

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YL-2026-0037

GINGİVOSTOMATİTLİ KEDİLERDE PLAZMA
SERBEST AMİNO ASİT PROFİLİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

MELİS YILMAZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-26004 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2026

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü “Veterinerlik İç Hastalıkları” Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Melis YILMAZ tarafından hazırlanan “Gingivostomatitli Kedilerde Plazma Serbest Amino Asit Profilinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04.05.2026

Üye (T.D.)	: Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Hasan ERDOĞAN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Doç. Dr. Canberk BALIKÇI	Harran 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

Bilgi, deneyim ve akademik birikimiyle bana rehberlik eden; bilimsel yaklaşımı, değerli önerileri ve yapıcı yönlendirmeleriyle yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca yol gösteren, mesleki ve akademik gelişimime önemli katkılar sağlayan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Serdar PAŐA'ya, Sayın Prof. Dr. Kerem URAL'a, Sayın Prof. Dr. Hasan ERDOğAN'a ve Sayın Doç. Dr. Songül ERDOğAN'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kedilerde Gingivostomatit ve Klinik Özellikleri.....	4
2.2. Tanı	5
2.3. Etiyoloji.....	5
2.4. Etiyopatogenez.....	6
2.5. Klinik Bulgular ve Lezyonların Sınıflandırılması	7
2.6. Tedavi Yaklaşımları	10
2.6.1. Cerrahi.....	10
2.6.2. Medikal Tedavi	11
2.7. Amino Asitler.....	13
2.7.1. Amino Asitlerin Bağışıklık Sistemindeki Fonksiyonları	13
2.7.2. Kedilerde Hastalıklara Bağlı Amino Asit Profil Değişiklikleri	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Araştırmanın Hayvan Materyali.....	16

3.1.1. Gingivostomatitli Kediler	16
3.1.2. Sağlıklı Kediler	17
3.2. Klinik Muayene ve Lezyonların Skorlanması	17
3.3. Örneklerin Alınması ve Saklanması	17
3.4. Analizlerin Gerçekleştirilmesi	17
3.5. İstatistiksel Analizler.....	18
4. BULGULAR.....	19
4.1. Hasta ve Sağlıklı Gruplarda Demografik Bulgular.....	19
4.2. Amino Asit Düzeylerinin Sağlıklı ve Hasta Gruplarına Göre Dağılımı	19
4.3. Hasta Grubunda Lezyon Skorları ile Korelasyon Bulguları	28
4.4. Skor Düzeylerine Göre Beş Gruplu Karşılaştırma Bulguları.....	28
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
KAYNAKLAR	41
EKLER.....	48
Ek 1 (ADÜ-HADYEK).....	48
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	49
ÖZ GEÇMİŞ	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

3-MH: 3-metilhistidin

CD: Cluster of Differentiation

CKD: Kronik Böbrek Hastalığı

FCV: Feline Calicivirus

FeLV: Feline Leukemia Virus

FIV: Feline Immunodeficiency Virus

GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

HSV-1: Herpes Simpleks Virüs tip-1

IFN- γ : İnterferon Gama

Ig: İmmunglobulin

IL: İnterlökin

IRIS: International Renal Interest Society

iNOS: Nitrik Oksit Sentazın İndüklenebilir İzofomu

LC-MS/MS: Sıvı Kromatografisi/Sıralı Kütle Spektrometrisi

mRNA: Haberci RNA

MSC: Mezenkimal Stromal Hücre

NMDA: N-metil-D-aspartat

NK: Doğal öldürücü

NO: Nitrik Oksit

rFeIFN- ω : Rekombinant Kedi İnterferon-Omega

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü-Alfa

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma sistin düzeyleri	21
Şekil 2. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma hidroksprolin düzeyleri.....	22
Şekil 3. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma prolin düzeyleri.....	22
Şekil 4. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma alfa-aminoadipik asit düzeyleri	23
.....	
Şekil 5. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma hidroksilizin düzeyleri	23
Şekil 6. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma etanolamin düzeyleri.....	24
Şekil 7. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma lizin düzeyleri	24
Şekil 8. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma ornitin düzeyleri.....	25
Şekil 9. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma serin düzeyleri.....	25
Şekil 10. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma glisin düzeyleri	26
Şekil 11. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma sitrülün düzeyleri	26
Şekil 12. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma asparagin düzeyleri	27
Şekil 13. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma 3-metilhistidin düzeyleri....	27

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1.** Gingivostomatitten etkilenen ağız boşluğunun klinik resimleri. Solda buccal, labial ve alveolar mukozayı kapsayan inflamasyon; palatoglossal kıvrım ve kaudal oral mukozayı etkileyen proliferatif lezyonlar.....4
- Resim 2.** Kaudal stomatit ve alveolar stomatit yoğunluk skoru 4; kaudal stomatit yüzey alanı skoru 100 olarak belirlenen olgu örneği9
- Resim 3.** Kaudal stomatit ve alveolar stomatit yoğunluk skoru 2; kaudal stomatit yüzey alanı skoru 50 olarak belirlenen olgu örneği 10

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Kaudal stomatit yoğunluk skoru ve alveolar stomatit yoğunluk skoru (Druet ve Hennet, 2017)	8
Tablo 2. Kaudal Stomatit için Yüzey Alanı Skoru (Druet ve Hennet, 2017).....	9
Tablo 3. Hasta ve sağlıklı grupların demografik bulguları	19
Tablo 4. Hasta ve sağlıklı gruplarda amino asit ve metabolit analiz sonuçları	20
Tablo 5. Hasta grubunda lezyon skorları ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon bulgularının özeti	28
Tablo 6. Lezyon şiddeti skoruna göre oluşturulan beş grupta öne çıkan amino asit/metabolit bulgularının karşılaştırılması	29
Tablo 7. Yüzey alanı skoruna göre oluşturulan beş grupta öne çıkan amino asit/metabolit bulgularının karşılaştırılması	30

ÖZET

GINGIVOSTOMATİTLİ KEDİLERDE PLAZMA SERBEST AMİNO ASİT PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yılmaz, M. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik İç Hastalıkları Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2026.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kronik gingivostomatitli kedilerde plazma amino asit profilini belirlemek ve elde edilen değerleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmaktır. Ayrıca amino asit düzeyleri ile lezyon yoğunluğu ve kaudal stomatit yüzey alanı skorları arasındaki olası ilişkilerin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırmanın hayvan materyalini, gingivostomatit tanılı 30 kedi ile 19 sağlıklı kedi oluşturdu. Gingivostomatitli gruba daha önce bu tanı nedeniyle tedavi uygulanmamış, diş çekimi yapılmamış ve amino asit içeren takviye kullanmayan kediler dahil edildi; kontrol grubu ise rutin klinik kontrol veya kısırlaştırma amacıyla başvuran, klinik muayene ve temel laboratuvar bulguları normal olan kedilerden seçildi. Gingivostomatitli kedilerde oral lezyonlar klinik muayenede 0–4 arası lezyon şiddet skoru ile derecelendirildi; ayrıca kaudal stomatit yüzey alanı skorları kaydedildi. Tüm kedilerden sefalik venden kan alınarak plazma ayrıştırıldı ve örnekler analiz zamanına kadar uygun koşullarda saklandı. Plazma amino asit konsantrasyonları, ticari kit kullanılarak LC–MS/MS yöntemiyle ölçüldü ve elde edilen amino asit düzeyleri gruplar arasında karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular: Gingivostomatitli kedilerde sağlıklı kontrollere kıyasla plazma sistin ($p<0,001$), hidroksiprolin ($p<0,001$), prolin ($p<0,001$), alfa-aminoadipik asit ($p=0,001$), hidroksilizin ($p=0,002$), etanolamin ($p=0,002$), ornitin ($p=0,009$), serin ($p=0,009$), glisin ($p=0,010$), sitrülün ($p=0,018$), asparagin ($p=0,025$) konsantrasyonlarının daha düşük olduğu belirlendi. Buna karşılık, gingivostomatitli kedilerde plazma lizin konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu belirlenirken ($p=0,008$), 3-metilhistidin konsantrasyonları ise sınırda istatistiksel anlamlılık gösterdi ($p=0,050$). İzolösin ($p=0,071$), karnozin ($p=0,087$), sistatyonin ($p=0,087$), arginin ($p=0,107$), gama-aminobütirik asit ($p=0,138$), beta alanin ($p=0,154$), metiyonin ($p=0,160$), glutamik asit ($p=0,234$), lösin ($p=0,246$), glutamin ($p=0,246$), 1-metilhistidin ($p=0,246$),

fenilalanin (p=0,329), alanin (p=0,356), histidin (p=0,485), valin (p=0,572), alfa-aminobütirik asit (p=0,681), triptofan (p=0,735), tirozin (p=0,894), taurin (p=0,926), treonin (p=0,959), aspartik asit (p=1,000), homosistin (p=1,000) düzeylerindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada kronik gingivostomatitli kedilerde bazı plazma amino asit düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılıklar gösterebildiği ortaya konuldu. Ancak çalışmadaki örneklem sayısının sınırlı olması ve hasta grubunda olası viral etkenlere yönelik etiyolojik değerlendirmelerin yapılmamış olması araştırmanın önemli kısıtlılıkları arasındadır. Gelecekte daha geniş örneklem gruplarında, viral etkenlerin araştırıldığı ve inflamatuvar durumun değerlendirilmesine yönelik parametrelerin dahil edildiği çalışmalar ile bu amino asitlerin gingivostomatit patogenezindeki ve klinik süreçteki rollerinin daha iyi anlaşılacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Amino asit, gingivostomatit, inflamasyon, kaudal stomatit, plazma amino asitleri

ABSTRACT

EVALUATION OF THE PLASMA FREE AMINO ACID PROFILE IN CATS WITH GINGIVOSTOMATITIS

Yılmaz, M. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Department of Veterinary Internal Medicine, Master's Thesis, Aydın, 2026.

Objective: The aim of this study was to determine the plasma amino acid profile in cats with chronic gingivostomatitis and to compare the obtained values with those of a healthy control group. In addition, it was aimed to evaluate the possible relationships between amino acid levels and lesion severity and caudal stomatitis surface area scores.

Materials and Methods: The animal material of this study consisted of 30 cats diagnosed with gingivostomatitis and 19 healthy cats. Cats included in the gingivostomatitis group had not previously received treatment for this diagnosis, had not undergone tooth extraction, and were not using amino acid-containing supplements; the control group consisted of cats presented for routine clinical examination or neutering and selected based on normal clinical examination and basic laboratory findings. Oral lesions in cats with gingivostomatitis were graded during clinical examination using a lesion severity score ranging from 0 to 4; additionally, caudal stomatitis surface area scores were recorded. Blood samples were collected from the cephalic vein of all cats, plasma was separated, and samples were stored under appropriate conditions until analysis. Plasma amino acid concentrations were measured by LC-MS/MS method using a commercial kit, and the obtained amino acid levels were compared and evaluated between groups.

Results: Compared to healthy controls, cats with gingivostomatitis had lower plasma concentrations of cystine ($p < 0.001$), hydroxyproline ($p < 0.001$), proline ($p < 0.001$), alpha-amino adipic acid ($p = 0.001$), hydroxylysine ($p = 0.002$), ethanolamine ($p = 0.002$), ornithine ($p = 0.009$), serine ($p = 0.009$), glycine ($p = 0.010$), citrulline ($p = 0.018$), and asparagine ($p = 0.025$). In contrast, plasma lysine concentrations were higher in cats with gingivostomatitis ($p = 0.008$), while 3-methylhistidine concentrations demonstrated borderline statistical significance ($p = 0.050$). Differences in the levels of isoleucine ($p = 0.071$), carnosine ($p = 0.087$), cystathionine ($p = 0.087$), arginine ($p = 0.107$), gamma-aminobutyric acid ($p = 0.138$), beta-alanine ($p = 0.154$),

methionine (p=0.160), glutamic acid (p=0.234), leucine (p=0.246), glutamine (p=0.246), 1-methylhistidine (p=0.246), phenylalanine (p=0.329), alanine (p=0.356), histidine (p=0.485), valine (p=0.572), alpha-aminobutyric acid (p=0.681), tryptophan (p=0.735), tyrosine (p=0.894), taurine (p=0.926), threonine (p=0.959), aspartic acid (p=1.000), and homocystine (p=1.000) were not found to be statistically significant.

Conclusion: In this study, it was demonstrated that some plasma amino acid levels in cats with chronic gingivostomatitis could show significant differences compared to healthy controls. However, the limited sample size and the lack of etiological evaluations for possible viral agents in the patient group were important limitations of the study. In the future, studies conducted with larger sample groups, in which viral agents are investigated and parameters for evaluating inflammatory status are included, may contribute to a better understanding of the roles of these amino acids in the pathogenesis and clinical course of gingivostomatitis.

Keywords: Amino acid, Caudal stomatitis, Gingivostomatitis, Inflammation, Plasma amino acids

1. GİRİŞ

Kedi gingivostomatiti kedilerin ciddi, bağışıklık aracılı, oral mukozal inflamatuvar bir hastalığıdır. Diş eti, yanak mukozası ve kaudal oral mukozanın iltihabı ile karakterizedir. Kaudal oral mukozayı ve premolar ve molar dişlere bitişik alveolar ve yanak mukozasını etkileyen inflamatuvar lezyonların varlığıyla periodontal hastalıktan ayırt edilebilir. Klinik belirtiler arasında ağız kokusu, kötü bakım, yeme güçlüğü, yemek yerken veya eserken ağrı, agresyon ve kilo kaybı sayılabilir (Lommer, 2013). Klinik olarak, hastalığın proliferatif ve ülseratif bir fenotipi gözlenir. Bu lezyonların tipik yeri palatoglossal kıvrımların lateralidir. Bazen, hastalığın proliferatif formu dilin geri çekilmesini önleyecek kadar şiddetlidir (Lee ve diğerleri, 2020).

Kronik gingivostomatitin, oral antijenik uyarıma karşı uygunsuz bağışıklık tepkisinden kaynaklandığı düşünülmekle birlikte, karmaşık ve muhtemelen çok faktörlü bir etiyojisi olan bir hastalıktır ve genellikle başlatıcı neden belirlenemez. Bakteriyel organizmaların da gingivostomatitin patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Gingivostomatitli kedilerde oral mikrobiyal çeşitlilik sağlıklı kedilerden daha azdır ve baskın türler *Pasteurella multocida* subsp. *multocida*'dır (Dolieslager ve diğerleri, 2011).

Son yıllarda gingivostomatitin sadece lokal bir hastalık değil, aynı zamanda sistemik sonuçları olan bir hastalık olduğu ortaya çıkmıştır (Arzi ve diğerleri, 2016; Mestrinho ve diğerleri, 2020; Vapniarsky ve diğerleri, 2020). Etkilenen kediler, merkezi bellek hücrelerinde eşzamanlı bir azalma ve dolaşımdaki aktif CD8+ T hücrelerinin kanıtı ile yüksek dolaşımdaki CD8+ efektör bellek hücresi seviyelerine sahiptir (Vapniarsky ve diğerleri, 2020). Bellek CD8+ T hücreleri, virüsler gibi hücre içi patojenlere karşı bağışıklığın ana bileşenidir. Bu, CD8+ T hücrelerinin birden fazla kez aktive edildiği ve aktif kaldığı çözülmemiş bir inflamasyon olduğu anlamına gelir. CD8+ T hücrelerinin lezyonlarda baskınlığı ve gingivostomatitte artan dolaşım efektör bellek hücreleri, hücre içi bir organizmanın büyük olasılıkla viral bir enfeksiyonda yer alan inflamasyona neden olduğunu desteklemektedir (Soltero-Rivera ve diğerleri, 2023). Bu hayvanlarda poliklonal gamaglobulinemi sürekli olarak gözlenir, bu da lokal inflamasyonun ötesine geçen sistemik bir etki olduğunu göstermektedir (Jennings ve diğerleri, 2015; Reiter ve diğerleri, 2019). İleri periodontal hastalığı olan kedilerde yapılan daha önceki bir rapor, önemli lokal inflamasyonun uzak bölgelerde sistemik yanıtları ve organ fonksiyonunu etkileyebileceği

sonucuna varmıştır (Mestrinho ve diğerleri, 2020). Gingivostomatitli kedilerde hastalığın medikal yolla tedavisi analjezik, antimikrobiyal, immünosupresif ve immünomodülatör tedaviye odaklanır ve geçici olarak hafifletmesi muhtemeldir. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri (amantadin), gabapentin, buprenorfin dışındaki opioidler ve steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar gingivostomatitte kullanımlarını destekleyecek bilimsel veriler eksik olsa da bu ajanların faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Gingivostomatitte antibiyotik kullanımını destekleyen bilimsel veriler sınırlı olsa da farklı antibiyotiklerin etkisini bildiren bir çalışma, amoksisilin ile tedavi edilen kedilerin %38'inde ve metronidazol ile tedavi edilen kedilerin %37'sinde iyileşmeyi belgelemiştir (White ve diğerleri, 1992).

Glukokortikoidler, ameliyat öncesi ve sonrası stomatitin yönetimi için en sık reçete edilen ilaç olmaya devam etmektedir. Steroidlerle tedavinin hastaların yaklaşık %23'ünde tam bir tedavi veya belirgin bir iyileşme ürettiği gösterilmiştir; bunların sadece %7'si klinik remisyona ulaşmıştır (Hennet ve diğerleri, 2011).

İmmünomodülasyon genellikle, refrakter vakalar olarak adlandırılan, cerrahi dış çekimine yanıt vermeyen hasta kediler için önerilmektedir. Refrakter vakalarda, rekombinant kedi interferon-omega (rFeIFN- ω) ve mezenkimal stromal hücre (MSC) tedavisi ile tedavi umut vaat etmiştir. T hücreleri tarafından üretilen interlökin-4 (IL-4), sitotoksik T ve B hücrelerinin proliferatif aktivitesini ve immünglobulin G ve immünglobulin E üretimini artırırken, interlökin-10 (IL-10), antiinflamatuvar etkiler gösterir, sitokin üretimini azaltır (Turner ve diğerleri, 2014).

