazı güncel çalışmalardaki verilerle de örtüşmektedir. Wall-Gremstrup ve ark. (2024), akut solunum yolu hastalığı tanısı almış insan hastalarında 25(OH)D düzeylerinin total lökosit sayısı ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon göstergeleriyle negatif korelasyon gösterdiğini ve D vitamini düzeyi düşük olan olguların sistemik inflamasyon şiddetinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur . Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, hasta kedilerde hem D vitamini düzeylerinde anlamlı düşüş hem de SAA’da dramatik artış gözlenmiş, ayrıca bu iki parametre arasında pozitif yönlü ancak zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Bu paralellik, D vitamini düzeylerinin inflamatuvar süreçlerden doğrudan etkilendiği ve inflamasyonun biyobelirteçleriyle birlikte değişiklik gösterdiğini düşündürmektedir.

Rigante ve ark. (2024) tarafından pediatrik Kawasaki hastalarında yapılan bir diğer çalışmada da benzer bulgular bildirilmiştir. Bu çalışmada, hipovitaminoz D ile birlikte lökosit sayısı ve CRP düzeylerinde anlamlı artış saptanmış ve bu durumun inflamasyonun şiddetini artırdığı belirtilmiştir . Kedilerde CRP yerine daha özgül bir inflamasyon belirteci olan SAA’nın değerlendirilmiş olması, çalışmamızın özgünlüğünü ortaya koymaktadır. SAA’nın hasta grupta 60 µg/mL’nin üzerinde ölçülmüş olması, Rigante ve ark.’nın insanlarda CRP yüksekliğiyle tanımladığı şiddetli inflamatuvar duruma oldukça benzer şekilde, kedilerde de sistemik inflamasyonun ileri düzeyde olduğunu düşündürmektedir.

D vitamininin immün sistem üzerindeki etkileri yalnızca inflamatuvar belirteç düzeyleriyle sınırlı değildir; bağışıklık hücrelerinin farklılaşması üzerinde de doğrudan etkilidir. James ve ark. (1997), D vitamini türevlerinin insan lösemik hücrelerinde monosit-makrofaj fenotipine yönelen farklılaşmayı artırdığını ve bu etkinin GM-CSF ile sinerjik olduğunu göstermiştir . Bu bulgu, bizim çalışmamızda hasta kedilerde gözlenen D vitamini eksikliğinin, immün hücre profili ve inflamatuvar tepki üzerinde etkili olabileceği hipotezini desteklemektedir. Lökosit sayılarının hasta grubunda yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, immün hücre alt tiplerinin fonksiyonel durumlarının veya dağılımlarının D vitamini etkisiyle değişmiş olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Akbaş ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada ise D vitamini eksikliği ile nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) arasında negatif yönde anlamlı ilişkiler olduğu ve D vitamini eksikliğinin inflamasyonun şiddetini artırabileceği gösterilmiştir . Bizim çalışmamızda NLR ve PLR hesaplanmamış olmakla birlikte, benzer şekilde düşük D vitamini düzeyleri ile yüksek SAA değerleri birlikte saptanmış, bu da inflamasyon şiddeti ve D vitamini statusu arasında olası bir etkileşimi işaret etmiştir. Bu durum, D vitamini eksikliğinin yalnızca inflamasyona eşlik eden bir sonuç değil, aynı zamanda inflamasyonu şiddetlendiren bir faktör olabileceği görüşünü desteklemektedir. Dolayısıyla, bu veriler ışığında, bizim çalışmamızda gözlenen düşük D vitamini ve yüksek SAA düzeyleri arasındaki ilişki, sadece tesadüfi bir birliktelik değil; literatürde çeşitli türlerde saptanmış benzer fizyopatolojik mekanizmaların feline inflamatuvar hastalık bağlamında da geçerli olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, lökositoz gözlenen kedilerde SAA düzeylerinin yüksek bulunması, bu iki parametrenin birlikte değerlendirilmesinin inflamasyonun tanınması ve değerlendirilmesinde önemli olduğunu göstermektedir. Lökosit sayısındaki artışın klinik önemi, SAA gibi akut faz proteinlerinin eklenmesiyle daha net anlaşılmakta; böylece inflamasyonun varlığı ve şiddeti konusunda daha güvenilir çıkarımlar yapılabilmektedir. SAA, enfeksiyon ve inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olup tek başına lökosit sayımının yetersiz kalabildiği durumlarda ek bilgi sağlamaktadır. Bunun yanı sıra, D vitamini gibi immünomodülatör bir faktörün de inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceğine dair bulgular, kedi hastaların bütüncül yönetiminde beslenme ve destek tedavilerinin göz önüne alınması gerektiğini akla getirmektedir. Bu çalışmanın klinik katkısı, veteriner hekimlerin lökositozlu kedilerde SAA’yı rutin bir inflamasyon belirteci olarak kullanmalarını teşvik etmesi ve olası D vitamini yetersizliklerine karşı farkındalık oluşturmasıdır. Elde edilen veriler, kedilerde inflamasyon ve immün yanıtın daha kapsamlı değerlendirilmesine ışık tutarken, gelecekte yapılacak araştırmalarla D vitamini takviyesi gibi müdahalelerin bu tabloya etkilerinin ortaya konması, feline tıpta hem tanı hem de tedavi açısından yeni ufuklar açabilir.

