



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER) ANABİLİM DALI
VİH-D-2015-0002

**SAĞLIKLI ve FARKLI HASTALIKLI KEDİLERDE
SERUM AKUT FAZ PROTEİN
KONSANTRASYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Gülten Emek TUNA

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ**

AYDIN-2015

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER) ANABİLİM DALI
VİH-D-2015-0002**

**SAĞLIKLI ve FARKLI HASTALIKLI KEDİLERDE
SERUM AKUT FAZ PROTEİN
KONSANTRASYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Gülten Emek TUNA

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ**

AYDIN-2015

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Gülten Emek TUNA tarafından hazırlanan ‘Sağlıklı ve Farklı Hastalıklı Kedilerde Serum Akut Faz Protein Konsantrasyonlarının Araştırılması’ başlıklı tez, 02.07.2015 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

Ünvanı, Adı ve Soyadı :

Üniversitesi :

İmzası:

1- Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA

ADÜ Veteriner Fakültesi

2- Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ

ADÜ Veteriner Fakültesi

3- Prof. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ

ADÜ Veteriner Fakültesi

4- Doç. Dr. Cenker Çağrı CINGI

AKÜ Veteriner Fakültesi

5- Doç. Dr. Handan Hilal YAVUZ

OMÜ Veteriner Fakültesi



Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans/Doktora Tezi Enstitü Yönetim Kurulunun Sayılı kararıyla tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Dünyada olduğu gibi ülkemizde pet hayvanı özellikle kedi ve köpek yetiştiriciliği giderek artmakta ve ekonomik boyutu oldukça büyük bir sektör haline gelmektedir. Bu çalışma kapsamında kedilerin sağlık durumları ile akut faz proteinlerinin konsantrasyonları arasındaki ilişkilerin ortaya konması ve elde edilen bilgilerin paylaşımı meslektaşlarımızın klinik yaklaşımlarına önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Kedilerde akut faz proteinlerindeki değişimlerin belirlenmesi ve klinik kullanılabilirliklerini ortaya basit, kullanılabilir değişkenler olarak gerek klinisyenlere gerekse araştırmacılara farklı seçenek sunacak ve yol gösterecektir. Bu konu kapsamında literatüre de önemli bir katkı sağlayacaktır.

Akut faz proteinlerin dolaşımdaki konsantrasyonlarının belirlenmesi devam eden yangısal reaksiyon hakkında bilgi vermektedir. Akut faz proteinlerin düzeylerinde meydana gelen artışın total lökosit sayısındaki artıştan önce meydana gelmesi yangısal durumun hızlı tespiti için ucuz ticari test kitlerinin geliştirilme çalışmalarını hızlandırmaktadır. Elde edilen veriler ileride yapılacak çalışmalara ve yangısal durumların belirlenmesinde akut faz proteinlerin biyokimyasal profil ve hemogram verilerinin değerlendirilmesine destek olacağı ve sonuç olarak rutin laboratuvar analizi olarak kullanımına olanak sağlayacaktır. Bu kapsamda farklı türlerde farklı patolojilerde akut faz protein düzeylerinin belirlenmesi gerek araştırmalar gerekse klinik kullanımlar için ticari şirketlerin ARGE çalışmalarına temel oluşturacağı düşünülmektedir.

Klinik olarak sağlıklı görülen hayvanlarda da akut faz protein düzeylerinde artışın olabileceği ve bu durumun yakın gelecekte gelişecek aktif bir hastalığın veya subklinik bir enfeksiyonun varlığını gösterebileceği bildirilmektedir. Akut faz proteinlerin sadece yangısal sürecin teşhis ve prognozunu belirlemek amacıyla değil, aynı zamanda gebelik, doğum, metabolik hastalıklar ve stres gibi yangısal olmayan durumların da belirlenmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca gelecekte akut faz proteinlerin en büyük uygulama alanının evcil küçük hayvanların sağlık durumlarının gözlenmesinde kullanılacağı kanısındayız. Bu çalışma kapsamında kedilerde farklı hastalık durumlarında akut faz protein düzeylerinin ortaya çıkarılmasına ve kedi hekimliğinde akut faz proteinlerinin kullanılabilirliğine katkı sağlayacaktır.

Bu çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: VTF-13014).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	01
1.1. Akut Faz Yanıt	02
1.1.1. Akut Faz Yanıtın Başlatılması	03
1.1.1.1. Pro-inflamatuvar sitokinler	05
1.1.2. Akut Faz Yanıtın Sürdürülmesi	07
1.1.2.1. Endokrinolojik değişiklikler	08
1.1.2.2. Metabolik değişiklikler	08
1.1.2.3. Hematolojik ve biyokimyasal değişiklikler	09
1.1.2.4. Nörolojik değişiklikler	11
1.1.2.5. İmmunolojik değişiklikler	11
1.1.3. Akut Faz Yanıtın Sonlandırılması	12
1.2. Akut Faz Proteinleri	12
1.2.1. Serum Amiloid A (SAA)	15

1.2.2. Alfa 1-Asit Glikoprotein (AGP)	18
1.2.3. Haptoglobin (Hp)	19
1.2.4. Seruloplazmin (Cp)	20
1.3. Kedilerde Akut Faz Proteinlerin Klinik Kullanımı	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM	30
2.1. Hayvan Materyali	30
2.2. Laboratuvar Analizleri	31
2.3. İstatistiksel Değerlendirme	32
3. BULGULAR	33
3.1. Sağlıklı Kedilerdeki Bulgular	37
3.2. Hasta Kedilerdeki Bulgular	43
3.2.1. Yangısal Duruma Göre Değişimler	43
3.2.2. Hastalığın Süresine Bağlı Değişimler	46
4. TARTIŞMA	59
5. SONUÇ	68
ÖZET	70
SUMMARY	71
KAYNAKLAR	72
ÖZGEÇMİŞ	89
TEŞEKKÜR	90

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α 2-MG	Alfa 2 Makroglobulin
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AFP	Akut Faz Protein
AFY	Akut Faz Yanıt
AGP	Alfa-1Asit Glikoprotein
Alb	Albumin
ANOVA	Analysis Of Variance
Apo AI	Apolipoprotein AI
°C	Santigrat Derece
Ca	Kalsiyum
Cl	Klor
Cp	Seruloplazmin
CRP	C Reaktif Protein
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
Fb	Fibrinojen
FCoV	Feline Corona Virus
Fe	Demir
Fe ²⁺	Ferro Demir
Fe ³⁺	Ferrik Demir
FeLV	Feline LösemiVirus
FIV	Feline İmmun Yetmezlik Virüsü
FİP	Feline Enfeksiyöz Peritonitis
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Stimulan Faktör
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HİV	İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü
Hp	Haptoglobin
IFN	İnterferon
IL	İnterleukin

ITIH 4	İnter Alpha Trypsin İnhibitor Heavy Chain 4
kDa	KiloDalton
LBP	Lipopolisakkarit Bağlayıcı Proteinin
Na	Sodyum
NK	Natural Killer
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
OmpA	Dış Membran Proteini
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PGE2	Prostaglandin E ₂
PMNs	Polimorfonükleer Nötrofiller
PON 1	Paraoksonaz 1
RBP	Retinol Bağlayıcı Protein
SAA	Serum Amiloid A
SAP	Serum Amiloid P
Tf	Transferin
SPF	Spesifi Patojen Free
TNF	Tümör Nekrosis Faktör
WBC	Total Lökosit Sayısı
Zn	Çinko

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 1.1. Pro-inflamatuvar sitokinler ve fonksiyonları	07
Çizelge 1.2. Sistemik AFY sırasında ortaya çıkan karakteristik değişiklikler	12
Çizelge 1.3. Pozitif ve negatif akut faz proteinleri	14
Çizelge 1.4. Hayvan türlerine göre akut faz proteinlerinin diagnostik önemi	15
Çizelge 1.5. Literatürlerde sağlıklı kedilerde bildirilen pozitif serum AFP konsantrasyonları (ortalama ve referans aralıkları)	22
Çizelge 1.6. Kedilerde çeşitli hastalık ve durumlarda AFP'leri ile ilgili çalışmalar	23
Çizelge 1.7. Bir yaş altı ve 1 yaş üstü dişi ve erkek kedilerde plazma Cp konsantrasyonları	28
Çizelge 2.1. Sağlık durumlarına göre çalışma grupları ve hayvan sayıları	30
Çizelge 2.2. Hastalık süresine göre gruplar ve hayvan sayıları	31
Çizelge 2.3. Kedilerde SIRS kriterleri	31
Çizelge 2.4. Yangısal duruma göre hayvan sayıları	31
Çizelge 3.1. Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde vücut sıcaklıkları, total lökosit sayıları, serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları, median, Range ve $X_{min}-X_{max}$ değerleri	33
Çizelge 3.2. Sağlıklı kedilerde yaş gruplarına göre serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları	38
Çizelge 3.3. Sağlıklı kedilerde cinsiyete göre serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları	39
Çizelge 3.4. Sağlıklı dişi gebe ve gebe olmayan kedilerde serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları	41
Çizelge 3.5. Lokal ve sistemik yangısal hastalıklı kedilerde vücut sıcaklıkları, WBC sayıları ile serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları	43

Çizelge 3.6.	Hasta kedilerde hastalık süresine göre vücut sıcaklıkları, total lökosit sayıları ile serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları	46
Çizelge 3.7.	Sağlıklı ve farklı hastalık gruplarında vücut ısıları, total lökosit sayıları, serum AGP, SAA, Hp ve Cp konsantrasyonları	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 1.1.	Akut faz yanıt	05
Şekil 1.2.	Akut faz proteinlerin hepatik sentezi	13
Şekil 1.3.	SAA'nın fonksiyonları	16
Şekil 1.4.	AGP'nin Fonksiyonları	18
Şekil 1.5.	Hp'in fonksiyonları	20
Şekil 3.1.	Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde vücut sıcaklıkları	34
Şekil 3.2.	Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde total lökosit sayıları	34
Şekil 3.3.	Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde serum AGP konsantrasyonları	34
Şekil 3.4.	Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde serum Hp konsantrasyonları	35
Şekil 3.5.	Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde SAA konsantrasyonları	35
Şekil 3.6.	Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde serum Cp konsantrasyonları	35
Şekil 3.7.	Sağlıklı ve hastalıklı kedilerin total lökosit sayıları dağılımı	36
Şekil 3.8.	Sağlıklı ve hastalıklı kedilerin serum AGP konsantrasyonları dağılımı	36
Şekil 3.9.	Sağlıklı ve hastalıklı kedilerin serum Hp konsantrasyonları dağılımı	36
Şekil 3.10.	Sağlıklı ve hastalıklı kedilerin SAA konsantrasyonları dağılımı	37
Şekil 3.11.	Sağlıklı ve hastalıklı kedilerin serum Cp konsantrasyonları dağılımı	37
Şekil 3.12.	Sağlıklı kedilerde yaş gruplarına göre serum AGP konsantrasyonları	38
Şekil 3.13.	Sağlıklı kedilerde yaş gruplarına göre serum Hp konsantrasyonları	38
Şekil 3.14.	Sağlıklı kedilerde yaş gruplarına göre SAA konsantrasyonları	39
Şekil 3.15.	Sağlıklı kedilerde yaş gruplarına göre serum Cp konsantrasyonları	39
Şekil 3.16.	Sağlıklı kedilerde cinsiyete göre serum AGP konsantrasyonları	40
Şekil 3.17.	Sağlıklı kedilerde cinsiyete göre serum Hp konsantrasyonları	40
Şekil 3.18.	Sağlıklı kedilerde cinsiyete göre SAA konsantrasyonları	40