Amino asitler kedilerin bağışıklık yanıt oluşturmaları için çeşitli mekanizmalar yoluyla önemli bir role sahiptir. Örneğin bu yanıt, patojenlerin yok edilmesi için proteinlerin ve güçlü bir antioksidan olan ve glisin, sistein ve glutamat içeren glutatyonun; arjininden nitrik oksit (NO) ve taurinden klorotaurin ve bromotaurinin üretimi yoluyla sağlanır (Pion ve diğerleri, 1987). Bitkisel besinlere nispeten hayvansal gıdalarda daha çok bulunan Lizin, sistein, glisin, prolin, triptofan ve metiyonin gibi amino asitlerin yeterli sağlanması hayvanlarda humoral ve hücresele bağışıklık sistemlerini güçlendirerek, enfeksiyon riskini azaltmaktadır (Li ve diğerleri, 2007).

Bir çalışma spesifik amino asitlerin hücre hatları kullanılarak kedi T hücrelerinin IL-4, IL-10, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve interferon gama (IFN- γ) salgılanması üzerindeki doza bağlı proliferatif ve inhibe edici

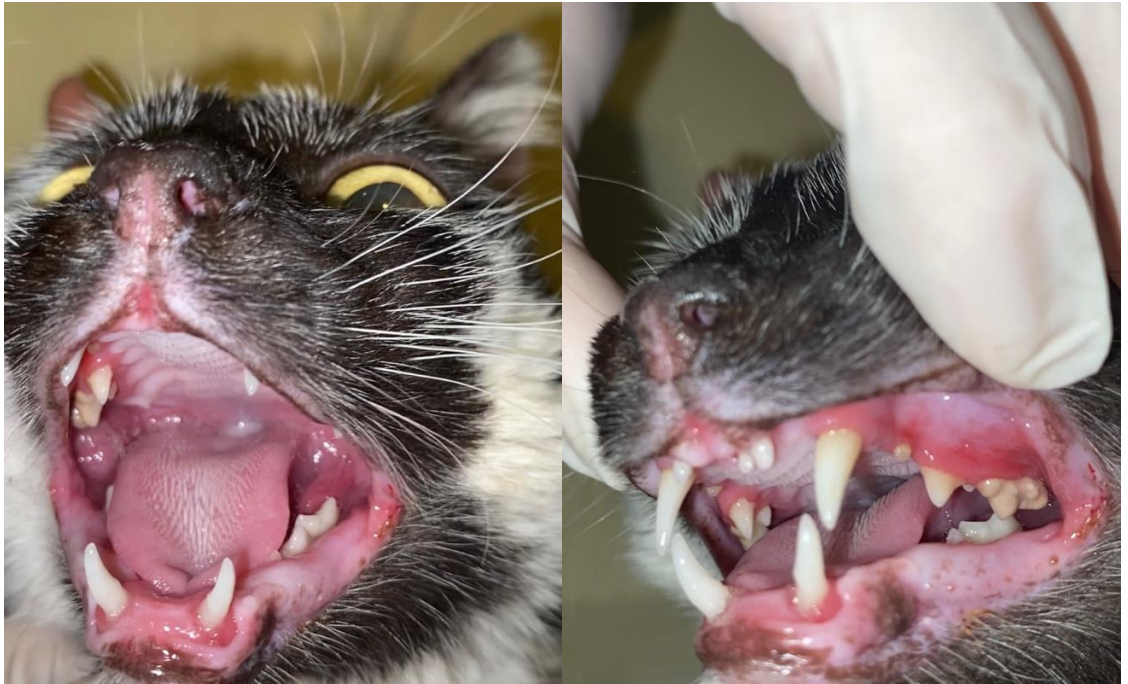
etkileri *in vitro* olarak değerlendirmiştir. TNF- α üretimi, arjininin, kedi kanındaki normal değerden iki katı seviyesine kadar eklenmesi sonucu artmıştır. Lizin, treonin ve valin için optimal konsantrasyonlarda sekresyon artarken, düşük ve yüksek konsantrasyonlarda sekresyon azalmıştır. GM-CSF; glutamin, lösin, lizin, triptofan ve treonin konsantrasyonları doğrusal ilişki göstermiş, yüksek konsantrasyonlarda artış sağlamıştır. Valin ise düşük seviyelerde üretimi artırırken, yüksek seviyelerde verildiğinde azaltmıştır. IFN- γ için arjinin, glutamin, izölösün, lizinin değişen seviyelerinde üretim düşük kalmış ancak triptofan ve valinin belirli konsantrasyonlarda verilmesi sonrası üretim artmıştır. Genel olarak arjinin ve lizin en belirgin immünstimülasyon etkisi göstermiştir. Treonin ve lösin de belirli konsantrasyonlarda sitokin sekresyonunu desteklemiştir. Glutamin, izölösün ve diğer amino asitlerin etkileri daha sınırlı kalmıştır (Paßlack ve diğerleri, 2016).

Bu tez çalışmasının amacı gingivostomatitli kedilerin plazma amino asit profilinin sağlıklı kedilere kıyasla nasıl değişkenlik gösterdiği ve olası farklılıkların hangi amino asitlerde belirginleştiğini ortaya koymaktır. Amino asitlerin çeşitli konsantrasyonlarının hücre kültürlerinde sitokinlere etkisi üzerine yapılan *in vitro* çalışmalar, amino asitlerin yalnızca metabolik substratlar değil, aynı zamanda immünomodölatör etkenler olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda çalışmadan elde edilecek sonuçların, amino asitlerin bu hastalığın immünotogeneziyle olası ilişkisine yönelik ileri çalışmalara katkı sağlayabileceği öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kedilerde Gingivostomatit ve Klinik Özellikleri

Gingivostomatit kedilerin diş etlerinde, palatoglossal kıvrımlarda, yanak ya da damak mukozasında, farenkste ve/veya dilde lokalize olmuş erosiv, ülseratif ya da proliferatif karakterde lezyonların bulunduğu ağrılı, bağışıklık aracılı inflamatuvar rahatsızlığıdır (Lommer ve diğeri, 2003). Ağız içinde çeşitli derecelerde inflamasyon ve ağrı vardır. Özellikle palatoglossal bölgedeki lezyonlar karakteristiktir. Etkilenen kedilerde iştahsızlık, ptyalizm, ağız içinde kanama, kötü koku gibi bulgular görülebilir. Gıda alımında ağrı duyumu nedeniyle kediler beslenmeyi azaltır, kilo kaybeder ve tüy bakımını ihmal ederler. Anoreksi ve kilo kaybı sıklıkla gözlenir (Hennet ve diğeri, 2011). Endoskopik incelemelerde, ilerlemiş bazı olgularda lezyonların özefagusu kadar uzanabildiği gözlenmiştir (Kouki ve diğeri, 2017)



Resim 1. Gingivostomatitten etkilenen ağız boşluğunun klinik resimleri. Solda buccal, labial ve alveolar mukozayı kapsayan inflamasyon; palatoglossal kıvrım ve kaudal oral mukozayı etkileyen proliferatif lezyonlar.

2.2. Tanı

Genel olarak gingivostomatit tanısı, histopatolojik ya da diğer klinikopatolojik testlerden ziyade klinik muayenede saptanan bulgulara dayandırılmaktadır (Anderson ve diğerleri, 2022). Hastalığa sıklıkla eşlik eden hiperglobulinemi belirgin düzeylere ulaşabilmektedir. Ayrıca, kedi immün yetmezlik virüsü (FIV) ve kedi lösemi virüsü (FeLV) yönünden yapılan güncel serolojik testler, potansiyel prognostik değerleri nedeniyle tedavi planlaması öncesinde hastanın değerlendirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır (Soltero-Rivera ve diğerleri, 2023).

2.3. Etiyoloji

Gingivostomatitte görülen immün yanıtı başlatan faktör olarak çeşitli durumlar ve enfeksiyöz etkenler öne sürülmüştür ancak nedensellik kanıtlanamamıştır (Soltero-Rivera ve diğerleri, 2023). Gingivostomatitin klinik şiddeti ile feline calicivirus (FCV) varlığı arasında ilişki bildirilmiş; bu durum FCV'ye olası bir etiyolojik etken olarak ilgiyi artırmıştır (Knowles ve diğerleri, 1991). Metagenomik ve transkriptomik çalışmalar, gingivostomatitli kedilerde hastalıkla en güçlü biçimde ilişkili mikroorganizmanın FCV olduğunu ve virüsün olguların büyük çoğunluğunda saptandığını ortaya koymuştur. Buna karşın, orofaringeal sürüntülerde RT-PCR ile belirlenen FCV oral yükü ile lezyonların şiddeti ya da tedavi yanıtı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Deneysel çalışmalarda sağlıklı kedilere FCV inokülasyonu, kronik gingivostomatit tablosunu oluşturamamış; yalnızca akut stomatit gelişmiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda klinik iyileşmeye paralel olarak FCV yükünde azalma veya virüsün ortadan kalktığı bildirilmiş olup, bu bulgular FCV'nin gingivostomatitin doğrudan nedeni olmaktan ziyade hastalık şiddetini etkileyen bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (Fried ve diğerleri, 2021).

FCV, zarfsız, pozitif tek iplikli RNA genomuna sahip, tek proteinli bir kapsidden oluşan bir virüstür ve kapsid yüzeyindeki yüksek değişkenlik gösteren bölge, konağın bağışıklık sistemi tarafından başlıca hedef alınan alandır (Geissler ve diğerleri, 2002; Radford ve diğerleri, 1999). FCV enfeksiyonu, bağışıklık aracılı olabileceği düşünülen akut üst solunum yolu ve ağız boşluğu hastalıklarına yol açabilir. Güncel araştırmalar, bu virüsün oral hastalığın ilerlemesinde ve inflamatuvar yanıtın başlatılmasında önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (Fontes ve diğerleri, 2023).

Doğal öldürücü (NK) hücreleri doğuştan gelen bağışıklık ürünleridir ve kemik iliğinden elde edilerek kanda dolaşır. Sitokinler tarafından ya da hedef hücrelerle karşılaştıklarında aktive olurlar. NK hücreleri çeşitli viral hastalıklara karşı korunma görevi alan interferonları üretirler (Vivier ve diğerleri, 2008). Histopatolojik örnekler ve immünohistokimyasal değerlendirmelere dayanarak FCV antijenlerini ve doğal öldürücü hücrelerin varlığını gingivostomatitin patolojik durumuyla ilişkilendirmek amacı taşıyan bir çalışmada, gingivostomatit ile FCV varlığı arasında, hastalıklı oral mukozadaki NK hücre sayısı veya dağılımı açısından doğrudan bir ilişki saptanmamıştır. NK hücrelerinin viral enfeksiyonlara karşı önemli bir role sahip olmasına rağmen, elde edilen bulgular FCV'nin gingivostomatitin patolojik sürecinde NK hücreleri üzerinden belirgin bir etki göstermediğini ortaya koymuştur (Fontes ve diğerleri, 2023). Bu sonuçlar, daha önce FIV ile enfekte kedilerde NK hücre sayılarının sağlıklı hayvanlardan farklı olmadığını bildiren çalışmalarla da uyumlu bulunmuştur (Simões ve diğerleri, 2012).

Gingivostomatit tanılı FCV enfeksiyonunun prevalansının, odontoklastik rezorptif lezyonları olan ve sağlıklı kedilerle karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği bir çalışmada gingivostomatitli 25 kedinin 15'inde (%60); odontoklastik rezorptif lezyonlu 40 kediden 9'unda (%22,5) ve sağlıklı 25 kediden 6'sında (%24) FCV yönünden pozitif bulunmuştur (Thomas ve diğerleri, 2017). Bu bulgular gingivostomatit ve FCV arasında güçlü bir epidemiyolojik ilişki bulunduğunu desteklemektedir. Yapılan bir başka çalışmada gingivostomatitli kedilerde FCV yükü ile gingivostomatit lezyonlarının şiddeti arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuçlara göre FCV yükü ile kaudal stomatit yoğunluk ve alveolar stomatit yoğunluk skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Druet ve Hennet, 2017).

2.4. Etiyopatogenez

Kedi kronik gingivostomatitin kesin nedeni tam olarak aydınlatılamamış olsa da mevcut kanıtlar hastalığın anormal bir immün yanıt sonucu geliştiğini göstermektedir (Lee ve diğerleri, 2020). Gingivostomatitten etkilenen kedilerin ağız mukozası, yoğun lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu ve kimi zaman az kimi zaman bol miktarda Mott hücreleri varlığıyla karakterizedir (Vapniarsky ve diğerleri, 2020). Sağlıklı ağız mukozasıyla kıyaslayınca submukozada CD3+, CD4+, CD79a+, IgG+, IgA+ veya nötrofiller olarak işaretlenen hücreler ve mast hücre sayısı gingivostomatitte artmıştır. İnflamasyon şiddeti ile plazma hücrelerinin (CD79a+), nötrofillerin, yardımcı T hücrelerinin (CD3+) ve MHC II glikoprotein düzeyleri arasında

ilişkiler saptanmıştır (Harley ve diğerleri, 2011). Gingivostomatitin histolojik, immünolojik ve genetik analizlerinin yapıldığı bir çalışmada gingivostomatitli kediler normal CD4+ T hücresi yüzdesine sahipken sağlıklı kedilere kıyasla artmış CD8+ T hücresi gözlenmiştir. Bu da sağlıklı kedilere oranla gingivostomatitli kedilerin CD4/CD8 oranında azalma olduğunu ortaya koymuştur (Vapniarsky ve diğerleri, 2020). Bu durum sitotoksik bağışıklık aktivasyonunun devam ettiğini göstermektedir (Lopes ve diğerleri, 2025). Yine başka bir çalışmada CD8+ hücre seviyelerinin hem sistemik dolaşımında CD4+ hücre seviyesinden fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu artış gingivostomatitteki inflamatuvar yanıtın virüsler gibi hücre içi patojenlerin tetiklediği antijenik uyarıya karşı sitotoksik hücrelerce yürütülen bir immün yanıt olduğunu işaret etmektedir (Lee ve diğerleri, 2020). Ayrıca dolaşımdaki aktive edilmiş CD8+ efektör hafıza hücrelerinin varlığı, virüsler gibi patojenlere karşı bağışıklığın temel bileşeni olan CD8+ hücrelerinin birden çok defa aktive edildiği ve aktif kaldığı, çözülmemiş bir inflamasyon olduğunu göstermektedir. Bu da hücre içi bir organizmanın büyük olasılıkla viral bir enfeksiyonda yer alan inflamasyona neden olduğunu doğrulamaktadır (Soltero-Rivera ve diğerleri, 2023). Etkilenen birçok kedide serum ve tükürük immünglobulin düzeyleri yüksektir. Poliklonal gamapati niteliğindeki hipergamaglobulinemi IL-6'nın artışına sekonder olarak görülmektedir ve bu sistemik inflamatuvar yanıtın arttığını işaret etmektedir. Nitekim IFN- γ , TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar serum sitokinlerinin ekspresyonundaki artış ile kan nötrofil sayılarındaki artış da bu ifadeyi desteklemektedir (Soltero-Rivera ve diğerleri, 2023).

Gingivostomatitli kedilerin oral mikrobiyomlarının sağlıklı kedilere kıyasla daha az çeşitli olduğu, belirgin disbiyozis bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu disbiyoz patojenlerin aşırı çoğalmasından ziyade, faydalı ve kommensal bakterilerin azalmasıyla karakterize olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, *Porphyromonas gulae* başta olmak üzere bazı periodontal patojenlerin gingivostomatitli kedilerde yüksek bollukta bulunduğu ve bu bakterilerin hastalığın inflamatuvar ve ülseratif yapısına katkıda bulunabilecek özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir (Anderson ve diğerleri, 2023).

2.5. Klinik Bulgular ve Lezyonların Sınıflandırılması

Gingivostomatitli kedilerde diş eti, alveolar labio-bukkal mukoza, kaudal mukoza, dil ve damağı etkileyebilen ülseratif, ülsero-proliferatif lezyonlar sıklıkla görülür (Hennet ve diğerleri, 2011; Winer ve diğerleri, 2016). Kaudal stomatit bulgusu, gingivostomatitin diğer

periodontal ve oral hastalıklardan ayırıcı tanısında temel bir özellik olarak kabul edilir. Biyopsi, gingivostomatit tanısında yararlı bir araçtır ancak kesin tanı klinik lezyonların karakteristik özelliklerinin ortaya konulmasıyla desteklenmektedir. Biyopsi klinik pratikte çoğu zaman tanıyı doğrulamaktan ziyade neoplastik lezyonları dışlamak amacıyla kullanılmaktadır (Kim ve diğerleri, 2023). Hastalığa sahip kedilerde, oral ağrı, buna bağlı gıda alımında kısıtlanma ve anoreksi, ptyalizm, halitozis, tımar davranışında azalma gibi klinik belirtiler görülür (Druet ve Hennet, 2017).

Druet ve Hennet (2017), gingivostomatit olgularında kedi FCV yükü ile lezyonların şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla kaudal stomatit ve alveolar/bukkal stomatit için bir skorlamaya ek olarak kaudal lezyonların yüzey alanını dikkate alan bir puanlama sistemi kullanmıştır. Bu tez çalışmasında da ilgili çalışmada kullanılan bu skorlama tabloları Tablo 1 ve Tablo 2 olarak aşağıda sunulmuştur.

Tablo 1. Kaudal stomatit yoğunluk skoru ve alveolar stomatit yoğunluk skoru (Druet ve Hennet, 2017)

0	Lezyon yoktur.
1	Hafif inflamasyon; ülserasyon yoktur, proliferasyon yoktur, spontan kanama görülmez ve hafif basınçla kanama oluşmaz.
2	Hafif-orta inflamasyon; ülserasyon yoktur, proliferasyon yoktur veya minimal düzeydedir; spontan kanama görülmez ve hafif basınçla kanama oluşmaz.
3	Orta derecede inflamasyon; ülseratif veya ülsero-proliferatif lezyon bulunabilir. Spontan kanama yoktur; ancak lezyon üzerine hafif basınç uygulandığında kanama oluşur.
4	Şiddetli inflamasyon; ülseratif veya ülsero-proliferatif lezyon bulunabilir ve spontan kanama mevcuttur.