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, lökositoz saptanan kedilerde inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesi amacıyla serum amiloid A (fSAA) ve D vitamini düzeylerinin incelenmesi üzerine yapılmıştır. Çalışma kapsamında, lökositoz gösteren kedilerin büyük çoğunluğunda fSAA düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiş, buna karşın D vitamini düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Bu sonuç, fSAA’nın inflamatuvar süreçlerin varlığını ve şiddetini belirlemede duyarlı bir biyobelirteç olduğunu; buna karşın D vitamini düzeylerinin inflamasyonla olan ilişkisini ortaya koymak için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Araştırmada fSAA düzeylerinin lökositozun varlığıyla birlikte anlamlı düzeyde yükselmesi, bu akut faz proteininin özellikle enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların tanısında ve izleminde değerli bir parametre olabileceğini desteklemektedir. SAA’nın hızlı yanıt veren bir belirteç olması, veteriner klinik pratiğinde hem erken tanı hem de tedavi sürecinin takibi açısından avantaj sağlamaktadır. Lökositozun nedeninin enfeksiyona mı yoksa inflamasyon dışı bir sürece mi bağlı olduğunu ayırt etmekte SAA düzeyinin katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

D vitamini düzeylerinin lökositoz varlığına rağmen anlamlı farklılık göstermemesi, bu parametrenin inflamatuvar durumlarla ilişkisinin daha karmaşık mekanizmalarla belirlendiğini düşündürmektedir. D vitamini, immün modülasyon ve sitokin yanıtları üzerinde etkili bir molekül olmakla birlikte, akut inflamatuvar süreçlerdeki rolü spesifik bağlamlara göre farklılık gösterebilir. Bu nedenle, D vitamini ile inflamasyon arasındaki ilişkinin netleştirilmesi için daha fazla sayıda vaka ile yapılacak, mevsimsel değişkenlik, beslenme ve genel sağlık durumu gibi ek faktörlerin de dikkate alındığı kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

# 

# KAYNAKLAR

Adams, J. S., & Hewison, M. (2012). Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Archives of biochemistry and biophysics*, *523*(1), 95-102.

Akbas, E. M., Gungor, A., Ozcicek, A., Akbas, N., Askin, S., & Polat, M. (2016). Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Archives of Medical Science*, *12*(4), 721-727.

Arai, Y., Kanda, E., Iimori, S., Naito, S., Noda, Y., Kawasaki, T., ... & Uchida, S. (2017). The use of vitamin D analogs is independently associated with the favorable renal prognosis in chronic kidney disease stages 4–5: the CKD-ROUTE study. *Clinical and Experimental Nephrology*, *21*, 481-487.

Arnold, A., & Elvehjem, C. A. (1939). Nutritional requirements of dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *95*, 187-194.

Azam, N., Zhang, M. Y., Wang, X., Tenenhouse, H. S., & Portale, A. A. (2003). Disordered regulation of renal 25-hydroxyvitamin D-1α-hydroxylase gene expression by phosphorus in X-linked hypophosphatemic (Hyp) mice. *Endocrinology*, *144*(8), 3463-3468.

Beckman, M. J., Tadikonda, P., Werner, E., Prahl, J., Yamada, S., & DeLuca, H. F. (1996). Human 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase, a multicatalytic enzyme. *Biochemistry*, *35*(25), 8465-8472.