Şekil 3.19.	Sağlıklı kedilerde cinsiyete göre serum Cp konsantrasyonları	41
Şekil 3.20.	Sağlıklı dişi gebe ve gebe olmayan kedilerde serum AGP konsantrasyonları	41
Şekil 3.21.	Sağlıklı dişi gebe ve gebe olmayan kedilerde serum Hp konsantrasyonları	42
Şekil 3.22.	Sağlıklı dişi gebe ve gebe olmayan kedilerde serum SAA konsantrasyonları	42
Şekil 3.23.	Sağlıklı dişi gebe ve gebe olmayan kedilerde serum Cp konsantrasyonları	42
Şekil 3.24.	Lokal ve sistemik enfeksiyonlu kedilerde vücut sıcaklıkları	44
Şekil 3.25.	Lokal ve sistemik enfeksiyonlu kedilerde total lökosit sayıları	44
Şekil 3.26.	Lokal ve sistemik enfeksiyonlu kedilerde serum AGP konsantrasyonları	44
Şekil 3.27.	Lokal ve sistemik enfeksiyonlu kedilerde serum Hp konsantrasyonları.	45
Şekil 3.28.	Lokal ve sistemik enfeksiyonlu kedilerde SAA konsantrasyonları	45
Şekil 3.29.	Lokal ve sistemik enfeksiyonlu kedilerde serum Cp konsantrasyonları	45
Şekil 3.30.	Akut ve kronik hastalıklı kedilerde vücut sıcaklıkları	47
Şekil 3.31.	Akut ve kronik hastalıklı kedilerde total lökosit sayıları	47
Şekil 3.32.	Akut ve kronik hastalıklı kedilerde serum AGP konsantrasyonları	47
Şekil 3.33.	Akut ve kronik hastalıklı kedilerde serum Hp konsantrasyonları	48
Şekil 3.34.	Akut ve kronik hastalıklı kedilerde SAA konsantrasyonları	48
Şekil 3.35.	Akut ve kronik hastalıklı kedilerde serum Cp konsantrasyonları	48
Şekil 3.36.	Sağlıklı kedilerde ve farklı hastalık gruplarında vücut sıcaklıkları	51
Şekil 3.37.	Sağlıklı ve farklı hastalık gruplarında total lökosit sayıları	52
Şekil 3.38.	Sağlıklı kedilerde ve farklı hastalık gruplarında serum AGP konsantrasyonlar	53
Şekil 3.39.	Sağlıklı kedilerde ve farklı hastalık gruplarında serum Hp konsantrasyonları	54
Şekil 3.40.	Sağlıklı kedilerde ve farklı hastalık gruplarında SAA konsantrasyonları	55

Şekil 3.41. Sağlıklı kedilerde ve farklı hastalık gruplarında serum Cp konsantrasyonları

56

1. GİRİŞ

İnsan hekimliği ve veteriner hekimlikte hastalığın rasyonel olarak değerlendirilmesi yangısal durumun saptanması ve takip edilmesinde en önemli noktalardan birini oluşturmaktadır. Yangısal durumlarda, hücresel ve humoral bağışıklık birlikte çalışarak canlının hayatta kalmasını sağlanmaktadır. Sistemik yangısal durumun erken dönemlerde belirlenmesi, etkin bir tedavi planı ortaya koyabilmek için vazgeçilmezdir. Bu durum özellikle sistemdeki yangısal değişiklikler ve yangı önleyici etkileşimler arasındaki denge bakımından önemlidir. Gözden kaçırılan yangısal bir durum veya belirgin bir klinik bulgu oluşturmayan yangısal durumlar subklinik enfeksiyonların oluşmasına, gelişme geriliğine ve performans düşüklüğüne neden olabilmektedir. Böylesi bir durumun getirebileceği klinik sonuçların en önemlileri sepsis, çoklu organ yetmezliği sendromu ve neticesinde ölümdür.

Akut faz proteinler (AFP), akut faz yanıtı (AFY) cevap olarak karaciğer tarafından sentezlenen proteinler olup, bilinen çok sayıda farklı fonksiyon ve özelliğe sahiptirler (Petersen ve ark 2004, Nikunen ve ark 2007, Paltrinieri 2008, Gökçe ve Bozukluhan 2009, Pradeep 2014, Tothova ve ark 2014). Bu proteinler sağlıklı hayvanlarda minimal düzeylerde bulunurken yangıyla birlikte hızla artmakta ve yangının bir indikatörü olarak rol oynamaktadır. Hastalıkların tanı, ayırıcı tanı, prognoz ve sağaltım etkinliğinin kontrolünde bu proteinlerin kan konsantrasyonları ve önem dereceleri hayvan türlerine göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle AFP'ler her hayvan türü için ayrı ayrı değerlendirilmektedir. AFP'lerin büyük bir bölümü beşeri hekimlikte ayrıntılı bir şekilde incelenmiş ve günümüzde hastalıkların tanı ve prognozunda rutin olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar AFP'lerin veteriner hekimlik alanında da önemli kullanımı olduğunu göstermektedir (Humblet ve ark 2004, Petersen ve ark 2004, Eckersall ve ark 2007, Nikunen ve ark 2007, Cray ve ark 2009, Gökçe ve Bozukluhan 2009, Gómez-Laguna ve ark 2011, Eckersall ve Schmidt 2014, Tothova ve ark 2014). Ancak AFP'lerin her hayvan türü için farklı öneme sahip olması ve her türde yeterli derecede değerlendirilmemiş olması nedeniyle veteriner hekimlik alanında bu proteinler henüz rutin olarak yeterince kullanıma sunulamamıştır.

1.1 Akut Faz Yanıt

Akut faz yanıt, herhangi bir doku hasarından sonra kısa sürede ortaya çıkan non-spesifik ve kompleks bir reaksiyon olarak tanımlanmaktadır (Ceron ve ark 2005, Gruys ve ark 2005, Eckersall ve ark 2006, Paltrinieri 2008, Cray ve ark 2009, Gökçe ve Bozukluhan 2009, Jain ve ark 2011, Kann ve ark 2012, Pradeep 2014, Tothova ve ark 2014). Organizmanın oluşturduğu bu yanıt, karaciğer tarafından sentezlenen ve AFP'leri olarak adlandırılan plazma protein konsantrasyonlarındaki değişimleri de kapsamaktadır (Gruys ve ark 1994, Petersen ve ark 2004, Ceron ve ark 2005, Gruys ve ark 2005, Bozukluhan 2008, Kann ve ark 2012, Pradeep 2014). AFY enfeksiyöz, immünolojik, neoplastik, travmatik, paraziter nedenlerden kaynaklanabileceği gibi, toksin, kirleticiler ve radyasyon gibi diğer nedenlerle ilişkili de olabilmektedir (Ceron ve ark 2005, Gruys ve ark 2005, Eckersall ve ark 2006, Cray ve ark 2009, Gökçe ve Bozukluhan 2009, Gómez-Laguna ve ark 2011, Tothova ve ark 2011, Kakuschke ve ark 2012, Kann ve ark 2012, Sevgisunar ve ark 2014, Tothova ve ark 2014).

Patojenleri izole etmek ve etkisizleştirmek, doku hasarını en aza indirerek başka patojen girişini engellemek, organları daha ileri yaralanmalardan korumak, organizma için zararlı molekülleri ve kalıntıları temizlemek ve organizmanın normal fonksiyonuna dönmesi için gerekli onarım sürecini aktive edip konak hemostatik mekanizmalarının hızlı bir biçimde normal fizyolojik fonksiyonuna döndürerek homeostazisi yeniden sağlamak AFY'nin başlıca fonksiyonlarıdır (Ebersole ve Cappelli 2000, Petersen ve ark 2004, Ceron ve ark 2005, Gökçe ve Bozukluhan 2009, Cray ve ark 2009, Yazgan ve ark 2011, Kann ve ark 2012, Tothova ve ark 2014). AFY gelişen doku hasarı sonrası fizyolojik homeostazisin sağlanması ve yaşamın sürdürülebilmesi için ilk koşul olarak değerlendirilmektedir ve non-spesifik immün yanıtın bir parçasıdır (Bayramlı 2004, Pazarçeviren 2008, Cray ve ark 2009, Eckersall ve Bell 2010, Ceciliaia ve ark 2012). AFY doğuştan gelen konak savunma sisteminin bir parçası olarak kabul edilmekte ve edinilmiş immün yanıtın önce gelmektedir (Eckersall 2000, Ceron ve ark 2005, Pathan ve ark 2011).

Akut faz yanıtı daha seçici olan sistemik bir yanıt takip etmektedir. Sistemik AFY'nin karakteristik özellikleri arasında ateş, lökositoz, hormonal değişiklikler (Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve glukokortikoid salınımında artış, tiroksin konsantrasyonunun azalması), metabolik değişiklikler (lipolizis, glukoneogenezisde artma, kas katabolizmasında artış), komplement ve koagülasyon sistemlerinin aktivasyonu, serum

kalsiyum (Ca), çinko (Zn), demir (Fe), vitamin A ve alfa tokoferol seviyesinde azalma ve AFP sentezi yer almaktadır (Kushner 1982, Eckersall 2000, Niewold ve ark 2003, Gómez-Laguna ve ark 2011, Ceciliani ve ark 2012, Sevgisunar ve ark 2014, Tothova ve ark 2014). Ayrıca AFY, nörolojik ve immünolojik olayları da içermektedir (Eckersall 1995, Ceron ve ark 2005, Paltrinieri 2008, Coşkun ve Şen 2011, Yazgan ve ark 2011, Tothova ve ark 2014).

Akut faz yanıt klinik açıdan önemli 3 karakteristik özelliğe sahiptir (Ceron ve ark 2005).

1. Akut faz yanıt oldukça hızlı bir yanıt olup bir çok organda klinik bulguların ortaya çıkmasından ve spesifik immün yanıtın uyarılmasından önce gelişmektedir. Bu nedenle herhangi bir patolojik süreç ya da hastalık için erken belirteç olarak görülmektedir.

2. Akut faz yanıt doku hasarı oluşturabilen (enfeksiyöz, immünolojik, neoplastik, travmatik vs) birçok durumda geliştiği için non-spesifiktir.

3. Akut faz protein yanıtı ve üretimi türe bağlı olarak değişmektedir. Örneğin, köpeklerde yangısal bir uyarım sonrası C Reaktif protein (CRP) ile güçlü bir yanıt oluşturulurken, kedilerde herhangi bir yangısal uyarıcıdan sonra CRP'de önemli bir artış gözlemlenmemektedir (Kajikawa ve ark 1999).

1.1.1. Akut Faz Yanıtın Başlatılması

Akut faz yanıt; doku yıkımının olduğu bölgelerde yangısal mediatörler tarafından başlatılan, lokal ve sistemik değişikliklerle karakterize kompleks bir reaksiyon olarak ortaya çıkmaktadır. Hasara uğrayan bölgedeki yangısal süreç genellikle monosit gibi mononükleer hücreler ve doku makrofajları tarafından başlatılmaktadır. (Gruys ve ark 1994, Bayramlı 2004, Petersen ve ark 2004, Paltrinieri 2008, Gökçe ve Bozukluhan 2009, Tothova ve ark 2011). Bu hücreler; sitokinler, lipid mediatörler, vazoaktif aminler, komplement ve pıhtılaşma ürünleri, proteazlar, reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit gibi geniş spektrumlu yangısal mediatörleri serbest bırakarak lokal ve sistemik yangısal reaksiyonları oluşturmaktadırlar (Olson ve ark 1995, Pyörola 2000, Bayramlı 2004, Gruys ve ark 2005, Cray ve ark 2009, Bozukluhan 2008, Tothova ve ark 2011, Ceciliani ve ark 2012).

