



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
VBY-YL-2008-0002

İSHALLİ BUZAĞILARDA AKUT FAZ PROTEİNLERİ DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Biyolog Binnaz PAZARÇEVİREN

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ

AYDIN - 2008

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
VBY-YL-2008-0002**

**İSHALLİ BUZAĞILARDA AKUT FAZ PROTEİNLERİ
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ VE KLİNİK ÖNEMİ**

Biyolog Binnaz PAZARÇEVİREN

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ**

AYDIN - 2008

ÖNSÖZ

İshal, bakteri, virüs, protozoa, çevresel stres ve besleme hataları gibi birden fazla etmeden kaynaklanan bir hastalıktır. Buzağılarda, doğum öncesinde sindirim kanalının üst kısmının fonksiyonel olmaması ve mikroorganizmalardan yana tamamen arı olduğu için yeni doğmuş buzağılar ishale karşı aşırı hassas haldedirler. Yeni doğan buzağı ishalleri bütün dünyada yaygın olarak gözlemlenir, süt hayvancılığı ve besicilik yapılan işletmelerde en yoğun kayıplara yol açmaktadır.

Akut Faz Proteinleri, çeşitli hastalık ve doku hasarı gibi durumlarda plazma konsantrasyonlarında değişiklik görülen proteinlerdir. Düzeyleri artan akut faz proteinlerinin belirlenmesi yangının tanısının yapılmasında, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve tedavinin izlenmesinde yardımcı olmaktadır. Bu çalışmada ruminantlarda en önemli akut faz proteinleri oldukları bilinen haptoglobin, serum amiloid A, seruloplazmin ve fibrinojen düzeyleri belirlenmiş ve dehidrasyonun şiddeti ile bu parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir. Rutin hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle birlikte akut faz proteinleri ölçümleri ELISA yöntemi ile yapılmış ve akut faz proteini konsantrasyonlarının ishalleri buzağılarda anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir. Ayrıca klinik bulgular ve dehidrasyon derecesi ile bu protein düzeyleri arasında ilişki olduğu da gözlenmiştir. Elde edilen bulguların buzağı ishallerinin tanı ve tedavisinde klinisyenlere ışık tutabileceği gibi Akut Faz Proteinleri ile ilgili yapılacak olan çalışmalarda da referans olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir.

Araştırma, “İshalleri Buzağılarda Akut Faz Proteinleri Düzeylerinin belirlenmesi ve Klinik Önemi” isimli ve VTF-07009 kodlu proje olarak, Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenerek gerçekleştirilmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY SAYFASI	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLO ve RESİMLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
1. 1 Buzağı İshalleri.....	2
1. 1. 1. Buzağı İshallerinin Etiyolojisi.....	2
1. 1. 2. Buzağı İshallerinin Patogenezi	3
1. 2. İshalli Buzağılarda Klinik ve Laboratuar Değişiklikler.....	4
1. 3. Akut Faz Yanıt.....	5
1. 3. 1. Akut Faz Yanıtın Başlatılması.....	6
1. 3. 2. Akut Faz Yanıtın Sürdürülmesi	8
1. 3. 3. Akut Faz Yanıtın Sonlandırılması.....	11
1. 4. Akut Faz Proteinleri.....	11
1. 4. 1. Akut Faz Proteinleri Sentezi.....	14
1. 4. 2. Akut Faz Proteinlerinin Sınıflandırılması.....	16
1. 4. 2. 1. Pozitif Akut Faz Proteinleri.....	16
1. 4. 2. 1. 1. Serum Amiloid A	16
1. 4. 2. 1. 2. Haptoglobin.....	17
1. 4. 2. 1. 3. Seruloplazmin.....	18
1. 4. 2. 1. 4. Fibrinojen	20
1. 4. 2. 2. Negatif Akut Faz Proteinleri	22
1. 4. 2. 2. 1. Albümin.....	22
1. 4. 3. Akut Faz Proteinlerinin Biyolojik Fonksiyonları.....	23
1. 4. 4. Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı.....	25
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
2. 1. Gereç	26
2. 1. 1. Hayvan Materyali	26

2. 1. 2. Kullanılan Cihazlar	27
2. 1. 3. Kullanılan Kimyasal Maddeler	27
2. 2. Yöntemler	27
2. 2. 1. Serum Seruloplazmin Düzeyi Ölçümü.....	27
2. 2. 2. Serum Amilod-A Düzeyinin Belirlenmesi	28
2. 2. 3. Serum Haptoglobin Düzeyinin Belirlenmesi.....	29
2. 2. 4. Plazma Fibrinojen Düzeyi ölçümü.....	30
2. 2. 5. Serum Total Protein, Albümin, Üre, Kreatinin ve Glukoz Düzeylerinin Belirlenmesi.....	31
2. 2. 6. WBC, Hematokrit ve Hemoglobin Düzeylerinin Belirlenmesi.....	31
2. 2. 7. İstatistiksel analizler	31
3. BULGULAR	32
3. 1. Biyokimyasal Parametreler	32
3. 2. Akut Faz Proteinleri	35
3. 2. 1. Serum Amiloid A.....	35
3. 2. 2. Haptoglobin.....	36
3. 2. 3. Seruloplazmin.....	37
3. 2. 4. Fibrinojen.....	38
4. TARTIŞMA	39
5. SONUÇ	45
ÖZET	46
SUMMARY	47
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	56
TEŞEKKÜR	57

SİMGELER ve KISALTMALAR

AFP	Akut Faz Protein
AFY	Akut Faz Yanıt
CRP	C- Reaktif Protein
Hp	Haptoglobin
Cp	Seruloplazmin
SAA	Serum Amyloid A
Al	Albümin
Fb	Fibrinojen
IL-6	İnterleukin-6
TNF- α	Tumor necrosis factor- α
IL-1	İnterleukin-1
IFN- γ	İnterferon - γ
C-3	Kompleman-3
AAT	α_1 - Antitripsin
EGF	Epidermal
WBC	Lökosit
E. coli	Escherichia coli
IL-10	İnterleukin-10
IL-4	İnterleukin-4
AAT	α_1 -Antitripsin
UV	Ultraviyole
mRNA	Messenger ribonükleikasit

ŞEKİLLER

		Sayfa
Şekil 1	Akut faz yanıtın mekanizması	7
Şekil 2	İnflamatuvar uyarıyı takiben bazı pozitif ve negatif akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonundaki değişiklikler	12
Şekil 3	Kontrol, hafif, orta ve şiddetli dehidre gruplarda ortalama Serum Amiyloid-A düzeyleri.	35
Şekil 4	Kontrol, hafif, orta ve şiddetli dehidre gruplarda ortalama Haptoglobin düzeyleri.	36
Şekil 5	Kontrol, hafif, orta ve şiddetli dehidre gruplarda ortalama Seruloplazmin düzeyleri.	37
Şekil 6	Kontrol, hafif, orta ve şiddetli dehidre gruplarda ortalama Fibrinojen düzeyleri.	38

TABLO ve RESİMLER

Çizelge 1	Sistemik AFY Sırasında Ortaya Çıkan Karakteristik Değişiklikler	10
Çizelge 2	Yangısal Durumlarda Farklı Türlerdeki AFP Reaksiyonları	13
Tablo 1	Akut faz proteinlerinin sitokinler tarafından genetik düzenlenmesi	14
Çizelge 3	Bazı Önemli Akut Faz Proteinlerin Görevleri	24
Tablo 2	Sağlıklı ve ishallerli buzağuların WBC, hematokrit, hemoglobin, albümin, üre, kreatinin SAA, haptoglobin, seruloplazmin ve fibrinojen sonuçları ($X \pm Sx$).	32
Tablo 3	Sağlıklı ve hafif, orta ve şiddetli dehidre ishallerli buzağuların WBC, hematokrit, hemoglobin, albümin, üre, kreatinin SAA, haptoglobin, seruloplazmin ve fibrinojen sonuçları.	33
Tablo 4	Dehidrasyon dereceleri ve akut faz proteinleri düzeyleri arasında korelasyon tablosu.	34

1.GİRİŞ

Yeni doğan buzağı ishalleri bütün dünyada yaygın olarak ortaya çıkmakta; süt hayvancılığı ve besicilik yapılan işletmelerde en yoğun kayıplara yol açmaktadır (Ranjan ve ark. 2006). Mortalite oranının azaldığı Avrupa ülkelerinde % 10-15 arasında değişmekle birlikte, işletmeden işletmeye farklı oranlarda ortaya çıkarak, % 50'ye varan daha şiddetli kayıplar söz konusu olabilmektedir. Hastalığın problem olduğu çiftliklerde buzağuların % 90'ı hastalığa yakalanabilir. Ekonomik kayıplar; ölüm olayları yanında, tedavi ve profilaksi için yapılan masraflar, ayrıca buzağularda daha sonra ortaya çıkan gelişme geriliğinden kaynaklanmaktadır (Orro ve ark. 2006). Türkiye'de yıllık 6.000.000 buzağı doğduğu ve buzağı ölümlerine bağlı kaybın en az % 20 olduğu düşünülürse, bir buzağının 500 YTL olduğu kabul edildiğinde, Türkiye için yıllık ekonomik kaybın 320 milyon Euro civarında olduğunu düşünebiliriz.

Akut faz cevap organizmanın bakteriyel, paraziter, viral enfeksiyonlara; mekanik yada termal travmalara, malignensi yada iskemik nekroza karşı oluşturduğu erken ve spesifik olmayan oldukça kompleks bir reaksiyondur (Koj 1985). Bu proteinlerin organizmadaki görevleri henüz tam olarak belirlenememiş olmakla beraber yangıya karşı savunma mekanizmasında önemli rol üslendikleri tahmin edilmektedir. Organizmada meydana gelen bu değişiklikler üzerindeki çalışmalar, hastalığın teşhis ve takibinde fayda sağlamaktadır (Silvermen ve Christenson 1994).

Akut faz proteinlerinin plazma konsantrasyonlarındaki artışın çokluğu ya da azlığı yangının büyüklüğü ve aktivitesi ile ilişkilidir. Dolayısıyla bu proteinlerin dolaşımdaki düzeylerinin belirlenmesi devam eden inflamatorik reaksiyon hakkında bilgi vermektedir.

Bu çalışmada ishalleri ve sağlıklı buzağularda akut faz proteinleri düzeylerini belirlemek amaçlanmıştır. Ayrıca bu sonuçların rutin hemotolojik ve biyokimyasal parametreler ve dehidrasyon derecesi ile ilişkisini ortaya koyacağı ve tedavinin yönlendirilmesinde faydalı bilgiler sağlayacağı düşünülmüştür.

1. 1. Buzağı İshalleri

İshal, enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlerle meydana gelen ve dışkıının içerdiği sıvı miktarının, volumünün ve atılım sıklığının artışı ile karakterize bir semptomdur (Roy 1980). Yeni doğan buzağılarda ishalle seyreden hastalıklar yüksek ölüm oranına ve gelişme geriliğine neden oldukları için çok önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Ranjan ve ark. 2006). Hastalığın etiyopathogenezi farklı ve komplekstir. Mikrobiyolojik, immunolojik, nutrisyonel, genetik, çevresel ve yönetimsel pek çok faktör hastalığa neden olmaktadır (Roy 1980).

1. 1. 1. Buzağı İshallerinin Etiyolojisi

Yeni doğan buzağılarda ishallerin nedeni enfeksiyöz ve alimantar olmak üzere ikiye ayrılır.

Enfeksiyöz Nedenler: Çeşitli bakteriler, virüsler ve protozoalardır. Bu etkenler bağırsak mukozasında anormal permeabilite, anormal motilite, hipersekresyon ve iyon transportunda değişmelere yol açarak ishali meydana getirirler (Aytuğ ve ark. 1991, Hall ve ark. 1992).

Buzağılarda, doğum öncesinde sindirim kanalının üst kısmı fonksiyonel olmaması ve mikroorganizmalardan yana tamamen arı olduğu için yeni doğmuş buzağılar ishale karşı aşırı hassas haldedirler. Buzağının sindirim organları doğumdan hemen sonra hızla gelişmeye başlar (Anonim 2007).

Ancak bu gelişme döneminde mikroorganizmaların saldırısına uğrama ihtimali yüksektir. Özellikle patojen E. coli K99 suşları, Rota ve Corona virüsler, ayrıca diğer etkenlerle birlikte veya tek başına kriptosporidium türleri ishal oluşumunda önemli rol oynamaktadır (Gökçe 1995).

Alimentar Nedenler: Beslenme hataları sonucu oluşan ishaller bu gruba girer (Hall ve ark. 1992, Kaske 1994).

- Fermantatif İshaller: Sindirilmeyen karbonhidratların (nişasta gibi) mikrobiyel fermentasyonu ve/veya aşırı miktarda laktoz verilmesi sonucu oluşur.
- Putreaktif İshaller: Yüksek proteinli gıda verilmesinde oluşan ishaller.
- Yağlı İshaller: Gıdalarda yüksek miktarda ve uygun olamayan yağların bulunması sonucu oluşan ishaller.

1. 1. 2. Buzağı İshallerinin Patogenezi

İshale neden olan enfeksiyöz ajanlar, başlıca E.coli, rotavirus veya coronavirus çoğunlukla birbiriyle bir arada bulunurlar. Genellikle ishale neden olan tek bir ajan bulmak olası değildir. Hem bakteri hem de viruslar buzağının bağırsak yüzeyine tutunarak tahribata neden olurlar. Bunun sonunda vücuttan bağırsağa doğru su kaybına yol açarlar. Tahrip olmuş bağırsak hücrelerinin, gıda ile alınan ve bağırsak kanalından geçen besin maddelerini absorbe etme yetenekleri kısıtlanmış olur. Bakteriler, intestinal, dokuları tahrip eden kuvvetli toksinler salgırlar. Bunun sonucu; fazla su kaybı, ishal, ateş, halsizlik, iştahın azalması, dehidrasyon şekillenir (Özkan ve Akgül 2004). Su kaybı sırasında bir buzağı, vücut ağırlığının % 10 veya daha fazlasını kaybedebilir. Vücut sıvılarının kaybı sonunda total kan hacminin azalması kan dolaşımının düşmesi ve vücut için kritik mineraller olan sodyum, potasyum ve klorür kayıplarına neden olur (Anonim 2007).

1. 2. İshalli Buzağlarda Klinik ve Laboratuvar Değişiklikler

İshalli buzağlarda klinik bulgular ishale yol açan temel hastalık veya bozukluğa, ishale lokalizasyon, seyir karakter ve şiddetine göre değişim gösterir (Yağcı 2006). Akut ishallerde klinik bulgular hızla ortaya çıkarak kısa sürede yaşamı tehdit ederken, kronik ishallerin tolere edilmesi daha kolay olmaktadır. İshalli buzağlarda en önemli komplikasyon sıvı-elektrolit ve organik moleküllerin barsaktan emiliminin azalması veya sıvı-elektrolit sekresyonunun artmasıdır. Her iki şekilde de barsakta biriken su sulu dışkı şeklinde dışarı atılır (Kaske 1994). Buzağlarda ishale bağlı dehidrasyon ekstraselluler kompartımandan sıvı kaybı sonucu açığa çıkar (Kaske 1994, Vermunt 1994).

Yüksek ekstraselluler sıvı kaybı, plazma volumünde azalma, hemokonsantrasyon ve kan basıncının düşmesine neden olur (Hall ve Simpson 2001). Ekstraselluler kompartımandaki sıvı miktarının azalmasıyla kan hacminde %40'lara varan bir azalma olur, buna bağlı olarak hematokrit değeri düşer, plazma protein konsantrasyonunda artış şekillenir (Ulutaş 1998). Kan basıncının düşmesi böbrek fonksiyonlarının azalmasına neden olur. Antidiüretik hormon konsantrasyonu artmasına bağlı olarak idrar yapımında azalma ve renal sodyum retensiyonunda artış şekillenir (Kaske 1994). Doku perfuzyonundaki azalma anaerobik metabolizmanın artışına neden olur ve dışkı ile HCO₃ kaybı, H atılımında azalma ve anaerob glikolizdeki artış sonucu asidoz şekillenir. Akut şiddetli ishallerde dehidrasyonla birlikte ortaya çıkan hemokonsantrasyon sonucu hematokrit değeri ile hemoglobin konsantrasyonu ve eritrosit sayısında artış şekillenir. Arteriyel kan basıncının düşmesine bağlı olarak glomerular filtrasyon hızı azalmakta bununla ilişkili olarak serumda üre ve kreatinin konsantrasyonu artmaktadır (Hall ve Simpson 2001).

1. 3. Akut Faz Yanıt (AFY)

Akut faz yanıt (AFY); doku hasarını sınırlandırmada, travma, enfeksiyon veya yangıyı takiben iyileştirmeyi stimule etmede rol oynayan doğal bir savunma mekanizmasıdır. Klinik olarak ise ateş ve anoreksi ile kendini gösterir (McGrotty ve ark. 2003).