Bikle, D. D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*, *21*(3), 319-329.

Bikle, D. D., Gee, E., Halloran, B., KOWALSKI, M. A., Ryzen, E., & Haddad, J. G. (1986). Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *63*(4), 954-959.

Black, L. J., Lucas, R. M., Sherriff, J. L., Björn, L. O., & Bornman, J. F. (2017). In pursuit of vitamin D in plants. *Nutrients*, *9*(2), 136.

Boros, S., Bindels, R. J., & Hoenderop, J. G. (2009). Active Ca 2+ reabsorption in the connecting tubule. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, *458*, 99-109.

Bouillon, R., Eisman, J., Garabedian, M., Holick, M., Kleinschmidt, J., Suda, T., ... & Webb, A. (2006). Action spectrum for the production of previtamin D3 in human skin. *UDC*, *612*, 481-506.

Boyan, B. D., Hurst-Kennedy, J., Denison, T. A., & Schwartz, Z. (2010). 24R, 25-dihydroxyvitamin D3 [24R, 25 (OH) 2D3] controls growth plate development by inhibiting apoptosis in the reserve zone and stimulating response to 1α, 25 (OH) 2D3 in hypertrophic cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *121*(1-2), 212-216.

Boyan, B. D., Hyzy, S. L., Pan, Q., Scott, K. M., Coutts, R. D., Healey, R., & Schwartz, Z. (2016). 24R, 25-Dihydroxyvitamin D3 protects against articular cartilage damage following anterior cruciate ligament transection in male rats. *PloS one*, *11*(8), e0161782.

Boyle, I. T., Gray, R. W., & DeLuca, H. F. (1971). Regulation by calcium of in vivo synthesis of 1, 25-dihydroxycholecalciferol and 21, 25-dihydroxycholecalciferol. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *68*(9), 2131-2134.

Brenza, H. L., & DeLuca, H. F. (2000). Regulation of 25-hydroxyvitamin D3 1α-hydroxylase gene expression by parathyroid hormone and 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *381*(1), 143-152.

Brenza, H. L., Kimmel-Jehan, C., Jehan, F., Shinki, T., Wakino, S., Anazawa, H., ... & DeLuca, H. F. (1998). Parathyroid hormone activation of the 25-hydroxyvitamin D3-1α-hydroxylase gene promoter. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95*(4), 1387-1391.

Cardwell, G., Bornman, J. F., James, A. P., & Black, L. J. (2018). A review of mushrooms as a potential source of dietary vitamin D. *Nutrients*, *10*(10), 1498.

de Brito Galvao, J. F., Nagode, L. A., Schenck, P. A., & Chew, D. J. (2013). Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor‐23 interactions in chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *23*(2), 134-162.

Diler, Ö., Görmez, Ö., Terzioğlu, S., & Atabay, A. (2015). Pelin Otu (Artemisia vulgaris L)’un Gökkuşaği Alabaliklarinda (Oncorhynchus mykiss, Walbaum) Hastaliklara Karşi Direnç ve Spesifik Olmayan Bağişiklik Sistemi Üzerine Etkisi. *J Aquac Eng Fish Res*, *4*, 1-11.

Dittmer, K. E., & Thompson, K. G. (2011). Vitamin D metabolism and rickets in domestic animals: a review. *Veterinary Pathology*, *48*(2), 389-407.

Dittmer, K. E., & Thompson, K. G. (2011). Vitamin D metabolism and rickets in domestic animals: a review. *Veterinary Pathology*, *48*(2), 389-407.

Dow, S. W., Legendre, A. M., Stiff, M., & Greene, C. (1986). Hypercalcemia associated with blastomycosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *188*(7), 706-709.

Duman, İ., & İsmail, Ü. N. (2019). Sekosteroit hormon olarak D vitamini ve kanser ilişkisi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, *9*(1), 19-29.

Engstrom, G. W., Reinhardt, T. A., & Horst, R. L. (1986). 25-Hydroxyvitamin D3-23-hydroxylase, a renal enzyme in several animal species. *Archives of biochemistry and biophysics*, *250*(1), 86-93.

Fradkin, J. M., Braniecki, A. M., Craig, T. M., Ramiro-Ibanez, F., Rogers, K. S., & Zoran, D. L. (2001). Elevated parathyroid hormone-related protein and hypercalcemia in two dogs with schistosomiasis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *37*(4), 349-355.