Tablo 2. Kaudal Stomatit için Yüzey Alanı Skoru (Druet ve Hennet, 2017)

0	Lezyon yoktur.
25	Toplam yüzey alanının \leq %25'i
50	Toplam yüzey alanının %25-50'si
75	Toplam yüzey alanının %50-75'i
100	Toplam yüzey alanının \geq %75'i



Resim 2. Kaudal stomatit ve alveolar stomatit yoğunluk skoru 4; kaudal stomatit yüzey alanı skoru 100 olarak belirlenen olgu örneği



Resim 3. Kaudal stomatit ve alveolar stomatit yoğunluk skoru 2; kaudal stomatit yüzey alanı skoru 50 olarak belirlenen olgu örneği

2.6. Tedavi Yaklaşımları

Gingivostomatitin altta yatan nedeni henüz netleşmediğinden ve hastadan hastaya değişebilen, çok faktörlü tetikleyiciler söz konusu olabildiğinden, mevcut tedavi seçeneklerinin yanıtları değişken seyretmekte ve bu nedenle tutarlı biçimde başarılı, standart bir tedavi rejimi henüz ortaya konamamıştır. Gingivostomatitte klinik yönetim, oral antijenik uyarıyı azaltma veya ortadan kaldırma ve düzensiz immün yanıtı düzenleme hedefleri üzerine kuruludur (Winer ve diğerleri, 2016).

2.6.1. Cerrahi

Olguların büyük bölümünde periodontitis ve diş rezorpsiyonu eşlik ettiğinden, diş çekimleri ağız boşluğundaki kronik inflamatuvar yükü düşürerek bazı kedilerde belirgin klinik düzelme ve hatta remisyon sağlayabildiği için çoğunlukla ilk basamak cerrahi seçenek olarak değerlendirilir. Bununla birlikte, diş çekiminin FCV'nin oral mukozadaki varlığı veya düzeyi üzerindeki etkisi kesin değildir. Muhtemel mekanizmalar arasında subgingival mikrobiyomun ortadan kaldırılmasına bağlı inflamasyonun azalmasıyla bağışıklık sisteminin kronik viral

enfeksiyonlara daha etkin yanıt verebilmesi veya inflamasyon gerilediğinde viral çoğalma için daha az elverişli bir ortam oluşması sayılabilir (Soltero-Rivera ve diğerleri, 2023).

Kaudal stomatitli 95 kedinin değerlendirildiği bir seride, premolar–molar veya tam ağız diş çekimi sonrası olguların yaklaşık üçte ikisinde tam çözünme veya belirgin klinik iyileşme bildirilmiştir (Jennings ve diğerleri, 2015). Mevcut geniş vaka serisinin sonuçları, kedilerde stomatit tedavisinde diş çekiminin rasyonel ve temel bir yaklaşım olduğunu göstermektedir. Ancak önceki daha küçük çalışmalara kıyasla tam remisyona oranlarının daha düşük, buna karşılık diş çekimi sonrası ek medikal yönetime ihtiyaç duyan kedi oranının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Bellei ve diğerleri, 2008; Hennes, 1997). Diş çekimi öncesi tıbbi tedavinin uzun dönem yanıtı anlamlı biçimde etkilemediği, çekimin kapsamının klinik sonucu belirlemediği, çoğu olguda kalıcı veya belirgin düzelme için diş çekimiyle birlikte ek medikal tedavi gerektiği ve erken postoperatif dönemde iyi yanıt veren kedilerin uzun vadede de daha olası olarak klinik remisyona ulaştığı bildirilmiştir. Ancak tıbbi ve cerrahi stratejilerin karşılaştırıldığı daha güçlü prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (Jennings ve diğerleri, 2015).

2.6.2. Medikal Tedavi

Gingivostomatitli kedilerin medikal tedavisi antimikrobiyal, analjezik, immünomodülatör ve immünosupresif tedavi seçeneklerini içermektedir. Tüm ya da neredeyse tüm dişlerin cerrahi yöntemle çekilmesine dayanan tedavi, bu hastalığın yönetiminin ana yaklaşımı olmayı sürdürse de özellikle refrakter olgularda immünosupresif veya immünomodülatör tedavilerle tıbbi yönetim uygulanması seçenek olarak varlığını korumaktadır (Soltero-Rivera ve diğerleri, 2023).

Amoksisilin ve metronidazol ile tedavi edilen kedilerde iyileşme belgeleyen bir çalışma olmasına karşın antibiyotiklere yanıt oranının immünosupresif tedaviden düşük olduğu düşünüldüğünde, antibiyotik tedavisinin sadece akut durumda veya sekonder enfeksiyon varlığında kullanımı önerilmektedir (White ve diğerleri, 1992).

Hastalığın her evresinde ağrı yönetimi gereklidir. Buprenorfinin faydalı etkileri yanında gingivostomatitte kullanımlarını destekleyecek bilimsel verilerin eksik olduğu ancak yararlı olabilecek amantadin, gabapentin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve diğer opioidler bulunmaktadır (Soltero-Rivera ve diğerleri, 2023).

Refrakter olgularda rFeIFN- ω ve MSC tedavileri umut vericidir. Randomize, çift kör bir çalışmada oromukozal rFeIFN- ω ile kedilerin %55'inde orta, %45'inde belirgin klinik iyileşme bildirilmiştir (Hennet ve diğerleri, 2011). Ayrıca FCV pozitif gingivostomatit olgularında deri altı rFeIFN- ω 'nun viral replikasyonu baskılayarak stomatiti azalttığı görülmüştür. Retrovirüsle enfekte barınak kedilerinde rFeIFN- ω 'nun değerlendirildiği çalışmada, özellikle FIV-pozitiflerde kaudal stomatit sık görülmüş ve FIV ile FIV/FeLV koenfekte kediler tedavi sırasında klinik olarak düzelmiştir. Ayrıca FCV pozitif kedilerin çoğunda tedavi sonrası viral yük azalmıştır (Gil ve diğerleri, 2013). Bu bulgular, gingivostomatite eşlik eden doğrulanmış FIV/FeLV ve/veya FCV enfeksiyonu bulunan olgularda rFeIFN- ω 'nun terapötik rolünü desteklemektedir (Soltero-Rivera ve diğerleri, 2023).

MSC, dolaşımdaki T ve B lenfositleri ile doğal öldürücü ve dendritik hücrelerin sistemik düzeylerini düşürerek immün yanıtı düzenler; bu özellikleri sayesinde gingivostomatit gibi immün aracılı inflamatuvar hastalıkların tedavisinde potansiyel olarak uygun bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Diş çekimine rağmen refrakter kalan gingivostomatit olgularında adipoz kökenli MSC tedavisinin uzun dönem sonuçlarını değerlendiren bu retrospektif çalışma, uygulamanın güvenli olduğunu ve kedilerin yaklaşık %65'inde klinik olarak belirgin ve kalıcı iyileşme sağladığını göstermektedir (Soltero-Rivera ve diğerleri, 2023).

Steroid tedavisi gingivostomatit olgularının %23'ünde tam ya da belirgin iyileşme sağladığı görülmüştür (Hennet ve diğerleri, 2011). Bunun yanında uzun süreli kullanımda meydana gelebilecek yan etkileri nedeniyle standart ağrı yönetimine yanıt vermeyen hastalarda kısa süreli ve azaltılarak veya kurtarma amaçlı semptomatik seçenek olarak düşünülmesi önerilmektedir (Soltero-Rivera ve diğerleri, 2023).

Siklosporin, IL-2'yi baskılayarak T hücresi proliferasyonunu azaltan ve buna bağlı olarak B hücresi yanıtını da düşüren bir immünosupresandır (Hilchey ve diğerleri, 2020). Gingivostomatitte klinik iyileşme sağlayabildiği kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Randomize, çift kör bir çalışmada 6 haftada siklosporin alan kedilerde düzelme oranı plaseboya göre belirgin derecede yüksek bulunmuş (%77,8'e karşı %14,3); uzun dönemde ≥ 3 ay kullanımda olguların yaklaşık yarısında iyileşme rapor edilmiştir. Ayrıca >300 ng/ml tam kan siklosporin düzeyi daha iyi oral inflamasyon kontrolüyle ilişkili olup, diş çekimi öncesi kullanımda sınırlı olguda %50 remisyon bildirilmiştir (Lommer, 2013).

2.7. Amino Asitler

Proteinlerin sentezlenmesi için amino asitlere ihtiyaç vardır. 20 proteinojenik amino asit vardır ve bunların 11'i kedilerde esansiyeldir. Esansiyel olmayan amino asitlerle karşılaştırıldığında, esansiyel amino asitler organizma tarafından sentezlenemez ve diyetle alınmaları gerekir. Böbrek hastalığı olan insanlar, köpekler ve kedilerde, hatta hastalığı erken dönemde bile olsa, dolaşımdaki amino asitlerin dengesiz bir profiline sahip olduğu daha önce bildirilmiştir (Summers ve diğerleri, 2022). Kediler ve köpekler dâhil olmak üzere hayvanlarda bağışıklık sisteminin etkinliği, yeterli ve dengeli amino asit alımına doğrudan bağlıdır. Özellikle lizin, sistein, metiyonin, triptofan, glisin ve prolin gibi bazı amino asitler; hayvansal proteinlerde yüksek oranlarda bulunmalarına karşın bitkisel kaynaklarda sınırlı düzeylerde yer almakta olup, bu amino asitlerin diyetle yeterli miktarda bulunması enfeksiyonlara karşı hem doğal hem de adaptif bağışıklık yanıtlarının desteklenmesinde belirleyici bir rol oynamaktadır (Li ve Wu, 2023).

2.7.1. Amino Asitlerin Bağışıklık Sistemindeki Fonksiyonları

Amino asitler, sitokin ve antikorlar dahil olmak üzere çeşitli özel proteinlerin sentezi için gereklidir ve bağışıklık sisteminin enfeksiyöz patojenlere karşı tepkisinin temel metabolik yollarını düzenler. Tüm amino asitlerin yeterli diyetle sağlanması, normal bağışıklık yeteneğini sürdürmek ve tüm türlerde çeşitli hastalıklardan korunmak için gereklidir (Li ve diğerleri, 2007).

Alanin, hepatik glukoneogenez ve lökosit metabolizması için önemli bir substrat olup bağışıklık fonksiyonunu dolaylı olarak etkilemektedir (Newsholme ve Newsholme, 1989). İn vitro çalışmalar alaninin B lenfositlerde apoptozu azalttığını ve antikor üretimini artırdığını gösterse de diyetle alanin takviyesinin hayvanlarda bağışıklık yanıtı üzerindeki etkilerine dair veriler sınırlıdır; ancak parenteral beslenme uygulanan hastalarda lökosit metabolizmasını desteklemek açısından potansiyel fayda sağlayabilir (Li ve diğerleri, 2007).

Arginin hemen hemen tüm hücre tiplerinde bir öncü olarak sitrülinden sentezlenir. Kediler ve gelincikler hariç çoğu memelinin ince bağırsağı, sitrülünü glutamin, glutamat ve prolinden sentezleme kapasitesine sahiptir (Wu, 1998). Protein yetersiz beslenmesi, açlık, travma, yanık yaralanması, inflamasyon, sepsis ve karaciğer transplantasyonu olan kişilerde

hem arginin hem de sitrülünün plazma konsantrasyonları belirgin şekilde azalır (Li ve diğerleri, 2007).

Araştırmalar, asparaginin bağışıklıkta önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Asparagin sentetaz ekspresyonunun lenfosit ve makrofajlarda uyarılarla artması, timositlerde ornitin dekarboksilazın ve aktive makrofajlarda iNOS aktivitesinin yükselmesi; apoptozu baskılayarak lenfositlerde hücre büyümesini artırmaktadır (Li ve diğerleri, 2007).

Aspartat pürin ve pirimidin nükleotidlerinin sentezi için bir substrat olarak, lenfositlerin çoğalması için çok önemlidir (Li ve diğerleri, 2007).

Glutamin, plazmada, iskelet kaslarında, fetal sıvılarda ve sütte bol miktarda bulunan bir amino asittir. Bağışıklık sistemi hücreleri için önemli bir enerji substratı olarak glutamin, bu hücrelerin fonksiyonu ve homeostazında önemli bir rol oynar (Li ve diğerleri, 2007).

Glisin purin nükleotitleri, hem ve glutasyon gibi moleküllerin sentezine de katılan güçlü bir antioksidandır ve serbest radikalleri temizler. Bu nedenle glisin lökositlerin çoğalması ve antioksidan savunması için önemlidir (Li ve diğerleri, 2007).

Prolin, kollajenin amino asitlerinin üçte birini oluşturur ve bu nedenle, bağışıklık sistemi hücreleri aracılığıyla yara iyileşmesi ve yaralanma iyileşmesi için hayati öneme sahiptir (Li ve diğerleri, 2007).

Sistein, hayvan hücrelerinde glutasyonun ve bir sinyal molekülü olan hidrojen sülfürün öncüsüdür ve metabolizması enfeksiyona yanıt olarak belirgin şekilde değişir (Malmezat ve diğerleri, 2000). Hücre dışı sistein veya hücre içi glutasyon eksikliği, CD4 hücrelerinin sayısını azaltır, IFN γ üretimini azaltır, mitojenlere yanıt olarak lenfositlerin çoğalmasını bozar ve sitotoksik T hücresi aktivitesini azaltır (Li ve diğerleri, 2007).

Hücre dışı lizinin varlığı, argininin lökositlere girişini ve dolayısıyla iNOS tarafından NO sentezini modüle edebilir. Altta yatan mekanizma, argininin virüse taşınmasında bir azalmayı ve lizin tarafından arginaz aktivitesinin inhibisyonunu içerir, bu da virüsün büyümesi için poliaminlerin tükenmesine neden olur (Wu ve Meininger, 2002). Herpes simpleks virüsünün neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek için lizinin başarılı kullanımı, önemli bir sorunu çözmek için amino asit metabolizması üzerine yapılan temel araştırmaların önemini göstermektedir (Li ve diğerleri, 2007). Lizinin topikal uygulaması (açık bir enfeksiyon sırasında günde 0,8-1 g terapötik dozaj) virüsün çoğalmasını inhibe etti, hastalığın seyrini ve süresini kısalttı ve klinik sonuçları iyileştirdi (Griffith ve diğerleri, 1978).

2.7.2. Kedilerde Hastalıklara Bağlı Amino Asit Profil Değişiklikleri

İnsanlar ve diğer hayvanlarda amino asit sentez hızları çeşitli patolojik durumlarda değişime uğrar. Örneğin enfeksiyonlar bağırsakta sitrülün sentez hızını azaltırken, sitrülünün bağırsak dışındaki makrofaj ve lenfosit gibi hücrelerde ve böbrek, dalak gibi dokularda arjinine dönüşümünü artırır. Buna karşılık tüm vücut glisin sentezi ile glutamin sentezi azalır. Asidoz gastrointestinal bakteriler tarafından amino asit sentezini bozar. Buna karşın kanser hücreleri onkogenezi artırmak için serin sentezinde artış gösterir. Diabetes mellituslu erişkin hastalarda tüm vücut alanin sentezi artarak plazma alanin düzeyleri ve glukoz sentezinin yükselmesine yol açar. Buna karşılık, hiperglisemik ve insüline bağımlı diyabet hastalarında tüm vücut glisin sentez hızı normoglisemik bireylere kıyasla %33 oranında azalır (Wu, 2021).

IRIS (International Renal Interest Society) evre 1-4 kronik böbrek hastalığı olan 35 kedi ile 16 sağlıklı yetişkin kedide yürütülen prospektif kesitsel bir çalışmada, serum amino asit profilleri karşılaştırılmıştır. Yirmi beş amino asidin analiz edildiği çalışmada, hasta kedilerde fenilalanin, treonin, triptofan, serin ve tirozin düzeyleri daha düşük; taurin, aspartik asit, β -alanin ve sitrülün düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, kronik böbrek hastalığı olan kedilerde diyet yönetiminin terapötik bir hedef olabileceğini düşündürmektedir (Summers ve diğerleri, 2022).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Hayvan Materyali

Bu araştırma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'nun 18/01/2024 tarih ve 64583101/2024/15 sayılı iznine dayanarak gerçekleştirildi.

Bu çalışma, Ağustos 2024-Kasım 2025 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Polikliniklerine getirilen gingivostomatit tanısı konulmuş her iki cinsiyetten 30 kedi ve 19 adet sağlıklı kontrol grubu kedi üzerinden yürütüldü.

3.1.1. Gingivostomatitli Kediler

Çalışmaya dahil edilen gingivostomatitli kediler, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Küçük Hayvan Kliniği'ne ağız boşluğuna ait klinik bulgular (hipersalivasyon, halitozis, oral mukozada hiperemi, ülseratif ve/veya proliferatif lezyonlar) ve/veya sistemik şikayetler (iştahsızlık, gıda alımında azalmaya bağlı kilo kaybı, tüy bakımında yetersizlik) ile getirilen olgular arasından seçildi. Çalışmaya dahil edilen kedilerde klinik muayene sonucunda gingiva, palatoglossal boşluklar, alveolar mukoza, bukkal mukoza ve dil olmak üzere oral mukozada kronik gingivostomatit ile uyumlu lezyonların varlığı değerlendirildi. Tanı, klinik bulguların yanı sıra oral muayene bulgularına dayanılarak konuldu.

Çalışmaya dahil edilen kediler daha önce bu tanı üzerinden tedavi görmemişti ve herhangi bir amino asit içeren takviye kullanmıyordu. Ayrıca, çalışmaya alınan kedilerin genel sağlık durumları değerlendirilerek eşlik eden sistemik hastalıkların varlığı göz önünde bulundurularak, ciddi sistemik ya da ortopedik rahatsızlığı bulunan kediler çalışma dışı bırakıldı.

Lezyonların değerlendirilmesinde her bir olguda oral mukozadaki lezyonlar şiddetine ve kapladığı yüzey alanına göre skorlandı. Lezyon şiddeti; inflamasyonun derecesine göre, yüzey alanı ise lezyonların oral kavitede kapladığı bölgeye göre sınıflandırıldı.

3.1.2. Sağlıklı Kediler

Sağlıklı kedi grubunu ise rutin klinik kontroller veya kısırlaştırma istemiyle kliniğe gelip, operasyon öncesi klinik muayene ve laboratuvar bulguları normal olan kediler oluşturdu. Kontrol grubu için dahil etme kriterleri, gingivostomatit ve sistemik hastalığının olmaması, normal bir kan sayımı ve biyokimya paneli ve şiddetli periodontitis kanıtı olmamasını gerektirdi.

3.2. Klinik Muayene ve Lezyonların Skorlanması

Gingivostomatitli kedilerin ağız içi lezyonları, klinik oral muayene sırasında inflamasyon şiddeti, ülserasyon ve proliferasyon varlığı ve kanama eğilimi esas alınarak 0–4 arasında derecelendirilen bir lezyon skorklama sistemi ile değerlendirilmiş ve her birey için skor kayıt altına alınmıştır.