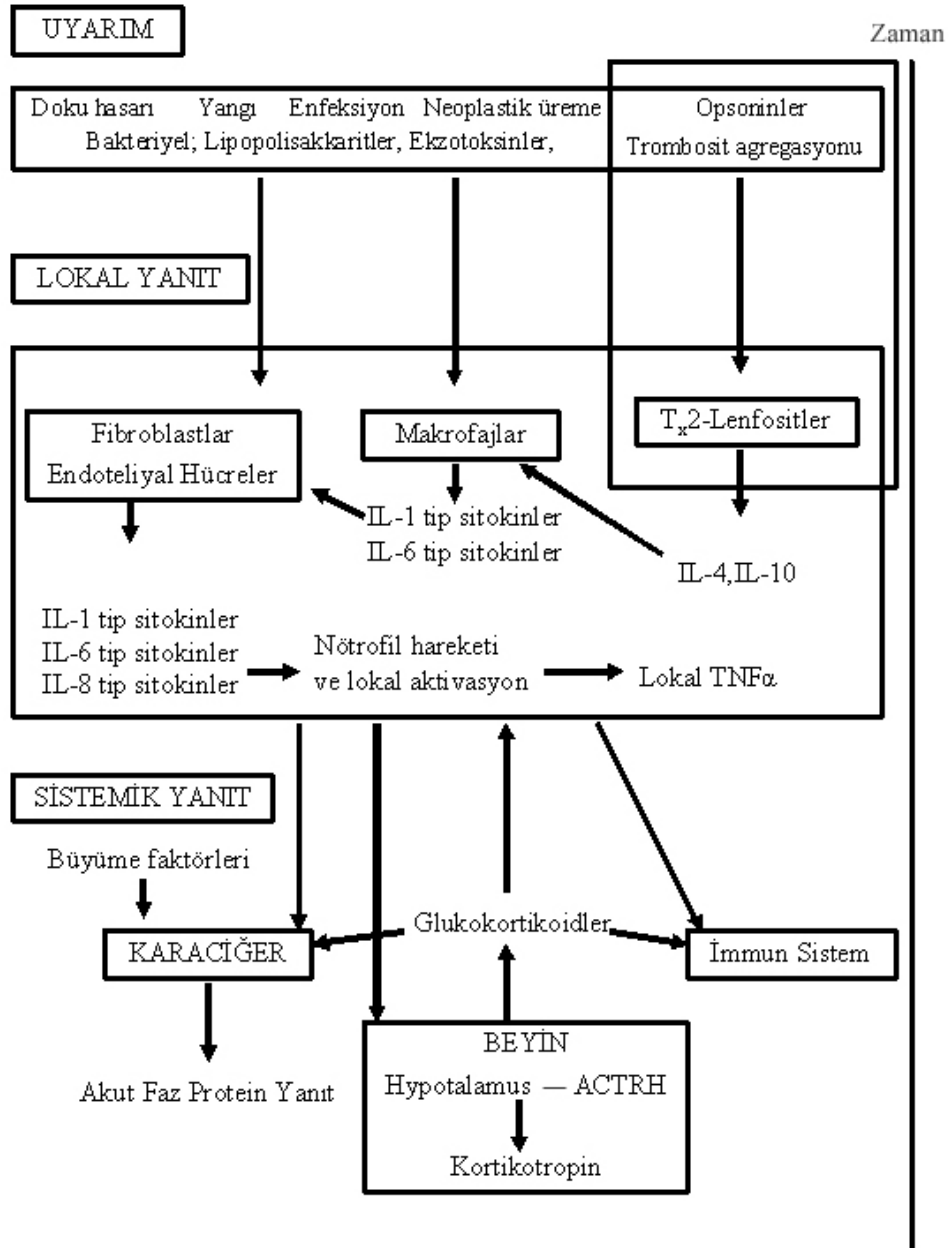
Ayrıca doku hasarına bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyon sürecindeki farklı sistemik ve lokal olayları tanımlamak için kullanılır. Diğer bir bakış açısından; AFY terimi, vücuttaki yanıtla ilişkili olarak bir dizi plazma proteinlerinin konsantrasyonlarındaki değişimleri ifade etmektedir. Bu değişimler karaciğerdeki protein sentezinde meydana gelen etkileşimlerin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Pannen ve Robotham 1995). AFY'la bir organın daha fazla hasara uğramasının engellenmesi, enfeksiyöz ajanın izolasyonu ve yok edilmesi, zararlı moleküllerin ve artıkların uzaklaştırılması ve organın normal fonksiyonlarına dönebilmesi için gerekli olan onarım sürecinin başlatılması sağlanmaktadır (Baumann ve Gauldie 1994). AFY, gelişen doku hasarı sonrası süreçte fizyolojik homeostazisin sağlanması ve yaşamın sürdürülebilmesi için ilk koşul olarak değerlendirilmektedir. AFY non-spesifik immun yanıtın bir parçasıdır ve uyarıcı durumların geniş bir dağılım göstermesinden dolayı bazı komponentleri değişken düzeylerde süreklilik arz etmektedir. AFY'ı daha seçici olan sistemik yanıt takip etmektedir. Sistemik AFY'nın karakteristik özellikleri arasında (i) ateş, (ii) nötrofil, (iii) lipid metabolizmasındaki değişiklikler, (iv) demir ve çinko düzeylerinde azalmalar, (v) glukoneogenezisde artma, (vi) protein katabolizmasında artış ve kastan karaciğere amino asit transferi, (vii) komplement ve koagulasyon sistemlerinin aktivasyonu, (viii) hormonal değişiklikler ve akut faz protein sentezi yer almaktadır (Kushner 1982, Baumann ve Gauldie 1994).

1. 3. 1. Akut Faz Yanıtın Başlatılması

Hasara uğrayan dokuda yangısal süreç genellikle doku makrofajları veya kandaki monosit hücreleri gibi mononükleer hücreler tarafından başlatılır. Bu hücreler; sitokinler, lipid mediatörler, vazoaktif aminler, komplement ve pıhtılaşma ürünleri, proteazlar, reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit gibi geniş spektrumlu yangısal mediatörleri salarak lokal ve sistemik yangısal reaksiyonları oluştururlar (Olson ve ark. 1995).

Lokal reaksiyonlar, kapillar geçirgenlikteki artışı ve yangı bölgesine lökosit infiltrasyonunu kapsar. Artan kapillar geçirgenlik, dolaşım ve hasarlı doku alanı arasında proteinaz inhibitörleri, transport proteinler ve iyonlar gibi birçok farklı moleküllerin geçmesine izin verir. Fagositik hücreler olan nötrofilik granüositler ve makrofajlar yabancı antijenlerin uzaklaştırılmasında anahtar rol oynar. Yangı bölgesine lökosit infiltrasyonu için lökositlerin endotele adhezyonları gerekir. Lökositlerin endotele adhezyonunu diapedez takip eder ve yangısal odağa göçleri, farklı kemotaktik faktörlerin rehberliğinde gerçekleştirilebilir (Olson ve ark. 1995).

Sitokinler farklı hücre tipleri tarafından oluşturulan multipotent polipeptidlerdir. Sentezleri yukarıda anlatılan yangısal mediatörler tarafından başlatılır. Tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) ve interferon- γ (IFN- γ) gibi pro-inflamatuar sitokinler sistemik yangısal yanıtın başlatılabilmesi için gerekli olan başlıca maddelerdir (Kushner ve Mackiewicz 1993, Baumann ve Gauldie 1994, Murtaugh ve ark. 1996). Lokal reaksiyon bölgesinde bu sitokinler fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi stromal hücreleri aktive eder ve sitokinlerin ikinci salınımını başlatır (Baumann ve Gauldie 1994). İkinci dalga ve bu erken sitokinlerin dolaşımında görülmesi sistemik yangısal yanıtın başlatılmasından sorumludur (Şekil 1).



Şekil 1. Akut faz yanıtın mekanizması (Petersen ve ark. 2004).

1. 3. 2. Akut Faz Yanıtın Sürdürülmesi

AFY klinik olarak; yangısal bulgular, ateş, iştahsızlık ve depresyon ile karakterizedir. Bu bulgular hasta hayvanlardaki homeostatik kontrol mekanizmalarındaki değişikler sonucu ortaya çıkmaktadır. Bunlar;

a) Endokrinolojik Değişiklikler: AFY süresince hormonal etkileşimler tartışılmakta ve farklı hayvan türlerinden elde edilen sonuçlar farklılıklar göstermektedir (Hirvonen 2000). AFY'a bağlı olarak adreno-kortikotropik hormon, kortizol, adrenal katekolaminler, glukagon, insulin, büyüme hormonu, aldosteron, vasopressin, ve prolaktin hormonlarının serum konsantrasyonları artış gösterirken (Paape ve ark. 1974, Kushner 1982, Boosman ve ark. 1990), akut dönemde renin, tiroksin ve gonadal steroidlerin serum konsantrasyonlarında azalmalar gözlemlendiği bildirilmektedir (Mandrup-Poulsen ve ark. 1995). AFY'ta gelişen endokrinolojik değişikliklerin temel nedenleri tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, değişikliklerin vücuttaki enerji metabolizmasının uyarılması sonucunda oluştuğu düşünölmektedir (Hirvonen 2000).

b) Metabolik Değişiklikler: AFY sürecindeki temel metabolik değişimler protein katabolizmasında artma ve glukoneogenezisdir. Gıda alımının azalmasıyla birlikte kas proteinleri yeni proteinlerin sentezi için gerekli olan aminoasitlere yıkımlanırlar. Aminoasitler, lenfosit ve fibroblastların proliferasyonu ve doku yenilenmesi için gerekli olan kollojenlerin, hepatik akut faz proteinlerinin ve immunoglobulinlerin sentezi için gereklidir. Aminoasitler ayrıca glukoneogenezis ve enerji üretimi için de kullanılmaktadır. Anabolik süreç dışında kas proteinlerinin katabolizması hasta hayvanda kilo kaybı ve negatif azot dengesi ile sonuçlanır. Böbrek, karaciğer ve akciğer gibi bazı merkezi organlar seçici olarak bu katabolizmadan korunmaktadırlar. Bunun nedeni tam olarak açık olmamakla birlikte, bu dokular AFY sürecinde aktiviteleri sıklıkla artış gösteren retikuloendotelial sistemin önemli komponentleri olması ile ilişkilendirilmektedir (Jennings ve Elia 1996).

AFY boyunca en önemli metabolik değişiklik ilerde daha detaylı olarak anlatılacak olan AFP'lerinin karaciğerdeki sentezinin yüksek düzeyde artışıdır (Kushner 1982, Conner ve Eckersall 1988, Mackiewicz ve ark. 1993, Baumann ve Gauldie 1994, Gruys ve ark. 1994, Raynes 1994, Eckersall 1995).

c) *Hematolojik ve Biyokimyasal Değişiklikler*: AFY ilk saatlerindeki en önemli bulgulardan biri lökopeni ve sola kaymadır. Lökopeni, strese bağlı ortaya çıkan lenfosit azalmasından ve yangısal odağa nötrofil göçünden kaynaklanmaktadır. Erişkin nötrofillerin tükendiği noktada genç nötrofiller dolaşıma geçmekte ve belirgin bir sola kaymaya neden olmaktadır (Kidd 1991, Jain 1993). Erişkin nötrofillerin azalmasından sonraki birkaç saat içinde kemik iliğinden granulopoesis uyarılmaktadır. Bu durum akut yangının başlangıcından sonraki 1 veya 2. günlere denk gelmekte ve belirgin bir lökositoza neden olmaktadır (Jain 1993).

AFY sürecinde serumda bazı iz element konsantrasyonlarında değişimler meydana gelmektedir (Kushner 1982). Çinko ve demir düzeyleri azalmalar gösterirken plazma bakır konsantrasyonunda artışlar gözlenebilmektedir (Lohuis ve ark. 1988, Otabe ve ark. 2000). Bu iyon değişiklikleri katyonların bağlandıkları plazma proteinlerinde meydana gelen değişikliklerden, daha da önemlisi, hücresel mekanizmalardaki değişimlerden kaynaklanmaktadır (Otabe ve ark. 2000).

d) *Nörolojik Değişiklikler*: Merkezi sinir sistemini baskılamasına bağlı olarak, AFY süresinde uyku hali gelişebilmektedir. Yangısal alan sıklıkla ağrılıdır. Bradikinin gibi vazoaktif aminler AFY’da ağrı oluşumundan sorumludur (Baumann ve Gauldie 1994).

e) *İmmunolojik Değişiklikler*: AFY’nin lenfosit aktivitesi, nötrofillerin bakterisidal etkiliği ve makrofajların fagositik aktivitelerinde azalma gibi immün sistemi baskılayıcı etkinlikleri bulunmaktadır (Kohler ve Prokop 1978, Kushner 1982).

Sistemik AFY sırasında ortaya çıkan karakteristik değişiklikler Çizelge 1’de toplu olarak görülmektedir.

Çizelge 1. Sistemik AFY Sırasında Ortaya Çıkan Karakteristik Değişiklikler (Hirvonen 2000).

Klinik Bulgular	Ateş İştahsızlık
Endokrinolojik Değişiklikler	ACTH ve kortizol ↑ Adrenal katekolaminler ↑ Glukagon ve insülin ↑ Büyüme hormonu ↑ Tiroksin ↓ Gonadol steroidler ↓
Metabolik Değişiklikler	Protein katabolizması ↑ Glukoneogenesis ↑ <u>APF'lerin hepatik üretimi</u> ↑ Retikuloendotelial sistem ↑↓
Hematolojik ve Biyokimyasal Değişiklikler	Çinko ve demir ↓, bakır ↑ Lökopeni ve sola kayma Trombosit fonksiyonları ↑
Nörolojik Değişiklikler	MSS depresyonu Ağrı (vazoaktif aminler ↑) Uyku hali
İmmunolojik Değişiklikler	Lenfosit reaktivitesi ↓ Nötrofillerin bakteriyel öldürücülüğü ↓ Makrofaj fagositozu ↓

1. 3. 3. Akut Faz Yanıtın Sonlandırılması

Akut Faz Yanıtın sonlandırılması için glukokortikoidler, interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10) ve belirli pro-inflamatuar sitokinler için reseptör antagonistleri gibi birçok yangısal mediatörlere gereksinim duyulmaktadır. AFY'nin sonlanması ve organizmanın normal fonksiyonlarına dönebilmesi 1-2 günü bulabilmektedir. Akut yangı kronikleştiği takdirde AFY da uzayabilmektedir (Baumann ve Gauldie 1994). AFY sürecini beslenme bozuklukları gibi birçok fizyolojik veya patofizyolojik olay etkilemektedir (Jennings ve Elia 1996).

1. 4. Akut Faz Proteinleri (AFP)

İlk olarak Francis ve Tillet, 1930'lu yıllarda *Streptococcus pneumonia* enfeksiyonlarında bir proteinin plazma konsantrasyonunun arttığını göstermiş ve akut enfeksiyon anında artan bu proteine bakterinin C polisakkaritine karşı sentez edildiğini düşünerek C-reaktif protein (CRP) adını vermiştir (Kushner 1982). Daha sonraki araştırmacılar C-reaktif protein (CRP) ile birlikte bazı proteinlerin de konsantrasyonlarının arttığını bildirmişlerdir. Bunlardan bazıları, plazma amiloid A protein (SAA), α_1 -antitripsin (AAT), seruloplazmin (Cp), haptoglobulin (Hp) gibi proteinlerdir.

Akut uyarı sonucu konsantrasyonları değişen bu proteinlere Akut Faz Proteinleri (AFP) denilmiştir. Bu proteinlerin sentezi genellikle karaciğerde olur. Akut Faz Proteinleri (AFP), immunoglobulinler gibi enfeksiyon ya da travma esnasında oluşan yangıya cevap olarak sentez edilirler. Ancak immunoglobulin değildirler. Konakçı savunma mekanizmasında önemli bazı görevler üstlendikleri bildirilmektedir (McGrotty ve ark. 2003).