Fu, Y. W., Hou, W. Y., Yeh, S. T., Li, C. H., & Chen, J. C. (2007). The immunostimulatory effects of hot-water extract of Gelidium amansii via immersion, injection and dietary administrations on white shrimp Litopenaeus vannamei and its resistance against Vibrio alginolyticus. *Fish & shellfish immunology*, *22*(6), 673-685.

Galeotti, M. (1998). Some aspects of the application of immunostimulants and a critical review of methods for their evaluation. *Journal of Applied Ichthyology*, *14*(3‐4), 189-199.

Gershoff, S. N., Legg, M. A., O’connor, F. J., & Hegsted, D. M. (1957). The effect of vitamin D-deficient diets containing various Ca: P ratios on cats. *The Journal of Nutrition*, *63*(1), 79-93.

Gulec, A. K. (2013). Therapeutic effects of thyme (Thymus vulgaris Linneaus) and fennel (Foeniculum vulgare Miller) essential oils in infected rainbow trout, Oncorhynchus mykiss (Walbaum).

Hamamoto, H., Kusudo, T., Urushino, N., Masuno, H., Yamamoto, K., Yamada, S., ... & Sakaki, T. (2006). Structure-function analysis of vitamin D 24-hydroxylase (CYP24A1) by site-directed mutagenesis: amino acid residues responsible for species-based difference of CYP24A1 between humans and rats. *Molecular pharmacology*, *70*(1), 120-128.

Haussler, M. R., Jurutka, P. W., Mizwicki, M., & Norman, A. W. (2011). Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1α, 25 (OH) 2vitamin D3: genomic and non-genomic mechanisms. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, *25*(4), 543-559.

Herrmann, M., Farrell, C. J. L., Pusceddu, I., Fabregat-Cabello, N., & Cavalier, E. (2017). Assessment of vitamin D status–a changing landscape. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, *55*(1), 3-26.

Hewison, M., Burke, F., Evans, K. N., Lammas, D. A., Sansom, D. M., Liu, P., ... & Adams, J. S. (2007). Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1α-hydroxylase in human health and disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *103*(3-5), 316-321.

Hodges, R. D., Legendre, A. M., Adams, L. G., Willard, M. D., Pitts, R. P., Monce, K., ... & Ward, H. (1994). Itraconazole for the treatment of histoplasmosis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *8*(6), 409-413.

Hoenderop, J. G., van der Kemp, A. W., Hartog, A., van de Graaf, S. F., van Os, C. H., Willems, P. H., & Bindels, R. J. (1999). Molecular identification of the apical Ca2+ channel in 1, 25-dihydroxyvitamin D3-responsive epithelia. *Journal of Biological Chemistry*, *274*(13), 8375-8378.

Hoenderop, J. G., Willems, P. H., & Bindels, R. J. (2000). Toward a comprehensive molecular model of active calcium reabsorption. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, *278*(3), F352-F360.

Holick, M. F., MacLaughlin, J. A., Clark, M. B., Holick, S. A., Potts Jr, J. T., Anderson, R. R., ... & Elias, P. (1980). Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science*, *210*(4466), 203-205.

Holick, M. F., Richtand, N. M., McNeill, S. C., Holick, S. A., Frommer, J. E., Henley, J. W., & Potts Jr, J. T. (1979). Isolation and identification of previtamin D3 from the skin of rats exposed to ultraviolet irradiation. *Biochemistry*, *18*(6), 1003-1008.

Horiuchi, N., Saikatsu, S., Akeno, N., Abe, M., Kimura, S., & Yamada, S. (1995). Synthesis of 25-hydroxyvitamin D3-26, 23-lactone but not 24, 25-dihydroxyvitamin D3 from 25-hydroxyvitamin D3 in opossum kidney cells treated with 1α, 25-dihydroxyvitamin D3. *Hormone and metabolic research*, *27*(02), 83-89.

Hurst, E. A., Homer, N. Z., & Mellanby, R. J. (2020). Vitamin D metabolism and profiling in veterinary species. *Metabolites*, *10*(9), 371.

James, S. Y., Williams, M. A., Kelsey, S. M., Newland, A. C., & Colston, K. W. (1997). Interaction of vitamin D derivatives and granulocyte–macrophage colony-stimulating factor in leukaemic cell differentiation. *Leukemia*, *11*(7), 1017-1025.