3.3. Örneklerin Alınması ve Saklanması

Kedilerden kan örnekleri sefalik venden alınarak plazma ayırma tüplerine aktarıldı. Örnekler, 1910 rpm’de 30 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıştırıldı. Elde edilen plazma örnekleri eppendorf tüplerine transfer edilerek -45°C’de analiz zamanına kadar muhafaza edildi.

3.4. Analizlerin Gerçekleştirilmesi

Amino asit konsantrasyonlarının ölçümü, yüksek duyarlılık ve özgülük sağlayan Sıvı Kromatografisi/Sıralı Kütle Spektrometrisi (LC–MS/MS) yöntemi kullanılarak dış hizmet alımı kapsamında gerçekteştirildi. Analizlerde ticari amino asit test kitleri (Amino acids, ImmuChrom GmbH, Almanya) kullanıldı. Bu kitlere ait uygulama protokolü doğrultusunda örnekler LC–MS/MS cihazında çalışılarak amino asit düzeyleri belirlendi.

3.5. İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde sürekli değişkenler medyan ve çeyrekler arası aralık [Q1–Q3] olarak ifade edildi. İki bağımsız grup (hasta ve sağlıklı) arasındaki karşılaştırmalarda parametrik test varsayımlarının sağlanmaması nedeniyle Mann–Whitney U testi kullanıldı.

Hasta grubunda klinik skorlar (lezyon şiddeti ve yüzey alanı) ile amino asit konsantrasyonları arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon analizi ile değerlendirildi. Hasta kedilerin lezyon şiddet skoru ve lezyon yüzey alanı skorlarına göre dörder alt gruba ayrılarak sağlıklı grup ile karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Sağlıklı Gruplarda Demografik Bulgular

Çalışmaya kronik gingivostomatitli 30 kedi ile sağlıklı 19 kedi olmak üzere toplam 49 kedi dahil edilmiştir. Hasta gruptaki kedilerin yaşları medyan 3 yıl (IQR: 1.25–5.00) olarak belirlenmiş olup, bu grupta yer alan olguların %60'ını erkek (n=18), %40'ını dişi (n=12) kediler oluşturmaktadır. Sağlıklı gruptaki kedilerin yaşları medyan 3 yıl (IQR: 2.00–5.00) olup, bu grupta 11 erkek ve 8 dişi kedi yer almaktadır. Gruplar arasında yaş (p=0.641) ve cinsiyet dağılımı (p=1.000) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Demografik bulgular Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hasta ve sağlıklı grupların demografik bulguları

Parametre	Hasta (n=30)	Sağlıklı (n=19)	P
Yaş (yıl)	3 [1.25–5.00]	3 [2.00–5.00]	0.641
Cinsiyet (Dişi/Erkek)	12/18	8/11	1.000

4.2. Amino Asit Düzeylerinin Sağlıklı ve Hasta Gruplarına Göre Dağılımı

Hasta ve sağlıklı gruplar arasında değerlendirilen tüm amino asit ve metabolit parametreleri, anlamlı olmayanlar da dahil olmak üzere Tablo 4'te sunuldu. Yapılan değerlendirmede sistin, hidroksprolin ve prolin (p<0.001); alfa-aminoadipik asit, hidrokstilizin, etanolamin, ornitin ve serin (p<0.01); glisin, sitrülün ve asparagin düzeyleri sağlıklı grupta daha yüksek belirlendi. Buna karşılık lizin düzeyi gingivostomatitli kedi grubunda daha yüksek bulundu (p<0.01).

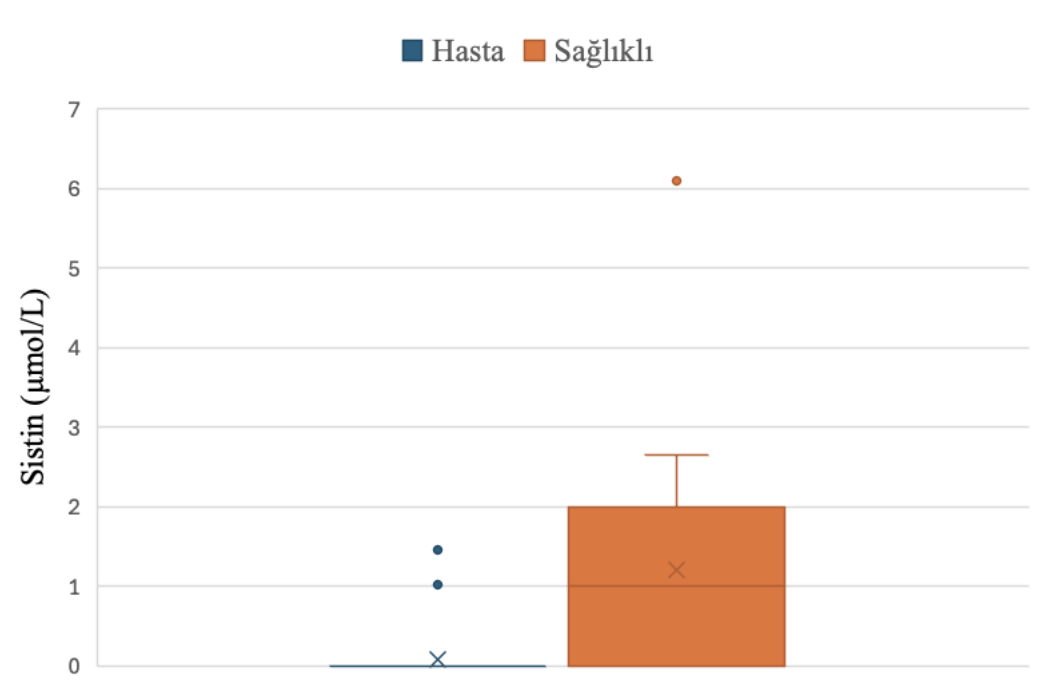
Diğer amino asit ve metabolit parametreleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmadı (p>0.05). Karşılaştırmanın bütünlüğünün korunması amacıyla anlamlı olmayan parametreler de aynı tabloda birlikte sunuldu.

Tablo 4. Hasta ve sağlıklı gruplarda amino asit ve metabolit analiz sonuçları

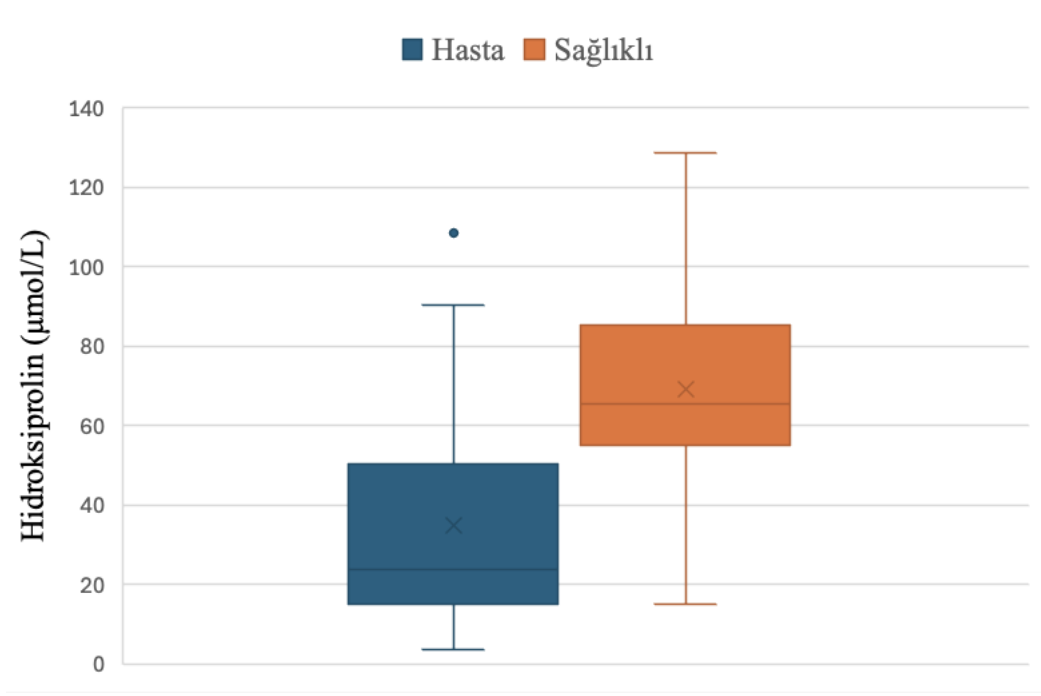
Parametre	Hasta (n=30)	Sağlıklı (n=19)	U	P
Sistin	0.500 [0.500–0.500]	1.000 [0.500–1.930]	137.0	<0.001
Hidroksiprolin	23.850 [15.350–48.975]	65.400 [56.100–84.200]	101.5	<0.001
Prolin	169.000 [130.250–223.000]	235.000 [201.000–309.500]	111.5	<0.001
Alfa-aminoadipik asit	0.500 [0.500–0.500]	0.500 [0.500–1.000]	195.0	0.001
Hidroksilizin	1.015 [0.310–1.552]	2.250 [1.455–2.890]	132.5	0.002
Etanolamin	2.000 [1.000–3.000]	4.000 [3.000–7.000]	138.5	0.002
Lizin	129.500 [104.750–189.250]	96.364 [89.500–121.000]	415.0	0.008
Ornitin	20.000 [15.250–31.250]	29.636 [26.500–35.000]	156.5	0.009
Serin	189.500 [147.000–223.750]	232.000 [200.500–266.000]	157.0	0.009
Glisin	331.000 [248.500–443.750]	462.000 [369.500–567.000]	159.5	0.010
Sitrülin	11.800 [8.775–18.400]	16.040 [13.750–20.800]	169.0	0.018
Asparagin	50.000 [40.250–58.750]	63.000 [48.500–90.500]	175.5	0.025
3-Metilhistidin	13.090 [10.492–17.617]	11.046 [7.395–12.905]	381.0	0.050
İzolösin	47.000 [38.500–60.750]	40.000 [34.500–52.500]	373.5	0.071
Karnozin	24.755 [20.633–32.668]	30.810 [22.470–42.240]	201.0	0.087
Sistatyonin	4.700 [3.393–8.207]	6.920 [5.465–9.499]	201.0	0.087
Arginin	183.500 [158.500–223.500]	160.000 [118.500–203.500]	364.0	0.107
Gama-aminobütirik asit	0.520 [0.500–0.647]	0.640 [0.500–1.000]	213.5	0.138
Beta-alanin	1.550 [1.025–3.250]	1.200 [1.000–1.950]	354.5	0.154
Metiyonin	43.700 [36.150–63.325]	60.600 [39.950–72.000]	216.0	0.160
Glutamik asit	102.000 [88.250–133.000]	98.000 [66.500–122.000]	343.5	0.234
Lösin	136.500 [110.250–168.000]	126.000 [105.000–143.500]	342.0	0.246
Glutamin	568.000 [474.250–689.750]	633.000 [565.500–657.000]	228.0	0.246
1-Metilhistidin	13.680 [9.575–19.020]	11.340 [8.820–14.835]	342.0	0.246
Fenilalanin	68.000 [60.000–81.000]	72.000 [64.000–94.500]	237.0	0.329
Alanin	506.500 [421.750–599.250]	457.000 [413.500–573.500]	330.5	0.356
Histidin	103.500 [94.000–121.750]	100.000 [90.500–119.000]	319.5	0.485

Parametre	Hasta (n=30)	Sağlıklı (n=19)	U	P
Valin	155.000 [131.000–196.250]	155.000 [139.045–169.500]	313.0	0.572
Alfa-aminobütirik asit	9.500 [8.000–12.400]	9.000 [6.550–12.200]	305.5	0.681
Triptofan	34.000 [27.500–41.500]	30.000 [23.000–42.500]	302.0	0.735
Tirozin	51.500 [46.000–62.750]	51.000 [45.500–59.500]	292.0	0.894
Taurin	136.500 [93.250–203.000]	119.000 [104.500–197.500]	290.0	0.926
Treonin	141.000 [117.000–174.250]	143.000 [117.500–169.500]	288.0	0.959
Aspartik asit	27.600 [21.325–35.000]	31.000 [19.150–35.450]	284.5	1.000
Homosistin	0.500 [0.500–0.500]	0.500 [0.500–0.500]	285.0	1.000

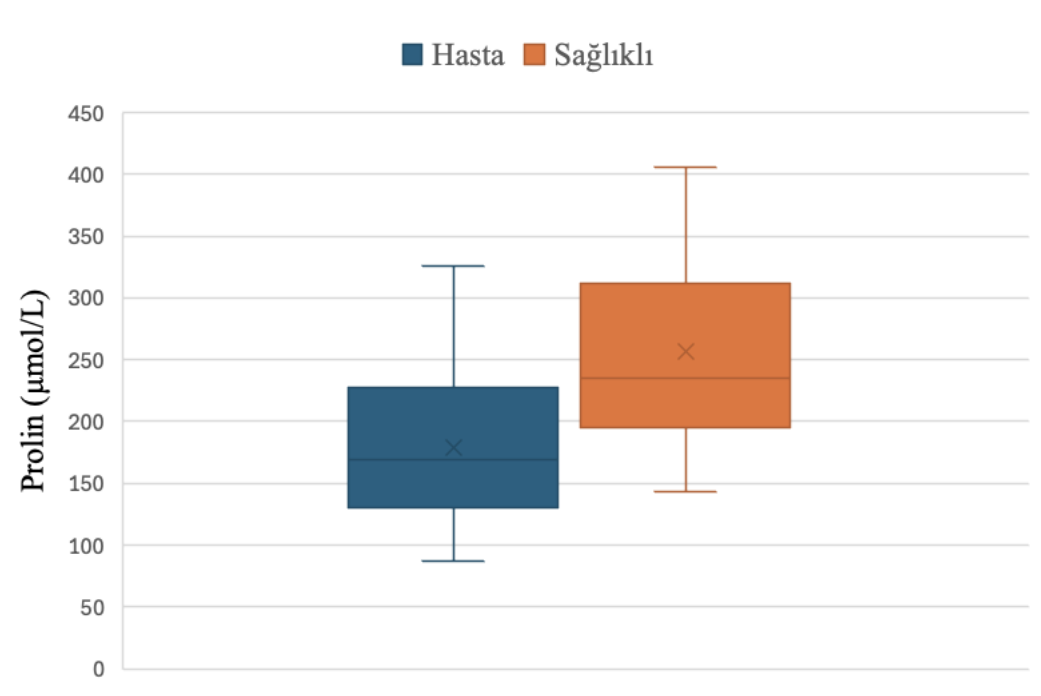
Not: Sürekli değişkenler medyan [Q1–Q3] olarak sunuldu. Karşılaştırmalarda Mann–Whitney U testi kullanıldı ve $p < 0.05$ nominal istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.



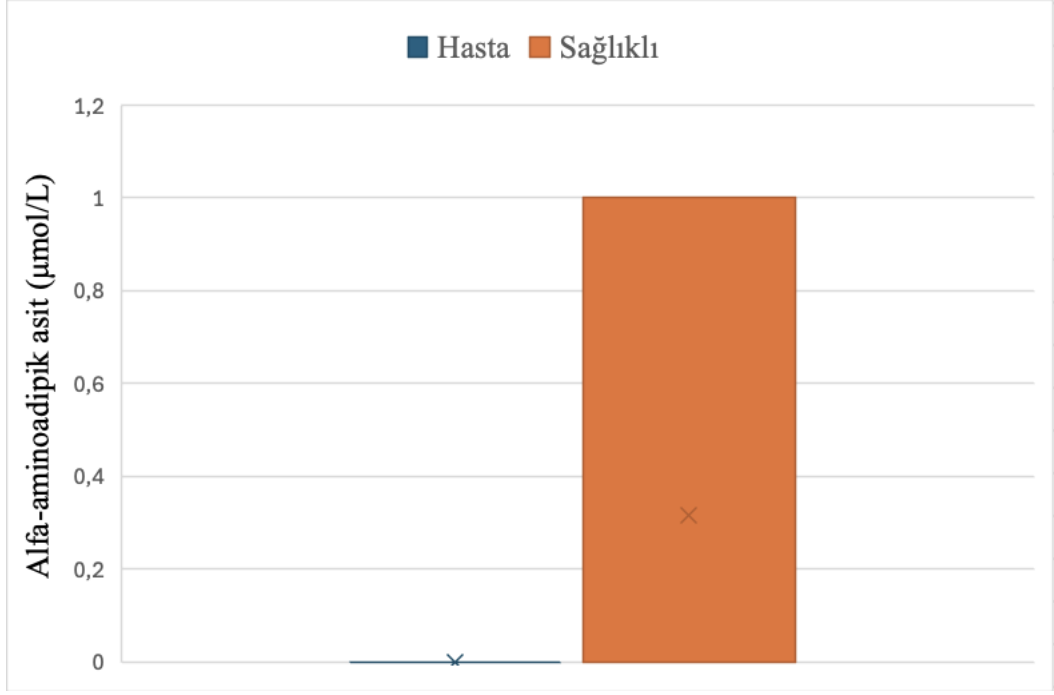
Şekil 1. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma sistin düzeyleri