Akut faz yanıt sırasında oluşan lokal reaksiyonlar yangı bölgesine lökosit infiltrasyonu ve kapiller permeabilite artışını kapsamaktadır. Kapiller permeabilite artışı yangılı bölgeye proteinaz inhibitörleri, transport ve bağlanma proteinleri gibi plazma proteinlerinin ve sodyum (Na) ile klor (Cl) gibi birçok iyon molekülünün geçişine izin vermektedir. Lökositlerin yangısal bölgeye göçünde birçok kemotaktik madde ve yangısal mediyatörler rol oynamaktadır. Bu mediyatörler aynı zamanda odaktaki endotelial hücreleri uyararak lökositlerin yapışması için reseptör oluşumunu stimüle etmekte ve lökositlerin yangı bölgesine göçünü sağlamaktadır (Pusterla ve ark 1997, Gruys ve ark 2005, Bozukluhan 2008, Cray ve ark 2009, Tothova ve ark 2014). Nötrofilik granülositler ve makrofajlar yabancı antijenlerin uzaklaştırılmasında önemli rol oynamaktadır. Bu hücreler fagositosiz, lizozomal hidrolazlar ve oksijen radikalleri sayesinde yabancı unsurları yok etmektedir (Pyörola 2000, Bayramlı 2004, Gruys ve ark 2005, Bozukluhan 2008, Paltrinieri 2008, Tothova ve ark 2014).

Aktive edilmiş lökositler ve diğer hücreler tarafından salgılandığı bilinen en az 15 farklı mediyatör bulunmaktadır. Bu mediyatörlerden bazıları sitokin olarak adlandırılmaktadır (Gruys ve ark 2005, Dilda 2012). Sitokinler immun yanıtta ve çoğu inflamatuvar hastalıkta rol oynayan, hücrelerarası iletişimde görev alan düşük moleküler ağırlıklı biyoaktif polipeptidlerdir. Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan sitokinler, yangı, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenlerler. (Nororiha ve ark 1995, Gruys ve ark 2005, Tetik 2008, Karaca 2012).

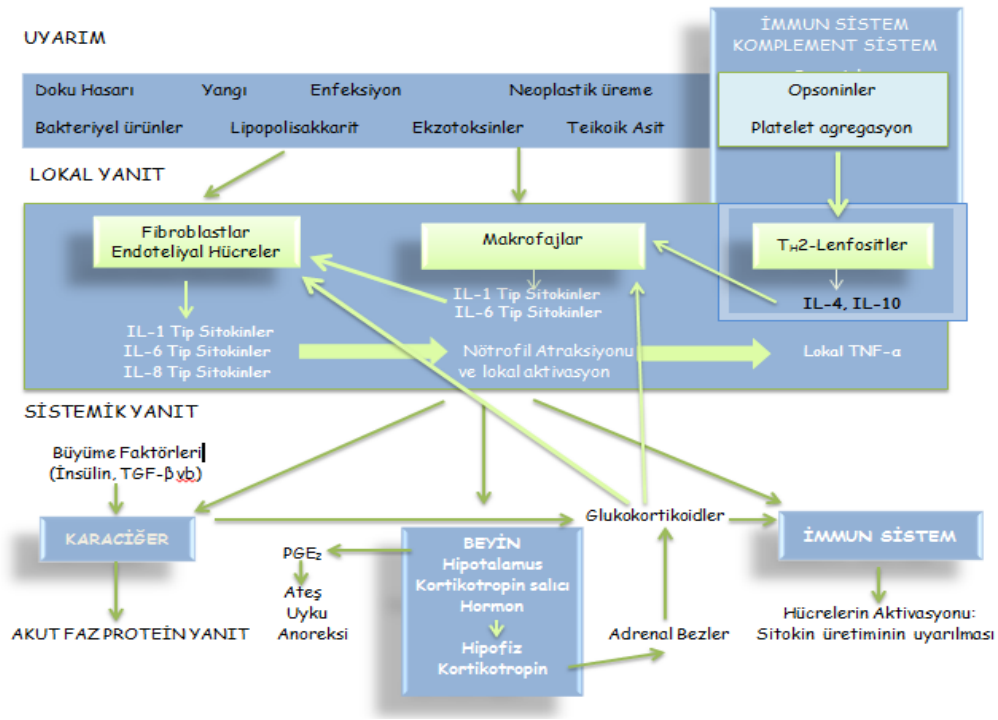
Sitokinler etki yolları göz önünde bulundurularak 3 ana gruba ayrılmaktadır (Miert, 1995, Gruys ve ark 2005, Dilda 2012).

1. Çeşitli hücreler için pozitif ya da negatif büyüme faktörü gibi hareket eden sitokinler İnterleukin (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12 ve granulosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör)

2. Pro-inflamatuvar özellikleri olan sitokinler Tümör nekrosis faktör (TNF)- α/β , IL-1 α/β , IL-6, İnterferon (IFN)- α/γ , IL-8, ve makrofaj inhibe edici protein-1

3. Anti-inflamatuvar aktiviteye sahip faktörler (IL-1 reseptör antagonistleri, eriyebilir IL-1 reseptörleri, TNF- α bağlayıcı protein ve IL-1 bağlayıcı protein) (Gruys ve ark 2005, Dilda 2012).

Sitokinler arasında yangının ilk aşamasında oluşan ve pro-inflamatuvar sitokinler olarak adlandırılan TNF- α , IL-1, IL-6 ve IFN- γ yer almaktadır (Gruys ve ark 1994, Petersen ve ark 2004, Gruys ve ark 2005). Bu sitokinler lokal yangı bölgesindeki fibroblast ve endotelial hücreleri aktive ederek sitokinlerin tekrar salgılanmasını sağlamakta ve böylece dolaşıma geçen bu ikincil sitokinler sistemik yangısal yanıtı başlatmaktadırlar (Şekil 1.1) (Gruys ve ark 1994, Petersen ve ark 2004, Gruys ve ark 2005, Bozukluhan 2008, Paltrinieri 2008, Dilda 2012).



Şekil 1.1. Akut faz yanıt (Paltrinieri 2008)

1.1.1.1. Pro-inflamatuvar sitokinler

Pro-inflamatuvar sitokinler AFP'leri indükleyen IL-1 tip sitokinler ve hepatositlerin membranı üzerinde lokalize olmuş farklı reseptörler aracılığıyla etkili olan IL-6 tip sitokinler olmak üzere 2 major gruba ayrılmaktadır. IL-6 tip sitokinler en önemli AFP gen ekspresyonunu sağlayan mediyatörler olup, tip-2 grup AFP'leri olan fibrinojen (Fb), haptoglobin (Hp) ve anti-proteazların üretilmesinden sorumludur (Petersen ve ark 2004, Gruys ve ark 2005). IL-6 tip sitokinler, çeşitli hücre tipleri içerisindedir ve IL-1 tip sitokinlerin üretilmesi üzerine negatif feed-back mekanizması gösterdiği düşünülmektedir (Petersen ve ark 2004). IL-1 tip sitokinler otomatik bir uyarıcı olarak ortaya çıkmaktadır ve sekonder sitokin salınımını stimüle etmektedir (Petersen ve ark 2004). IL-1 tip

sitokinlerin regüle ettiği AFP gen ekspresyonu sonucunda tip-1 AFP'ler üretilmekte olup bunların arasında da alfa 1 asit glukoprotein (AGP), serum amiloid A (SAA) ve C reaktif protein (CRP) yer almaktadır (Petersen ve ark 2004, Gruys ve ark 2005)

Tümör nekrosis faktör- α : Aktive olmuş makrofaj, fibroblast, T ve B lenfositleri gibi hücreler tarafından sentezlenmektedir. AFP'lerin üretimini ve fagositoz yapıcı hücreleri uyarmaktadır. Antiviral ve antiparazitik aktiviteye sahiptir. Lökositlerin endotelial hücrelere adezyonunu artırmaktadır. Hayvan modellerinde yüksek doz TNF- α verilmesi hipotansiyon, taşikardi, takipne, laktik asidoz, hemokonsantrasyon, hiperkalemi ve hipoglisemi ile devam eden hiperglisemiye neden olmaktadır. İnsanlarda düşük doz TNF- α infüzyonu sonrası sepsis bulguları ortaya çıkmaktadır (Roitt ve ark 1996, Gruys ve ark 2005, Tetik 2008, Karaca 2012).

İnterleukin-1: Makrofaj ve fibroblastlardan sekrete edilir. IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki yapı göstermekle birlikte, her ikisinin de biyolojik etkinlikleri aynıdır. Aktive olmuş T ve B lenfositlerin proliferasyonu, prostaglandin E₂ (PGE₂), sitokinlerin, nötrofil ve T adezyon moleküllerinin uyarılması, IL-6, IFN- β , granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) ve AFP'lerin uyarılması, ateş, osteoklastlar üzerinden kemik rezorpsiyonu etkileri vardır. IL-1 β veya TNF- α 'nın blokajı yangıyı azaltır (Faist ve ark 2000, Roith ve Rabson 2000, Lin ve ark 2001, Belviranlı 2005, Gruys ve ark 2005, Tetik 2008, Karaca 2012).

İnterleukin-6: Makrofajlar, fibroblastlar, mast hücreleri, CD-4, T ve B lenfositlerinden salınmaktadır. TNF- α , IL-1, lipopolisakkarid, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), IFN- α , GM-CSF, PGE₂ ve bradikinin ile uyarılır. B ve T lenfositlerin ve hematopoetik prekürsörlerin çoğalma ve değişimini sağlamaktadır. Akut faz protein üretimini uyarır. Yaralanmanın şiddetinin belirlenmesinde ve özellikle sepsiste prognozun göstergesi olarak kabul edilen bir parametredir. İnflamatuvar yanıtındaki rolü kesin bilinmemektedir. Antiinflamatuvar aktiviteleri başlattığına dair bulgular bulunmaktadır (Dinarello 1997, Roith ve Rabson 2000, Lin ve ark 2001, Belviranlı 2005, Gruys ve ark 2005, Tetik 2008, Karaca 2012).

Pro-inflamatuvar sitokinler ve fonksiyonları Çizelge 1.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.1. Pro-inflamatuvar sitokinler ve fonksiyonları (McInnes 2013)

Sitokin	Başlıca kaynağı	Başlıca fonksiyonu
L-1	Makrofaj, fibroblast	Ateş, akut faz proteinleri, osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu indüksiyonu, aktive B ve T hücre çoğalması; makrofajlarla PGE ₂ ve sitokin indüksiyonu, endotelial hücrelerdeki nötrofil ve T-adezyon moleküllerinin indüksiyonu, IL-6 indüksiyonu
IL-6	CD4-T lenfositleri, makrofaj, fibroblast, mast hücreleri	B ve T hücre stimülatörlerinin ve hematopoetik prekürsörlerin çoğalma ve değişimi, akut faz proteinlerinin indüksiyonu
TNF-α	Makrofaj, fibroblast	Tümör sitotoksitesi; kaşeksi, akut faz proteinleri indüksiyonu, antiviral, anti paraziter aktivite, fagosit aktivasyonu, IF γ , IL-1, IL-6 indüksiyonu, endotoksik şok

1.1.2. Akut Faz Yanıtın Sürdürülmesi

Akut faz yanıt klinik olarak sistemik yangı belirtilerinden olan ateş, iştahsızlık ve depresyon ile karakterizedir. Bu belirtiler, hastalıklı hayvanların homeostatik kontrolünde birden çok değişikliğe işaret etmektedir (Gruys ve ark 1994, Pyörola 2000, Bayramlı 2004, Gruys ve ark 2005, Pazarçeviren 2008, Gökçe ve Bozukluhan 2009, Tothova ve ark 2011, Ceciliania ve ark 2012, Tothova ve ark 2014).

Ateş, yangının güçlü diagnostik bir indikatörüdür. Enfeksiyonlu ve yangısal hastalıklı kedilerde çok yaygın bir bulgu olması dışında ateş, tümörlü hastalar, dejeneratif bozukluklar gibi diğer uyarılar tarafından ya da anestezi ve cerrahi uygulamalardan sonra septik komplikasyonun olmadığı durumlarda da (Posner ve ark 2007) görülebilmektedir (Wess ve ark 2003, Weiss 2005, Paltrinieri 2008).