Jäpelt, R. B., & Jakobsen, J. (2013). Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Frontiers in plant science*, *4*, 136.

Jeney, G., & Jeney, Z. S. (2002). Application of immunostimulants for modulation of the non-specific defense mechanisms in sturgeon hybrid: Acipenser ruthenus x A. baerii. *Journal of Applied Ichthyology*, *18*(4-6), 416-419.

Jones, G., Prosser, D. E., & Kaufmann, M. (2012). 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Archives of biochemistry and biophysics*, *523*(1), 9-18.

Jones, G., Prosser, D. E., & Kaufmann, M. (2014). Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *Journal of lipid research*, *55*(1), 13-31.

Jones, G., Prosser, D. E., & Kaufmann, M. (2014). Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *Journal of lipid research*, *55*(1), 13-31.

Kiela, P. R., & Ghishan, F. K. (2016). Physiology of intestinal absorption and secretion. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, *30*(2), 145-159.

Kutuzova, G. D., & DeLuca, H. F. (2004). Gene expression profiles in rat intestine identify pathways for 1, 25-dihydroxyvitamin D3 stimulated calcium absorption and clarify its immunomodulatory properties. *Archives of biochemistry and biophysics*, *432*(2), 152-166.

Lalor, S. M., Mellanby, R. J., Friend, E. J., Bowlt, K. L., Berry, J., & Gunn‐Moore, D. (2012). Domesticated cats with active mycobacteria infections have low serum vitamin D (25 (OH) D) concentrations. *Transboundary and Emerging Diseases*, *59*(3), 279-281.

Logambal, S. M., Venkatalakshmi, S., & Dinakaran Michael, R. (2000). Immunostimulatory effect of leaf extract of Ocimum sanctum Linn. in Oreochromis mossambicus (Peters). *Hydrobiologia*, *430*, 113-120.

M. A., DeLuca, H. F., Mol, J. A., ... & Hazewinkel, H. A. W. (2002). Moderate cholecalciferol supplementation depresses intestinal calcium absorption in growing dogs. *The Journal of nutrition*, *132*(9), 2644-2650.

MacLaughlin, J. A., Anderson, R. R., & Holick, M. F. (1982). Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science*, *216*(4549), 1001-1003.

Martineau, C., Naja, R. P., Husseini, A., Hamade, B., Kaufmann, M., Akhouayri, O., ... & St-Arnaud, R. (2018). Optimal bone fracture repair requires 24R, 25-dihydroxyvitamin D 3 and its effector molecule FAM57B2. *The Journal of clinical investigation*, *128*(8), 3546-3557.

Mellanby, R. J., Mee, A. P., Berry, J. L., & Herrtage, M. E. (2005). Hypercalcaemia in two dogs caused by excessive dietary supplementation of vitamin D. *Journal of Small Animal Practice*, *46*(7), 334-338.

Michaud, L., & Elvehjem, C. A. (1944). The nutritional requirements of title dog. *North American Veterinarian*, *25*, 657-666.

Murayama, A., Takeyama, K. I., Kitanaka, S., Kodera, Y., Hosoya, T., & Kato, S. (1998). The promoter of the human 25-hydroxyvitamin D31α-hydroxylase gene confers positive and negative responsiveness to PTH, calcitonin, and 1α, 25 (OH) 2D3. *Biochemical and biophysical research communications*, *249*(1), 11-16.

Murayama, A., Takeyama, K. I., Kitanaka, S., Kodera, Y., Kawaguchi, Y., Hosoya, T., & Kato, S. (1999). Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1α-hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1α, 25 (OH) 2D3 in intact animals. *Endocrinology*, *140*(5), 2224-2231.

Muscogiuri, G., Altieri, B., Annweiler, C., Balercia, G., Pal, H. B., Boucher, B. J., Cannell, J. J., Foresta, C., Grübler, M. R., Kotsa, K., Mascitelli, L., März, W., Orio, F., Pilz, S., Tirabassi, G., & Colao, A. (2017). Vitamin D and chronic diseases: The current state of the art. Archives of Toxicology, 91(1), 97–107. https://doi.org/10.1007/s00204-016-1804-x

Norman, A. W., Okamura, W. H., Bishop, J. E., & Henry, H. L. (2002). Update on biological actions of 1α, 25 (OH) 2-vitamin D3 (rapid effects) and 24R, 25 (OH) 2-vitamin D3. *Molecular and cellular endocrinology*, *197*(1-2), 1-13.