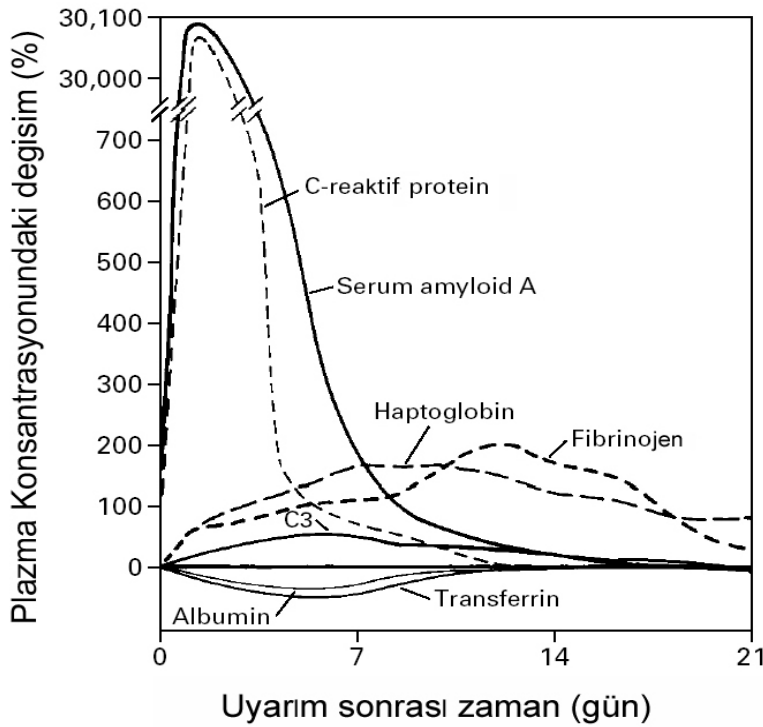
Herhangi bir inflamatuvar hastalık süresince plazma miktarları en az %25 kadar artanlar pozitif AFP ve azalanlar negatif AFP olarak tanımlanır (Gruys ve ark. 1994). Bu proteinler fagosit kaynaklı proteazların inhibisyonunda, hücrel atıkların temizlenmesinde, inflamatuvar olayın yönlendirilmesi ve inhibisyonu şeklinde fonksiyon görürler (Gruys ve ark.1994, Krüger ve ark. 1995).

AFP miktarında önemli değişikliğe neden olan durumlar ise; enfeksiyonlar, travmalar, cerrahi girişimler, yanıklar, doku infarktları ve çeşitli immünolojik hastalık durumlarıdır (Habif 2005).

AFP'nin miktarındaki artışın büyüklüğü ise; molekülün büyüklüğüne, yayılım hacmine, uyarının miktarına ve duyarlılığına, katabolizma oranına bağlıdır (Habif 2005).

Plazma düzeyinde değişiklik görülen akut faz proteinleri, türler arasında farklılıklar olmasına rağmen genel olarak şu şekilde sınıflandırılabilir: (Gruys ve ark.1994, Krüger ve ark. 1995, Diker 1998).

1. Düzeyi %50 artanlar: Seruloplazmin, kompleman-3(C-3)
2. Düzeyi 2-4 kat artanlar: Haptoglobin, fibrinojen, α -1 antitripsin, α -1 asit glikoprotein
3. Düzeyi 100 kat artanlar: C-Reaktif Protein (CRP), serum amiloid A(SAA)
4. Düzeyi Azalanlar: Transferrin, Albümin, Prealbümin.



Şekil 2. İnflamatuvar uyarıyı takiben bazı pozitif ve negatif akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonundaki değişiklikler (Clayes ve ark. 2002).

Çizelge 2. Yangısal Durumlarda Farklı Türlerdeki AFP Reaksiyonları (Petersen ve ark. 2004).

	Köpek	İnsan	Sığır	Fare	Rat
C-reaktif Protein	III	III	0	I	II
Serum Amyloid-A	III	III	II	III	0
Haptoglobin	II	II	III	III	II
Fibrinojen	II	II	I	II	II
Albumin	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
α 1-Asit Glikoprotein	II	II	II	III	II
Serum Amyloid-P	?	0	0	I-III	0

0: Değişiklik yok; I: %50 ile %100 arasında artış; II: %100 ile 10 kat arasında artış; III: 10 kattan daha fazla artışlar; NEG: Konsantrasyonunda düşme; ?: Literatürde protein yanıtına ilişkin bir bilgiye rastlanmadı.

1. 4. 1. Akut Faz Proteinlerinin Sentezi

Pek çok pozitif akut faz proteininin karaciğerden sentezi ve kana salınımı proinflatuvar sitokinlerin uyarımı ile başlatılır (Ceron ve ark. 2005). Sitokinler farklı hücre tipleri tarafından oluşturulan multipotent polipeptitlerdir. Tümör necrosis factor- α (TNF- α), İnterleukin-1 (IL-1), İnterleukin-6 (IL-6) ve interferon - γ (IFN- γ) gibi proinflatuvar sitokinler sistemik yangısal yanıtın başlatılabilmesi için gerekli olan başlıca maddelerdir (Baumann ve ark. 1994, Murtaugh ve ark. 1996).

Lokal reaksiyon bölgesinde bu sitokinler fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi stromal hücreleri aktive eder ve sitokinlerin ikinci salınımını başlatır. İkinci dalga ve bu erken sitokinlerin dolaşımında görülmesi sistemik yangısal yanıtın başlatılmasından sorumludur (Baumann ve ark 1994).

Hedef hücreler üzerine sitokinlerin etkileri; diğer sitokinler, hormonlar, reseptör antagonistleri ve dolaşan reseptörlerle artırılır veya azaltılabilir. Bakteriye enfeksiyonlarındaki AFC'ta makrofajlardan salınan TNF ve sistemik endotoksinlere bağlı IL-1 ve IL-6 salınımında önemli rol oynar (Baumann ve ark 1994).

Sitokin kombinasyonları hedef hücreler üzerine aditif, inhibitör ve sinerjistik etkisi gösterebilir. Sitokinler karaciğerde albumin sentezi üzerine baskılayıcı etki gösterirler (Baykal 2006).

Sadece IL-6 ile indüklenenler	IL-6 ve IL-1 birlikteliği ile indüklenenler
Fibrinojen	α_1 -Asit glikoprotein
α_1 -Proteinaz inhibitörü	CRP
α_1 -Antikimotripsin	C3
Seruloplazmin	Plazma amiloid A protein
C1 esteraz inhibitörü	Haptoglobulin
Haptoglobulin	Faktör B
α_2 Makroglobin	Hemopeksin

Tablo1. Akut faz proteinlerinin sitokinler tarafından genetik düzenlenmesi (Baykal 2006).

Akut faz proteinleri konsantrasyonu, üretimlerine ve katabolizmalarına bağlıdır; bu değişiklikler, hepatik mRNA konsantrasyonlarındaki değişimle ilişkilidir ve salgılanma oranında artış görülür. Akut faz proteinleri konsantrasyonlarındaki artış basit inflamatuvar uyarımı takiben 4-5 saat içinde ölçülmeye başlar ve minimum 24 saat içinde anlamlı şekilde yükselme görülür (Regessa ve Noakes 1999, Subiela ve ark. 2002). İlk yükselmeye başlayan akut faz proteini CRP ve α -1 Antikimotripsindir. CRP 6-8 saat içinde yükselmeye başlar ve 24 saat içinde pik seviyeye ulaşır. α -1 Antikimotripsin ve α -1 Antitripsin pik seviyeye 24 saat içinde ulaşır. Haptoglobin, C4 ve α -1 Asitglikoprotein düzeylerinde artış 3-5 gün içinde ortaya çıkar. Seruloplazmin düzeylerinde artış daha yavaş şekillenir. Pik seviyeye 4-10 gün içinde ulaşır (Burtis ve Ashwood 1999).

1. 4. 2. Akut Faz Proteinlerinin Sınıflandırılması

1. 4. 2. 1. Pozitif Akut Faz Proteinleri

1. 4. 2. 1. 1. Serum Amiloid A (SAA)

Serum amiloid A, CRP gibi pentamer yapıdadır. Molekül ağırlığı 15 kD dur (Ceron ve ark. 2005). Dolaşımında SAA1, SAA2 ve SAA4 olmak üzere 3 tipi vardır. SAA karaciğerde sentez edilir. Hücre dışına çıkan SAA HDL'ye bağlı olarak kanda taşınmaktadır. SAA üzerinde kalsiyum, laminin, heparin/heparan sülfat için bağlanma bölgeleri tanımlanmış olup bu bağlanmalarla ilişkili olarak yeni işlevlerden söz edilmektedir (Urieli ve ark. 2000).

İnflamatuvar durumlarda dolaşımdaki konsantrasyonunda çok yüksek artışlar meydana gelen SAA lenfositlerce antikor oluşumunu engellemekte, trombosit aglütinasyonunu inhibe etmekte, kollojenazı inhibe etmekte, endotel hücrelerinde lökosit adezyonunu arttırmaktadır. Ayrıca hücre adezyonunu, migrasyon, proliferasyon ve agresyonunu da etkilediği gösterilmiştir (Jensen ve Whitehead 1998, Habif 2005).

İnflamatorik durumlarda, HDL yapısındaki Apo AI ve ApoAII düzeyi düşmekte ve SAA düzeyi artmaktadır (Van Lenten ve ark. 1995, Yamada 1999). Yapılan deneysel çalışmalar SAA'dan zengin HDL'nin makrofajlara bağlanma afinitesini arttırdığını göstermiştir. Bu durum doku tamiri için lipidlerin doku hasarı bölgesine taşınmasına aracılık eder (Cunnane ve Whitehead 1999).

Akut faz yanıtta en hızlı ve en fazla yükselen proteinlerden olan SAA ve CRP arasında bir kıyaslama yapıldığında SAA'daki artışın şiddetinin CRP'den fazla olduğu görülmüştür. SAA'nın fizyolojik düzeyleri CRP'den daha yüksek olduğu için hafif düzeydeki artışları saptamakta mümkün olmaktadır. Ayrıca SAA düzeyindeki artış CRP'den daha uzun sürmektedir (Orro ve ark. 2008).

Ruminantlarda SAA ve haptoglobin en önemli pozitif akut faz proteinleri olarak bildirilmiştir (Orro ve ark. 2008).

1. 4. 2. 1. 2. Haptoglobin (Hp)

Haptoglobin, hemoglobin bağlayıcı protein olarak bilinmektedir. Haptoglobin, doku hasarı, enfeksiyon ve yangı sonucu karaciğerde üretilen bir akut faz proteindir (Young ve ark. 1996, Nakagawa 1997, Petersen ve ark. 2002). Kanın hemolizi ile oluşan plazmadaki serbest hemoglobini bağlayarak hem vücudun demir kaybını önlemek hem de serbest hemoglobinin böbrek tubulüslerinde çökmesine engel olmaktadır. Karaciğerden haptoglobin salgılanması glikokortikoidler ve sitokinlerin kombinasyonu ile başlatılır (Higuchi ve ark. 1994, Petersen ve ark. 2002).

Haptoglobin demir bağlar ve enfeksiyon boyunca demir kaybını önler ayrıca bakterinin kullanabileceği demir düzeyini en düşük düzeye indirir. Hp-Hb kompleksinin retikuloendotelial sistem aracılığıyla karaciğere yönlendirildiği ve Kuppfer hücreleri tarafından metabolize edildiği düşünülmektedir (Petersen ve ark. 2004).

Sağlıklı sığır ve koyunlarda serum haptoglobin düzeyi belirlenebilir sınırların altında yada çok düşük konsantrasyondadır. Sığır ve koyunlarda doku hasarı, enfeksiyon ve yangıyı takiben konsantrasyonunda belirgin artışlar oluşur (Conner ve Eckersall 1988, Pfeffer ve Rogers 1989, Skinner ve ark. 1991, Pfeffer ve ark. 1993, Skinner ve Roberts 1994, Horadogada ve ark. 1999). *Pasteurella haemolytica* ve *Ostertagia ostertagi* enfeksiyonu oluşturulmuş ve endotoksin uygulanmış üç farklı grup sığırdaki yapılan çalışmada serum akut faz proteinleri düzeyleri belirlenmiş ve serum Hp düzeyinde artışın *Pasteurella* enfeksiyonu ve endotoksin uygulanmasını takiben olduğu bildirilmiştir (Conner ve Eckersall 1988). Hp konsantrasyonundaki artış, endotoksin uygulamasını takip eden 24. saatte ortaya çıkarken *Pasteurella* enfeksiyonu oluşumundan sonra 5. günde pik seviyeye ulaşmış ve bu düzey 9. güne kadar devam etmiştir (Walker ve ark. 1994).

İneklerde buzağılamayı takiben bakteriyel kontaminasyonu ve uterus involusyonunun belirlenmesi amacıyla akut faz proteinleri düzeyleri incelenen bir çalışmada, Hp konsantrasyonunun bakteriyel kontaminasyon ile arttığı ve involusyonun şekillenmesi ile beraber düştüğü bildirilmektedir (Wittum ve ark. 1996). Ayrıca mastitis, metritis, pyometra, travmatik retikulositis, abomasum deplasmanı, travmatik perikarditis, bakteriyel nefritis ve hepatik lipidosisli sığırlarda yüksek Hp konsantrasyonu gözlenmiştir (Yamashita ve ark. 1991, Yoshino ve ark. 1993, Nakagawa 1997).

Değişik ırk, cinsiyet ve yaşlarda, klinik olarak akut ve kronik dönemde, farklı hastalıklı 81 sığırdan yapılan çalışmada akut faz proteinleri (SAA, Hp, Seruloplazmin) düzeyleri ölçülmüş ve akut dönemdeki hayvanlarda Hp konsantrasyonundaki artışı %68, kronik dönemdeki hayvanlarda %24 olarak belirlenmiştir. Bu şekilde hastalığın akut mu kronik mi olduğunun belirlenmesinde akut faz proteinlerinin kullanılabilirliğini, özellikle haptoglobinin bu ayrımın yapılmasında önemli bir parametre olduğunu ortaya koymuştur (Horadogada ve ark. 1993).

1. 4. 2. 1. 3. Seruloplazmin

Tek bir polipeptid zincirinden oluşan ve bir α_2 -globulin olan seruloplazmin molekül başına altı bakır atomu bağlamaktadır (Eckersal ve Conner 1988). Yapısındaki bakır atomlarından dolayı saf protein mavi renklidir ve adını bu özelliğinden alır (Tietz 1989, Burtis ve Ashwood 1999). Seruloplazmin toksik ferro demirin, toksik olmayan ferri demire oksitlenmesini sağlar (Ceron ve ark. 2005). Seruloplazmin demirle ilişkili serbest radikal yaralanmalardan dokuları korumakta, çeşitli antioksidatif ve sitoprotektif olaylarda da görev almaktadır (Murata ve ark. 2004). Seruloplazmin plazmada antioksidan olarak görev yapmaktadır. Organik bileşiklerin oksijen ile kendiliğinden oksidasyonu sonucu oluşan, yaşam için tehlike oluşturan bileşikler, plazma ve dokularda bulunan antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılmaktadır. Seruloplazmin'nin sentezi bakır atomları tarafından stimüle edildiği gibi akut faz protein olarak bazı hastalıklarda seruloplazmin seviyesi yükselmektedir (Ceron ve ark. 2005).

Seruloplazminin, plazmada bakır taşıyan bir protein olup olmadığı tartışmalıdır (Silverman ve Christenson 1994, Wittum ve ark. 1996). En önemli görevinin bakır vericisi olduğu düşünülmektedir (Silverman ve Christenson 1994, Krüger ve ark. 1995, Wittum ve ark. 1996). Plazma bakır içeriğinin %95'i diyalizle ayrılamayan bir formda seruloplazmine bağlı şekilde, kalan %5'lik kısım ise diyalizle ayrılabilir formda albümin ve histidin ile bağlı şekilde bulunur. Bakırın karaciğer ve barsak arasındaki taşınmasında bu diyalizle ayrılabilen formunun rol oynadığına inanılır (Krüger ve ark. 1995, Wittum ve ark. 1996).

Seruloplazmin organizmada bir antioksidan olarak görev yapar. Spontan olarak oluşan oksidasyon ürünleri pek çok organik madde ile reaksiyona girer ve yaşam için tehlikeli olabilir, fakat dokularda ve plazmada bulunan antioksidanlar bu zararı engeller. Seruloplazmin serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu engeller (Eckersal ve Conner 1988, Silverman ve Christenson 1994, Wittum ve ark. 1996).

Bir akut faz proteini olan seruloplazminin, akut faz yanıt sırasında konsantrasyonu artar ve bu artış %50'ye ulaşmaktadır (Silverman ve ark 1994, Wittum ve ark. 1996, Regessa ve ark. 1999). Yangıyı izleyen 3. günden itibaren yükselmeye başlar ve 4. günde pik seviyeye ulaşır (Yamamoto ve ark. 1996, Kluge-Beckerman ve ark. 1997).

Conner ve arkadaşları (1989), sığırlarda yaptıkları bir çalışmada deri altı turbentin enjekte ederek lokal yangı oluşturmuşlar ve serum seruloplazmin düzeylerini belirlemişlerdir ve 72. saatten itibaren seruloplazmin konsantrasyonunun arttığını bildirmişlerdir.