Çoğu sitokinin kan-beyin bariyerini aşması mümkün değildir. Bununla birlikte kedilerde beyinde ateşe yanıtın indüklediği IL-6 daha az olarak IL-1 in dolaştığı gösterilmiştir (Akarsu ve ark 1998, Paltrinieri 2008). Merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki pro-inflamatuvar sitokinlerin hareketi başlıca termoregülasyondan sorumlu hipotalamik merkez aktivasyonu ya da leptinin sitokin uyarımlı adipoz dokulardan

salınımına neden olan prostaglandin gibi ara aracılı moleküller tarafından düzenlenmektedir. Leptin serbest olarak kan beyin bariyerini geçebilmekte ve doğrudan hipotalamik termaregülatör merkezini sitümüle edebilmektedir (Paltrinieri 2008). Ayrıca kedilerde PGE₂'nin ateşten sorumlu patofizyolojik mekanizmada rol aldığı da düşünülmektedir (Sirko ve ark 1989, Paltrinieri 2008).

1.1.2.1. Endokrinolojik değişiklikler

Akut faz yanıt süresince meydana gelen hormonal etkileşimler tartışılmakta ve farklı hayvan türlerinden elde edilen sonuçlar farklılıklar göstermektedir (Pyörola 2000). AFY birçok hormon üzerine etki ederek bunların konsantrasyonlarını artırmakta ya da azaltmaktadır. AFY hipotalamustan ACTH ve adrenal korteksten de kortizol salgısını artırmaktadır (Gruys ve ark 1994, Pyörola 2000, Ceron ve ark 2005, Bozukluhan 2008, Paltrinieri 2008, Cray ve ark 2009, Ceciliani ve ark 2012, Tothova ve ark 2014). Ayrıca adrenal katekolaminler, glukagon, insulin, büyüme hormonu, aldesteron, vasopressin ve prolaktin hormonlarının serum konsantrasyonlarının da arttırdığı bildirilmektedir (Paape ve ark 1974, Kushner 1982, Boosman ve ark 1990). Akut dönemde renin, tiroksin ve gonadal steroidlerin serum konsantrasyonlarında ise azalmalar gözlemlendiği de bildirilmektedir (Mandrup-Poulsen ve ark 1995).

Akut faz yanıtta gelişen endokrinolojik değişikliklerin temel nedenleri tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, değişikliklerin vücuttaki enerji metabolizmasının uyarılması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (Pyörola 2000, Pazarçeviren 2008, Bozukluhan 2008, Akay 2009, Kahyaoğlu 2011).

1.1.2.2. Metabolik değişiklikler

Akut faz yanıt sırasında temel metabolik değişiklikler protein katabolizması ve glukoneogenesisteki artışlardır. Birçok hastalık ve durumda gelişen açlık ve negatif enerji dengesi nedeniyle kas proteinlerinin yıkımlanması artar ve açığa çıkan amino asitler akut faz proteinleri, immunoglobulinler ve doku tamiri için kullanılan kollogenin sentezlenmesinde kullanılır. Ayrıca bu amino asitler lenfosit ve fibroblast üretimi yanında glukoneogenesis ve enerji üretiminde de kullanılmaktadır. Artan protein katabolizması sonucu negatif azot dengesi oluşmakta ve bu hayvanlarda kas proteinlerinin kullanılması sonucunda da kilo kaybı gelişmektedir (Petersen 2004, Gruys ve ark 2005, Gökçe ve Bozukluhan 2009, Dilda 2012). Böbrek, karaciğer ve akciğer gibi bazı merkezi organlar

seçici olarak bu katabolizmadan korunmaktadırlar. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, bu dokular AFY sürecinde aktiviteleri sıklıkla artış gösteren retikuloendotelial sistemin önemli komponentleri olması ile ilişkilendirilmektedir (Jennings ve Elia 1996, Bayramlı 2004). AFY sırasındaki en önemli metabolik değişiklik AFP'lerin karaciğerdeki sentezinin artmasıdır (Kushner 1982, Conner ve Eckersall 1988, Baumann ve Gauldie 1994, Gruys ve ark 1994, Eckersall 1995, Gruys ve ark 2005, Petersen ve ark 2004, Bozukluhan 2008, Paltrinieri 2008, Tothova ve ark 2011, Ceciliani ve ark 2012, Tothova ve ark 2014).

1.1.2.3. Hematolojik ve biyokimyasal değişiklikler

Akut faz yanıtın ilk saatlerindeki en önemli bulgulardan biri lökopeni ve sola kaymadır. Lökopeni, nötrofillerin yangısal odağa göçünden ya da stres kaynaklı olabilmektedir. Erişkin nötrofillerin tükendiği noktada genç nötrofiller dolaşıma geçmekte belirgin bir sola kayma ile birlikte lökositoz meydana gelmektedir (Kidd 1991, Jain 1993, Bayramlı 2004, Bozukluhan 2008).

Adrenal korteksten salınan kortizol yangısal yanıtı azaltabilmekte ya da lokal anti-inflamatuvar etki gösterebilmektedir. Fakat sistemik olarak lökositozis ve AFP üretimi üzerine ciddi etkileri bulunmaktadır. Kortizol, kanda yangısal bir uyarımdan sonra görülen nötrofillerin ilk dalgasından sorumludur (Paltrinieri 2008).

Kedilerdeki WBC (total lökoit sayısı) ve diferansiyel sayıları diğer türlere göre oldukça farklıdır. Yetişkin kedilerde WBC referans aralığı $5,5-19,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bildirilmektedir (Rizzi ve ark 2010). Doğumda WBC ve diferansiyel sayıları tipik olarak yetişkin kedi referans aralığı içerisindeyken 3-4 aylık kedilerde WBC $23 \times 10^3/\mu\text{L}$ düzeylerine çıkmakta ve 5-6 aylık kedilerde tekrar yetişkin kedi referans aralığına inmektedir (Rizzi ve ark 2010). Kedilerde çeşitli fizyolojik, farmakolojik ve patolojik değişiklikler WBC'de değişikliklere neden olabilmektedir. Lökosit sayısındaki artış lökositoz ($>19,5 \times 10^3/\mu\text{L}$) olarak kabul edilirken azalma ise lökopeni ($<5,5 \times 10^3/\mu\text{L}$) olarak adlandırılmaktadır. Kedilerde nötrofil baskın kan lökositidir ve WBC'deki değişiklikler nötrofil sayısındaki değişiklikler ile paralellik göstermektedir (Valenciano ve ark 2010). Lökositoz genellikle nötrofil ile birlikte seyretmektedir. Kesin nötrofil (nötrofil $>11,5 \times 10^3/\mu\text{L}$) fizyolojik (pseudo-nötrofil) ya da patolojik olabilmektedir. Nötropeni

(nötrofil $<2.5 \times 10^3/\mu\text{L}$) ise genellikle artan doku ihtiyacı sonucu şekillenmektedir (Valenciano ve ark 2010, Nivy ve ark 2013).

Akut faz yanıt kaynaklı lökositöz bifaziktir. Kortizoldeki artış dolaşımdaki lökositlerin hızlı artışını indükler. IL-1 ve kortizol endotelyumdan ayrılıp kan dolaşımına giren ve marjinal havuz olarak adlandırılan endotelyumun olgun nötrofillerinin adhezyonunu azaltmaktadır (Smith 2000). Bu durum özellikle kediler için önemlidir, çünkü marjinal havuz lökositleri ve dolaşımdakiler arasındaki oran diğer türlerde neredeyse 1:1 iken kedilerde yaklaşık 1:3 tür (Cowell ve Decker 2000, Smith 2000, Paltrinieri 2008). Marjinal havuza ait hücreler fagositlerin periferale talebini uzun süre sürdüremez. Çünkü nötrofiller kısa yaşam süresine sahip hücrelerdir ve çoğunluğu sirkulasyondan diapedesis ile yangılı dokular içerisine çekilmektedir. Nötrofillerin ikinci ve daha uzun süreli dalgası kemik iliği miyelopoezisini takip etmektedir. IL-1 ve TNF- α bir yangısal olayın başlaması ile birlikte kemik iliğini tekrar uyararak nötrofillerin kan dolaşımına içerisine doğru salınmasına neden olmaktadır (Paltrinieri 2008). Bu prosedür birkaç saat ya da birkaç gün sürebilmektedir. Sağlıklı kedilerde nötrofillerin olgunlaşması yaklaşık 6 gündür ve bu süre buzağı ve insanlarda çok daha uzundur (sırasıyla 7 gün ve 14 gün). Daha sonra kan dolaşımına giren nötrofillerin kedilerde yarılanma ömrü 5,5 saat ile 7,6 saat arasında değişmektedir (Smith 2000). İnflamasyon süresince nötrofillerin olgunlaşma süresi sitokinler ve steroidler tarafından hızlandırılmakta ve 12-24 saat içerisinde (yaklaşık olarak marjinal havuzdan salınan polimorfonükleer nötrofiller (PMNs) yıkımlanmaya ve sirkulasyonda görünmemeye başladığı zaman kadar) sirkulasyonda yeni oluşmuş PMNs görülmektedir. Sitokinler, PMNs'lerin yangılı hücrelere sevkini hızlandırmak suretiyle dolaşımdaki yarılanma ömrünü azaltmaktadır. Ayrıca glukokortikoidler, TNF ve IFN- γ tarafından apoptosis geciktirilir ve böylece dokulardaki PMNs'in yaşam süresi artar (Paltrinieri 2008).

Teorik olarak, yangısal uyarımdan birkaç dakika sonra kedi kanındaki lökosit sayısı üç katına çıkabilmekte ve uzun süre yüksekliğini koruyabilmektedir. Bununla birlikte gerçek lökosit sayısı, doku ihtiyacı ile PMNs üretim oranı arasındaki dengeye bağlıdır. Lökositöz; hafif ya da dolaşımdaki olgunlaşmamış formların (sola kayma) görülmesi ile karakterize olabilir. Kedilerde hiperakut lökositlerin özellikle heyecan, korku ve stres gibi diğer olası kaynakları da oldukça yaygın görülmektedir (Cowell ve Decker 2000). Bununla birlikte bu uyarılar AFY ile indüklenmiş lökositözisten oldukça kolay ayırt

edilebilmektedir (hem lenfositöz hem de nötrofillerdeki artış ile karakterizedir). İnflamasyonlu kedilerde miks lökositik tablonun (hem nötrofillerin hem de lenfositlerin yükselmesi ile) görülmesi nadir değildir, fakat lökositlerde hızlı bir artış görülmez bu nedenle yangı için kesinlikle spesifiktir (Paltrinieri 2008).

Akut faz yanıt sürecinde bazı iz elementlerin serum konsantrasyonlarında da değişimler meydana gelmektedir. Zn ve Fe konsantrasyonları azalırken plazma bakır (Cu) konsantrasyonunda artışlar gözlenebilmektedir. Söz konusu iz elementlerindeki bu değişiklikler katyonların bağlandıkları plazma proteinlerinde meydana gelen değişikliklerden ya da hücresel mekanizmalardaki değişimlerden kaynaklanmaktadır (Kushner 1982, Lohuis ve ark 1988, Pyörola 2000, Otabe ve ark 2000, Grus ve ark 2005, Tothova ve ark 2014).

1.1.2.4. Nörolojik değişiklikler

Merkezi sinir sisteminin uyarılması sonucu, letalji, anoreksi, adipsi, sosyal ve seksual aktivitede değişimler gibi çeşitli davranış bozuklukları görülebilmektedir (Karrow 2006, Owen-Ashley ve ark 2006, Paltrinieri 2008). Yangısal alan sıklıkla ağrılıdır. Bradikinin gibi vazoaaktif aminler AFY’de ağrı oluşumundan sorumludur (Baumann ve Gauldie 1994).