Parker, V. J., Rudinsky, A. J., & Chew, D. J. (2017). Vitamin D metabolism in canine and feline medicine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *250*(11), 1259-1269.

Parker, V. J., Rudinsky, A. J., & Chew, D. J. (2017). Vitamin D metabolism in canine and feline medicine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *250*(11), 1259-1269.

Pedersen, J. I., Hagenfeldt, Y., & Björkhem, I. (1988). Assay and properties of 25-hydroxyvitamin D3 23-hydroxylase. Evidence that 23, 25-dihydroxyvitamin D3 is a major metabolite in 1, 25-dihydroxyvitamin D3-treated or fasted guinea pigs. *Biochemical Journal*, *250*(2), 527-532.

Prosser, D. E., & Jones, G. (2004). Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends in biochemical sciences*, *29*(12), 664-673.

Prosser, D. E., Kaufmann, M., O'Leary, B., Byford, V., & Jones, G. (2007). Single A326G mutation converts human CYP24A1 from 25-OH-D3-24-hydroxylase into-23-hydroxylase, generating 1α, 25-(OH) 2D3-26, 23-lactone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(31), 12673-12678.

Reddy, G. S., & Tserng, K. Y. (1989). Calcitroic acid, end product of renal metabolism of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 through the C-24 oxidation pathway. *Biochemistry*, *28*(4), 1763-1769.

Rigante, D., De Rosa, G., Delogu, A. B., Rotunno, G., Cianci, R., Di Pangrazio, C., ... & Candelli, M. (2024). Hypovitaminosis D and Leukocytosis to Predict Cardiovascular Abnormalities in Children with Kawasaki Disease: Insights from a Single-Center Retrospective Observational Cohort Study. *Diagnostics*, *14*(12), 1228.

Rosa, C. T., Schoeman, J. P., Berry, J. L., Mellanby, R. J., & Dvir, E. (2013). Hypovitaminosis D in dogs with spirocercosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *27*(5), 1159-1164.

Sakai, M. (1999). Current research status of fish immunostimulants. *Aquaculture*, *172*(1-2), 63-92.

Seiler, S., Heine, G. H., & Fliser, D. (2009). Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney International*, *76*, S34-S42.

Shimada, T., Kakitani, M., Yamazaki, Y., Hasegawa, H., Takeuchi, Y., Fujita, T., ... & Yamashita, T. (2004). Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *The Journal of clinical investigation*, *113*(4), 561-568.

Simboli-Campbell, M., & Jones, G. (1991). Dietary phosphate deprivation increases renal synthesis and decreases renal catabolism of 1, 25-dihydroxycholecalciferol in guinea pigs. *The Journal of nutrition*, *121*(10), 1635-1642.

St-Arnaud, R. (2010). CYP24A1-deficient mice as a tool to uncover a biological activity for vitamin D metabolites hydroxylated at position 24. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *121*(1-2), 254-256.

Takiishi, T., Gysemans, C., Bouillon, R., & Mathieu, C. (2012). Vitamin D and diabetes. *Rheumatic Disease Clinics*, *38*(1), 179-206.

Titmarsh, H. F., Lalor, S. M., Tasker, S., Barker, E. N., Berry, J., Gunn‐More, D., & Mellanby, R. J. (2015). Vitamin D status in cats with feline immunodeficiency virus. *Veterinary Medicine and Science*, *1*(2), 72-78.

Tryfonidou, M. A., Holl, M. S., Vastenburg, M., Oosterlaken-Dijksterhuis, M. A., Birkenhager-Frenkel, D. H., Van Den Brom, W. E., & Hazewinkel, H. A. W. (2003). Hormonal regulation of calcium homeostasis in two breeds of dogs during growth at different rates. *Journal of animal science*, *81*(6), 1568-1580.

Tryfonidou, M. A., Stevenhagen, J. J., Van Den Bemd, G. J. C. M., Oosterlaken-Dijksterhuis,

Tsukita, S., Furuse, M., & Itoh, M. (2001). Multifunctional strands in tight junctions. *Nature reviews Molecular cell biology*, *2*(4), 285-293.