Pffefer ve arkadaşları (1993), intratorasik maya enjekte ettikleri koyunlarda akut faz proteinlerini inceledikleri bir çalışmada serum seruloplazmin konsantrasyonunun uygulamayı takiben 1. günde anlamlı derecede yükseldiğini ve bu yüksekliğin uygulamadan sonraki 5. günde serum haptoglobin ve fibrinojen düzeyinden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Bronşiyal obstruksiyon oluşturulan ve bunun sonucu pneumoni gelişen koyunlarda akut faz proteinleri ile akciğer hasarının izlendiği bir çalışmada serum seruloplazmin konsantrasyonunun istatistiki olarak önemli düzeyde arttığı bildirilmiştir (Sasaki ve ark. 2003).

Operasyon yapılan koyunlarda kan örnekleri 14 gün boyunca toplanmış, serum seruloplazmin düzeyinin özellikle 3, 5 ve 8. günlerde % 140-180 oranında arttığı, bu parametrenin koyunlarda infeksiyon ve yangının izlenmesinde potansiyel kullanım alanı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada nötrofil sayıları da belirlenmiş ve operasyonu takiben 1. günde önemli düzeyde arttığı ancak bu artışın kısa süreli olduğu bildirilmiştir. Bunun sonucunda kan akut faz proteinlerinin izlenmesinin koyunlarda nötrofil sayılarının izlenmesinden daha kullanışlı olduğu düşünülmüştür (Sasaki ve ark. 2003).

Auer ve arkadaşları (1989) atlarda yaptıkları bir çalışmada lokalize doku hasarını takiben plazma akut faz proteinleri konsantrasyonlarını incelemişler ve plazma seruloplazmin konsantrasyonunun doku hasarı oluşumundan sonra maksimum 24 saatte anlamlı derecede yükseldiğini göstermişlerdir. Atlarda yapılan bir başka çalışmada deri altı yolla turbentin injekte edilmiş ve üç haftalık periyot boyunca kan örnekleri toplanarak seruloplazmin düzeyleri belirlenmiştir. Serum seruloplazmin düzeylerindeki artış kontrol grubuna göre istatistiki anlamda önemli bulunmuştur (Smith ve Cipriano 1987).

1. 4. 2. 1. 4. Fibrinojen (Fb)

Kanın pıhtılaşmasında önemli görevi vardır. Enflamasyonda plazma düzeyi yükseldiği için akut faz yanıtta hasta teşhis ve takibinde de sıklıkla kullanılmaktadır. Fibrinojen (plazma koagulasyon faktör 1) karaciğer parenşim hücreleri mikrozomlarında sentezlenir. Plazma molekül ağırlığı en fazla olan proteindir. Bazı durumlarda hemostazı sağlamak için fibrine dönüşebilir (Kaneko 1980, Irish 1998).

Fibrinojen eritrosit sedimentasyon hızı ile birlikte, enflamasyon ve doku hasarının takibinde nonspesifik bir belirleyicidir. Disülfid bağlarıyla kovalent olarak bağlanmıştır ve birbirinden farklı üç çift polipeptit zincirinden oluşmaktadır. Glikoprotein yapıda bir hekzamerdir. Fibrinojenin artış nedenleri arasında; kanser, yanıklar, myokard infarktüsü, artrit ve bakterial enfeksiyonlar yer alır (Thomas 2000).

Fibrinojen (Plazma koagulasyon faktör 1) karaciğer parenşim hücreleri mikrozomlarında sentezlenen, plazma molekül ağırlığı en fazla olan proteindir. Fibrinojen gerektiğinde hemostazı sağlamak için fibrine dönüşebilir. Bu çözünebilir fibrin pıhtının temelini oluşturduğu için pıhtılaşma işleminde önemli role sahiptir (Kaneko 1980, Irish 1998).

Fibrinojen konsantrasyonu, hepatik yetmezliklerde ve fibrinojenin kullanıldığı intravasküler koagulasyon hastalıklarında azalır. Bununla birlikte akut yangının pozitif göstergesi olarak kabul edilir (Tamzali ve ark. 2001). Yangı ya da travmayı takiben düzeyinin %100 ' e yakın arttığı gösterilmiştir (Pfeffer ve Rogers 1989, Tamzali ve ark. 2001).

Fibrinojen yüzeysel fagositozu arttırarak fibrinöz eksudatların antibakteriyel savunmasına katkıda bulunur. Ayrıca ekstrasvasküler bölgeye geçerek hastalık gelişimini lokalize etmeye yardımcı olur (Kaneko 1980). Fibrinojenin artış nedenleri arasında kanser, yanıklar, myokard infarktüsü, artritis ve bakteriyel infeksiyonlar vardır (Thomas 2000).

Bronşiyal obstruksiyon oluşturulan ve bunun sonucu pneumoni gelişen koyunlarda akut faz proteinleri ile akciğer hasarının izlendiği bir çalışmada fibrinojen konsantrasyonunun istatistiki olarak önemli düzeyde arttığı bildirilmiştir (Pfeffer ve Rogers 1989). Operasyon yapılan koyunlarda kan örnekleri 14 gün boyunca toplanmış, fibrinojen konsantrasyonunun 3. günde kontrol grubundan % 250-400 daha yüksek olduğu bulunmuş ve bu parametrenin koyunlarda infeksiyon ve yangının izlenmesinde potansiyel kullanım alanı olduğu gösterilmiştir (Pfeffer ve Rogers 1989).

Pfeffer ve arkadaşları (1993), koyunlara intratorasik maya enjekte ettikleri bir çalışmada fibrinojen konsantrasyonunun uygulamanın 5. gününde anlamlı derecede yükseldiğini ve bu artışın kontrol grubundan %130 fazla olduğunu göstermişlerdir. Conner ve arkadaşları (1989) sığırlarda turbentin enjeksiyonu ile lokal yangı oluşturdukları bir çalışmada fibrinojen konsantrasyonunun 2. günde anlamlı derecede yükseldiğini ve bu yüksekliğin 17. güne kadar sürdüğünü göstermişlerdir.

1. 4. 2. 2. Negatif Akut Faz Proteinleri

1. 4. 2. 2. 1. Albümin

Albümin; plazmada en yüksek oranda (%35-50) bulunan ve onkotik basıncın en önemli belirleyicisi olan proteindir (Thomas 2000). Serum albümin düzeyi sıklıkla beslenme durumunun değerlendirilmesi ve hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (Kaneko 1980). Ayrıca albümin, dokular için amino asit kaynağı olmasının yanı sıra birçok molekül ve iyonun transportunda rol almaktadır (Thomas 2000). Albüminin yarılanma süresi türlere göre değişiklik gösterdiği ve değerlerin köpeklerde 8,2 gün, sığırlarda 16,5 gün ve atlarda 19,4 gün olduğu bildirilmektedir (Jain 1993).

Albümin düzeylerinde dehidrasyonla birlikte artışlar gözlemlenmektedir. Hipoalbuminemi; albümin kaybını (nefrotik sendrom veya glomerulonefritis), ekstrasvasküler boşluklara geçtiğini (vücut boşluklarında efüzyonlar, vaskülopati) veya üretiminin azaldığını (Karaciğer yetmezlikleri, malnutrisyon, malabsorbsiyon, maldigesyon, artan globulin üretimiyle ilişkili akut faz yanıt) göstermektedir (Thomas 2000). Eğer hastada bu durumlardan herhangi biri yoksa düşük albümin düzeyinin nedeni muhtemelen yangıdır (Kaneko 1980). Albüminin katabolizması doku hasarı ve yangısal durumlarda artar. Yıkılım ile beraber serum albümin oranı %20-50 oranında azalabilir. Akut faz reaksiyon sırasında pozitif akut faz proteinlerinin hepatik mRNA'lerden sentezindeki artışa albüminin serum konsantrasyonundaki azalma eşlik eder (Gruys ve ark. 1994).

Walker ve ark. (1994), *Pasteurella haemolytica* inokulasyonu yaptıkları buzağılarda serum albümin düzeyinin enfeksiyondan sonra düştüğünü göstermişlerdir.

Koyunlarda yapılan bir çalışmada, intratorasik maya enjekte edilen koyunlarda serum albümin konsantrasyonunun enfeksiyonu takiben azaldığı ve enfeksiyondan sonra 10. günden itibaren arttığı bildirilmektedir (Pfeffer ve ark. 1993).

1. 4. 3. Akut Faz Proteinlerinin Biyolojik Fonksiyonları

Akut faz proteinlerinin bilinen fonksiyonları ile ilgili bilgiler gün geçtikçe artmakta ve yeni fonksiyonları keşfedilmektedir (Petersen ve ark. 2004, Ceron ve ark. 2005). Çizelge 3 de bazı AFP'lerinin görevleri verilmiştir.

Serum amiloid A ailesi üyeleri yüksek dansiteli lipoproteinlerin bir foksiyonuna bağlı olarak bulunan küçük apolipoproteinlerdir (Sellar ve ark. 1991, Petersen ve ark. 2004). SAA ailesi üyesi proteinlerin yangısal durumlarda kolesterol metabolizmasının düzenlenmesinde görevli olduğu düşünülmektedir (Petersen ve ark. 2004).

Akut faz yanıt sırasında plazma konsantrasyonları artan ve metal bağlayan proteinler arasında haptoglobin ve seruloplazmin bulunmaktadır. Haptoglobin demiri bağlamakta ve böylece demir kaybını önlemektedir. Demir kullanımındaki bu azalma, mikrobiyel gelişim için demirin gerekli olması nedeniyle dirençli bakteriyel enfeksiyonların engellenmesi açısından önemli bir durumdur (Panen ve Robotham 1995).

AFY sırasında plazma konsantrasyonları artan ve metal bağlayan proteinler arasında haptoglobin (Hp) ve seruloplazmin (Cp) bulunmaktadır (Pannen ve Robotham 1995). Hp, hemoglobini (Hb) bağlamakta ve böylece demir kaybını engellemektedir. Demir kullanımındaki bu azalma dirençli bakteriyel enfeksiyonların gelişmesi açısından önemli bir durumdur, çünkü mikrobiyel gelişme için demir gereklidir. Bakır Cp'in önemli bir kısmıdır, bakır yetmezliği durumlarında Cp konsantrasyonları artış göstermektedir (Mulher ve Koller 1988).

Hp temel fonksiyonu Hb bağlayabilme yeteneği ve Hp-Hb kompleksini karaciğere taşıma özelliği olduğu düşünülmektedir. Bundan dolayı intravasküler hemolizde AFY'nin devam etmesine rağmen Hp düzeyleri belirgin derecelerde düşebilmektedir (Thompson ve ark. 1992). Bu nedenle Hp gösterdiği reaksiyon intravasküler hemoliz durumlarında diğer yangısal durumlardan farklıdır. Hp'in immunolojik fonksiyonlarda immun sistemi baskılayıcı görevleri bulunduğu da düşünülmektedir (Murata ve Miyamoto 1993). Hp ayrıca eritrosit agregasyonunda (Weng ve ark. 1997) ve sinirsel depresyonda (Maes 1993) da görev almaktadır.

Çizelge 3. Bazı Önemli Akut Faz Proteinlerin Görevleri (Petersen ve ark. 2004)

Akut Faz Protein	Görevi
Serum Amyloid-A	Ölen hücrelerden ve hepatositlerden kolesterolün transportu Ateşi baskılayıcı etki Nötrofil granulositlerin oksidatif parçalanmasında baskılayıcı etki <i>In vitro</i> immün yanıtta baskılayıcı etki Monositler, lökositler ve T hücrelerinde kemotaksis etkisi Monositlerden kalsiyum mobilizasyonun uyarılması Trombosit aktivasyonunun baskılanması
Haptoglobin	Hemoglobine bağlanma Bakteriyostatik etki Angiogenezin uyarılması Lipid metabolizmasındaki rolü İmmunomodülatör etki
Seruloplazmin	Transportun bakır ihtiyacında, Kollojen oluşumunda, Yara iyileştirmelerinde Serbest radikal temizlenmesi

1. 4. 4. Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı

İnsan hekimliğinde sık kullanılan ve veteriner hekimlikte giderek artan oranda kullanılan bu proteinlerin düzeylerinin izlenmesi infeksiyonların ve yangı lezyonların belirlenmesinde değerli katkılar sağlar (Subiela ve ark. 2002). Doku hasarında artan akut faz proteinlerinin belirlenmesi yangının tanısının yapılmasına yardımcı olur (Conner ve ark. 1989, Kent 1992, Gruys ve ark. 1994, Skinner ve Roberts 1994, Horadogada ve Eckersall 1994, Young ve ark. 1996). Akut faz proteinleri kanın hücresel bileşenlerinden daha stabildir ve geçici fizyolojik değişikliklerden az etkilenir. Deneyler dondurulmuş serum örneklerinden yapılabilir. Akut faz proteinlerinin belirlenmesi doku travmalı ya da yangılı hayvanın izlenmesi kadar tedaviye verilen yanıtın izlenmesinde de kullanılabilir (Sellar ve ark. 1991). Ayrıca akut faz proteinlerinin, et kontrolü açısından kesimden önce ölçülmesi infekte karkasın ortaya çıkarılmasında yarar sağlar (Kent 1992, Gruys ve ark. 1994).

Akut Faz Proteinlerinin kullanım alanları türlere göre değişmekle beraber, veteriner hekimlikte; pet hekimliğinde, çiftlik hayvan hekimliğinde, araştırma yapmak amacıyla deney hayvanlarında kullanılırlar. Türlerle özgü temel AFP'lerin ölçülmesiyle teşhiste, prognozda ve uygulanan tedavinin etkinliğinin gözlenmesinde önemli bilgiler sağlayacaktır. Fakat hastalığın dönemi (akut veya kronik) birden fazla AFP'lerin ölçülmesiyle daha iyi değerlendirilebileceği vurgulanır (Eckersall 2004). Son 10 yıldır yapılan araştırmalar plazma veya serumdaki AFP konsantrasyon seviyelerinin hastalığın gözlenmesinde, prognozunda ve tespitinde önemli diagnostik bilgiler sağlandığı gözlenmiştir (Eckarsall 2000).

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

2. 1. Gereç

2. 1. 1. Hayvan Materyali

Çalışma materyali Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları kliniklerine getirilen 2–60 günlük yaşta, farklı ırk ve cinsiyette toplam 25 ishalleri buzağı oluşturmuştur. İshal tanısı, basit klinik muayene, defekasyon sıklığı (> 4 kez günde); yoğunluğu (bol sulu, mukuslu, kanlı); dehidratasyon skoru; cansızlık gibi temel klinik septomlar ile belirlenmiştir. Kontrol grubu için Veteriner Kliniklerinden alınan klinik ve laboratuvar muayeneleri sonucu sağlıklı oldukları tesbit edilen 10 sağlıklı buzağı kullanılmıştır. Deneme grubundaki her hasta için ayrı kayıtlar tutulmuş ve dehidratasyon derecesi skorlanarak ve hastalar hafif, orta ve şiddetli dehidre olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Dehidratasyon derecelerini belirlerken aşağıdaki skorlama tablosu kullanılmıştır (Orro ve ark. 2008).

Puan	Değerlendirme
0	Çekilen deri kıvrımı bırakıldıktan kısa bir süre sonra kayboluyor (Sağlıklı)
1	Deri yumuşak, çekilen deri kısa bir geçikmeden sonra kayboluyor (Hafif)
2	Deri sertleşmiş görünüşte; çekilen deri kıvrımı uzun süre aynı durumda kalıyor (Orta)
3	Çekilen deri kıvrımı uzun gözleme süresince kaybolmuyor (Şiddetli)

2. 1. 2. Kullanılan Cihazlar

WBC, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında bulunan veteriner kalibrasyonlu kan sayım cihazında (Abacus, Junior Vet, Diatron MI LTD, Macaristan); total protein, albumin, üre, kreatinin ve seruloplazmin düzeyleri UV-spektrofotometrede (Schimadzu UV-1601, Japan); serum amiloid-A ve haptoglobin analizleri ELISA (Anthos 2010, Aurtralia) cihazında ölçülmüştür.

2. 1. 3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Seruloplazmin analizinde, sodyum asetat (Merck), asetik asit (Merck), p-fenilen d-amin, sodyum azid (Merck) kullanılmıştır. Total protein, albümin, üre, kreatinin ve glukoz düzeyleri ticari test kitleri (Archem Diagnostic Industry, Istanbul) ile yapılmıştır. Haptoglobin ve Serum amiloid A analizleri ELISA kitleri (Tridelta LTD, Ireland) ile prosedürlerine uygun olarak yapılmıştır.

2. 2. Yöntem

2. 2. 1. Serum Seruloplazmin Düzeyi Ölçümü:

Sunderman ve Numato'nun (1970) bildirdiği yöntem ile spektrofotometrik olarak yapılmıştır.