1.1.2.5. İmmunolojik değişiklikler

Akut faz yanıtın lenfositlerin aktivitesinde, nötrofillerin bakterisidal etkiliğinde ve makrofajların fagositik aktivitelerinde azalma gibi immunsupresif etkinlikleri bulunmaktadır (Kohler ve Prokop 1978, Kushner 1982, Pyörola 2000).

Sistemik AFY sırasında ortaya çıkan karakteristik değişiklikler Çizelge 1.2 gösterilmektedir.

Çizelge 1.2. Sistemik AFY sırasında ortaya çıkan karakteristik değişiklikler (Pyörola 2000)

Klinik Bulgular	Ateş, İştahsızlık
Endokrinolojik Değişiklikler	ACTH ve kortizol ↑ Adrenal katekolaminler ↑ Glukagon ve insülin ↑ Büyüme hormonu ↑ Tiroksin ↓ Gonadol steroidler ↓
Metabolik Değişiklikler	Protein katabolizması ↑ Glukoneogenezis ↑ AFP'lerin hepatik üretimi ↑ Retikuloendotelial sistem ↑↓
Hematolojik ve Biyokimyasal Değişiklikler	Zn ve Fe ↓, Cu ↑ Lökopeni ve sola kayma, Lökositoz Trombosit fonksiyonları ↑
Nörolojik Değişiklikler	MSS depresyonu Ağrı (vazoaktif aminler) ↑ Uyku hali
İmmunolojik Değişiklikler	Lenfosit reaktivitesi ↓ Nötrofillerin bakteriyel öldürücülüğü ↓ Makrofaj fagositozu ↓

1.1.3. Akut Faz Yanıtın Sonlandırılması

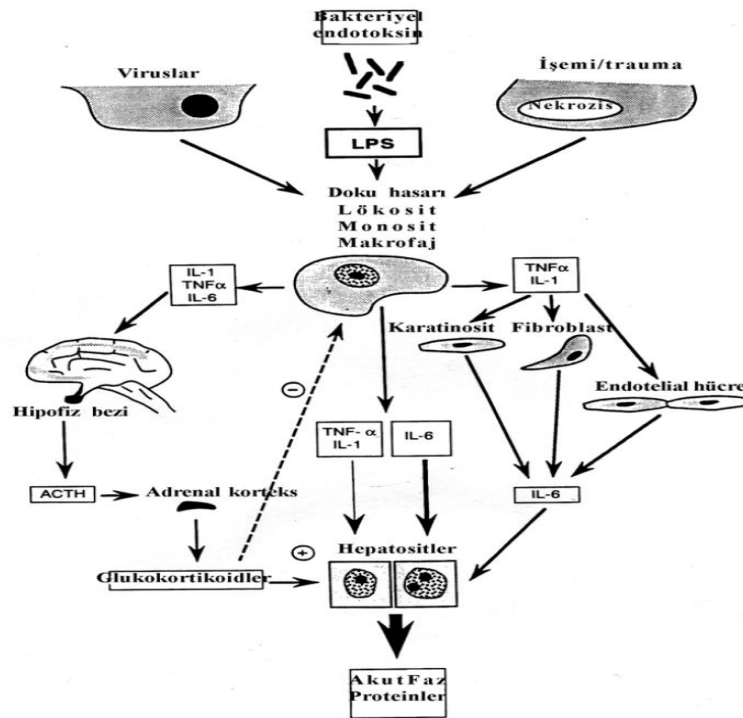
Akut faz yanıtın sonlandırılmasında; glukokortikoidler, sitokinler (IL-4 ve IL-10) ve pro-inflamatuvar sitokin reseptör antagonistleri (IL-1Ra ve IL-6Ra) gibi birçok yangı mediyatörü görev almaktadır. AFY'nin sonlanması ve organizmanın normal fonksiyonlarına dönebilmesi 1-2 günü bulabilmektedir. Akut yangı kronikleştiği takdirde AFY'de uzayabilmektedir (Baumann ve Gauldie 1994, Pyörola 2000, Ceciliani ve ark 2002, Jain ve ark 2011).

1.2. Akut Faz Proteinleri

Akut faz yanıtı takiben kandaki konsantrasyonları değişen, çoğu karaciğer kökenli glikoproteinler AFP olarak tanımlanmaktadır (Kent 1992, Eckersal 1999, Bayramlı 2004, Murata ve ark 2004, Gruys ve ark 2005, Cray ve ark 2009, Eckersall ve Bell 2010, Pathan

ve ark 2011, Tothova ve ark 2014). Son yıllardaki çalışmalarda AFP'leri savunma hücreleri ve patojenlerle iletişim halinde olan, yangısal yanıt düzenleyicileri olarak da tanımlanmaktadır (Ceciliani ve ark 2012, Sevgisunar ve Şahinduran 2014).

Akut faz proteinlerin sentezi, endojen glukokortikoidler ve IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenmektedir (Petersen ve ark 2004, Gruys ve ark 2005, Paltrinieri 2008, Tothova ve ark 2014). İmmunoglobulinler gibi enfeksiyon ya da travma esnasında oluşan yangıya yanıt olarak sentezlenmektedirler. Ancak bunlar immunoglobulin değildirler. Konakçı savunma mekanizmasında önemli bazı görevler üstlendikleri bildirilmektedir (McGrotty ve ark 2003, Pazarçeviren 2008). AFP başlıca karaciğerde özellikle hepatositler tarafından üretilmekle birlikte, birkaç ekstra-hepatik alan da üretildikleri bildirilmektedir (Burton ve ark 1994, Coşkun ve Şen 2005, Gómez-Laguna ve ark 2011, Pradeep 2014). AFP'lerin hepatik üretimi Şekil 1.2'de gösterilmektedir.



Şekil 1.2. Akut faz proteinlerin hepatik sentezi (Gruys ve ark 1994)

Akut faz proteinlerin ekstra-hepatik sentezi, AFY kapsamındaki çalışmaların ilgi alanına giren güncel konulardandır. Lokal ekstra-hepatik AFP'ler karaciğerle eş zamanlı olarak değişik dokulardan salınmaktadır (Skovgaard ve ark 2009, Ceciliana ve ark 2012). Hp ekstra-hepatik sentezi hava yolu epitellerinde ve göç eden lökositlerde (Hiss ve ark 2008); CRP'nin ekstra hepatik sentezi damar düz kas hücreleri (Kuji ve ark 2007),

akciğerin epitel hücreleri ve pulmoner fibroblastlarda (Päiväniemi ve ark 2009) bildirilmektedir. Meme dokusu ve reproduktif sistemde de SAA, AGP, Hp ve Lipopolisakkarit bağlayıcı proteinin (LBP) üretimini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (Cecilia ve ark 2012). Ek olarak adipoz dokudan köken alan AFP'ler olarak Hp, SAA, CRP ve AGP'de rapor edilmektedir (Cecilia ve ark 2012).

Akut faz proteinleri birçok kaynağa göre farklı sınıflandırılmaktadır. En genel sınıflandırma, uygun bir uyarımdan sonra konsantrasyonunun artmasına ya da azalmasına göre pozitif ya da negatif AFP'lerdir (Kaneko 1997, Murata ve ark 2004, Cray 2008, Paltrinieri 2008, Eckersall ve Bell 2010, Gómez-Laguna ve ark 2011, Pradeep 2014). Pozitif AFP'leri temel olarak hepatositlerden sitokinlerin uyarımıyla salınan glikoprotein yapısında maddeler oluştururken, negatif AFP'leri kanda yaygın olarak bulunan yapısal plazma proteinlerinden oluşmaktadır (Murata ve ark 2004, Sevgisunar ve Şahinduran 2014). Pozitif ve negatif AFP'leri Çizelge 1.3'te gösterilmektedir.

Çizelge 1.3. Pozitif ve negatif akut faz proteinleri

Pozitif Akut Faz Proteinleri	
Haptoglobin (Hp)	C Reaktif protein (CRP)
Serum amiloid A (SAA)	Seruloplazmin (Cp)
Alfa1 asit glikoprotein (AGP)	Fibrinojen (Fb)
Serum amiloid P (SAP)	Proteaz inhibitörleri
Lipopolisakkarit bağlayıcı proteinin (LBP)	Kompleman Bileşenleri (C3 ve C4)
İnter alpha trypsin inhibitor heavy chain 4 (ITIH 4)	α 2-Macroglobulin (2MG)
Negatif Akut Faz Proteinleri	
Albumin (Alb)	Transferin (TF)
Prealbumin (PAB)	Kortizol bağlayıcı globülin (CBG)
Paraoksonaz 1 (PON 1)	Retinol bağlayıcı protein (RBP)

Pozitif AFP'ler yangısal reaksiyona verdikleri yanıtın düzeyine göre majör-ılımlı-minör olarak sınıflandırılmaktadır (Paltrinieri 2008, Ceron ve ark 2005, Cray ve ark 2009, Eckersall ve Bell 2010, Pradeep 2014, Tothova ve ark 2014). Serum konsantrasyonları 1-2 gün içerisinde 100-1000 kat artış gösterip 24-48 saat içerisinde maksimum serum

seviyesine çıkan ve iyileşme döneminde aynı hızla inişe geçen pozitif AFP'ler majör, 2-3 gün içinde 5-10 kat artış gösteren ve majör AFP'lerine göre daha yavaş düşüş gösteren AFP'ler ılımlı ve konsantrasyonları %50-%100 artanlar ise minör AFP'leri olarak adlandırılmaktadır. Kronik olgularda uyarım devam ettikçe serum düzeyleri de yüksekliğini korumaya devam etmektedir. Ayrıca AFP'lerin çeşidine göre de akut veya kronik olgularda serum konsantrasyonları farklılık gösterebilmektedir (Petersen ve ark 2004, Ceron ve ark 2005, Gruys ve ark 2005, Bozukluhan 2008, Paltrinieri 2008, Cray ve ark 2009, Eckersall ve Bell 2010, Gómez-Laguna ve ark 2011, Pradeep 2014, Tothova ve ark 2014). Belirli bir uyarım sonrası kandaki konsantrasyonu azalan AFP'ler negatif AFP'leri olarak adlandırılmaktadır (Ceron ve ark 2005, Gruys ve ark 2005, Paltrinieri 2008, Eckersall ve Bell 2010, Gómez-Laguna ve ark 2011, Pradeep 2014, Sevgisunar ve Şahinduran 2014, Tothova ve ark 2014). Hayvan türlerine göre AFP'lerin diagnostik önemi Çizelge 1.4'te gösterilmektedir.