Tsuprykov, O., Chen, X., Hocher, C. F., Skoblo, R., Yin, L., & Hocher, B. (2018). Why should we measure free 25 (OH) vitamin D?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *180*, 87-104.

Wall-Gremstrup, G., Holt, R., Yahyavi, S. K., Jorsal, M. J., Juul, A., Jørgensen, N., & Blomberg Jensen, M. (2024). High-dose vitamin D3 supplementation shows no beneficial effects on white blood cell counts, acute phase reactants, or frequency of respiratory infections. *Respiratory Research*, *25*(1), 11.

Wu, C. C., Liao, M. T., Hsiao, P. J., Lu, C. L., Hsu, Y. J., Lu, K. C., & Chu, P. (2020). Antiproteinuria effect of calcitriol in patients with chronic kidney disease and vitamin D deficiency: a randomized controlled study. *Journal of Renal Nutrition*, *30*(3), 200-207.

Yener, O. (2018). *Sarkoptik Uyuzlu Köpeklerde Serum 25 Hidroksi Vitamin D3 Düzeylerinin Araştırılması* (Master's Thesis, Aydın Adnan Menderes Üniversite, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

Zafalon, R. V. A., Ruberti, B., Rentas, M. F., Amaral, A. R., Vendramini, T. H. A., Chacar, F. C., ... & Brunetto, M. A. (2020). The role of vitamin D in small animal bone metabolism. *Metabolites*, *10*(12), 496.

Zehnder, D., Bland, R., Walker, E. A., Bradwell, A. R., Howie, A. J., Hewison, M., & Stewart, P. M. (1999). Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1α-hydroxylase in the human kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, *10*(12), 2465-2473.

Zehnder, D., Bland, R., Williams, M. C., McNinch, R. W., Howie, A. J., Stewart, P. M., & Hewison, M. (2001). Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D3-1α-hydroxylase. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(2), 888-894.

Zhong, Y., Armbrecht, H. J., & Christakos, S. (2009). Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1α-hydroxylase gene. *Journal of Biological Chemistry*, *284*(17), 11059-11069.

Zhu, J. G., Ochalek, J. T., Kaufmann, M., Jones, G., & DeLuca, H. F. (2013). CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(39), 15650-15655.

Zierold, C., Mings, J. A., & DeLuca, H. F. (2003). Regulation of 25‐hydroxyvitamin D3‐24‐hydroxylase mRNA by 1, 25‐dihydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone. *Journal of cellular biochemistry*, *88*(2), 234-237.

**EKLER**

**Ek 1.**

**Ek 2.**

**BİLGİ ONAM FORMU**

Tarih .../.../...

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde Prof. Dr. Serdar PAŞA’ nın yürütücü olduğu “WBC (Beyaz Kan Hücreleri) Değeri Yüksek (Lökosiztoz) Kedilerde Serum Amiloid A ve D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi” başlıklı çalışma için kedilerden kan örnekleri alınarak laboratuvar analizlerinin gerçekleştirileceği ve toplanan verilerin bu çalışma dışında başka herhangi bir çalışma için kullanılmayacağını sözlü ve yazılı olarak şahsıma bildirilmiştir.

Hayvan sahibi olarak, köpeğimin yukarıda adı geçen çalışmada yer almasını kabul ediyorum.

ADRES Hasta Sahibi Adı Soyadı

İMZA

**T.C.**

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİLİMSEL ETİK BEYANI**

“WBC (Beyaz Kan Hücreleri) Değeri Yüksek (Lökosiztoz) Kedilerde Serum Amiloid A ve D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi” başlıklı Yüksek Lisans/Doktora tezimdeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Serra Sanem BAŞNAK

… / … / …

**ÖZ GEÇMİŞ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Soyadı, Adı** | : BAŞNAK, Serra Sanem |
| **Uyruk** | : T.C. |
| **Doğum yeri ve tarihi** | : İzmir / 02.04.1999 |
| **Telefon** | : 0 554 263 15 20 |
| **E-posta** | : sanembasnak@hotmail.com |
| **Yabancı dil** | : İngilizce |

**EĞİTİM**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Derece** | **Kurum** | **Mezuniyet tarihi** |
| Lisans | Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi | 27.06.2022 |

**AKADEMİK YAYINLAR**

**1.SEMİNERLER**

Kedi ve Köpeklerde D Vitamini Metabolizması

Veteriner Hekim Serra Sanem BAŞNAK