Prensip: Seruloplazmin, p-fenilendiaminin oksidasyonunu katalize ederek mavi-viyole renkli bir oksidasyon ürünü oluşturur. Renkli ürünün meydana gelme oranı serum seruloplazmin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Ayırıklar:

1. *Substrat çözelti:* 144 mg p-fenilendiamin (Sigma P-6001) 100 ml asetat tamponda eritildi. pH= 5,6)

2. *Asetat Tampon:* 1,34 ml asetik asit (Merck 818755) 26,49 g sodyum asetat (Merck 106264) 1 L distile suda eritildi. (pH 5.6)

3. *Sodyum Azid* (Merck 106688): 3 g /100 ml sodyum azid içermektedir.

İşlem:

Sodyum azid	Kör 1ml	Test -
Substrat	5ml	5ml
Test serumu	0.1ml	0.1ml
37 °C'de 15 dakika inkübasyon		
Sodyum azid	-	1ml
546 nm'de suya karşı okundu.		

Hesaplanması:

$$\% \text{ mg Seruloplazmin} = 237 \times (A \text{ test} - A \text{ kör})$$

2. 2. 2. Serum Amilod-A Düzeyinin Belirlenmesi:

Prensip: Tridelta Phase range SAA kiti bir solid faz ELISA kitidir. SAA için spesifik monoklonal antikorlar kuyucuklara kaplanmıştır. Örnekler ve bilinen miktarda SAA içeren standartlar kuyucuklara eklenir. Kuyucuktaki SAA, playtte kaplı immobilize antikor tarafından yakalanır. Bir adımlık bir prosedür ile konjugat anikor ile işaretlenir. Bağlanmamış materyalin uzaklaştırılması için yıkama işlemi yapılır ve Streptavidin- Horse Radish Peroxidaz konjugatı eklenir ve inkübe edilir. İkinci inkübasyonu takiben TMB substrat eklenir. Oluşan renk orijinal örnekteki SAA konsantrasyonunu gösterir.

Ayırıcılar:

1. SAA kaplı plate
2. Yıkama solusyonu
3. Seyreltme solusyonu
4. SAA kalibratörü
5. Biotinylated anti SAA
6. Streptavidin-HRP
7. TMB Substrat
8. Durdurma Solusyonu

Yapılışı:

1. Her kuyucuğa 50 µl seyreltilmiş Biotinylated anti-SAA eklendi.
2. Serum örnekleri vortexlendi ve 1:500 oranında seyreltme solusyonu ile sulandırıldı. Kuyucuklara yerleştirildi. Standartlar da hazırlanarak kuyucuklara kondu.
3. Plate kapatılarak 1 saat 37⁰C' de inkübe edildi.
4. İnkübasyondan sonra 4 kez yıkama işlemi yapıldı ve plate kurutuldu.
5. Her kuyucuğa 100 µl streptavidin-peroksidaz eklendi.
6. Kapatılarak, karanlıkta 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
7. Yıkama işlemi tekrarlandı.
8. 100 µl TMB substrat eklendi.
9. Plate kapatılarak 30 dakika oda ısısında inkübe edildi.
10. 50 µl durdurma solusyonu eklenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm dalga boyunda okundu.

Hesaplanması: Her örneğin, kontrol ve standardın absorbansı belirlendi. Standart grafik kağıdı kullanılarak kalibrasyon eğrisi hazırlandı ve örneklerin konsantrasyonu bu eğriden yararlanılarak belirlendi. Elde edilen sonuçlar serum örnekleri 1:500 oranında sulandırıldığı için 500 ile çarpıldı.

2. 2. 3. Serum Haptoglobin Düzeyinin Belirlenmesi:

Prensip: Serbest hemoglobin, düşük pH da peroksidaz aktivitesini inhibe eder. Örnekte bulunan haptoglobin hemoglobin ile bağlanır ve bağlı hemoglobin peroksidaz aktivitesini düşük pH'da korur. Hemoglobinin peroksidaz aktivitesinin koruması örnekte bulunan haptoglobin miktarını gösterir.

Ayırıcılar:

1. Hemoglobin
2. Hemoglobin Diluent
3. Kalibratör
4. Kromojen
5. Substrat
6. Örnek sulandırıcı

Yapılışı:

1. 7,5 µl örnek ve hazırlanmış standartlardan her kuyucuğa konuldu.
2. Standartlara ve örneklere 100 µl Hemoglobin solüsyonu eklendi. Plate karıştırılarak örnek, standart ve hemoglobinin birleşmesi sağlandı.
3. Tüm kuyucuklara 140 µl kromojen/substrat solüsyonu eklendi.
4. 5 dakika oda ısısında inkube edildi ve 630 nm’de okundu.

Hesaplanması: Her örneğin, kontrol ve standardın absorbansı belirlendi. Standart grafik kağıdı kullanılarak kalibrasyon eğrisi hazırlandı ve örneklerin konsantrasyonu bu eğriden yararlanılarak belirlendi.

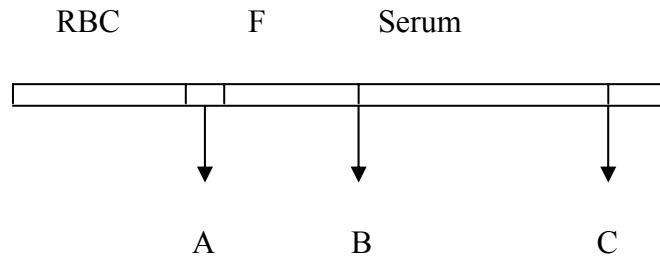
2. 2. 4. Plazma Fibrinojen Düzeyi Ölçümü

Millar Yöntemi ile okuler mikrometrik mikroskop kullanılarak belirlendi (Benjamin 1979).

Prencip: Fibrinojen 56-58⁰C ‘de çöker ve diğer plazma proteinlerinden ayrılır. Bu şekilde mikrohematokrit kapiller tüpte çöktürülen fibrinojen ölçülerek plazma fibrinojen düzeyi belirlenebilir.

İşlem: Alınan EDTA’lı kan örnekleri mikrohematokrit tüplere çekildi. Tüplerin ağzı kapatılıp mikrohematokrit santrifüjde 5 dakika çevrildi. Daha sonra tüpler 58⁰C’ de su banyosunda 3 dakika tutuldu ve tekrar mikrohematokrit santrifüjde 3 dakika çevrildi. Daha sonra çökmüş fibrinojen tabakası okuler mikrometrik mikroskop yardımı ile ölçüldü ve gerekli hesaplamalar yapılarak fibrinojen düzeyi belirlendi.

Hesaplanması:



$$(AB/AC) \times 100 = \text{ml/dl}$$

$$(\text{ml/dl}) \times 100 = \text{mg/dl}$$

2. 2. 5. Serum Total Protein, Albümin, Üre ve Kreatinin Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum total protein, albümin, üre ve kreatinin düzeyleri ticari test kitleri kullanılarak (Archem Diagnostic Industry, İstanbul) spektrofotometrede prosedürlerine uygun şekilde belirlenmiştir.

2. 2. 6. WBC, Hematokrit ve Hemoglobin Düzeylerinin Belirlenmesi

WBC, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında bulunan veteriner kalibrasyonlu kan sayım cihazında (Abacus, Junior Vet, Diatron MI LTD, Macaristan) yapılmıştır.

2. 2. 7. İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi amacıyla SPSS (for Windows Release 11.5 Standart version Copyright© Spss Inc.1989-2001) hazır paket program kullanılmıştır. Kontrol ve ishali buzağular arasındaki istatistik değerlendirme bağımsız örnekleme testi ile (Independent Samples Test) ile yapılmıştır. Farklı dehidrasyon grupları arasındaki farkın belirlenmesinde one-way ANNOVA testi kullanılmıştır. Grup etkisini bulmak amacıyla Duncan testi kullanılmıştır. Olasılık (p değeri) $\leq 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Dehidrasyon skoru ve akut faz proteinleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla korelasyon testi yapılmıştır.

3. BULGULAR

3. 1. Biyokimyasal Parametreler

İshalli ve sağlıklı buzağuların WBC, hematokrit, hemoglobin, total protein, albumin, üre, kreatinin, SAA, haptoglobin, seruloplazmin ve fibrinojen düzeyleri Tablo 2' de verilmiştir.

Parametreler	KONTROL n=10 X±Sx	İSHALLİ n= 25 X±Sx	P
WBC (mm ³)	8,43±0,34	12,87±0,76	<0.01
Hematokrit (%)	26,08±0,97	38,91±1,77	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	8,03±0,28	12,59±0,61	<0.001
Albümin (g/dl)	2,96±0,24	4,20±0,25	<0.01
Total Protein (g/dl)	9,84±0,56	11,2±0,63	NS
Üre (mg/dl)	24,05±2,87	82,95±8,97	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	0,74±0,03	1,73±0,20	<0.001
Serum Amiloid A (mg/L)	13,34±1,62	38,31±4,81	<0.001
Haptoglobin (g/L)	0,92±0,06	1,74±0,06	<0.001
Seruloplazmin (mg/dl)	7,50±0,70	9,8±1,07	<0.01
Fibrinojen (mg/dl)	396,30±21,47	590,72±38,01	<0.001

Tablo 2. Sağlıklı ve ishallerli buzağuların WBC, hematokrit, hemoglobin, albumin, üre, kreatinin SAA, haptoglobin, seruloplazmin ve fibrinojen sonuçları (X±Sx).

Parametreler	KONTROL n=10 X±Sx	HAFİF n= 9 X±Sx	ORTA n=8 X±Sx	ŞİDDETLİ n=8 X±Sx	P
WBC (mm3)	8,43±0,34 ^a	10,38±0,85 ^a	13,67±1,21 ^b	14,88±1,47 ^b	<0.001
Hematokrit (%)	26,08±0,97 ^a	31,88±0,85 ^b	38,92±2,55 ^c	46,80±2,87 ^d	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	8,03±0,28 ^a	10,27±0,56 ^b	12,38±0,39 ^c	15,41±0,93 ^d	<0.001
Albümin (g/dl)	2,96±0,24 ^a	3,80±0,52 ^{ab}	4,18±0,36 ^{ab}	4,57±0,44 ^b	<0.05
Total Protein (g/dl)	7,5±0,70	8,19±0,90	9,00±1,12	12,55±2,92	NS
Üre (mg/dl)	24,85±2,87 ^a	49,39±5,85 ^a	89,18±14,66 ^b	114,47±16,05 ^b	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	0,74±0,03 ^a	1,59±0,25 ^{ab}	1,34±0,22 ^{ab}	2,26±0,48 ^b	<0.01
Serum Amiloid A (mg/L)	13,34±1,62 ^a	25,77±1,84 ^b	34,86±6,29 ^{bc}	55,85±11,54 ^c	<0.001
Haptoglobin (g/L)	0,92±0,06 ^a	1,53±0,12 ^b	1,78±0,07 ^{bc}	1,93±0,10 ^c	<0.001
Seruloplazmin (mg/dl)	7,5±0,7 ^a	8,19±0,9 ^{ab}	9,00±2,92 ^{ab}	12,55±2,92 ^b	<0.05
Fibrinojen (mg/dl)	396,30±21,48 ^a	461,11±28,34 ^b	576±45,69 ^c	751,25±77,15 ^d	<0.001

Tablo 3. Sağlıklı ve hafif, orta ve şiddetli dehidre ishalleri buzağuların WBC, hematokrit, hemoglobin, albümin, üre, kreatinin SAA, haptoglobin, seruloplazmin ve fibrinojen sonuçları.

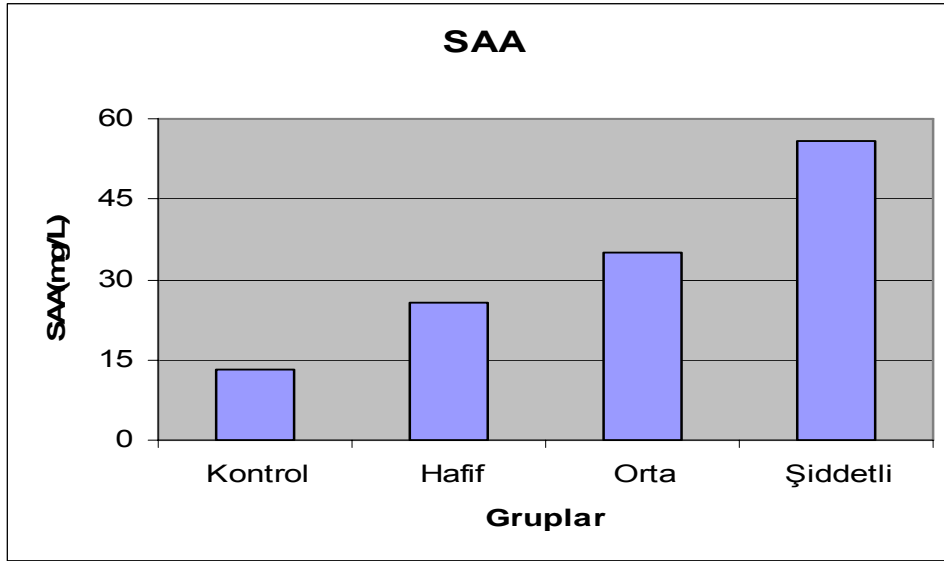
	Dehidrasyon Derecesi	Seruloplazmin	SAA	Haptoglobin	Fibrinojen
Dehidrasyon Derecesi	1				
Seruloplazmin	r=0,219 n.s.	1			
SAA	r=0,516** p<0.01	r=0,072 n.s.	1		
Haptoglobin	r=0,802*** p<0.001	r=0,368* p<0.05	r=0,527*** p<0.001	1	
Fibrinojen	r=0,715*** p<0.001	r=0,086 n.s.	r=0,448*** p<0.001	r=0,566*** p<0.001	1

Tablo4. Dehidrasyon dereceleri ve akut faz proteinleri düzeyleri arasında korelasyon tablosu.

3. 2. Akut Faz Proteinleri

3. 2. 1. Serum Amiloid A

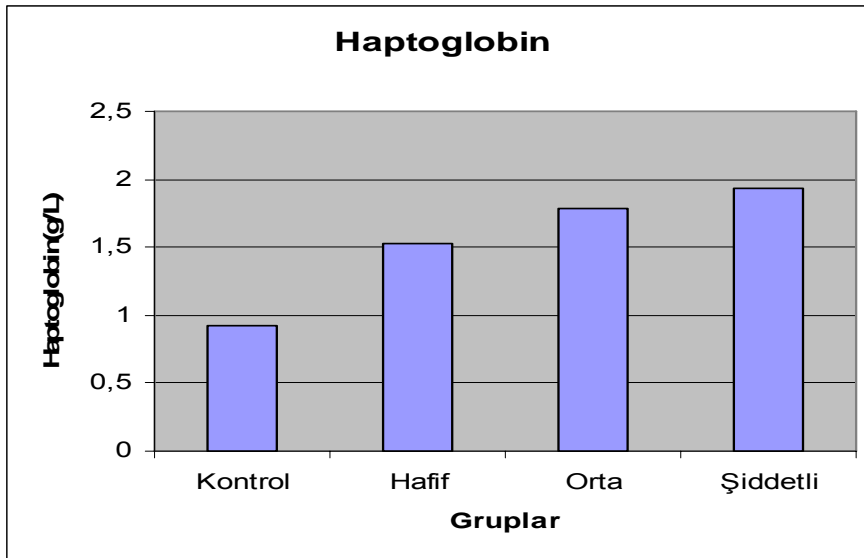
İshalli ve sağlıklı buzağuların ortalama serum amiloid A düzeyleri Tablo 2’de verilmiştir. Farklı dehidrasyon derecelerindeki buzağuların sonuçları Tablo 3 ve Şekil 3’ de verilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu buzağularda ortalama serum amiloid A düzeyleri $13,34 \pm 1,62$ mg/L iken hafif dehidre grupta $25,77 \pm 1,84$ mg/L; orta şiddette dehidre grupta $34,86 \pm 6,29$ mg/L ve şiddetli dehidre grupta ortalama $55,85 \pm 11,54$ mg/L olarak bulunmuştur. Tüm ishalleri gruplarda ortalama serum amiloid A düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselmiştir (<0.001). Dehidrasyon dereceleri ve akut faz proteinleri düzeyleri arasında korelasyon yapıldığında (Tablo 4) serum SAA konsantrasyonu ile dehidrasyon arasında önemli pozitif korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0,516$, $p<0.01$).



Şekil 3. Kontrol, hafif, orta ve şiddetli dehidre gruplarda ortalama SAA düzeyleri.