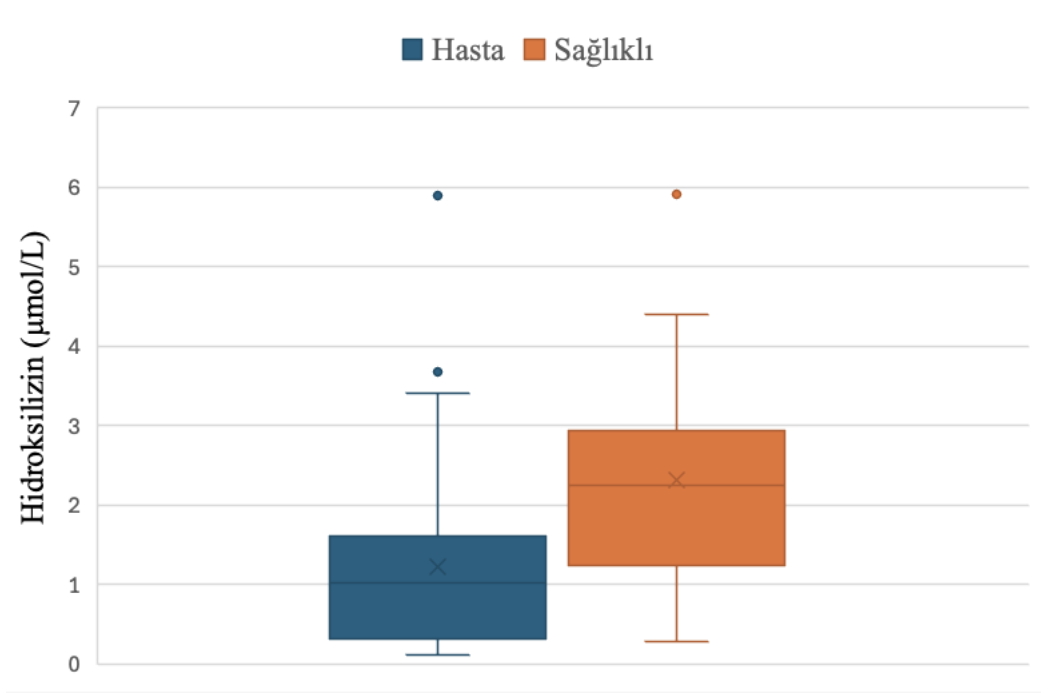
Şekil 2. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma hidroksiprolin düzeyleri



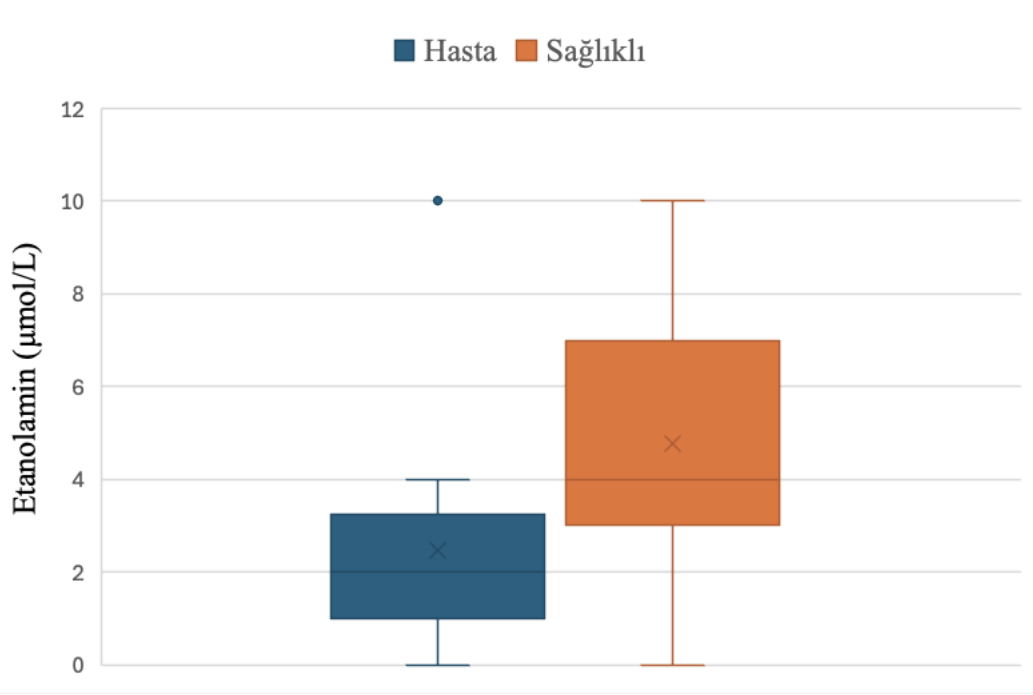
Şekil 3. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma prolin düzeyleri



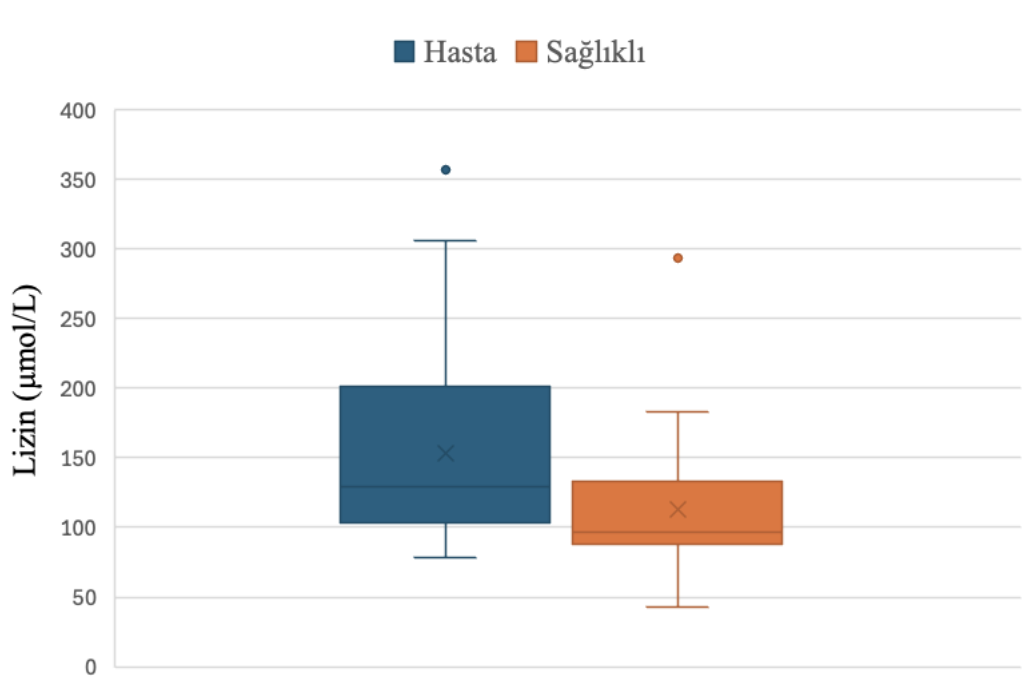
Şekil 4. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma alfa-aminoadipik asit düzeyleri



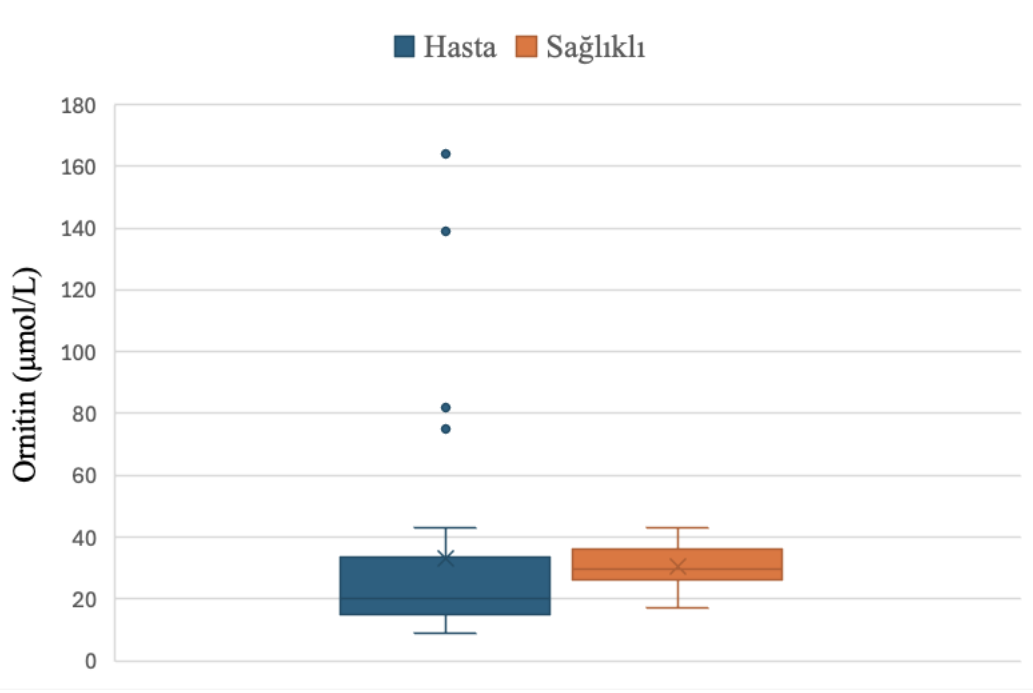
Şekil 5. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma hidroksilizin düzeyleri



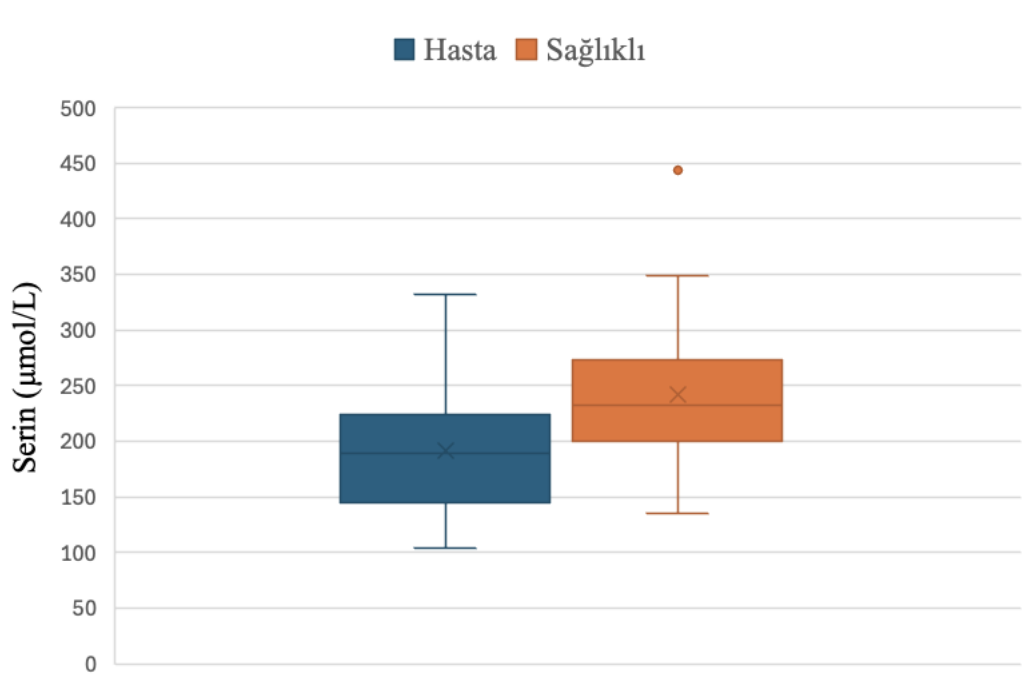
Şekil 6. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma etanolamin düzeyleri



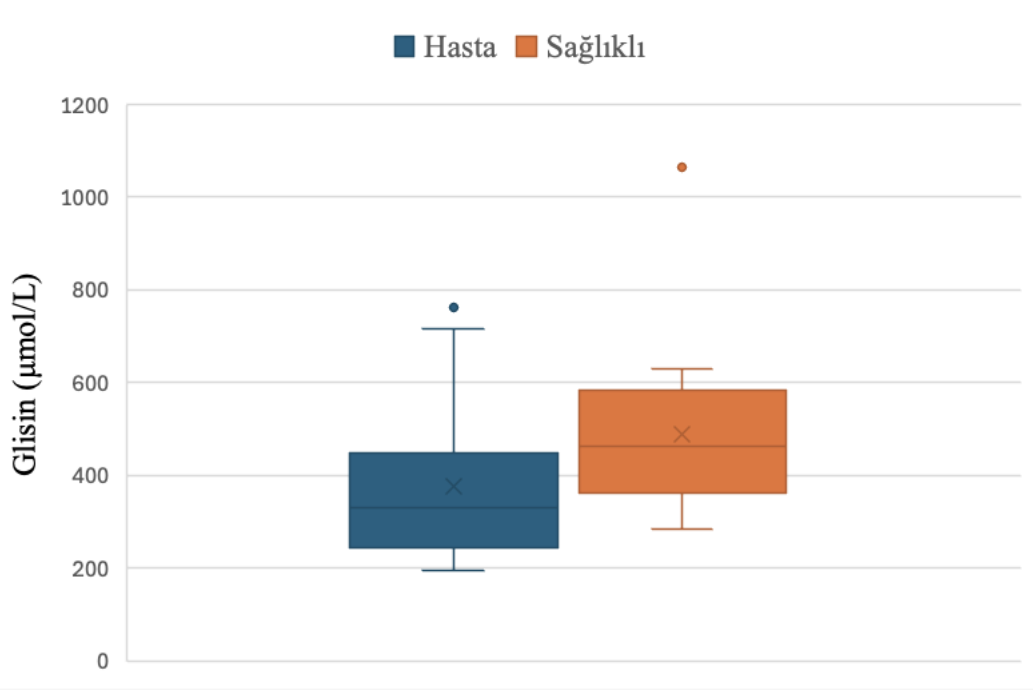
Şekil 7. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma lizin düzeyleri



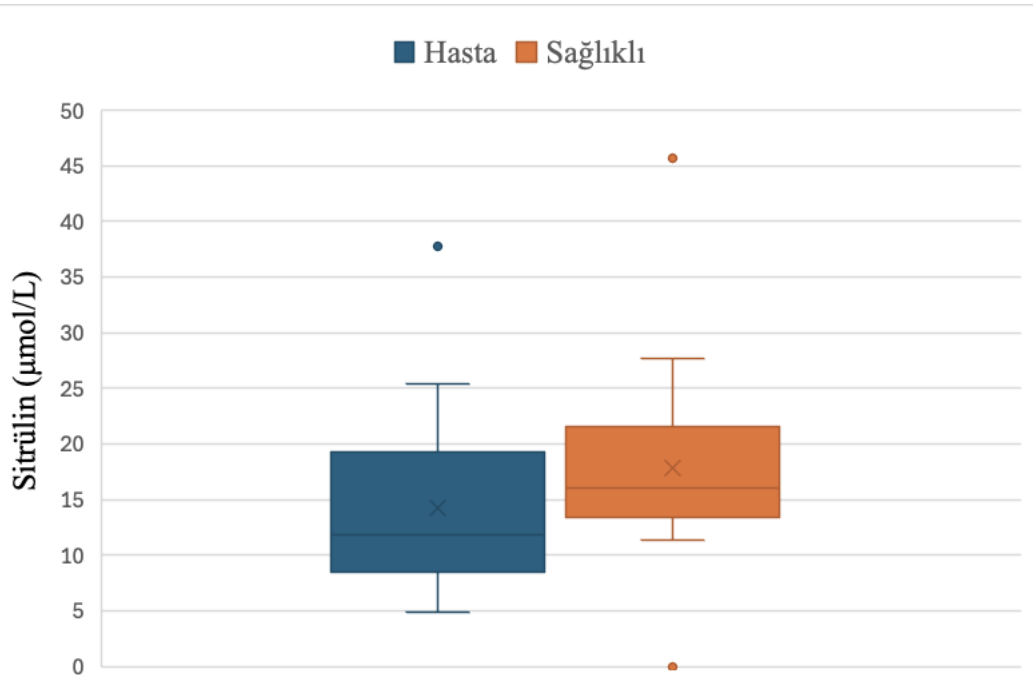
Şekil 8. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma ornitin düzeyleri



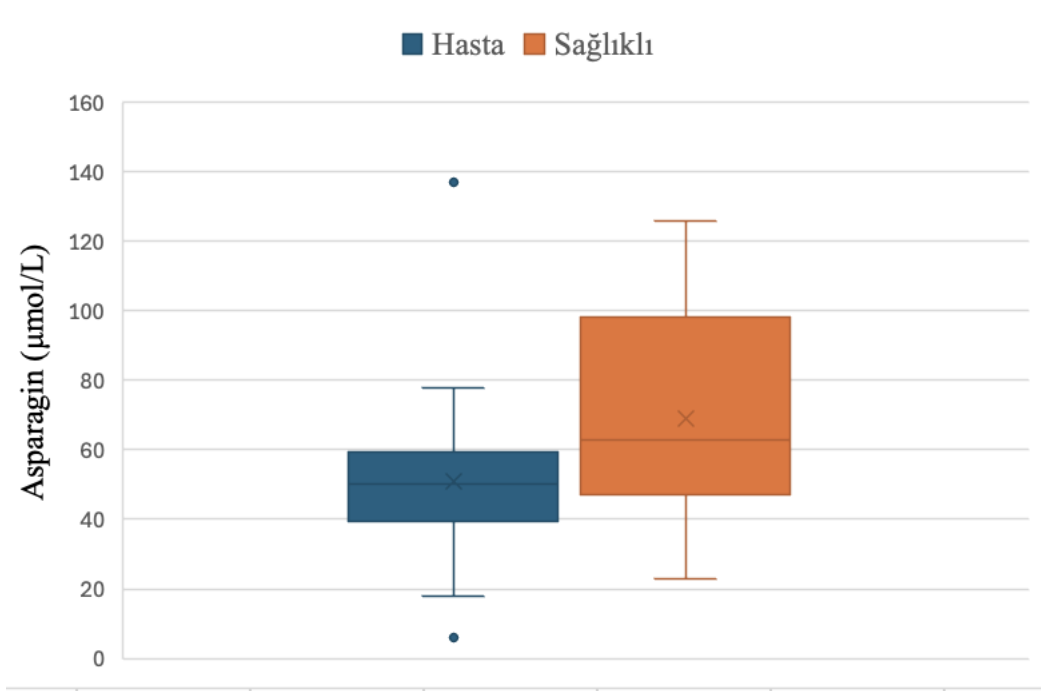
Şekil 9. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma serin düzeyleri



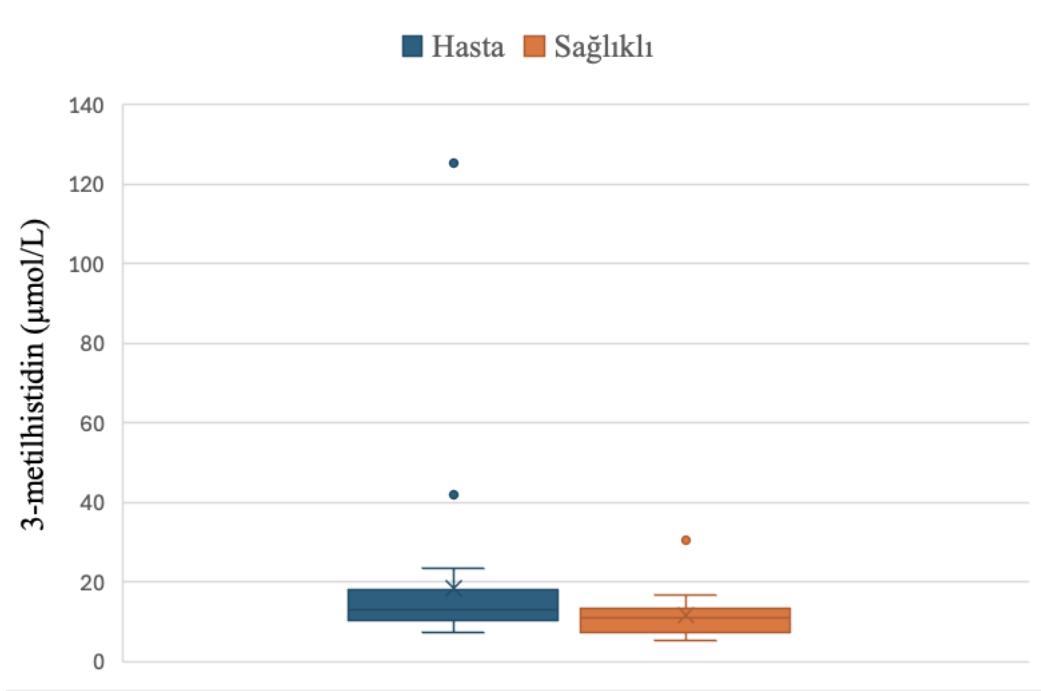
Şekil 10. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma glisin düzeyleri



Şekil 11. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma sitrülin düzeyleri



Şekil 12. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma asparagin düzeyleri



Şekil 13. Hasta ve sağlıklı gruplarındaki kedilerin plazma 3-metilhistidin düzeyleri

4.3. Hasta Grubunda Lezyon Skorları ile Korelasyon Bulguları

Hasta grubunda lezyon skorları ve yüzey alanı skorlarının biyokimyasal parametrelerle ilişkileri Spearman korelasyonu ile değerlendirildi. Elde edilen bulgular Tablo 5’te özetlendi.