Çizelge 1.4. Hayvan türlerine göre akut faz proteinlerinin diagnostik önemi
(Paltrinieri 2008)

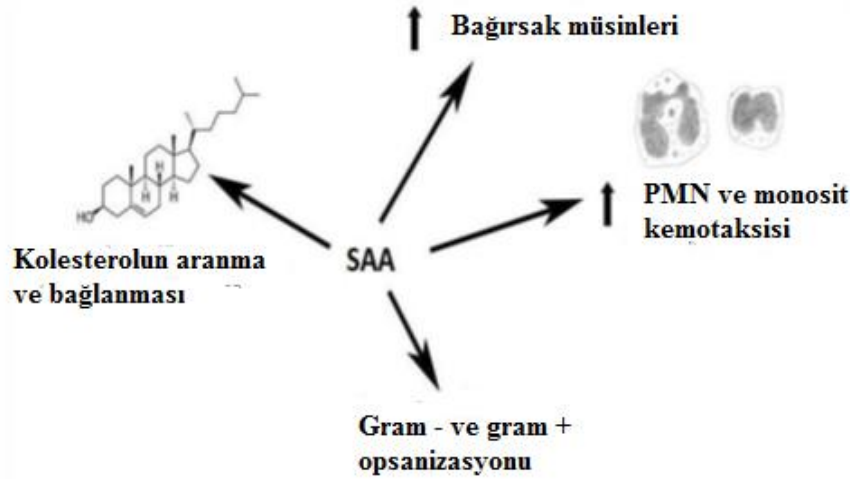
Tür	Major AFP	İlımlı AFP	Minör AFP	Negatif AFP
Kedi	AGP, SAA	Hp	Cp	Alb, Tf
Köpek	CRP, SAA	AGP, Hp, Cp, Fb	-	Alb, Tf
At	SAA	Hp, Fb		Alb
Domuz	Pig-MAP, Hp, SAA	AGP, CRP	Fb	Alb, Apo A-I
Sığır	Hp, SAA	AGP, MAP	Fb	Alb
Koyun	Hp, SAA	AGP	Fb, Cp	Alb
Keçi	Hp, SAA	Fb, ASG	Cp	Alb

1.2.1. Serum Amiloid A (SAA)

Serum amiloid A, “pentamer” yapıda ve molekül ağırlığı 15 kDa olan küçük bir plazma proteindir (Ceron ve ark 2005). AFY'nin farklı aşamalarında farklı izoformları salınmaktadır. İnflamasyon sırasında SAA1 ve SAA2 başlıca karaciğer tarafından salınırken SAA3 meme dokunun da içinde bulunduğu birçok farklı doku tarafından indüklenmektedir. SAA4 ise dış uyaranlara yanıt vermemektedir (de Beer ve ark 1995, Jensen ve Whitehead 1998, Urieli ve ark 2000, Weber ve ark 2006, Tothova ve ark 2014). Hücre dışına çıkan SAA, yüksek dansiteli lipoproteine (HDL) bağlı olarak kanda

taşınmaktadır. SAA üzerinde Ca, laminin ve heparin/heparan sülfat için bağlanma bölgeleri tanımlanmış olup, bu bağlanmalarla ilişkili olarak yeni fonksiyonlardan söz edilmektedir (Urieli ve ark 2000, Pazarçeviren 2008).

Fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte, kolesterolün hepatositlere taşınması, polimorf nükleer lökositlerin ve T hücrelerinin kemotaksisi, nötrofil granülositlerin oksidasyondan korunması, monositler tarafından Ca mobilizasyonunun uyarılması, ateşin baskılanması, endotoksin detoksifikasyonu, lenfosit ve endotel hücre proliferasyonunun engellenmesi, trombosit agregasyonunu engelleme, ekstrasellüler matris proteinlerine T lenfositlerin adhezyonunun engellenmesi ve *in vitro* immun yanıt gibi fonksiyonlarının olabileceği rapor edilmektedir (He ve ark 2006, Paltrinieri 2008, Jain ve ark 2011, Ceciliani ve ark 2012, Sevgisunar ve Şahinduran 2014). Şekil 1.3'de SAA'nın fonksiyonları özetlenmektedir.



Şekil 1.3. SAA'nın fonksiyonları (Ceciliani ve ark 2012)

Yapısal olarak bakıldığında, SAA bir apolipoproteindir. AFY'ı izleyen aşamada; yeni sentezlenen A-SAA, HDL3 ile birlikte predominant apoprotein olarak ApoA1'in yerini almaktadır (Coetzee ve ark 1986, McDonald ve ark 2001, Ceciliani ve ark 2012). Bu durum da yangı bölgesinden kolesterolün uzaklaştırılmasını sağlar (Liang ve Sipe 1995, Hayat ve Raynes 1997, Ceciliani ve ark 2012). Bundan dolayı; SAA'nın önemli bir fonksiyonu da ölü hücrelerden kaynaklanan kolesterolü temizlemek, bu yolla da aterosklerotik plakların birikiminin önüne geçmektir (Manley ve ark 2006, Ceciliani ve ark 2012).

Serum amiloid A, kolesterol yüklü makrofajların hücre membranlarından kolesterol salınımı artırabilir. Bu etkiye de scavenger reseptör B1 aracılık eder (Van der Westhuyzen ve ark 2005, Ceciliani ve ark 2012). Scavenger reseptör ile SAA'nın bağlanması, HDL'nin bağlanmasının inhibe edilmesi ve selektif lipid tutulumunda ek bir rol almasını sağlar (Cai ve ark 2005, Ceciliani ve ark 2012). Ayrıca A-SAA'nın da varlığı HDL3 üzerinde fosfolipaz salgılayıcı aktivitenin de hızlanmasını sağlar (Pruzanski ve ark 1995, Ceciliani ve ark 2012).

Yangısal durumlarda HDL yapısındaki Apo AI ve ApoA II düzeyi düşmekte ve SAA konsantrasyonu artmaktadır (Van Lenten ve ark 1995, Yamada 1999, Pazarçeviren 2008). Yapılan deneysel çalışmalar SAA'dan zengin HDL'nin makrofajlara bağlanma afinitesini arttırdığını göstermektedir. Bu durum doku tamiri için lipidlerin doku hasarı bölgesine taşınmasına aracılık etmektedir (Cunnane ve Whitehead 1999, Pazarçeviren 2008).

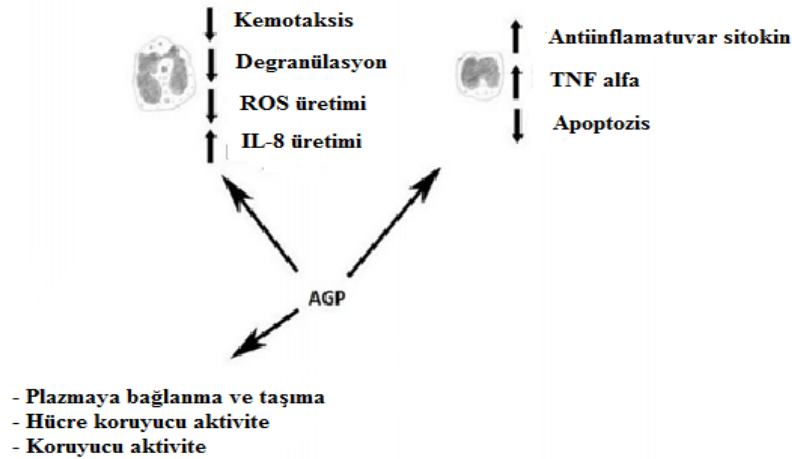
Serum amiloid A'nın immun hücreler üzerinde de doğrudan bir etkisi olduğu bildirilmektedir. Özellikle de SAA; migrasyon, adezyon ve monosit ile nötrofillerin dokulara infiltrasyonunda bir kemotaksis sağlayıcı ve mediyatör olarak rol almaktadır (Badolato ve ark 1994, Ceciliani ve ark 2012). Daha ileri düzeyde etkileri de IL8 etkinliğini arttırmasıdır (He ve ark 2003, Ceciliani ve ark 2012).

Yangısal durumlarda dolaşımdaki konsantrasyonunda çok yüksek artışlar meydana gelen SAA lenfositlerce antikor oluşumunu engellemekte, trombosit aglutinasyonunu ve kollojenazı inhibe etmekte, endotel hücrelerinde lökosit adezyonunu arttırmaktadır. Ayrıca hücre adezyonunu, migrasyon, proliferasyon ve agresyonunu da etkilediği gösterilmiştir (Jensen ve Whitehead 1998, Habif 2005, Pazarçeviren 2008).

İnsanlarda SAA, bakterilerin dış membran proteini (OmpA) ile interaksiyona girmek yoluyla *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Vibrio cholerae* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram negatif bakterilerin birçoğunun opsonizasyonu için patojenleri tanıma proteini olarak görev yapmaktadır (Hari-Dass ve ark 2005, Ceciliani ve ark 2012). Daha ileri düzeyde çalışmalar *E. coli*'nin SAA ile opsonizasyonda makrofaj ve nötrofil fagositozu artarken; *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* gibi gram pozitif bakterilerinin arttırmadığını göstermektedir (Shah ve ark 2006, Ceciliani ve ark 2012).

1.2.2. Alfa 1-Asit Glikoprotein (AGP)

Alfa 1-asit glikoprotein karaciğerden sentezlenen ve salınan 41-43 kDa ağırlığında bir sialoproteindir. Yapısındaki sialik asitten dolayı negatif yüklüdür (Hochepped ve ark 2003, Gökçe ve ark 2009) ve AGP ile sialik asit konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır (Motoi ve ark 1992, Gökçe ve ark 2009). Tükürük bezinde ve dalakta da üretilmektedir (Lecchia ve ark 2009, Gökçe ve ark 2009). AFY sırasında AGP'nin plazma konsantrasyonu orta derecede ve yavaş bir şekilde artmaktadır (Fournier ve ark 2000, Ceciliani ve ark 2007). AGP'nin bilinen fonksiyonları arasında; ilaç bağlama, immunmodülasyon, yara iyileşme sürecini hızlandırma, fibroblast proliferasyonunu uyarma, sinir gelişimini artırma, apoptozisi azaltma, antibakteriyel ve hücre koruyucu özellikleri yer almaktadır (Şekil 1.4; Hochepped ve ark 2003, Gökçe ve ark 2009, Ceciliani ve ark 2012, Sevgisunar ve Şahinduran 2014). Ayrıca AGP doğal bir antiinflamatuvar ajan olup, nötrofil aktivasyonunu, trombosit agregasyonunu, lenfosit çoğalmasını (özellikle T hücreleri) ve doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesini inhibe ederken makrofajların IL-1 reseptör antagonisti salınımını ise artırmaktadır (Hochepped ve ark 2003, Paltrinieri 2008, Gökçe ve ark 2009). Bu aktiviteler AGP'nin karbonhidrat kısmı ile korelasyon içinde bulunmaktadır (Shiyan ve Bovin 1997). Özellikle siyalizasyon oranının insan immun yetmezlik virüsü (HIV) ve yangıda koruyucu olduğu kanıtlanmıştır (Rabehi ve ark 1995).



Şekil 1.4. AGP'nin fonksiyonları (Ceciliani ve ark 2012)

Alfa 1-asit glikoprotein plazmada bağlayıcı proteinlerin en önemlilerinden birisidir. Üç boyutlu yapısı açıkça β kısımlarından zengin olduğundan bir transport proteini yapısına benzemektedir. AGP'nin bağlama ve iletim fonksiyonları dikkate değerdir. AGP

normal koşullarda 300'den fazla farklı molekül ve ilacı bağlayabilir (Israili ve Dayton 2001, Ceciliani ve ark 2012). AGP'nin, AFY sırasında konsantrasyonu dikkate değer şekilde artmaktadır ve bu aşamada serumda en yüksek düzeyde bulunan proteinlerden birisidir (Eckersall ve ark 2001, Sheldon ve ark 2001, Ceciliani ve ark 2012). AGP tarafından bağlanan ve taşınan moleküller; yangı mediatörleri, bakteriyel kaynaklı moleküller ve ilaçları içeren farklı gruplara ayrılabilir (Ceciliani ve ark 2012).