3. 2. 2. Haptoglobin

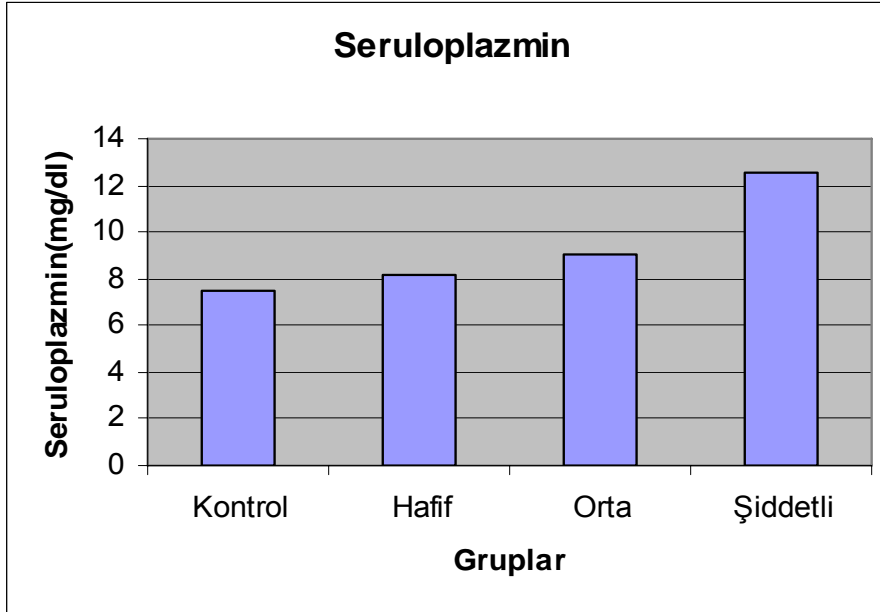
İshalli ve sağlıklı buzağuların ortalama serum haptoglobin düzeyleri Tablo 2’de; farklı dehidrasyon derecesindeki buzağuların ortalama serum haptoglobin düzeyleri Tablo 3 ve Şekil 4’ de verilmiştir. Kontrol grubu buzağularında serum haptoglobin düzeyi $0,92\pm0,06$ g/L iken hafif şiddette dehidre grupta ortalama $1,53\pm0,12$ g/L; orta şiddette dehidre grupta ortalama $1,78\pm0,07$ g/L ve şiddetli dehidre grupta $1,93\pm0,10$ g/L olarak bulunmuştur. Şiddetli ishaller grubun ortalama haptoglobin konsantrasyonu diğer ishaller gruplardan ve kontrol grubundan istatistik olarak yüksek olarak belirlenmiştir ($p<0,001$). Hafif ve orta şiddette dehidre gruplarda da kontrole göre önemli bir yükseklik saptanmıştır. Dehidrasyon dereceleri ve akut faz proteinleri düzeyleri arasında korelasyon yapıldığında (Tablo 4) serum haptoglobin konsantrasyonu ile dehidrasyon arasında önemli pozitif korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0,802$, $p<0,001$).



Şekil 4. Kontrol, hafif, orta ve şiddetli dehidre gruplarda ortalama haptoglobin düzeyleri.

3. 2. 3. Seruloplazmin

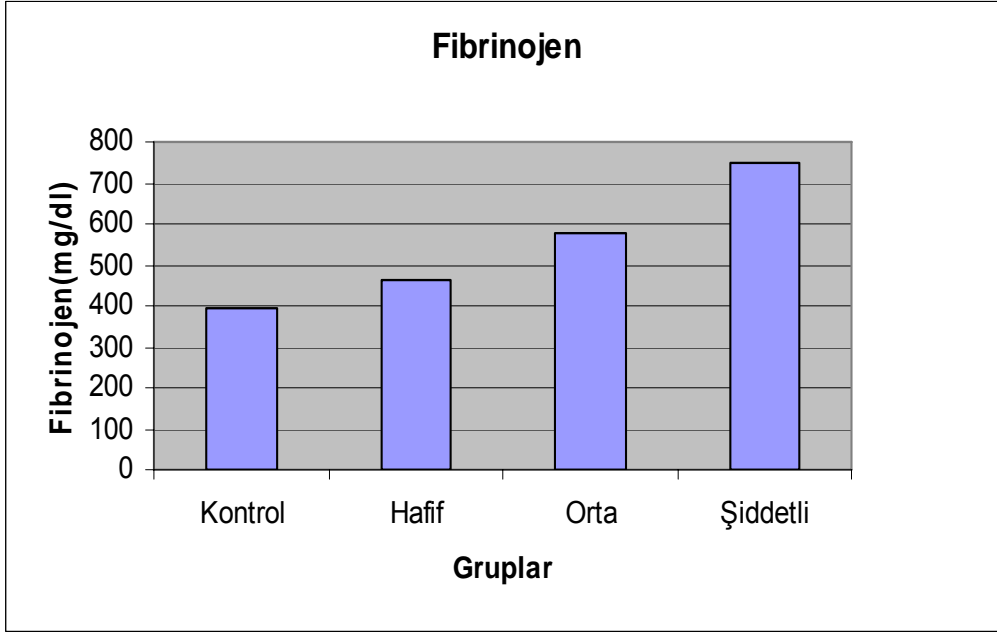
İshalli ve sağlıklı buzağuların ortalama serum seruloplazmin düzeyleri Tablo 2 ve Şekil 5’ de verilmiştir. Kontrol grubu buzağularında serum seruloplazmin konsantrasyonu $7,5\pm 0,7$ mg/dl olarak bulunmuştur. Bu düzey tüm ishallerde kontrolde yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel önem ($p<0.05$) sadece şiddetli dehidre grupta ($12,55\pm 2,92$ mg/dl). Dehidrasyon dereceleri ve akut faz proteinleri düzeyleri arasında korelasyon yapıldığında (Tablo 3) serum seruloplazmin konsantrasyonu ile dehidrasyon arasında korelasyona rastlanmamıştır.



Şekil 5. Kontrol, hafif, orta ve şiddetli dehidre gruplarda ortalama seruloplazmin düzeyleri.

3. 2. 4. Fibrinojen

İshalli ve sağlıklı buzağuların ortalama serum fibrinojen düzeyleri Tablo 2, 3 ve Şekil 6'da verilmiştir. Kontrol grubu buzağularında serum fibrinojen düzeyleri $396,30 \pm 21,48$ mg/dl olarak bulunmuştur. Bu düzey ishalli buzağularda önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında tüm grupların düzeylerinin kontrolden yüksek olduğu ve dehidrasyonun derecesiyle orantılı olarak fibrinojen düzeylerinin arttığı görülmüştür. Dehidrasyon dereceleri ve akut faz proteinleri düzeyleri arasında korelasyon yapıldığında (Tablo 3) serum haptoglobin konsantrasyonu ile dehidrasyon arasında önemli pozitif korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0,715$, $p<0.001$).



Şekil 6. Kontrol, hafif, orta ve şiddetli dehidre gruplarda ortalama fibrinojen düzeyleri.

4. TARTIŞMA

Buzağı ishalleri ülkemizde ve dünyada sık görülen bir hayvan sağlığı problemidir. Buzağı ölümleri, tedavi masrafları ve işgücü kaybı nedeniyle önemli ekonomik kayıplara neden olur. Akut faz proteinler doku hasarının spesifik göstergeleridir ve ölçümünün veteriner hekimlikte de potansiyel kullanımı vardır (Gruys ve ark. 2005). Akut faz yanıtın farklı türlerde ve farklı patolojik durumlarda değişiklik göstermesi (Orro ve ark. 2008) nedeniyle farklı hastalıklarda değerinin belirlenmesi için detaylı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Bu bağlamda hepatositleri stimüle eden değişik faktörlerin doğrudan Akut faz proteinleri sentezini ve plazma konsantrasyonlarında artışına yol açtığı köpek, sığır ve koyunlarda birçok bakteriyel ve viral enfeksiyon ile yangısal modelde ortaya konulduğu görülmüştür. Bu çalışmada da ishalleri buzağılarda akut faz proteinleri düzeylerini belirlemek ve dehidrasyon derecesi ile akut faz protein konsantrasyonları arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır.

İshalin en önemli komplikasyonu sıvı ve elektrolit kaybına bağlı şekillenen ve çeşitli derecelerde olabilen dehidratasyondur. Akut ishalleri bir hastada klinik bulguların çoğu dehidratasyona bağlıdır (Yağcı 2006). Temel hastalığa bağlı olarak hafif ya da şiddetli genel durum bozukluğu ortaya çıkar. Bu çalışmada klinik dehidratasyon ve genel klinik durumlarına göre skorlanan 25 ishalleri hayvandan, 8 buzağıda şiddetli, 8 buzağıda orta ve 9 buzağıda ise hafif düzeyde dehidratasyon belirlenmiştir. İshalleri buzağılarda WBC sayısının belirgin şekilde arttığı, nötrofil granülositlerin relatif artışından kaynaklanan lökositozisin, gastrointestinal enfeksiyona karşı vücudun reaksiyonu sonucu oluştuğu bildirilmektedir (Coles 1986, Seridher ve ark. 1998). Bu çalışmada da sağlıklı kontrol buzağılarında ortalama WBC sayısı $8,43 \pm 0,34$, ishalleri buzağıların ortalama WBC sayısı $12,87 \pm 0,76$ olarak belirlenmiş ve bu düzey istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Ayrıca WBC sayısının farklı dehidre gruplar arası karşılaştırılması yapıldığında şiddetli dehidre grupta en yüksek olduğu görülmüştür. Bunun nötrofil artışı ve enfeksiyona karşı ortaya çıkan reaksiyon sonucu oluştuğu düşünülmüştür. Şiddetli dehidre grupta en yüksek nötrofil sayısının belirlenmesi bu grupta ortaya çıkan yanıtın daha fazla olduğunu göstermektedir.

Buzağılarda ishal sonucu extraselluler sıvı volümünün azalması sonucu hematokrit düzey ve plazma protein düzeyinde artış ile hemokonsantrasyon olduğu bildirilmektedir (Şahal ve ark. 1994, Vermunt 1994). Benzer şekilde bu çalışmada sağlıklı kontrol buzağularının ortalama hematokrit düzeyi % 22,38±1,49, ishalleri buzağılarda (% 38,91±1,77) olarak bulunmuştur (p<0,001). Dehidrasyon dereceleri farklı gruplar arası karşılaştırma yapıldığında ise şiddetli dehidre hayvanlarda hematokrit düzeylerinin en yüksek olduğu da gözlenmiştir. Şiddetli dehidre grupta sıvı kaybının fazla olmasına bağlı olarak sonucu hematokrit düzeyinin en yüksek bu grupta bulunduğu düşünülmektedir..

Bu çalışmada sağlıklı buzağılarda ortalama hemoglobin konsantrasyonu 8,03±0,28 mg/dl olarak bulunmuştur. İshalleri buzağılarda bu düzeyin arttığı (12,59±0,61 mg/dl) ve artışın istatistiksel olarak önemli olduğu gözlenmiştir. Hemoglobin düzeyleri hematokrit düzeyine paralel şekilde extraselluler sıvı volümünün azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan hemokonsantrasyon sonucu şekillenmektedir. Bu çalışmada da ortalama hemoglobin konsantrasyonu dehidrasyon derecesine bağlı olarak artmakta ve en yüksek düzeyin şiddetli dehidre grupta olduğu gözlenmektedir. Bu çalışmada ayrıca total protein ve albümin konsantrasyonlarının ishalleri gruplarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmiş ancak istatistiksel önem sadece albümin konsantrasyonunda belirlenmiştir. Total protein ve albümin konsantrasyonlarındaki artış plazma volümünün azalması sonucu ortaya çıkan hemokonsantrasyon sonucu oluşmaktadır (Şahal ve ark. 1994, Ulutaş 1998).

İshalleri buzağılarda kan üre konsantrasyonunda artış olduğu bildirilmiştir (Hartman ve Reder 1995). Bu çalışmada ishalleri buzağılarda serum üre konsantrasyonu 82,95±8,97 mg/dl olarak bulunmuş ve bu düzeyin kontrol grubuna (24,05±2,87mg/dl) göre istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. İshalleri buzağılarda belirlenen yüksek üre konsantrasyonları dehidratasyon nedeni ile oluşan hipovolemiye bağlı olarak oluşan renal perfüzyonun azalması sonucu gelişen GFR'daki azalma (Kaske 1994, Şahal ve ark. 1994) ve protein katabolizmasındaki artış (Ulutaş 1998) sonucu oluşmaktadır. Farklı dehidrasyon derecelerine göre yapılan gruplar arası karşılaştırmada üre düzeyinin en yüksek şiddetli dehidre grupta olduğu ve bunun sağlıklı kontrollerin ortalama düzeyinin yaklaşık 5 katı olduğu bulunmuştur. Şiddetli dehidre grubundaki buzağılarda hipovolemi sonucu oluşan GFR oranındaki artışa bağlı olarak en yüksek üre düzeyinin bu grupta olduğu söylenebilir.

Bu çalışmada sağlıklı kontrol buzağularında ortalama serum kreatinin konsantrasyonu $0,74\pm 0,03$ mg/dl olarak belirlenmiştir. Bu düzey ishali buzağularda anlamlı düzeyde artmış ($1,73\pm 0,20$ mg/dl) ve şiddetli dehidre grupta ortalama $2,26\pm 0,48$ mg/dl olarak bulunmuştur. İshalli buzağularda gözlenen yüksek kreatinin konsantrasyonundaki azalmanın hipovolemiye bağlı olarak şekillendiği bildirilmektedir (Şahal ve ark. 1994). İshalli buzağularda sıvı kaybına bağlı olarak oluşan hemokonsantrasyon böbrek fonksiyonlarını etkilemektedir (Ulutaş 1998). Yapılan çeşitli çalışmalarda ishali buzağularda ölüme yol açan en önemli nedenlerin dehidrasyon, metabolik asidoz ve böbrek fonksiyonlarındaki bozukluklar olduğu bildirilmiştir (Hartmann ve Reder 1995). Ayrıca aynı araştırmacılar serum üre ve kreatinin konsantrasyonu ile ishali şiddeti arasında ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (Hartmann ve Reder 1995).

Haptoglobin; doku hasarı, infeksiyon, yangı sonucu sitokinler etkisiyle karaciğerde üretilen, hemoglobin ile stabil bir bileşik oluşturarak böbreklerden serbest hemoglobin kaybını engelleyen, mikroorganizmaların kullanabileceği demir miktarını minimuma indiren bir glikoproteindir (Gruys ve ark. 1994, Salonen ve ark. 1996, Young ve ark. 1996, Nakagawa 1997, Regessa ve Noakes 1999, Subiela ve ark. 2002). Haptoglobin ruminantlarda en önemli akut faz proteini olarak bildirilmiştir (Gruys ve ark. 1994, Horadogada ve Eckersall 1994, Krüger ve ark. 1995, Regessa ve Noakes 1999). Sağlıklı hayvanlarda konsantrasyonu belirlenebilir sınırların altındayken doku hasarı, infeksiyon ve yangıyı takiben konsantrasyonunda belirgin artışlar oluşur (Skinner ve ark. 1991, Skinner ve Roberts 1994, Walker ve ark. 1994, Wittum ve ark. 1996).

Ganheim ve arkadaşları (2006), buzağularda sürü sağlığının belirlenmesinde akut faz proteinlerinin kullanıldığı bir çalışmada sağlıklı buzağuların haptoglobin konsantrasyonlarının $0,06-1,23$ g/L olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada da sağlıklı buzağularda ortalama serum haptoglobin düzeyleri $0,92\pm 0,06$ g/L iken ishali buzağularda $1,53\pm 0,12$ g/L (hafif dehidre) $1,78\pm 0,07$ g/L (orta dehidre) ve $1,93\pm 0,10$ g/L (şiddetli dehidre) olarak bulunmuştur. Gözlenen artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.001$).

Skinner ve arkadaşları (1991), ile Saini ve arkadaşları (1998), serum haptoglobin konsantrasyonu 0,2-0,4 g/L arasını hafif, 1-2 g/L arası şiddetli infeksiyon düzeyi olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmada da en yüksek haptoglobin düzeyi şiddetli dehidre grupta bulunmuştur. Benzer şekilde sığırlarda mastit vakalarında, klinik bulguların ciddiyeti ile haptoglobin konsantrasyonu arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (Makimura ve Suzuki 1982, Heegard ve ark. 2000).

Bu çalışmada haptoglobin konsantrasyonunda gözlenen artışın dehidrasyonun şiddeti ile artış göstermesi, bu akut faz proteininin buzağı ishallerinde prognostik amaçlı kullanılabileceği düşüncesini doğurmuştur.