Lezyon şiddeti skoru ile yüzey alanı skoru arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($\rho=0.555$; $p=0.001$). Bu bulgu, klinik şiddet arttıkça lezyonların kapladığı alanın da genel olarak arttığını gösterdi. Lezyon şiddeti skoru ile biyokimyasal parametreler arasındaki değerlendirilmede yalnız gama-aminobütirik asit düzeyi ile negatif yönlü ilişki belirlendi ($\rho=-0.461$; $p=0.010$). Yüzey alanı skoru ile biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı; glutamin, 1-metilhistidin ve aspartik asit ile zayıf-orta düzeyde eğilimler dikkat çekti ($p>0.05$).

Tablo 5. Hasta grubunda lezyon skorları ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon bulgularının özeti

Karşılaştırma	ρ	P	Yorum
Lezyon şiddeti skoru ~ Yüzey alanı skoru	0.555	0.001	Pozitif, orta düzey
Lezyon şiddeti skoru ~ GABA	-0.461	0.010	Negatif ilişki
Yüzey alanı skoru ~ Glutamin	-0.344	0.063	Anlamlı değil, eğilim
Yüzey alanı skoru ~ 1-metilhistidin	-0.339	0.067	Anlamlı değil, eğilim
Yüzey alanı skoru ~ Aspartik asit	0.335	0.071	Anlamlı değil, eğilim

4.4. Skor Düzeylerine Göre Beş Gruplu Karşılaştırma Bulguları

Hasta grubunda klinik skorların biyokimyasal parametrelerle ilişkisini daha ayrıntılı değerlendirmek amacıyla, her iki skor sistemi sağlıklı grup ile beş düzeyli olacak şekilde yeniden sınıflandırıldı. Buna göre lezyon şiddeti için gruplar 0=sağlıklı, 1, 2, 3 ve 4; yüzey alanı için ise 0=sağlıklı, 25, 50, 75 ve 100 olarak tanımlandı. Öne çıkan bulgular lezyon şiddeti ve yüzey alanı skorları için ayrı tablolar halinde sunuldu.

Lezyon şiddeti skoruna göre oluşturulan beş grubun karşılaştırılmasında öne çıkan bulgular Tablo 6’da sunuldu. Yapılan değerlendirmede prolin, sistin ve hidroksiprolin düzeylerinde gruplar arasında daha belirgin farklılık olduğu görüldü (yaklaşık $p<0.01$). Bu

parametrelerde genel eğilim, sağlıklı grubun medyan değerlerinin hasta alt gruplarına göre daha yüksek olması yönündeydi. Prolin düzeyindeki ayrışmanın özellikle skor 1, 2 ve 3 gruplarından, sistin düzeyindeki ayrışmanın ise daha çok skor 2 ve 3 gruplarından kaynaklandığı görüldü. Hidroksiprolin düzeylerinde de sağlıklı grubun değerleri skor 1, 2 ve 3 gruplarına göre yüksek bulundu. Sitrülin, etanolamin ve hidroksilizin için de nominal düzeyde anlamlı farklılık saptandı. Ancak lezyon şiddeti skor 4 grubunda olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle bu düzeye ilişkin sonuçların temkinli değerlendirilmesi gerektiği düşünüldü.

Tablo 6. Lezyon şiddeti skoruna göre oluşturulan beş grupta öne çıkan amino asit/metabolit bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Sağlıklı (0) (n=19)	Skor 1 (n=6)	Skor 2 (n=12)	Skor 3 (n=11)	Skor 4 (n=1)	Genel p	post-hoc
Prolin	235.000 [201.000– 309.500]	160.000 [133.250– 187.500]	150.000 [128.750– 182.000]	175.000 [150.000– 232.500]	287.000 [287.000– 287.000]	0.003	Sağlıklı vs Skor 2 (p=0.001); Sağlıklı vs Skor 1 (p=0.013); Sağlıklı vs Skor 3 (p=0.016)
Sistin	1.000 [0.500– 1.930]	0.500 [0.500– 0.500]	0.500 [0.500– 0.500]	0.500 [0.500– 0.500]	0.500 [0.500– 0.500]	0.003	Sağlıklı vs Skor 2 (p=0.002); Sağlıklı vs Skor 3 (p=0.013)
Hidroksiprolin	65.400 [56.100– 84.200]	30.400 [23.375– 43.200]	20.850 [17.000– 47.725]	19.600 [14.750– 50.650]	43.400 [43.400– 43.400]	0.006	Sağlıklı vs Skor 3 (p=0.002); Sağlıklı vs Skor 1 (p=0.005); Sağlıklı vs Skor 2 (p=0.018)

Sitrülin	16.040 [13.750– 20.800]	14.750 [9.500– 17.450]	16.700 [10.525– 23.375]	9.600 [7.650– 12.250]	8.100 [8.100– 8.100]	0.016	Sağlıklı vs Skor 3 (p=0.001)
Etanolamin	4.000 [3.000– 7.000]	3.000 [2.250– 3.750]	2.500 [1.000– 4.000]	2.000 [1.000– 2.500]	2.000 [2.000– 2.000]	0.021	Sağlıklı vs Skor 3 (p=0.002)
Hidroksilizin	2.250 [1.455– 2.890]	1.280 [0.467– 1.823]	0.390 [0.260– 1.343]	1.130 [0.565– 1.280]	1.750 [1.750– 1.750]	0.028	Sağlıklı vs Skor 3 (p=0.005); Sağlıklı vs Skor 2 (p=0.013)

Not: Sürekli değişkenler medyan [Q1–Q3] olarak sunuldu. Beş grup arasındaki genel karşılaştırmalarda Kruskal–Wallis testi, ikili grup karşılaştırmalarında Mann–Whitney U testi kullanıldı. Lezyon şiddeti skorunda 0=sağlıklı grup, 1–4=artan lezyon şiddeti düzeylerini göstermektedir. Skor 4 grubunda yalnızca 1 olgu bulunduğundan bu düzeye ilişkin bulgular dikkatli yorumlanmalıdır.

Yüzey alanı skoruna göre oluşturulan beş grubun karşılaştırılmasında öne çıkan bulgular Tablo 7’de sunuldu. Yapılan değerlendirmede hidroksprolin, prolin ve sistin düzeylerinde gruplar arasında daha belirgin bir ayrışma olduğu görüldü. Hidroksprolin düzeyleri açısından en güçlü farklılıklar sağlıklı grup ile yüzey alanı skorunun 25 ve 50 olduğu gruplar arasında saptandı. Benzer şekilde prolin düzeylerinde de ayrışmanın özellikle skor 50 ve daha sınırlı olarak skor 25 grubundan kaynaklandığı görüldü. Sistin düzeylerinde sağlıklı grubun medyan değerleri skor 25 ve 50 gruplarına göre daha yüksek bulundu. Hidroksilizin, glisin ve etanolamin için de nominal düzeyde anlamlı farklılıklar belirlendi. Genel olarak değerlendirildiğinde, yüzey alanı skoruna göre yapılan sınıflamanın bazı amino asit/metabolit parametreleri açısından hasta ve sağlıklı gruplar arasındaki biyokimyasal ayrışmayı lezyon şiddeti skoruna göre daha belirgin yansıttığı görüldü.

Tablo 7. Yüzey alanı skoruna göre oluşturulan beş grupta öne çıkan amino asit/metabolit bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Sağlıklı (0) (n=19)	Skor 25 (n=12)	Skor 50 (n=13)	Skor 75 (n=2)	Skor 100 (n=3)	Genel p	post-hoc
Hidroksprolin	65.400 [56.100– 84.200]	31.850 [22.500– 46.725]	15.300 [11.400– 19.600]	89.150 [79.525– 98.775]	43.400 [28.800– 47.300]	<0.001	Sağlıklı vs Skor 50 (p<0.001); Sağlıklı vs

							Skor 25 (p<0.001); Sağlıklı vs Skor 100 (p=0.035)
Prolin	235.000 [201.000– 309.500]	175.000 [145.750– 203.500]	134.000 [130.000– 166.000]	279.500 [256.250– 302.750]	175.000 [172.500– 231.000]	<0.001	Sağlıklı vs Skor 50 (p<0.001); Sağlıklı vs Skor 25 (p=0.005)
Sistin	1.000 [0.500– 1.930]	0.500 [0.500– 0.500]	0.500 [0.500– 0.500]	0.500 [0.500– 0.500]	0.500 [0.500– 0.500]	0.004	Sağlıklı vs Skor 50 (p=0.006); Sağlıklı vs Skor 25 (p=0.008)
Hidroksilizin	2.250 [1.455– 2.890]	1.080 [0.362– 1.935]	0.400 [0.250– 1.120]	3.585 [2.433– 4.737]	1.130 [0.720– 1.440]	0.007	Sağlıklı vs Skor 50 (p=0.001); Sağlıklı vs Skor 25 (p=0.023)
Glisin	462.000 [369.500– 567.000]	399.500 [296.500– 447.250]	298.000 [244.000– 366.000]	643.000 [583.000– 703.000]	345.000 [294.500– 426.000]	0.009	Sağlıklı vs Skor 50 (p=0.002)
Etanolamin	4.000 [3.000– 7.000]	3.000 [1.750– 4.000]	2.000 [1.000– 3.000]	2.000 [1.000– 3.000]	2.000 [1.500– 2.000]	0.027	Sağlıklı vs Skor 50 (p=0.005); Sağlıklı vs Skor 100 (p=0.038)

Not: Sürekli değişkenler medyan [Q1–Q3] olarak sunuldu. Beş grup arasındaki genel karşılaştırmalarda Kruskal–Wallis testi, ikili grup karşılaştırmalarında Mann–Whitney U testi kullanıldı. Yüzey alanı skorunda 0=sağlıklı grup, 25–100=artan yüzey alanı düzeylerini göstermektedir. Skor 75 grubunda 2, skor 100 grubunda 3 olgu bulunduğu için bu düzeylere ilişkin bulgular dikkatli yorumlanmalıdır.

5. TARTIŞMA

Kronik gingivostomatit, kedilerde etiopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte immün sistem aktivasyonu, kronik inflamasyon ve mukozal doku hasarı ile karakterize kompleks bir hastalıktır. FCGS'nin immün aracılı inflamatuvar bir oral mukozal hastalık olduğu; etkilenen oral mukozada immün hücre fenotipleri, histopatolojik değişiklikler ve transkriptomik farklılıklarla desteklenmektedir (Vapniarsky ve diğerleri, 2020). Ayrıca gingivostomatitli kedilerin oral mukozasında inflamasyon ve immün yanıtla ilişkili gen setlerinin, özellikle NF-κB, JAK/STAT, IL-6, tip I ve II interferon ve IL-17 ilişkili yolların belirginleştiğinin gösterilmesi, hastalığın antijenik uyarım ve immün aracılı inflamasyon temelinde şekillendiğini desteklemektedir (Peralta ve diğerleri, 2023). Benzer şekilde, hastalıkta CD8⁺ T hücre baskınlığı ve kronik aktivasyonun bildirilmiş olması, inflamatuvar yanıtın sürekliliğinde hücresel immünitinin önemli rol oynadığını göstermektedir (Lopes ve diğerleri, 2025). Bu çalışmada kronik gingivostomatitli kediler ile sağlıklı kedilerin plazma amino asit profilleri karşılaştırılmış ve hasta grupta birçok amino asitte anlamlı azalma, bazı amino asitlerde ise artış olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, hastalığın yalnızca lokal oral mukozayla sınırlı bir inflamatuvar süreç olmadığını; doku onarımı, kollajen metabolizması, antioksidan savunma, immün hücre aktivasyonu ve protein yıkımıyla ilişkili sistemik metabolik değişikliklerle birlikte seyredebileceğini düşündürmektedir.

Genel değişim paterni içinde prolin, hidroksprolin, hidrokstilizin, glisin, serin, sistin, sitrülün ve ornitin gibi doku bütünlüğü, redoks dengesi ve arjinin metabolizmasıyla ilişkili amino asitlerdeki azalma dikkat çekicidir. Prolin ve hidroksprolinin kollajen yapısındaki önemi, glisin ve sistinin glutatyon sentezindeki rolleri ve sitrülün–ornitin–prolin ekseninin arjinin metabolizmasıyla ilişkisi dikkate alındığında, bu bulgular kronik gingivostomatitte doku onarımı, antioksidan savunma ve immün-metabolik denge arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (Albaugh ve diğerleri, 2017; McMichael, 2007; Wu ve Morris, 1998). Buna karşılık lizin düzeyindeki artış ve 3-metilhistidindeki sınırdan yükselme, hastalık sürecinde amino asit kullanımının, yıkımının veya yeniden dağılımının değişebileceğini göstermektedir. Bu yönüyle plazma amino asit profili, kronik gingivostomatitte inflamasyon ve doku onarımıyla ilişkili sistemik metabolik değişiklikleri yansıtabilecek bir gösterge olarak değerlendirilebilir.

Gingival dokunun büyük bölümünün kollajenden zengin bağ dokusundan oluşması, kollajen metabolizmasını kronik oral inflamasyonun değerlendirilmesinde önemli hale getirmektedir. Periodontal dokulardaki kollajen dönüşümünün değerlendirilmesinde özellikle hidroksiprolin ölçümlerinin kullanıldığı ve hidroksiprolinin kollajene özgü önemli bir amino asit olarak kabul edildiği bildirilmektedir (Akalin ve diğerleri, 1993). Bu çalışmada gingivostomatitli kedilerde plazma hidroksiprolin düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük bulunması ($p < 0.001$), kollajen metabolizması ve doku onarım süreçlerinin sistemik düzeyde etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, hidroksiprolin düzeylerinin gingival doku, dişeti oluğu sıvısı ve plazmada her zaman aynı yönde değişmeyebileceği bildirildiğinden, plazma hidroksiprolin düzeyi lokal doku yıkımını doğrudan yansıtan tek başına bir belirteç olarak yorumlanmamalıdır (Akalin ve diğerleri, 1993).

Prolin ve hidroksiprolin, kollajenin yapısal stabilitesinde temel rol oynayan amino asitlerdir. Kollajendeki prolin/hidroksiprolin içeriğinin toplam amino asitlerin önemli bir bölümünü oluşturduğu bildirilmektedir (Albaugh ve diğerleri, 2017). Hasta grupta prolin düzeylerinin düşük bulunması, kronik gingivostomatitte mukozal doku onarımı ve kollajen yeniden sentezi için gerekli substrat havuzunun azalabileceğini düşündürmektedir. Kronik ülserasyon ve sürekli inflamasyonun bulunduğu bir hastalık modelinde prolin azalması, doku yenilenmesindeki yetersizlikle ilişkili olabilir. Kollajen yapısında lizin ve hidroksilizin kalıntıları ise çapraz bağ oluşumu ve kollajen fibrillerinin mekanik stabilitesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu kalıntıların oksidatif deaminasyonu sonucunda oluşan aldehit türevleri, kollajen molekülleri arasında çapraz bağların oluşmasını sağlayarak dokunun dayanıklılığını belirlemektedir (Shetty ve diğerleri, 2021). Gingivostomatitli kedilerde hidroksilizin düzeylerinin düşük, lizin düzeylerinin ise yüksek bulunması, kollajen metabolizmasının yalnızca substrat düzeyinde değil, lizin hidroksilasyonu ve kollajen çapraz bağlanmasıyla ilişkili basamaklarda da etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, hidroksilaz aktivitesi veya kollajen dönüşüm belirteçleri ölçülmediğinden bu bulgu doğrudan mekanistik bir sonuç olarak değil, bağ dokusu metabolizması ve mukozal onarım açısından dikkat çekici bir değişim olarak değerlendirilmelidir.