1.2.3. Haptoglobin (Hp)

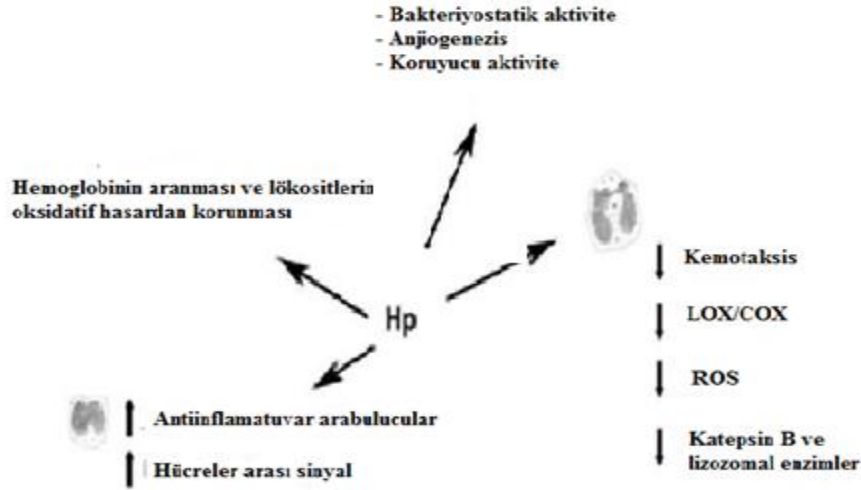
Haptoglobin yaklaşık 125 kDa ağırlığında bir α_2 -globulindir ve hemoglobin bağlayıcı protein olarak bilinmektedir. İnsanlarda Hp'nin 16 farklı alt tipi bulunmaktadır. Hp'nin bildirilen sayısız fonksiyonu vardır, ancak öncelikli görevi kandaki serbest hemoglobinle (Hb) oldukça stabil kompleksler oluşturarak demir kaybını önlemektir (Petersen ve ark 2002, Ceron ve ark 2005, Kato 2009, Gómez-Laguna ve ark 2011, Ceciliani ve ark 2012, Sevgisunar ve Şahinduran 2014). Böylece Hp'nin bakteriyel büyüme için gerekli olan demirin kullanılabilirliğini sınırlayarak bakteriyostatik etki de göstermektedir (Eaton ve ark 1982, Petersen ve ark 2004, Ceron ve ark 2005, Kato 2009, Ametaj ve ark 2011, Ceciliani ve ark 2012, Sevgisunar ve Şahinduran 2014). Hp; Hb bağlaması ile Fe stabilizasyonuna ek olarak antioksidan bir rol de oynamaktadır ki bu da Hb'nin ve Alb'nin kendisine olan oksidatif hasarında bir azalma ile sonuçlanmaktadır (Lim ve ark 1998, Buehler ve ark 2009, Ceciliani ve ark 2012)

Sığırlarda, Hp'nin lipid metabolizmasının düzenlenmesi ve immunomodulasyon ile ilişkisi olduğu bildirilmektedir. Hp, hemoglobini ve lökositlerin hücre duvarında ana reseptörler olan integrinleri bağlar ve antiinflamatuvar özellikleri bulunmaktadır (Gruys ve ark 2005, Ametaj ve ark 2011, Ceciliani ve ark 2012, Sevgisunar ve Şahinduran 2014).

Haptoglobin bakterisit aktiviteye, fagositozis ve granülosit kemotaksis üzerinde inhibe edici özelliğe sahiptir. Mast hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği, epidermal Langerhans hücrelerinin spontan olgunlaşmasını engelleyebildiği veya T hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı belirtilmektedir (Niewold ve ark 2003, Murata ve ark 2004, Ceciliani ve ark 2012). Hp'nin fonksiyonları Şekil 1.5'te gösterilmektedir.

Anjiyogenez ve chaperone aktivitesi Hp'nin ileri düzeyde tahmin edilen 2 fonksiyonudur. Safleştirilmiş insan Hp'sinin, umbilikal venlerin endotel hücrelerinde doza bağımlı olarak anjiyogenezini stimüle ettiği görülmektedir (Cid ve ark 1993, Ceciliani

ve ark 2012). Ayrıca Hp'nin sitrat sentetaz, glutatyon-S-transferaz, lizozim ve ovotransferrini içeren geniş yelpazedeki proteinler ile bağlanma yeteneği; bunların strese bağlı ve ısıya bağlı presipitasyonunu inhibe etmektedir (Yerbury ve ark 2005). Bu koruyucu etki oldukça spesifiktir ve Hp'nin bir ekstrasellüler chaperone gibi önemli bir rol aldığını göstermektedir (Ceciliani ve ark 2012)



Şekil 1.5. Hp'nin fonksiyonları (Ceciliani ve ark 2012).

Haptoglobin birçok türde farklı hastalık ve durumda araştırılan önemli bir AFP'dir. Ancak serum konsantrasyonu AFY dışında diğer faktörlerden de etkilenmektedir. Örneğin dolaşımdaki serbest Hb düzeyinin arttığı durumlarda Hp, HB'yi bağlar ve oluşan kompleks karaciğere taşınarak ortadan kaldırılır. Bu durumlarda Hp üretimi yangı ile uyarılsa bile mevcut Hp, Hb'yi bağladığı için dolaşımdaki düzeyi üretilmesine rağmen çok düşük olarak belirlenebilir. Bu nedenle serumda serbest Hb konsantrasyonu arttığı durumlarda serum Hp miktarı azalmaktadır (Gökçe ve Bozukluhan 2009), Hp konsantrasyonu sadece yangıya bağlı yükselmeyip, AFY veya doku hasarı ile ilişkili olmayan açlık, doğum, deksametazon tedavisi, taşıma stresi gibi bazı durumlarda da yükselmektedir (Murata ve ark 2004).

1.2.4. Seruloplazmin (Cp)

Seruloplazmin; Cu içeren, yaklaşık 160 kDa ağırlığında ve plazmada Cu taşınmasında görevli temel bir proteindir (Gruys ve ark 2005, Ametaj ve ark 2011, Georgieva ve ark 2012, Sevgisunar ve Şahinduran 2014). Ayrıca Cp organizmanın doğal savunma mekanizmasının temel faktörlerindedir (Gürer 2005, Kahyaoğlu 2011). Cp insan

plazmasında Cu'nun başlıca taşıyıcısı olup (Mc Pearson ve ark 1996), sağlıklı erişkinlerde dolaşımdaki total Cu'nun yaklaşık %90-95'i Cp'de bulunmaktadır (Fox ve ark 2000, Kahyaoğlu 2011). Başlıca karaciğerde sentezlenen Cp'nin ekstrahepatik alanlarda da üretimi mevcuttur. (Ceron ve ark 2005, Coşkun ve Şen 2005 Sevgisunar ve Şahinduran 2014). Cp yangı ve doku hasarı gibi durumlarda ılımlı yanıt gösteren bir AFP'dir (Mc Pearson ve ark 1996). Yapısının %7-8'lik karbonhidrat içeriğini sialikasit oluşturur (Fox ve ark 1995, Kahyaoğlu 2011). Cp, ferrokسيدaz aktivitesiyle ferro demirin (Fe^{2+}) ferri demire (Fe^{3+}) oksidasyonunu katalizleyerek, demirin transport proteini olan transferrin ve depo proteini olan ferritine yüklenmesini kolaylaştırmaktadır (Fox ve ark 2000, Gruys ve ark 2005, Sevgisunar ve Şahinduran 2014). Cp, süperoksid ve diğer reaktif oksijen türlerini uzaklaştırabilme yeteneği ile de bir plazma antioksidanı olarak kabul edilmektedir (Floris ve ark 2000). Cp'in akciğerde asıl kaynağı havayolu epitelleridir. Endotel dokuya penetre olan nötrofillerin sayısını azaltarak antiinflamatuvar ve hücre dışı peroksit toplayıcısı olarak görev yapmaktadır (Murata 2004, Sevgisunar ve Şahinduran 2014).

Son yıllarda Cp'nin endotelial nitrik oksit sentaz (NOS) fonksiyonunu değiştirebileceği gösterilmiştir. NOS, damar tonusunun korunması ile ilişkili olduğundan, Cp'nin damarların nitrik okside bağlı gevşemesinin kontrolü ile ilişkili bir rolü de olabileceği düşünülmektedir (Floris ve ark 2000, Kahyaoğlu 2011). Cp konsantrasyonlarında, ateroskleroz (Bustementa ve ark 1976, Kahyaoğlu 2011), abdominal aort anevrizması (Powell ve 1987), "unstable" anjina (Jayakumari ve ark 1992 Kahyaoğlu 2011), vaskülit ve periferik arter hastalığı (Belch ve ark 1989) gibi çoklu kardiyovasküler bozukluğu olan hastalarda yükseldiği bildirilmiştir. Myokard infarktüsünde de Cp konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (Amereshwar Singh 1992, Klipstein ve ark 1999, Kahyaoğlu 2011). Ayrıştırılmış insan Cp'sinin, lipidlerin artıklarını, poliansatüre yağ asitlerinin ve fosfolipidlerin oksidasyonunu inhibe ettiği ortaya konmuştur. Ayrıca, DNA hasarını da engellediği bilinmektedir (Gürer 2005, Kahyaoğlu 2011).

1.3. Kedilerde Akut Faz Proteinlerin Klinik Kullanımı

Proteinlerin sentezlenmesi genetik düzeyde kontrol edilmekte, türler ve bireyler arasında AFP'ler bakımından farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Bu anlamda AFP'lerin sentezleri ya da rolleri hayvan türlerine göre değişiklik göstermektedir. Bir hayvan türünde pozitif AFP gibi hareket eden bir AFP diğer türlerde herhangi bir değişiklik göstermeyebilir (Murata ve ark 2004, Petersen ve ark 2004, Ceron ve ark 2005, Paltrinieri

ve ark 2008). Kedilerde SAA ve AGP major, Hp ılımlı ve Cp ise minör AFP olarak kabul edilmektedir. (Kajikawa ve ark 1999; Sasaki ve ark 2003, Ceron ve ark 2005, Paltrinieri 2008, Gómez-Laguna ve ark 2011, Kann ve ark 2012, Pradeep 2014). Kedilerde negatif AFP'ler olarak Alb'nin olası rolü hakkında herhangi bir veri mevcut değildir; ancak birçok yangısal durumda azaldığı bildirilmektedir (Thomas 2000, Ottenjann ve ark 2006, Paltrinieri 2008). Bu azalmanın Alb'nin damarlardan yangılı dokulara doğru ekstravasküler alana geçmesinden mi yoksa gerçekten hepatik üretimin azalmasından mı kaynaklandığı kanıtlanamamıştır (Paltrinieri 2008).

Sağlıklı kedilerde yapılan sınırlı sayıda araştırılarda serum/plazma AGP, Hp ve SAA konsantrasyonları ortalama (\pm s) ve referans aralıklarını belirlenmiştir (Çizelge 1.5). Kedilerde AFP konsantrasyonlarının incelendiği hastalıklar ve durumlar ile araştırılan AFP'ler Çizelge 1.6'de gösterilmektedir. Bu çalışmaların özellikle AGP, SAA ve Hp konsantrasyonları üzerine odaklandığı görülmektedir.