SAA sığırlarda önemli akut faz proteinlerinden biridir ve sağlıklı buzağılarda düzeyleri ortalama 14 mg/L olarak bildirilmiştir (Lomborg ve ark. 2008). Bu çalışmada sağlıklı buzağılarda ortalama SAA düzeyi $13,34 \pm 1,62$ mg/L olarak, ishallerde ise $38,31 \pm 4,81$ mg/L olarak bulunmuştur. Bu düzey kontrolden önemli düzeyde yüksektir ($p < 0,001$). Ayrıca dehidrasyon derecelerine göre gruplandırma yapılarak değerlendirildiğinde SAA konsantrasyonunun şiddetli dehidre grupta en yüksek olduğu ve SAA konsantrasyonunun dehidrasyon derecesi ile birlikte arttığı belirlenmiştir.

Ganheim ve arkadaşları (2006), buzağılarda yaptıkları bir çalışmada çeşitli hastalıklı hayvanlardan SAA düzeylerini ölçmüşler ve hasta buzağılarda SAA düzeylerinin hastalığın şiddetine göre 21,1 ile 177,9 mg/L arasında olduğunu bulmuşlardır.

Horadogada ve arkadaşları (1999), sığırlarda yaptıkları bir çalışmada akut hastalıklarda SAA düzeyinin 74,3mg/L kronik hastalıklarda ise 11,7 mg/L olarak bildirmişlerdir. Sonuç olarak hastalığın şiddeti ve SAA düzeyi arasında ilişki olduğu ve SAA düzeyinin hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve prognozu hakkında bilgi verici olabileceği kanısına varılmıştır.

Seruloplazminin akut faz yanıt sırasında konsantrasyonu artar ve bu artış %50'ye ulaşır (Heegard ve ark 1998, Heegard ve ark 2000).Yapılan çeşitli çalışmalarda sağlıklı ruminantlarda serum seruloplazmin düzeyleri 12,68 ile 26,50 mg/dl arasında olduğu bildirilmiştir (Haliloğlu 1998). Seruloplazmin düzeylerinde gözlenen bu değişkenlik yemlerdeki bakır içeriklerinin farklı olmasına ve sezona bağlı olarak seruloplazmin düzeyinin değişmesine bağlanmıştır (Haliloğlu 1998). Bu çalışmada sağlıklı buzağılarda ortalama serum seruloplazmin konsantrasyonu 7,5±0,7 mg/dl olarak bulunmuştur. Çalışmada ishali buzağılarda ortalama serum seruloplazmin konsantrasyonu 9,8±1,07 mg/dl bulunmuştur ve bu düzey kontrolden önemli düzeyde yüksektir (p<0.01). Bu çalışmada serum seruloplazmin düzeyinin dehidrasyonun derecesi ile orantılı olarak arttığı gözlenmiştir ancak istatistiksel önemde bir korelasyon bulunamamıştır.

Pfeffer ve arkadaşları (1993), intratorasik maya enjekte ettikleri koyunlarda akut faz proteinlerini inceledikleri bir çalışmada serum seruloplazmin konsantrasyonunun uygulama öncesi 15 mg/dl iken uygulamayı takiben 1. günde anlamlı derecede yükseldiğini, bu artışın uygulamadan sonraki 5. günde 60 mg/dl'ye ulaştığı ve seruloplazmin düzeyindeki artışın, haptoglobin ve fibrinojen düzeyinden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bronşiyal obstruksiyon oluşturulan ve bunun sonucu pneumoni gelişen koyunlarda akut faz proteinleri ile akciğer hasarının izlendiği bir çalışmada serum seruloplazmin konsantrasyonunun uygulama öncesi 20 mg/dl iken uygulamayı takiben istatistiki olarak önemli düzeyde arttığı ve yüksek seruloplazmin düzeyinin 14. güne kadar devam ettiği bildirilmiştir (Pfeffer ve Rogers 1989).

Conner ve arkadaşları (1989), sığırlarda yaptıkları bir çalışmada deri altı turbentin enjekte ederek lokal yangı oluşturmuşlar ve serum seruloplazmin düzeylerini belirlemişlerdir. Yetmiş ikinci saatten itibaren seruloplazmin konsantrasyonunun arttığını göstermişlerdir. İnek ve koyunlarda yapılan çalışmalarda seruloplazmin konsantrasyonunun yavru lamayı takiben önemli düzeyde arttığı ve bu artışın uterus involusyonu ve bakteriyel kontaminasyonun göstergesi olduğu bildirilmiştir (Regessa ve Noakes 1999, Sheldon ve ark. 2001). Sığır, koyun, at ve köpeklerde çeşitli hastalıklarda serum seruloplazmin konsantrasyonunun belirlendiği pek çok çalışmada (Conner ve ark. 1989, Pfeffer ve Rogers 1989, Pfeffer ve ark.1993, Regessa ve Noakes 1999) seruloplazmin konsantrasyonundaki artışın bu çalışmanın sonucu ile paralel olduğu ve seruloplazminin buzağılarda ishalin ve dehidrasyon derecesinin izlenmesi açısından kullanışlı bir parametre olduğu söylenebilir.

Normalde plazmada bulunan ve yangı ya da travmayı takiben düzeyinin yükseldiği bilinen fibrinojen yangısal cevabın izlenmesinde önemli bir AFP'dir. Sağlıklı sığırlarda serum fibrinojen düzeyi 300-700 mg/dl olarak bildirilmiştir (Kaneko 1980). Bu çalışmada da kontrol grubu buzağularının fibrinojen düzeyi $396,30 \pm 21,47$ mg/dl, ishalleri buzağularda ise $590,72 \pm 38,01$ mg/dl bulunmuştur. Benzer olarak atlarda turbentin ile lokalize doku hasarı oluşturulmuş bir çalışmada fibrinojenin uygulama öncesi fibrinojen düzeyinin 200 mg/dl iken doku hasarını takiben 3. günde istatistiki olarak önemli düzeyde arttığı ve uygulama sonrası 7. günde azalmaya başladığı bildirilmiştir (Auer ve ark. 1989).

Deneyisel olarak pneumoni oluşturulan koyunlarda uygulama öncesi 250 mg/dl düzeyinde iken uygulama sonrası artışın yine 3. günde 600 mg/dl'ye ulaştığı ve bu düzeyin 5. günden sonra azalmaya başladığı bildirilmiştir (Pfeffer ve Rogers 1989).

Ayrıca, Tamzali ve arkadaşları (2001) 30 sağlıklı ve 57 çeşitli hastalıklı atta fibrinojen düzeyini belirledikleri bir çalışmada hasta hayvanların fibrinojen düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. İnfeksiyon oluşumu ile beraber fibrinojen düzeyinde saptanan artış, karaciğerden sentezinin artması ve yüzeysel fagositozu arttırarak fibrinöz eksudatların antibakteriyel savunmasına katkıda bulunması ile açıklanabilir (Akkaya 1998). Ayrıca fibrinojen ekstrasvasküler bölgeye geçerek hastalık gelişimini sınırlandırmaya yardımcı olur (Kaneko 1980). Bu çalışmada fibrinojen konsantrasyonları dehidrasyonun şiddetiyle orantılı olarak artmıştır. Bu artış fibrinojen düzeylerinin ishalleri buzağularda klinik bulgular ile orantılı olduğu ve bu parametrenin prognostik amaçlı kullanılabilceğini göstermiştir.

İnsanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda akut ishal vakalarında sistemik hastalığın belirlenmesinde akut faz proteinlerinin özellikle CRP ve SAA kullanılabilirliğine ilişkin çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Khan ve ark. 1995, Borgnolo ve ark. 1996). Ancak hayvanlarda ishal ve akut faz proteini konsantrasyonlarının incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada incelenen akut faz proteinleri düzeyleri ile dehidrasyon şiddeti arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. AFP'nin plazma konsantrasyonunda artışının çokluğu ya da azlığı, akut enflamasyonun büyüklüğü ve aktivitesi hakkında bilgi verir (Thompson ve ark. 1992). İshal olaylarında klinik bulguların şiddeti dehidratasyonla ilişkili olduğundan şiddetli klinik bulgu gösteren hayvanlarda en yüksek akut faz yanıtın geliştiği sonucuna varılabilir.

5. SONUÇ

Akut faz yanıt; enfeksiyöz, immunolojik, neoplastik, travmatik veya diğer nedenlere bağlı doku hasarının oluşmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkan non-spesifik bir reaksiyondur. Bu reaksiyon doku hasarının olduğu bölgede aktive edilmiş lökositlerden salınan interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktor- α (TNF α) gibi proinflamator sitokinler tarafından başlatılır. Bu sitokinler sistemik reaksiyonların ortaya çıkmasına neden olurlar. Karaciğerde bu sitokinler akut faz proteini (AFP) olarak bilinen glikoproteinlerin üretimini ve plazma salınımını uyarırlar. Akut faz proteinlerinin biyolojik etkileri tam olarak bilinmese de, yabancı maddeleri bağlamak, opsonizasyonu sağlamak ve fagositik hücre fonksiyonunu düzenlemek gibi etkileri vardır. Veteriner hekimlikte son yıllarda pek çok çalışmada akut faz proteinleri düzeylerinin belirlenmesinin tanı, diagnoz ve tedavinin izlenmesinin yanı sıra hayvanların genel sağlık taramalarında da kullanılabileceği rapor edilmiştir.

Ruminantlarda en önemli akut faz proteinleri haptoglobin, serum amiloid A, seruloplazmin ve fibrinojen olarak bildirilmiştir. Bu nedenle bu çalışmada ishallerde bu akut faz proteinleri düzeyleri belirlenmiş ve dehidrasyonun şiddeti ile bu parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir. Rutin hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle birlikte akut faz proteinleri ölçümleri de yapılmış ve akut faz proteini konsantrasyonlarının ishallerde anlamlı düzeyde arttığı ayrıca klinik bulgular ve dehidrasyon derecesi ile bu protein düzeyleri arasında ilişki olduğu da gözlenmiştir.

Yapılan çalışmada ishal septomu gösteren buzağular çalışmaya dahil edilmiştir ancak etken izolasyonu yapılmamıştır. Bu nedenle ileride ishal nedenlerin belirlendiği ve tedavi sürecinin izlendiği çalışmalarla daha detaylı bilgiler elde edileceğini düşünmekteyiz. Ancak elde edilen sonuçlar akut faz proteinlerinin klinik semptomlar ve dehidrasyon derecesi ile ilişkili olduğunu ve klinisyenlere hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında değerli bilgiler verebileceği sonucunu doğurmuştur. Ayrıca elde edilen sonuçların daha sonra yapılacak çalışmalara referans olacağını düşündürmüştür.

ÖZET

Buzağı ishalleri, yüksek mortalite ve morbiditesi nedeniyle, sığır yetiştiriciliğinde ciddi ekonomik kayıplara neden olan önemli faktörlerden biridir. Bu çalışmada ishalleri buzağılarda önemli akut faz proteinleri düzeylerini belirlemek ve klinik bulgular ile akut faz proteinleri arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak amaçlanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda ishalleri buzağılarda akut faz protein konsantrasyonları ile ilgili yeterli bilgiye rastlanmamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarının tedavinin yönlendirilmesinde ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Çalışma materyali Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları kliniklerine getirilen 2-60 günlük yaşta, farklı ırk ve cinsiyette toplam 25 ishalleri buzağı oluşturmuştur. İshal tanısı, basit klinik muayene, defekasyon sıklığı (> 4 kez günde); yoğunluğu (bol sulu, mukuslu, kanlı); dehidratasyon skoru; cansızlık gibi temel klinik semptomlar ile belirlenmiştir. Kontrol grubunda 10 sağlıklı buzağı bulunmaktadır. Deneme grubundaki hastalar hafif, orta ve şiddetli dehidre olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.

Hematolojik, biyokimyasal parametrelerle ve akut faz proteinleri konsantrasyonlarının ishalleri buzağılarda anlamlı düzeyde arttığı ayrıca dehidratasyon derecesi ile bu protein düzeyleri arasında ilişki olduğu da gözlenmiştir. Bu sonuçlar klinisyenlere hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında değerli bilgiler verebilir. Ayrıca sonuçların daha sonra yapılacak çalışmalara referans olarak kullanılabilceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: İshal, akut faz proteinleri, buzağı.

SUMMARY

In the dairy industry calf diarrhoea is a major cause of heavy economic losses because of its high morbidity and mortality. In the present study our aim was to determine important acute phase protein levels in calves with diarrhoea and to find out possible relationships between clinical symptoms and acute phase protein levels. The researchers have not encountered enough reference information from previous studies concerning acute phase protein concentrations in calves. It is thought that the results of this study may help in building up the treatment and to find out the severity of the disease.

The materials of this study was 25 calves with diarrhoea from different sex and breeds aging 2 to 60 days. The diagnosis of diarrhoea was performed by observing basic clinical data such as the number of defecations per day (>4 times in a day), density of the gaita and the score of dehydration. Ten clinically healthy calves were used as the control group. The animals in the experimental group were divided into three as mild, moderate and severe dehydrated calves.

Haematologic and biochemical parameters and acute phase protein concentrations were significantly increased in calves with diarrhoea while there was an important correlation in between dehydration scores and acute phase protein levels. These results may give important information to clinicians about the severity and the prognosis of the disease. Besides it is thought that the results may be used as a reference for further studies.

Key words: Diarrhoea, acute phase proteins, calf.

KAYNAKLAR

Akkaya N (1998) *Akut faz proteinleri*. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Seminer. Ankara.

Anonim (2007) *Buzağı İshalleri*,
<http://www.holsteinturk.com/SSY-teknik-saglik04.asp> Erişim tarihi: 24.10.2007.

Aytuğ CN, Alaçam E, Görgül S, Gökçen H, Tuncer ŞD, Yılmaz K (1991): *Sığır Hastalıkları*. Tümvet Ltd Şti, Teknografik Matbaası. 2. Baskı, İstanbul.

Auer DE, Thompson HL, Inglis S, Sea wright AA. (1989) *Acute phase response in horses: changes in plasma cation concentrations after localised tissue injur*, Vet Rec; 124: 235 – 239.

Baumann H, Gauldie J (1994) *The acute phase response*, Immunology Today, 15:74-80.

Baykal Y (2006) *Akut Faz Cevabı ve Proteinleri*,
<http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/files/dersler/6.pdf> Erişim tarihi:12.03.2006

Benjamin MM (1979) *Fibrinogen*. Outline of Veterinary Clinical Pathology. Third edition. Chapter 12; 117. The Iowa State Univ Pres. Ames, Iowa, USA.

Borgnolo G, Barbone F, Guidobaldi G, Olivo G (1996) *C-Reactive protein in viral and bacterial gastroenteritis in childhood*. Paediatric Department, Monfalcone General Hospital, Monfalcone and Unit of Hygiene, Italy Epidemiology, DPMSC, University of Udine, Udine, Italy.

Boosman R, Mutsaers CWAAM, Dieleman SJ (1990) *Sympathicoadrenal effects of endotoxaemia in cattle*. Veterinary Record, 127:11-14.

Burtis CA, Ashwood ER (1999) Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd Ed. 477-507. WB. Saunders Company.

Ceron JJ, Eckersall PD, Martinez-Subiela S (2005) *Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives*, Veterinary Clinical Pathology 34, 2, 85-99.

Clayes R, Vinken S, Spapen H, Elst K, Decokhez K, Huyghens L, Gorus FK (2002) *Plasma paracalsitonin and C-reactive protein acute septic shock: clinical and biological correlates*, Crit Care Med 30: 757 - 762.

Coles EH (1986) *Kidney Function*, In Veterinary Clinical Pathology, 4th Ed, p. 171-200, WB Saunders Company, Philadelphia.

Conner JG, Eckersall PD (1988) *Bovine acute phase response following turpentine injection*, Res Vet Sci ; 44: 82 – 88

Conner JG, Eckersall PD, Wiseman A, Bain RK, Douglas TA (1989) *Acute phase response in calves following infection with Pasteurella haemolytica, Ostertagia ostertagi and endotoxin administration*, Res Vet Sci; 47: 203 - 207.

Cunnane G, Whitehead As (1999) *Amiloid precursors and amiloidosis in rheumatoid arthritis*, Bailliers Best Pract Res Clin Rheumatol; 13(4):615.

Diker S. *İmmunoloji*. Medisan Tıp Kitabevi. Ankara. (1998).

Eckarsall PD (2000) *Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as murker of disease in animals*, Rel'fle Med Vet. 151. 577-584.

Eckersall PD, Conner JG (1988) *Bovine and canine acute phase proteins*, Vet Res Commun; 12 (2-3): 169 - 178.

Eckersall PD (1995) *Acute phase proteins as markers of inflammatory lesions*, Comp Haematol Int. 5:93-97.

Eckersall PD (2004) *The time is right for acute phase protein assay*, The veterinary journal 168, 3-5.

Ganheim C, Alenius S, Waller KP (2006) *Acute phase proteins as indicators of calf herd health*, The veterinary journal.