Kronik gingivostomatitte immün aracılı inflamasyonun belirgin olması, amino asit değişimlerinin yalnızca yapısal doku metabolizmasıyla değil, inflamatuvar hücre aktivasyonu ve redoks dengesiyle de ilişkili olabileceğini göstermektedir. FCGS'de IL-6 ile ilişkili transkriptomik imzaların belirginleştiği bildirilmektedir (Peralta ve diğerleri, 2023). Öte yandan glisinin makrofaj polarizasyonu ve inflamatuvar sitokin yanıtları üzerinde düzenleyici etkiler

gösterebildiği, NF-κB ilişkili inflamatuvar yanıtları etkileyebildiği belirtilmektedir (Peralta ve diğerleri, 2023). Bu bağlamda gingivostomatitli kedilerde glisin düzeylerinin sağlıklı gruba göre düşük bulunması ($p=0.010$), inflamatuvar yanıtın metabolik düzenlenmesinde yetersizlik olabileceğini düşündürmektedir. Serin ve glisin metabolizması da inflamatuvar hücre fonksiyonları ve hücre içi redoks dengesinin korunması açısından yakından ilişkilidir. Serinin glisine dönüşüm yoluyla glutatyon sentezini desteklediği ve bu mekanizmanın makrofajlarda IL-1 β üretimi için gerekli metabolik süreçlerden biri olduğu gösterilmiştir (Rodriguez ve diğerleri, 2019). Hasta grupta serin düzeylerinin anlamlı derecede düşük bulunması ($p=0.009$), kronik olarak aktive olmuş immün hücrelerin artmış metabolik gereksinimleriyle ilişkili olabilir.

Oksidatif stres, kronik inflamatuvar hastalıklarda doku hasarının sürdürülmesinde önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Gingivostomatitli kedilerden elde edilen hücrelerde farklılaşmış proteomik/sekretomik profiller ve proinflamatuvar mediyatörlerle ilişkili değişiklikler bildirilmiş olması, bu hastalıkta inflamasyonla birlikte hücrel stres yanıtlarının da etkilenebileceğini düşündürmektedir (Villatoro ve diğerleri, 2022). Glutatyon sentezinde hız sınırlayıcı amino asit olan sisteinin mevcudiyeti hücrel antioksidan kapasite açısından kritik öneme sahiptir; sistin ise hücre içinde sistine indirgenerek bu süreçte rol alabilmektedir (McMichael, 2007). Bu bağlamda glisin ve sistin düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük bulunması (sırasıyla $p=0.010$ ve $p<0.001$), glutatyon sentezi için gerekli öncül amino asit havuzunda azalma olabileceğini düşündürmektedir. Glisin, serin ve sistin düzeylerindeki bu ortak azalma; kronik inflamasyon, immün hücre aktivasyonu ve antioksidan savunma mekanizmaları arasında metabolik bir bağlantı kurulabileceğini desteklemektedir.

Lizin düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunması ($p=0.008$), amino asit profilindeki en dikkat çekici artışlardan biridir. Lizin, hidrosilizin oluşumu ve kollajen çapraz bağlanması açısından doku bütünlüğüyle ilişkili olmakla birlikte, aynı zamanda arjininle metabolik ve immünolojik etkileşimleri nedeniyle de önem taşımaktadır. Lizin ve arjininin bazı ortak taşıma sistemlerini paylaşması nedeniyle, hücre dışı lizin düzeylerindeki değişikliklerin hücre içine arjinin girişini ve buna bağlı immün yanıt süreçlerini etkileyebileceği bildirilmektedir (Li ve diğerleri, 2007). Bu çalışmada lizin düzeyleri artmış olmasına rağmen arjinin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum, kronik gingivostomatitte lizin artışının sistemik arjinin konsantrasyonunu doğrudan değiştirmediğini, ancak hücrel düzeyde taşıyıcı rekabeti veya lokal doku metabolizması üzerinden farklı etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Lizin-arjinin dengesi, kedilerde özellikle viral hastalıklar bağlamında uzun süredir tartışılan bir konudur. İn vitro çalışmalarda arjininin feline herpesvirus-1 (FHV-1) replikasyonu için gerekli olduğu ve lizinin viral replikasyonu azaltıcı etkisinin arjinin konsantrasyonuna bağlı olarak değişebildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, lizinin FHV-1 enfeksiyonunun önlenmesi veya tedavisinde etkili olduğuna dair klinik kanıtların yetersiz olduğu ve rutin kullanımının desteklenmediği sistematik derlemelerde vurgulanmıştır (Maggs ve diğerleri, 2000). Kedilerde arjininin esansiyel bir amino asit olması ve eksikliğinin ciddi sonuçlar doğurabilmesi nedeniyle, gingivostomatitli kedilerde gözlenen yüksek lizin düzeylerinin terapötik bir avantaj olarak yorumlanması uygun değildir. Ayrıca çalışmada viral etkenlerin değerlendirilmemiş olması, lizin yüksekliği ile olası viral antijenik uyarım arasında doğrudan bir ilişki kurulmasını sınırlandırmaktadır.

Lizin metabolizması açısından değerlendirilebilecek bir diğer parametre alfa-aminoadipik asittir. Alfa-aminoadipik asit, lizinin oksidatif metabolizmasıyla ilişkili bir metabolit olup protein oksidasyonu ve reaktif oksijen türleriyle bağlantılı bir gösterge olarak değerlendirilmektedir (Estaras ve diğerleri, 2020). Bu çalışmada alfa-aminoadipik asit düzeyleri her iki grupta düşük aralıkta seyretmekle birlikte gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermiştir ($p=0.001$). Lizin düzeylerinin hasta grupta yüksek olmasına rağmen alfa-aminoadipik asitte belirgin bir mutlak artış gözlenmemesi, lizin metabolizmasındaki değişikliklerin oksidatif metabolitlere doğrudan ve lineer biçimde yansımayaabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle alfa-aminoadipik asit bulgusu, oksidatif stres ve lizin metabolizması açısından dikkat çekici olmakla birlikte, dar ölçüm aralığı ve klinik anlamlılığının belirsizliği nedeniyle temkinli yorumlanmalıdır.

Kronik gingivostomatitte hücrel immün yanıtın belirgin rol oynadığı bilinmektedir. Gingivostomatitli kedilerde $CD8^+$ T hücrelerinin sayıca artmış, kronik olarak aktive olmuş ve efektör fenotipe yönelmiş olması, hastalığın patogeneğinde sitotoksik hücrel yanıtın önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir (Lopes ve diğerleri, 2025). Hasta kedilerde asparagin düzeylerinin sağlıklı kedilere göre anlamlı derecede düşük bulunması ($p=0.025$), kronik immün aktivasyonun amino asit metabolizmasına yansıyan bulgularından biri olarak değerlendirilebilir. Asparagin, $CD8^+$ T hücre metabolik programlanması ve efektör fonksiyonları üzerinde etkili bir metabolik düzenleyici olarak tanımlanmaktadır (Gnanaprakasam ve diğerleri, 2023). Bu nedenle düşük asparagin düzeyi, kronik immün aktivasyonla ilişkili sistemik amino asit metabolizması değişikliklerinden biri olarak yorumlanabilir; ancak bu azalmanın doğrudan T hücre tüketimini yansıttığı söylenemez.

Arjinin metabolizması; immün yanıt, inflamasyon, nitrik oksit üretimi ve doku onarımı süreçlerinin kesişiminde yer alan çok yönlü bir metabolik ağdır (Wu ve Morris, 1998). Arjinin, nitrik oksit sentaz aracılığıyla nitrik oksit (NO) ve sitriline dönüştürülürken; arjinaz yolu üzerinden ornitine, ornitin ise pirrolin-5-karboksilat aracılığıyla prolin sentezine yönlendirilebilmektedir. Bu nedenle arjinin metabolizması bir yandan inflamasyon sırasında vasküler tonus, immün hücre aktivasyonu ve hücrel sinyalizasyonla ilişkili NO üretimini desteklerken, diğer yandan prolin aracılığıyla kollajen sentezi ve doku onarımına katkı sağlamaktadır (Bredt ve Snyder, 1994; Wu ve Morris, 1998). Gingivostomatitli kedilerde sitrülün, ornitin ve prolin düzeylerinin sağlıklı gruba göre düşük bulunması, arjinin metabolizmasının hem NO döngüsü hem de arjinaz–ornitin–prolin hattı üzerinden etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Sitrülün düzeyindeki azalma, arjinin–NO döngüsünde farklılaşmaya işaret edebilirken; ornitin ve prolin düzeylerindeki azalma kollajen sentezi ve mukozal doku onarımı için gerekli metabolik ara ürünlerin azalmasıyla ilişkili olabilir. Bu bulgu, prolin ve hidroksiprolin düzeylerindeki düşüklükle birlikte değerlendirildiğinde, kronik gingivostomatitte doku bütünlüğünün korunması ve onarım kapasitesinin metabolik açıdan desteklenemeyebileceği yönündeki yorumu güçlendirmektedir. Buna karşın hasta ve sağlıklı kediler arasında arjinin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamış olması, arjinin metabolizmasındaki olası bozulmanın toplam plazma arjinin konsantrasyonundan çok, arjininin metabolik ürünleri ve ilişkili yollar üzerinden ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Sitrülün bulgusu örnekleme düzeyine göre de dikkatle değerlendirilmelidir. İnsan periodontal hastalıklarında metabolomik yaklaşımlarla çeşitli lokal veya tükürük kaynaklı metabolit değişiklikleri araştırılmış olmakla birlikte, bu bulguların plazma metabolit düzeyleriyle doğrudan karşılaştırılması sınırlıdır (Alamri ve diğerleri, 2023). Benzer şekilde, kronik böbrek hastalığı bulunan kedi ve insanlarda sitrülün düzeylerinin arttığının bildirilmesi, sitrülün metabolizmasının hastalığın patofizyolojik bağlamına göre farklı yönlerde değişebileceğini düşündürmektedir (Summers ve diğerleri, 2022). Sağlıklı kedilerde yapılan besleme çalışmalarında arjinin ve ornitin takviyesinin lökosit fonksiyonları üzerindeki etkilerinin diyet protein düzeyi ve bazal amino asit alımına bağlı olarak değişebildiği de bildirilmiştir (Paßlack ve diğerleri, 2020). Bu nedenle arjinin–sitrülün–ornitin–prolin eksenindeki değişiklikler kronik gingivostomatitte anlamlı bir metabolik bulgu olarak görülmekle birlikte, doğrudan amino asit takviyesi veya beslenme müdahalesi önerisine dönüştürülmemelidir.

Etanolamin, fosfatidiletanolamin sentezinde görev alan önemli bir amino alkol olup özellikle Kennedy yolu üzerinden hücre membranı fosfolipit biyosentezine katılmaktadır. Fosfatidiletanolaminin membran bütünlüğü, membran dinamiği, hücre bölünmesi, otofaji ve mitokondriyal fonksiyonlar açısından önemli olduğu bildirilmektedir (Patel ve Witt, 2017). Gingivostomatitli kedilerde plazma etanolamin düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük bulunması ($p=0.002$), hastalık sürecinde membran fosfolipit metabolizmasının da etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Kronik gingivostomatitte mukozal epitel bütünlüğünün bozulması, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve doku yenilenme gereksiniminin artması, membran fosfolipit metabolizmasına olan ihtiyacı artırabilir. Bu nedenle etanolamin düzeyindeki azalma, kronik inflamasyon ve doku yenilenmesiyle ilişkili hücresel membran metabolizmasındaki değişikliklerin sistemik bir yansıması olabilir.

Bu çalışmada lezyon şiddeti skoru ile gama-aminobütirik asit (GABA) düzeyi arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($\rho=-0.461$; $p=0.010$). GABA, merkezi sinir sistemi dışında immün hücreler üzerinde de etkili olduğu gösterilen bir inhibitör nörotransmitterdir. GABA reseptörlerinin T lenfositler, B lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler dahil olmak üzere çeşitli immün hücrelerde eksprese edildiği ve GABA'nın bu hücreler üzerinden immünomodülatör etkiler gösterebileceği bildirilmektedir (Jin ve diğerleri, 2013). Ayrıca GABA reseptörü aktivasyonunun bağırsak inflamasyonunda NF- κ B yolağını inhibe ederek antiinflamatuvar etki oluşturabildiği gösterilmiştir (Deng ve diğerleri, 2023). Bu bağlamda, lezyon şiddeti skoru ile GABA düzeyi arasındaki negatif korelasyon, gingivostomatitte inflamasyon şiddeti ile GABA ilişkili immünomodülatör mekanizmalar arasında olası bir ilişkiye işaret edebilir. Bununla birlikte bu ilişki korelasyonel nitelikte olup nedensellik çıkarımı yapılabilmesi için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Plazma 3-metilhistidin (3-MH), aktin ve miyozin gibi miyofibriller proteinlerin yıkımı sonrasında ortaya çıkan ve yeniden protein sentezinde kullanılmadan atılan bir metabolit olması nedeniyle iskelet kası protein yıkımının göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir (Marks ve diğerleri, 1996). Gingivostomatitli kedilerde 3-MH düzeylerinin sağlıklı gruba göre daha yüksek olması ve bu farkın sınırdan anlamlılık göstermesi ($p=0.050$), sistemik inflamasyon, azalmış besin alımı, oral ağrı veya kronik hastalık yükü ile ilişkili protein katabolizmasının artabileceğini düşündürmektedir. Hipertrofik kardiyomyopati kedilerde serum 3-MH düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu bildirilmiştir; ayrıca karaciğer hastalıkları ve neoplastik süreçler gibi farklı kronik hastalık durumlarında da 3-MH düzeylerinde artış rapor edilmiştir (Kaspar ve diğerleri, 2003; Neumann ve diğerleri, 2008; Neumann, 2025). Bu

bilgiler, 3-MH artışının gingivostomatite özgü bir belirteç olmaktan çok, kronik hastalık ve protein yıkımıyla ilişkili genel bir metabolik yanıt olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışma, kronik gingivostomatitli kedilerde plazma amino asit profilini değerlendirmesi bakımından literatüre katkı sağlayan öncü nitelikte bir çalışma olmakla birlikte bazı kısıtlılıklar içermektedir. Çalışmanın kesitsel tasarımı olması, amino asit düzeylerindeki değişikliklerin hastalığın nedeni mi, sonucu mu yoksa kronik inflamasyonla ilişkili sistemik metabolik adaptasyonun bir parçası mı olduğunu ortaya koymayı sınırlandırmaktadır. Ayrıca feline herpesvirus-1, calicivirus ve diğer olası enfeksiyöz etkenlerin değerlendirilmemiş olması ile hastaların aşı geçmişlerinin tam olarak bilinmemesi, amino asit profilindeki değişimlerin viral antijenik uyarmı veya bireysel immün yanıt farklılıklarıyla ilişkilendirilmesini güçleştirmektedir. Serum amiloid A, spesifik sitokinler, oksidatif stres belirteçleri, glutatyon düzeyleri, NO metabolitleri, arjinaz aktivitesi ve lokal gingival doku metabolitlerinin ölçülmemiş olması, tartışmada öne çıkan inflamasyon, redoks dengesi, arjinin metabolizması ve doku onarımıyla ilişkili mekanistik yorumların fonksiyonel düzeyde doğrulanmasını engellemektedir. Toplam örneklem sayısının sınırlı olması ve özellikle lezyon şiddeti ile yüzey alanı skorlarına göre yapılan alt grup değerlendirmelerinde olgu dağılımının dengesiz olması, bu analizlerden elde edilen sonuçların dikkatli yorumlanmasını gerektirmektedir. Vücut kondisyon skoru, kas kondisyon skoru, ayrıntılı beslenme öyküsü ve günlük besin alımının değerlendirilmemiş olması ise özellikle 3-metilhistidin, prolin, glisin, serin ve diğer amino asitlerdeki değişikliklerin beslenme durumu veya katabolik süreçlerle ilişkisini yorumlamayı sınırlandırmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, kronik gingivostomatitli kedilerde plazma serbest amino asit profilinin sağlıklı kedilere göre belirgin farklılıklar gösterdiği ortaya konulmuştur. Hasta grupta prolin, hidroksiprolin, hidroksilizin, glisin, serin, sistin, sitrülün, ornitin, asparagin ve etanolamin gibi birçok metabolitte azalma; lizin düzeyinde artış ve 3-metilhistidin düzeyinde sınırdan yükselme saptanmıştır. Ayrıca lezyon şiddeti skoru ile GABA düzeyi arasında negatif yönlü bir ilişki belirlenmiştir. Bu bulgular, kronik gingivostomatitin yalnızca lokal oral inflamasyonla sınırlı olmadığını; kollajen metabolizması, mukozal doku onarımı, redoks dengesi, arjinin metabolizması, hücresel immün yanıt, membran fosfolipit metabolizması ve katabolik süreçlerle ilişkili sistemik metabolik değişikliklerle birlikte seyredebileceğini düşündürmektedir.

Kollajen metabolizmasıyla ilişkili amino asitlerdeki azalma, hastalıkta mukozal doku bütünlüğü ve onarım kapasitesinin etkilenmiş olabileceğini; glisin, serin ve sistin düzeylerindeki düşüklük ise antioksidan savunma ve inflamatuvar hücre metabolizmasıyla ilişkili değişiklikleri düşündürmektedir. Sitrülün, ornitin ve prolin düzeylerindeki azalmaya karşın arjinin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmaması, arjinin metabolizmasındaki olası değişikliklerin toplam plazma arjinin konsantrasyonundan çok ilişkili metabolik yollar üzerinden ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Lizin düzeyindeki artış dikkat çekici olmakla birlikte, viral etkenler değerlendirilmediğinden ve arjinin düzeyleri değişmediğinden bu bulgunun doğrudan antiviral ya da terapötik bir anlam taşıdığı sonucuna varılamaz.

Asparagin düzeyindeki azalma kronik immün aktivasyonla, 3-metilhistidin düzeyindeki sınırdan artış ise olası protein katabolizmasıyla ilişkili bir ön bulgu olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte çalışma kesitsel nitelikte olduğundan, amino asit değişikliklerinin hastalığın nedeni mi, sonucu mu yoksa kronik inflamasyona bağlı sistemik metabolik adaptasyonun bir parçası mı olduğunu belirlemek mümkün değildir. Beslenme durumu, vücut kondisyon skoru, kas kondisyon skoru, viral etkenler ve bazı inflamatuvar/oksidatif stres belirteçlerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmemiş olması da bulguların klinik yorumunu sınırlandırmaktadır. Bu nedenle mevcut veriler, kronik gingivostomatitli kedilerde amino asit desteklerinin rutin kullanımını önermek için yeterli değildir; ancak hastalığın sistemik metabolik yönünün anlaşılması ve gelecekteki destekleyici tedavi stratejileri için önemli ön veriler sunmaktadır.