Gökçe G (1995) *Buzağı İshallerinde Etiyoloji, Patogenezis ve Tedavi Seçenekleri*, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi Cilt:1 Sayı: 1-2

Gruys E, Oblowo MJ, Toussaint JM (1994) *Diagnosis significanse of major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review*, Vet Bull (64) 11: 1009 - 1015.

Gruys E, Toussaint JM, Niewold TA, Koopmans SJ (2005) *Acute phase reaction and acute phase proteins*. Gruys et al / J. Zhejiang Univ. Scl 6B (11) : 1045-1056.

Habif S (2005) *İnflamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri*, İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi 43 (2): 55-65.

Hall GA, Jones PW, Morgan JH (1992): Calf diarrhoea, chapter 12, in “*Bovine Medicine Diseases and Husbandry of Cattle*” Editors, AH Andrews, RW Blowey, H Boyd, RG Eddy, 1st Ed., Blackwell Science Ltd.,Oxford.

Hall J, Simpoon KW (2001) *Diseases of the small intestine in*: Textbook at veterinary internal medicine. Ettinger, Felman SJ, EC. Ed. 5th . ed, WB Saunders Company California 1213-1222.

Haliloğlu S (1998) *Vitamin C 'nin koyunlarda reproduksiyon üzerine etkileri*, Selçuk Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. Konya.

Hartmann H, Reder S (1995) *Einfluss von Dehydratationen auf funktionelle Parameter des Flüssigkeitshaushaltes sowie Wirksamkeit einer Rehydratation mit kristalliner oder kolloidaler Infusionslösung bei Kalbern*, Tierärztl Prax, 23: 342-350.

Heegard PMH, Klausen J, Nielsen JM, Ramon NG, Pneiro M, Lampreave F, Alava MA (1998) *The porcine acute phase response to infection with Actinobacillus pleuropneumoniae, Haptoglobin, C-reactive protein, major acute phase protein and serum amyloid A protein are sensitive indicators of infection*. Comp Biochem Physiol, Vol 119, No. 2: 365 - 373.

Heegard PMH, Godson DL, Toussaint MJM, Tjørnehoj K, Larsen LE, Viuff B, Ronshold L (2000) *The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus*, Veterinal Immunol Immunopathol, 77: 151-159.

Higuchi H, Katoh N, Miyamoto T, Uchida E, Yuasa A, Takahashi K (1994) *Dexamethasone-induced haptoglobin release by calf liver paranchymal cells*. Am J Vet Res (55) 8: 1080 - 1085.

Hirvonen J (2000) *Acute phase response in dairy cattle*. PhD Thesis. University of Helsinki.

Horadogada A, Eckersall PD, Alsemgeest SPM, Gibbs HA (1993) *Purification and quantitative measurement of bovine SAA*. Research in Veterinary Science 55, 317-325.

Horadogada A, Eckersall PD (1994) *Immediate responses in serum TNF α and acute phase protein concentrations to infection with Pasteurella haemolytica A1 in calves*, Res Vet Sci; 57: 129 - 132.

Horadogada NU, Knox KMG, Gibbs HA, Reid SWJ, Horadogada A, Edwards SER, Eckersall PD (1999) *Acute phase proteins in cattle discrimination between acute and chronic inflammation*, Vet Rec; 144: 437 - 441.

In: Mackiewicz A, Kushner I, Baumann H, eds (1993) *Acute Phase Proteins: Molecular Biology, Biochemistry and Clinical Applications*, London: CRC Press; 3-19.

Irish A (1998) *Cardiovascular disease, fibrinogen and the acute phase response associations with lipids and blood pressure in patients with chronic renal disease, Arteriosclerosis*; 137: 133 - 139.

Jain NC (1993) *Essentials of veterinary hematology*. Inc. Lea & Febiger, Philadelphia, 349-380.

Jennings G, Elia M (1996) *Changes in protein distribution in normal and protein deficient rats during an acute-phase "injury" response*. British Journal of Nutrition, 76:123-132.

Jensen LE, Whiehead AS (1998) *Regulation of serum amiloid A protein expression during the acute phase response*, *Biochem J*; 15:334 (Pt 3):489.

Kaske M (1994) *Pathophysiologische Aspekte der neonatalen Kalberdiarrhö*, *Tierarztl, Umschau*, 49:336-348

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

Kent J (1992) *Acute phase proteins: Their use in veterinary diagnosis*, *Br Vet J*; 148: 279 - 282.

Kidd R (1991) *Interpreting neutrophil numbers*. *Veterinary Medicine*, 86:975-982.

Khan MN, Davie E, Irshad K (1995) *The role of white cell count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis*. Department of General Surgery, Wishaw General Hospital, Wishaw, Lanarkshire. UK

Kluve-Beckerman B, Yamada T, Hardwick J, Liepnieks JJ, Benson MD (1997) *Differential plasma clearance of murine acute-phase serum amyloid A proteins SAA1 and SAA2*, *Biochemical Journal*, 322:663-669.

Kohler W, Prokop O (1978) *Relationship between haptoglobin and Streptococcus pyogenes T4 antigens*. *Nature*, 271:373.

Koj A (1985) *Cytokines regulating acute inflammation and synthesis of acute phase protein*, *Blut*. 51: 267-74.

Krüger M, Schrödl W, Lindner A, Kunze R (1995) *C-reaktives protein akute phase protein mit labormedizinischer bedeutung in der veterinarmedizin*, *Tierarztl Prax* 23: 236 - 240.

Kushner I (1982) *The phenomenon of the acute phase respons*, *Ann. NY Acad. Sci.* 389: 39-48.

Kushner I, Mackiewicz A (1993) *The acute phase response: an overview*.

Lohuis JACM, Verheijden JHM, Burvenich C, Vanmiert ASJPAM (1988) *Pathophysiological effects of endotoxins in ruminants. 2. Metabolic aspects*. *Veterinary Quarterly*, 10(2): 117-125.

Lomborg SR, Nielsen LR, Heegaard PMH, Jacobsen S (2008) *Acute phase proteins in cattle after exposure to complex stress*, *Veterinary Res Commun* DOI 10.1007/s 11259-008-9057-7.

Maes M (1993) *A review on the acute phase response in major depression*. Reviews in the Neurosciences, 4(4): 407-416.

Makimura S, Suzuki N (1982) *Quantitative determination of bovine serum haptoglobin and its elevation in some inflammatory disease*, Jpn J Vet Sci ,44: 15 - 21.

Mandrup-Poulsen T, Nerup J, Reimers JI, Pociot F, Andersen HU, Karlsen A, Bjerre U, Bergholt R (1995) *Cytokines and the endocrine system. I. The immunoendocrine network*. European Journal of Endocrinology, 133:660-671.

McGrotty YL, Knottenbelt, Ramsey IK, Reid AWJ, Eckersall PD (2003) *Haptoglobin in a canine hospital population*, The Veterinary Record 152, 562-564.

Mulhern SA, Koller LD (1988) *Severe or marginal copper deficiency results in a graded reduction in immune status in mice*. Journal of Nutrition, 118:1041-1047.

Murata H, Miyamoto T (1993) *Bovine haptoglobin as a possible immunomodulator in the sera of transported calves*. British Veterinary Journal, 149:277-283.

Murata H, Shimada N, Yoshioka M (2004) *Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis*, The veterinar journal 168, 28-40

Murtaugh MP, Baarsch MJ, Zhou Y, Scamurra RW, G, Lin (1996) *Inflammatory cytokines in animal health and disease*, Veterinary immunology and immunopathology, 54:45-55.

Nakagawa H (1997) *Detection of serum haptoglobin by enzyme linked immunosorbent assay in cows with fatty liver*, Res Vet Sci; 62: 137 - 141.

Olson NC, Hellyer PW, Dodam JR (1995) *Mediators and vascular effects in response to endotoxin*. British Veterinary Journal, 151: 489-522.

Orro T, Nieminen M, Tamminen T, Sukura A, Sankari S, Soveri T (2006) *Temporal changes in concentrations of serum amyloid-A and their associations with gain in neonatal reindeer calves*, Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases 29; 79-88.

Orro T, Jacobsen S, LePage JP, Niewold T, Alasuutari S, Soveri T (2008) *Temporal changes in serum concentrations of acute phase proteins in newborn dairy calves*, The Veterinary Journal 176; 182-187.

Otabe K, Ito T, Sugimoto T, Yamamoto S (2000) *C-reactive protein (CRP) measurement in canine serum following experimentally-induced acute gastric mucosal injury*. Laboratory Animal, 34(4): 434-438.

Özkan C, Akgül Y (2004) *Neonatal İshalli Buzağularda Hematolojik, Biyokimyasal ve Elektrokardiyografik Bulgular*, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 15(1-2):123-129.

Paape MJ, Schultze WD, Desjardins C, Miller RH (1974) *Plasma corticosteroid, circulating leucocyte and milk somatic cell responses to Escherichia coli endotoxin-induced mastitis*. Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine, 3(2):183-197.

Pannen BHJ, Robotham JL (1995) *The acute phase response*. New horizons The Science and Practice of Acute Medicine 3(2):183-197.

Petersen HH, Diderikson D, Christiansen BM, Nielsen JP (2002) *Serum haptoglobin concentration as a marker of clinical signs in finishing pigs*, Vet Rec; 151: 85 - 82.

Petersen HH, Nielsen JP, PMH, Heegaard (2004) *Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry*, Veterinary Research, 35:1-25.

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

Pfeffer A, Rogers KM, O'Keeffe L, Osborn PJ (1993) *Acute phase protein response, food intake, liveweight change and lesions following intrathoracic injection of yeast in sheep*, Res Vet Sci; 55: 300 - 306.

Ranjan R, Naresh RC, Patra, Swarup (2006) *Erythrocyte Lipid Peroxides and Blood Zinc ve Copper concentrations in acute Undifferentiated Diarrhoea in Calves*. Veterinary Research Communications. 30, 249-154.

Raynes JG (1994) *The acute phase respons*. Biochemical Society Transactions, 22(1): 69-74.

Regessa F, Noakes DE (1999) *Acute phase protein response of ewes and the release of PGFM in relation to uterine involution and the presence of intrauterine bacteria*, Vet Rec 144: 502 - 509.

Roy JHB (1980) *Factors affecting susceptibility of calves to diseases*, Journal of Dairy Science 63, 650-664.

Saini PK, Riaz M, Webert DW, Eckersall PD, Young CR, Stanker LH, Chakrabarti E, Judkins JC (1998) *Development of a simple enzyme immunoassay for blood haptoglobin concentration in cattle and its application in improving food safety*, American journal of Veterinary Research 59, 1101-1107.

Salonen M, Hirvonen J, Pyörala S, Sankari S, Sandholm M (1996) *Quantitative determination of bovine serum haptoglobin in experimentally induced E. coli mastitis*, Res Vet Sci; 60: 88 - 91.

Sasaki K, Ma Z, Khatlani TS, Okuda M, Inokuma H, Onishi T (2003) *Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as a inflamotoloj marker*. J. Vet. Med. Sci. 64,4 545-548.

Sellar GC, Debeer MC, Leilas JM, Synder PW, Glickman LT, Felsburg PJ, Whitehead AS (1991) *Dog serum amyloid A protein*, The journal of Biological Chemistry, 266(6):3505-3510.

Seridhar, Pachauri SP, Kumar R (1998) *Clinicopathological alterations in calf scour*, Indian Vet. J, 65: 771-774

Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft A, Dobson H (2001) *Acute phase protein responses to uterine bacterial contamination in cattle after calving*, Vet Rec ,10: 172 -175.

Silverman LM, Christenson RH (1994) *Aminoacid and proteins. Tietz Textbook of Clinical Chemistry (second edition)*, Edited by Burtis CA, Ashwood ER, Saunders Company, Philadelphia.

Skinner JG, Roberts L (1994) *Haptoglobin as an indicator of infection in sheep*, Vet Rec; 134: 33 - 36.

Skinner JG, Brown RA, Roberts L (1991) *Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions*, Vet Rec; 128: 147 - 149.

Smith JE, Cipriano JE (1987) *Inflammation-induced changes in serum iron analyses and ceruloplasmin of Shetland ponies*, Vet Pathol; 24: 354 - 356.

Subiela SM, Tecles F, Eckersall PD, Ceron JJ (2002) *Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis*, Vet Rec; February 23: 241 - 244.

Sunderman FW, Numato S (1970) *Measurement of human serum ceruloplasmin by its p-phenylene diamine oxidase activity*. Chin. Chem. 16,903-910.

Şahal M, Kurtdede A, Börkür MK, Ünsüren H, İmren HY, Özlem MB, Kalınbacak A (1994) *Yeni doğan ishalleri buzağlarının klinik bulguları ve asit-baz dengesi dikkate alınarak sodyumbikarbonat ve elektrolitik sıvılarla sağaltımı*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergi 41 (3-4):509-525.

Tamzali Y, Guelfi JF, Braun JP (2001) *Plasma fibrinogen measurement in the horse: comparison of Millar's technique with a chronometric technique and the QBC-Vet Autereader*, Res Vet Sci; 71: 213 - 217.

Thomas JS (2000) *Overview of plasma proteins*, In: *Schalm's Veterinary Hematology*. Ed, **Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC** Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: p891-898.

Thompson D, Milford-Ward A, Whicher JT (1992) *The value of acute phase protein measurements in clinical practice*, Ann Clin. Biochem; 26: 123-31.

Tietz WN (1989) *Fundamentals of Clinical Chemistry*.

Ulutaş B (1998) *İshalli Buzağularda Böbrek Fonksiyon Bozukluklarının İncelenmesi ve Sıvı Sağaltım Uygulamalarının Etkinliği*, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y (2000) *Expression and function of serum amyloid A a major acute-phase proteini in normal and disease states*. Current Opinion in Hematology 7, 64-69.

Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott Sm (1995) et al, J Clin Invest; 96(6):2258.

Vermunt JJ, (1994) *Rearing and management of diarrhea in calves to weaning*, Aust, Vet. J, 71: 33-41.

Walker JL, Clarke CR, Lessley BA, Hague CM (1994) *Effect of Pasteurella haemolytica infection on α -1 acid glykoprotein and albumin concentration in serum and subcutaneous tissue chamber fluid of calves*, Res Vet Sci; 56: 158 - 163.

Weng X, Cloutier G, Beaulieu R, Roederer GO (1997) *Influence of acute phase proteins on erythrocyte aggregation*. American Journal of Physiology, 271:2346-2352.

Wittum TE, Young CR, Stanker LH, Griffin DD, Perino LJ, Littledike ET (1996) *Haptoglobin response to clinical respiratory disease in feedlot cattle*, Am J Vet Res; (57) 5: 646 - 649.

Yağcı, E (2006) *Akut ishalli köpeklerde serum nitrat konsantrasyonu*, Yüksek Lisan Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

Yamada T (1999) *Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness*, Clin Chem Lab Med; 37(4):381.

Yamamoto S, Tagata K, Nagahata H, Ishikawa Y, Morimatsu M, Naiki M. (1996) *Isolation of canine C reaktive protein and characterization of its properties* Vet immunol Immunopathol 30,329-339.

Yamashita K, Fujinaga T, Okumura M, Takiguchi M, Tsunoda N, Mizuno S. (1991) *Serum C-reactive protein in horses: The effect of aging, sex, delivery and inflammations on its concentrations*, J Vet Med Sci; 53 (6): 1019 - 1024

Yoshino K, Katoh N, Takahashi K, Yuasa A (1993) *Possible involvement of protein kinase with induction of haptoglobin in cows by treatment with dexhamethasone and by starvation*, Am J Vet Res, (54) 5: 689 - 694.

Young CR, Wittum TE, Stanker LH, Perino LJ, Griffin DD, Littledike ET (1996) *Serum haptoglobin concentrations in a population of feedlot cattle*, Am J Vet Res; (57) 2: 138 – 141.

ÖZGEÇMİŞ

Aydın merkezde 1983 yılında doğdum. İlkokulu, Koçarlı Atatürk ilkokulunda, Ortaokulu, Koçarlı Lisesinde, Liseyi, Koçarlı Çok Programlı Lisesinde tamamladım. Balıkesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden 2005 yılında mezun oldum. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı'nda 2005 yılında Yüksek Lisans eğitimine başladım. Şu an Özel Aydın Göz Hastanesinde Biyolog olarak çalışmaktayım.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez çalışmamda ilgi, yardım ve hoşgörüsünü eksik etmeyen danışmanım Yrd. Doç. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

İshalli ve sağlıklı buzağuların sağlanmasındaki yardımlarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Bülent ULUTAŞ'a, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK'e ve Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Kamil SEYREK ve Doç. Dr. Funda KIRAL'a yüksek lisans eğitimim boyunca verdikleri destek ve anlayışlarından dolayı teşekkür ederim.

Sevgili aileme sabır, özveri ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.