Gelecek çalışmalarda daha geniş örneklem gruplarıyla, hastalık şiddeti ve tedavi süreci dikkate alınarak plazma amino asit profillerinin izlenmesi önerilmektedir. Plazma bulgularının lokal oral doku, dişeti oluğu sıvısı veya mukozal örneklerle birlikte değerlendirilmesi; sitokinler, akut faz proteinleri, oksidatif stres belirteçleri, glutasyon düzeyleri, nitrik oksit metabolitleri, arjinaz aktivitesi ve hücresel immün yanıt göstergeleriyle ilişkilendirilmesi, kronik gingivostomatitin immün-metabolik yönünün daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca FIV, FeLV, FCV ve FHV-1 gibi enfeksiyöz etkenlerin, beslenme durumunun ve vücut/kas kondisyonunun kontrollü biçimde değerlendirilmesi, amino asit profilindeki değişikliklerin klinik ve patofizyolojik öneminin daha doğru yorumlanmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Akalin, F. A., Sengün, D., Eratalay, K., Renda, N., & Çağlayan, G. (1993). Hydroxyproline and total protein levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with juvenile, rapidly progressive, and adult periodontitis. *Journal of Periodontology*, *64*(5), 323–329.

Alamri, M. M., Williams, B., Le Guennec, A., Mainas, G., Santamaria, P., Moyes, D. L., & Nibali, L. (2023). Metabolomics analysis in saliva from periodontally healthy, gingivitis and periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research*, *58*(6), 1272–1280.

Albaugh, V. L., Mukherjee, K., & Barbul, A. (2017). Proline precursors and collagen synthesis: Biochemical challenges of nutrient supplementation and wound healing. *Journal of Nutrition*, *147*(11), 2011–2017.

Anderson, J. G., & Hennes, P. (2022). Management of severe oral inflammatory conditions in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, *52*(1), 159–184.

Anderson, J. G., Rojas, C. A., Scarsella, E., Entrolezo, Z., Jospin, G., Hoffman, S. L., Force, J., MacLellan, R. H., Peak, M., Shope, B. H., Tsugawa, A. J., & Ganz, H. H. (2023). The oral microbiome across oral sites in cats with chronic gingivostomatitis, periodontal disease, and tooth resorption compared with healthy cats. *Animals: an Open Access Journal from MDPI*, *13*(22), 3544.

Arzi, B., Mills-Ko, E., Verstraete, F. J., Kol, A., Walker, N. J., Badgley, M. R., Fazel, N., Murphy, W. J., Vapniarsky, N., & Borjesson, D. L. (2016). Therapeutic efficacy of fresh, autologous mesenchymal stem cells for severe refractory gingivostomatitis in cats. *Stem Cells Translational Medicine*, *5*(1), 75–86.

Bellei, E., Dalla, F., Masetti, L., Pisoni, L., & Joechler, M. (2008). Surgical therapy in chronic feline gingivostomatitis (FCGS). *Veterinary Research Communications*, *32 Suppl 1*, S231–S234.

Bredt, D. S., & Snyder, S. H. (1994). Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. *Annual Review of Biochemistry*, *63*(1), 175-195.

Deng, Z., Li, D., Yan, X., Lan, J., Han, D., Fan, K., Chang, J., & Ma, Y. (2023). Activation of GABA receptor attenuates intestinal inflammation by modulating enteric glial cells function through inhibiting NF- κ B pathway. *Life Sciences*, 329, 121984.

Dolieslager, S. M., Riggio, M. P., Lennon, A., Lappin, D. F., Johnston, N., Taylor, D., & Bennett, D. (2011). Identification of bacteria associated with feline chronic gingivostomatitis using culture-dependent and culture-independent methods. *Veterinary Microbiology*, 148(1), 93–98.

Druet, I., & Hennet, P. (2017). Relationship between feline calicivirus load, oral lesions, and outcome in feline chronic gingivostomatitis (caudal stomatitis): retrospective study in 104 cats. *Frontiers in Veterinary Science*, 4, 209.

Estaras, M., Ameer, F. Z., Estevez, M., Díaz-Velasco, S., & Gonzalez, A. (2020). The lysine derivative aminoadipic acid, a biomarker of protein oxidation and diabetes-risk, induces production of reactive oxygen species and impairs trypsin secretion in mouse pancreatic acinar cells. *Food and Chemical Toxicology*, 145, 111594.

Fontes, A. C., Vieira, M. C., Oliveira, M., Lourenço, L., Viegas, C., Faisca, P., Seixas, F., Requicha, J. F., & Pires, M. A. (2023). Feline calicivirus and natural killer cells: A study of its relationship in chronic gingivostomatitis. *Veterinary World*, 16(8), 1708–1713.

Fried, W. A., Soltero-Rivera, M., Ramesh, A., Lommer, M. J., Arzi, B., DeRisi, J. L., & Horst, J. A. (2021). Use of unbiased metagenomic and transcriptomic analyses to investigate the association between feline calicivirus and feline chronic gingivostomatitis in domestic cats. *American Journal of Veterinary Research*, 82(5), 381-394.

Geissler, K., Schneider, K., & Truyen, U. (2002). Mapping neutralizing and non-neutralizing epitopes on the capsid protein of feline calicivirus. *Journal of Veterinary Medicine Series B-Infectious Diseases and Veterinary Public Health*, 49(1), 55–60.

Gil, S., Leal, R. O., Duarte, A., McGahie, D., Sepúlveda, N., Siborro, I., Cravo, J., Cartaxeiro, C., & Tavares, L. M. (2013). Relevance of feline interferon omega for clinical improvement and reduction of concurrent viral excretion in retrovirus infected cats from a rescue shelter. *Research in Veterinary Science*, 94(3), 753–763.

Gnanaprakasam, J. N. R., Kushwaha, B., Liu, L., Chen, X., Kang, S., Wang, T., Cassel, T. A., Adams, C. M., Higashi, R. M., Scott, D. A., Xin, G., Li, Z., Yang, J., Lane, A. N., Fan, T. W., Zhang, J., & Wang, R. (2023). Asparagine restriction enhances CD8⁺ T cell metabolic

fitness and antitumoral functionality through an NRF2-dependent stress response. *Nature Metabolism*, 5(8), 1423–1439.

Griffith, R. S., Norins, A. L., & Kagan, C. (1978). A multicentered study of lysine therapy in Herpes simplex infection. *Dermatology*, 156(5), 257-267.

Harley, R., Gruffydd-Jones, T. J., & Day, M. J. (2011). Immunohistochemical characterization of oral mucosal lesions in cats with chronic gingivostomatitis. *Journal of Comparative Pathology*, 144(4), 239–250.

Hennet, P. (1997). Chronic gingivo-stomatitis in cats: long-term follow-up of 30 cases treated by dental extractions. *Journal of Veterinary Dentistry*, 14(1), 15-21.

Hennet, P. R., Camy, G. A., McGahie, D. M., & Albouy, M. V. (2011). Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis: a randomised, multi-centre, controlled, double-blind study in 39 cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(8), 577-587.

Hilchey, S. P., Palshikar, M. G., Emo, J. A., Li, D., Garigen, J., Wang, J., Mendelson, E. S., Cipolla, V., Thakar, J., & Zand, M. S. (2020). Cyclosporine a directly affects human and mouse b cell migration in vitro by disrupting a hIF-1 α dependent, o₂ sensing, molecular switch. *BMC Immunology*, 21(1), 13.

Jennings, M. W., Lewis, J. R., Soltero-Rivera, M. M., Brown, D. C., & Reiter, A. M. (2015). Effect of tooth extraction on stomatitis in cats: 95 cases (2000-2013). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(6), 654–660.

Jin, Z., Mendu, S. K., & Birnir, B. (2013). GABA is an effective immunomodulatory molecule. *Amino Acids*, 45(1), 87–94.

Kaspar, A., Rolinski, B., & Hirschberger, J. (2003). Hämatologische und biochemische Besonderheiten bei Katzen mit malignen Neoplasien im Zusammenhang mit dem paraneoplastischen Kachexiesyndrom. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere/Heimtiere*, 31(05), 297-305.

Knowles, J. O., MacArdle, F., Dawson, S., Carter, S. D., Gaskell, C. J., & Gaskell, R. M. (1991). Studies on the role of feline calicivirus in chronic stomatitis in cats. *Veterinary Microbiology*, 27(3-4), 205-219.

Kim, D. H., Kwak, H. H., & Woo, H. M. (2023). Prevalence of feline chronic gingivostomatitis in feral cats and its risk factors. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 25(1), 1098612X221131453.

Kouki, M. I., Papadimitriou, S. A., Psalla, D., Kolokotronis, A., & Rallis, T. S. (2017). Chronic gingivostomatitis with esophagitis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(6), 1673-1679.

Lee, D. B., Verstraete, F. J., & Arzi, B. (2020). An update on feline chronic gingivostomatitis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 50(5), 973-982.

Li, P., & Wu, G. (2023). Amino acid nutrition and metabolism in domestic cats and dogs. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 14(1), 19.

Li, P., Yin, Y. L., Li, D., Kim, S. W., & Wu, G. (2007). Amino acids and immune function. *The British Journal of Nutrition*, 98(2), 237–252.

Lommer, M. J. (2013). Efficacy of cyclosporine for chronic, refractory stomatitis in cats: A randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical study. *Journal of Veterinary Dentistry*, 30(1), 8–17.

Lommer, M. J., & Verstraete, F. J. (2003). Concurrent oral shedding of feline calicivirus and feline herpesvirus 1 in cats with chronic gingivostomatitis. *Oral Microbiology and Immunology*, 18(2), 131–134.

Lopes, R. S., Carvalho, P. P., Pires, M. D. A., Rodrigues-Santos, P., & Requicha, J. F. (2025). Local and systemic immunological response in feline chronic gingivostomatitis: a critical review. *Frontiers in Immunology*, 16, 1572631.

Maggs, D. J., Collins, B. K., Thorne, J. G., & Nasisse, M. P. (2000). Effects of L-lysine and L-arginine on in vitro replication of feline herpesvirus type-1. *American Journal of Veterinary Research*, 61(12), 1474-1478.

Malmezat, T., Breuillé, D., Pouyet, C., Buffière, C., Denis, P., Mirand, P. P., & Obled, C. (2000). Methionine transsulfuration is increased during sepsis in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 279(6), E1391-E1397.

Marks, S. L., Rogers, Q. R., & Morris, J. G. (1996). Quantitative excretion of 3-methylhistidine in urine of cats as a measure of in vivo skeletal muscle protein catabolism. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 7(1), 60-63.

McMichael, M. A. (2007). Oxidative stress, antioxidants, and assessment of oxidative stress in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(5), 714-720.

Mestrinho, L. A., Rosa, R., Ramalho, P., Branco, V., Iglésias, L., Pissarra, H., Duarte, A., & Niza, M. (2020). A pilot study to evaluate the serum Alpha-1 acid glycoprotein response in cats suffering from feline chronic gingivostomatitis. *BMC Veterinary Research*, 16(1), 390.

Neumann, S. (2025). Serum concentrations of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), 26S proteasome (26S PSM), and 3-methylhistidine (3-MH) in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Animals*, 15(10), 1437.

Neumann, S., Welling, H., Bilzer, T., & Thuere, S. (2008). Myopathy and alterations in serum 3-methylhistidine in dogs with liver disease. *Research in Veterinary Science*, 84(2), 178-184.

Newsholme, P., & Newsholme, E. A. (1989). Rates of utilization of glucose, glutamine and oleate and formation of end-products by mouse peritoneal macrophages in culture. *Biochemical Journal*, 261(1), 211-218.

Paßlack, N., Doherr, M. G., & Zentek, J. (2016). Effects of free amino acids on cytokine secretion and proliferative activity of feline T cells in an in vitro study using the cell line MYA-1. *Cytotechnology*, 68(5), 1949–1961.

Paßlack, N., Kohn, B., & Zentek, J. (2020). Effects of arginine and ornithine supplementation to a high-protein diet on selected cellular immune variables in adult cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(2), 852-856.

Patel, D., & Witt, S. N. (2017). Ethanolamine and phosphatidylethanolamine: partners in health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017(1), 4829180.

Peralta, S., Grenier, J. K., Webb, S. M., Miller, A. D., Miranda, I. C., & Parker, J. S. L. (2023). Transcriptomic signatures of feline chronic gingivostomatitis are influenced by upregulated IL6. *Scientific Reports*, 13, 13437.

Pion, P. D., Kittleson, M. D., Rogers, Q. R., & Morris, J. G. (1987). Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy. *Science*, 237(4816), 764-768.

Radford, A. D., Willoughby, K., Dawson, S., McCracken, C., & Gaskell, R. M. (1999). The capsid gene of feline calicivirus contains linear B-cell epitopes in both variable and conserved regions. *Journal of Virology*, *73*(10), 8496–8502.

Reiter, A. M., Johnston, N., Anderson, J. G., Soltero-Rivera, M. M., & Lobprise, H. B. (2019). Domestic feline oral and dental diseases. In H. B. Lobprise & J. R. Dodd (Eds.), *Wiggs's Veterinary Dentistry: Principles and Practice* (2nd ed., pp. 439–461). Wiley-Blackwell.

Rodriguez, A. E., Ducker, G. S., Billingham, L. K., Martinez, C. A., Mainolfi, N., Suri, V., Friedman, A., Manfredi, M. G., Weinberg, S. E., Rabinowitz, J. D., & Chandel, N. S. (2019). Serine Metabolism Supports Macrophage IL-1 β Production. *Cell Metabolism*, *29*(4), 1003–1011.e4.

Shetty, S. S., Sharma, M., Kabekkodu, S. P., Kumar, N. A., Satyamoorthy, K., & Radhakrishnan, R. (2021). Understanding the molecular mechanism associated with reversal of oral submucous fibrosis targeting hydroxylysine aldehyde-derived collagen cross-links. *Journal of Carcinogenesis*, *20*, 9.

Simões, R. D., Howard, K. E., & Dean, G. A. (2012). In vivo assessment of natural killer cell responses during chronic feline immunodeficiency virus infection. *PloS One*, *7*(5), e37606.

Soltero-Rivera, M., Goldschmidt, S., & Arzi, B. (2023). Feline chronic gingivostomatitis current concepts in clinical management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *25*(8), 1098612X231186834.

Soltero-Rivera, M., Hart, S., Blandino, A., Vapniarsky, N., & Arzi, B. (2023). Mesenchymal stromal cell therapy for feline chronic gingivostomatitis: long term experience. *Frontiers in Veterinary Science*, *10*, 1171922.

Soltero-Rivera, M., Shaw, C., Arzi, B., Lommer, M., & Weimer, B. C. (2024). Feline Chronic Gingivostomatitis Diagnosis and Treatment through Transcriptomic Insights. *Pathogens*, *13*(3), 192.

Summers, S. C., Quimby, J., Blake, A., Keys, D., Steiner, J. M., & Suchodolski, J. (2022). Serum and fecal amino acid profiles in cats with chronic kidney disease. *Veterinary Sciences*, *9*(2), 84.

Thomas, S., Lappin, D. F., Spears, J., Bennett, D., Nile, C., & Riggio, M. P. (2017). Prevalence of feline calicivirus in cats with odontoclastic resorptive lesions and chronic gingivostomatitis. *Research in Veterinary Science*, *111*, 124-126.

Turner, M. D., Nedjai, B., Hurst, T., & Pennington, D. J. (2014). Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1843(11), 2563-2582.

Vapniarsky, N., Simpson, D. L., Arzi, B., Taechangam, N., Walker, N. J., Garrity, C., Bulkeley, E., & Borjesson, D. L. (2020). Histological, Immunological, and Genetic Analysis of Feline Chronic Gingivostomatitis. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 310.

Villatoro, A. J., Martín-Astorga, M. D. C., Alcoholado, C., Kazantseva, L., Cárdenas, C., Fariñas, F., Becerra, J., & Visser, R. (2022). Secretory Profile of Adipose-Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells from Cats with Calicivirus-Positive Severe Chronic Gingivostomatitis. *Viruses*, 14(6), 1146.

Vivier, E., Tomasello, E., Baratin, M., Walzer, T., & Ugolini, S. (2008). Functions of natural killer cells. *Nature Immunology*, 9(5), 503–510.

White, S. D., Rosychuk, R. A., Janik, T. A., Denerolle, P., & Schultheiss, P. (1992). Plasma cell stomatitis-pharyngitis in cats: 40 cases (1973-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200(9), 1377–1380.

Winer, J. N., Arzi, B., & Verstraete, F. J. (2016). Therapeutic Management of Feline Chronic Gingivostomatitis: A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in Veterinary Science*, 3, 54.

Wu, G. (1998). Intestinal mucosal amino acid catabolism. *The Journal of Nutrition*, 128(8), 1249-1252.

Wu, G. (2021). *Amino acids: Biochemistry and Nutrition (2nd ed.)*. CRC Press.

Wu, G., & Meininger, C. J. (2002). Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors. *Annual Review of Nutrition*, 22(1), 61-86.

Wu, G., & Morris Jr, S. M. (1998). Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochemical Journal*, 336(1), 1-17.

EKLER

Ek 1 (ADÜ-HADYEK)



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



Aydın 18/01/2024

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2024 Yılı I. Oturum
Sayı : 64583101/2024/15
Proje Başlığı : Gingivostomatitli Kedilerde Plazma Serbest Amino Asit Profiline Değerlendirilmesi
Proje Yürütücüsü : Mehmet GÜLTEKİN
Proje Ekibi : Melis YILMAZ

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde
İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması
İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Muğat SARIERLER
Başkan

(Mazeretli)
Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Tufhan DOST
Üye

(Mazeretli)
Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye

Prof. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder
ÜSTÜNDAĞ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ
GÜLTEKİN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Asude Gülce ORYAŞIN
Sor. Vet. Hek.
Üye

Hidayet YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye

Öğr. Gör. Dr. Meltem
ÖZTÜRK AYDIN
Sor. Vet. Hek. Üye

Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye.

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Gingivostomatitli Kedilerde Plazma Serbest Amino Asit Profilinin Değerlendirilmesi” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki 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.

Melis YILMAZ

.../.../...

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : YILMAZ, Melis
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Antalya / 04.11.1996
Telefon : 0 506 737 04 63
E-posta : melisyilmz@gmail.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Lisans	Afyon Kocatepe Üniversitesi / Veteriner Fakültesi	2020

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2021-2026	Bodrum Hayvan Hastanesi	Veteriner Hekim

AKADEMİK YAYINLAR

1. SEMİNERLER

Haziran 2024- Köpeklerde İdiyopatik Epilepsi ve Status Epileptikusa Klinik Yaklaşım

DANIŞMAN: Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN

Veteriner Hekim Melis YILMAZ