Çizelge 1.5. Literatürlerde sağlıklı kedilerde bildirilen pozitif serum AFP konsantrasyonları (ortalama ve referans aralıkları)

	n	AGP (μ g/mL)	Hp (mg/mL)	SAA (μ g/mL)
Duthie ve ark (1997)	40	100–480	0,04–3,84	
Kajikawa ve ark (1999)	20	244,1 \pm 96,1	0,416 \pm 0,367	16,6 \pm 11,4
Selting ve ark (2000)	51	501 \pm 377		
Sasaki ve ark (2003)	45			0,6 \pm 1,06
Giordano ve ark (2004)	24	1200 \pm 620	1,3 \pm 0,64	10,21 \pm 8,32
Kann ve ark (2012)		532,8 \pm 204,1■	2,5 \pm 2,1●	1,8 \pm 2,3■
		195,0–1120,0	0,1–7,4	0,1–12,7
Mattsson (2014)	8		0,92	
Kann ve ark (2014)	22	483,0 \pm 166,7	2,5 \pm 2,1	1,6 \pm 1,4
		195,0–800,0	0,1–6,9	0,1–6,7

■,●:kedi sayısı sırasıyla n=34 ve n=22

Çizelge 1.6. Kedilerde çeşitli hastalık ve durumlarda AFP'leri ile ilgili çalışmalar

	Hastalık	Akut Faz Protein	Referans
İnflamasyon	Pankreatitis	SAA	Tamamoto ve ark 2008, 2009
	Reaktif amiloidosis	AGP, SAA, Hp	Kajikawa ve ark 1999
	Renal yetmezlik, AÜSE	SAA	Sasaki ve ark 2003
	Apse, piyotoraks yağ nekrozu	AGP, Hp	Ottenjann ve ark 2006
	Lipopolisakkarit	AGP, SAA, Hp	Kajikawa ve ark 1999
	Travma, karaciğer hastalıkları	SAA	Sasaki ve ark 2003
	Cerrahi	AGP, SAA, Hp	Kajikawa ve ark 1999
		AGP, Hp, Cp	Alves ve ark 2010
		AGP, SAA	Shida ve ark 2012
	Yangısal hastalıklar	AGP, CRP, SAA	Sanz ve ark 2015
Bakteri	<i>Chlamydophila psittaci</i>	AGP	Terwee ve ark 1998
	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	AGP, SAA	Shida ve ark 2012
	<i>Mycoplasma haemofelis</i> ve <i>Mycoplasma haemominutum</i>	AGP, SAA, Hp	Korman ve ark 2012
Virüs	Feline enfeksiyöz peritonitis (FİP) ve Feline corona virüs (FCoV)	AGP, SAA, Hp AGP AGP, SAA, Hp AGP AGP PON1	Duthie ve ark 1997 Ceciliani ve ark 2004 Giordano ve ark 2004 Paltrinieri ve ark 2007b Paltrinieri ve ark 2014 Tecles ve ark 2015
	Feline immun yetmezlik virüsü (FIV)	AGP, SAA, Hp AGP AGP, SAA, Hp AGP, SAA, Hp AGP, SAA, Hp AGP	Duthie ve ark 1997 Pocacqua ve ark 2005 Korman ve ark 2012 Kann ve ark 2012 Kann ve ark 2014 Pocacqua ve ark 2005
	Feline lökemi virüs (FeLV)	AGP	Paltrinieri ve ark 2007a
	Parvovirus	AGP	Terwee ve ark 1997
	Calicivirus		
Neoplazi	Lenfoma	AGP, SAA AGP, SAA, Hp	Selting ve ark 2000 Gerou-Ferriani ve ark 2011
	Malignant mesothelioma	SAA	Sasaki ve ark 2003
	Karsinom	SAA	Tamamoto ve ark 2008
		SAA	Tamamoto ve ark 2014
Endokrin	Hipertiroidizm	SAA AGP, CRP, SAA	Sasaki ve ark 2003 Sanz ve ark 2015
	Diabetes mellitus	SAA	Tamamoto ve ark 2008
Otoimmün	Otoimmün hemolitik anemi	SAA	Paltrinieri 2007
	Polikistik hastalıklar	SAA	Tamamoto ve ark 2008
Diğer	Kardiyak hastalıklar	AGP, CRP, SAA	Sanz ve ark 2015
	Tedavinin izlenmesi	AGP, SAA, CRP	Gil ve ark 2014
		AGP, SAA, CRP	Leal ve ark 2014

Diğer birçok türde olduğu gibi, SAA kedilerde de major AFP'yi olarak kabul edilmektedir (Kajikawa ve ark 1999, Sasaki ve ark 2003, Giordano ve ark 2004, Paltrinieri 2008, Tamamoto ve ark 2008, Tamamoto ve ark 2012, Tamamoto ve ark 2013, Pradeep 2014, Tamamoto ve ark 2014). Kedilerde SAA'nın konsantrasyonundaki artış (yaklaşık 10-50 kat) diğer türlere (insanlarda 100 kattan fazladır) göre daha düşüktür (Kajikawa ve ark 1999, Ceron ve ark 2005). Ancak son araştırmalarda kedilerde (Hansen ve ark 2006, Tamamoto ve ark 2008, Tamamoto ve ark 2012, Tamamoto ve ark 2014) ve insanlarda (Kushner 1988) yangısal durum varlığında, yangısal olmayan durumlara göre 1000 katın üzerinde bir artış gösterebildiği bildirilmektedir. Bu nedenle, bazı araştırmacılar kedilerde yangısal durumun varlığını tespit etmek için SAA konsantrasyonunun kullanışlı bir belirteç olabileceğini bildirirken (Nakayama ve ark 1993, Sasaki ve ark 2003, Tamamoto ve ark 2009, Tamamoto ve ark 2013), bazı araştırmacılar da hastalıklı kedilerde SAA konsantrasyonunun prognozun belirlenmesinde yararlı gösterge olduğunu bildirmektedirler (Tamamoto ve ark 2009, Tamamoto ve ark 2013). Kedilerde SAA konsantrasyonunun çeşitli yangısal ve enfeksiyöz hastalıklarda arttığı bildirilmektedir (Sasaki ve ark 2003, Giordano ve ark 2004, Paltrinieri 2008, Tamamoto ve ark 2008, Tamamoto ve ark 2012, Tamamoto ve ark 2013, Pradeep 2014, Tamamoto ve ark 2014). Ayrıca neoplastik, metabolik ya da endokrin hastalıklar gibi yangısal olmayan bozukluklarda da SAA konsantrasyonunun arttığı bildirilmektedir (Sasaki ve ark 2003, Tamamoto ve ark 2008, Tamamoto ve ark 2013).

Kedilerde SAA konsantrasyonu yangı ve post-operatif dönemde en hızlı yükselen AFP olduğu için, yangının ilk basamağındaki akut faz tepkimesi olarak düşünülmektedir (Kajikawa ve ark 1999, Murata ve ark 2004). SAA konsantrasyonunun üriner sistem operasyonu geçiren kedilerde ya da yangısal bir uyarımdan (turpentin yağı ya da lipopolisakkarit enjeksiyonu) sonraki 3-6 saat içinde artmaya başladığı ve yaklaşık 21-24 saat içinde en üst seviyeye çıktığı bildirilmektedir (operasyon öncesi SAA konsantrasyonu $42,5 \pm 26,6$ $\mu\text{g/ml}$ iken operasyon sonrası 24. saatte $121,3 \pm 29,3$ $\mu\text{g/ml}$ 'ye yükselmiştir) (Kajikawa ve ark 1999).

Kedilerde SAA konsantrasyonu özellikle feline enfeksiyöz peritonitis (FİP) enfeksiyonunun neden olduğu yangının erken döneminde artmaktadır (Kajikawa ve ark 1999, Paltrinieri 2008, Giordano ve ark 2004, Shida ve ark 2012). Giordano ve ark (2004) kedilerde SAA konsantrasyonunun, AGP ve Hp gibi FİP için bir belirteç olabileceğini

bildirmektedirler. FİP'li kedilerde AFY sırasında en hızlı yükselen AFP'in SAA olduğu ve bunu AGP ile Hp artışının takip ettiği rapor edilmektedir (Eckarsall 2000).

Serum amiloid A konsantrasyonu renal yetmezlik, neoplaziler, karaciğer hastalıkları, hipertroidizm ve diabetes mellitus gibi endokrin hastalıklarda da artmaktadır (Sasaki ve ark 2003, Paltrinieri 2008, Tamamoto ve ark 2013). Kedilerde pankreatitiste yüksek bulunan SAA konsantrasyonunun hastalığın tanısı ve tedavisinin izlenmesinde kullanılabileceği rapor edilmektedir (Tamamoto ve ark 2009). Kedilerde lenfoma, malignant mesothelioma ve meme tümörlerinde de SAA konsantrasyonunda artışlar belirlenmiştir (Sasaki ve ark 2003, Tamamoto ve ark 2014).

Alfa 1-asit glikoprotein kedilerde SAA ile birlikte majör AFP olarak kabul edilmektedir (Paltrinieri ve ark 2007, Rossi ve ark 2013). Kedilerde serum AGP konsantrasyonu klamidiosis, non-semptomatik corona virüs enfeksiyonları, karsinoma, lenfoma, sarkoma ve yuvarlak hücreli tümörlerde, deneysel indüklenmiş ya da spontan gelişen yangı sonucu artmaktadır (Kajikawa ve ark 1999, Selting ve ark 2000, Correa ve ark 2001, Pradeep 2014). İndüklenmiş yangıdan sonra 8. saatte serum AGP konsantrasyonu artmaya başlamakta (Lipopoisakkarit enjeksiyonundan önce serum AGP konsantrasyonu $556,7 \pm 77,4$ $\mu\text{g/ml}$ iken enjeksiyon sonrası 8. saatte $954,8 \pm 396,9$ $\mu\text{g/ml}$ 'dir) ve 48. saatte maksimum seviyeye çıkmaktadır ($3179,4 \pm 227,6$ $\mu\text{g/ml}$) (Kajikawa ve ark 1999). Kedilerde serum/plazma AGP konsantrasyonlarının değerlendirildiği hastalıkların çoğunluğu enfeksiyöz kökenli olup, özellikle FİP üzerine yoğunlaşmıştır (TerWee ve ark 1997, TerWee ve ark 1998 Paltrinieri 2007, Paltrinieri 2008). FİP; geleneksel yaklaşımla tanının çok zor olduğu, Feline corona virüsünün (FCoV) neden olduğu öldürücü bir hastalıktır (Addie ve ark 2004). FİP'li kedilerden toplanan dokularda, AGP viral antijenlerle bağlantılı olarak görülmekte ve yangısal hücrelerden de salınan düşük moleküler ağırlıklı AGP benzeri molekül ile birlikte fazla miktarda bulunmaktadır (Paltrinieri ve ark 2003, Paltrinieri ve ark 2004). Benzer olarak, efüzyondaki yüksek AGP konsantrasyonu FİP'in yaş formunun klinik şüphesini doğrulamak için kullanılabilmektedir (Bence ve ark 2005). Sağlıklı kedilerde 0.1-0.48 gr/dL olarak rapor edilen serum AGP konsantrasyonu FİP'li kedilerde 0.15-4.8 gr/dL olarak bulunmuş ve farkın anlamlı olduğu rapor edilmiştir (Duthie ve ark 1997). FCoV'u asemptomatik olarak saçan kedilerde de muhtemelen devam eden re-enfeksiyon nedeniyle serum AGP konsantrasyonu siklik dalgalanmaları gösterilmektedir (Giordano ve ark 2004). Bu bulgulara dayanarak, serum

AGP konsantrasyonu hastalığın endemik olduğu barınaklara yaşayan kedilerde dikkatli yorumlanmalıdır. FCoV enfekte kediler, klinik olarak sağlıklı kediler, yangısal ya da yangısal olmayan bozukluğu olan kediler ve FİP'li kediler karşılaştırıldığında; anemnez verileri, klinikal ve klinikopatolojik değişimler, FİP için yüksek bir ön test gerekliliğini göstermekte ve orta düzeyde artan serum AGP konsantrasyonları FİP için diagnostik olabilmektedir (Paltrinieri ve ark 2007).

Kedi AGP'si farklı glikoformlar için sorumlu olabilen geniş polimorfizme sahiptir (Yoshida ve ark 1997) ve FİP'li kedilerin serumundan arındırılan AGP'nin hiposiyalize olduğu gösterilmiştir (Ceciliani ve ark 2004, Cunningham ve ark 2004). AGP ve onun glikosilasyon modeli, bazı viral hastalıklara karşı direnç veya duyarlılık ile ilişkilendirilmektedir (Rabehi ve ark 1995). Paltrinieri ve ark (2007) endemik Corona virüslü kedilerde artan viral yüke yanıt olarak AGP üretiminin arttığını, sadece hiposiyalat AGP'li kedilerin sürekli artan AGP konsantrasyonuna sahip olduğunu ve FİP'i geliştirdiği hipotezini rapor etmektedir. İlginç olarak, klinik olarak sağlıklı kedilerde de AGP konsantrasyonu dalgalanmalar göstermektedir. Sağlıklı kalan bu kedilerdeki FCoV atılım yüzdesi ve ortalama antikor titresini de arttığı zaman, FCoV pozitif kedilerde, barınaklardaki FİP ataklarından birkaç gün önce meydana gelmektedir (Paltrinieri ve ark 2007). Bunun aksine, FİP salgınından sonra kedilerin antikor seviyesi, atılımın yüzdesi ve AGP konsantrasyonu hastalık gelişmemiş kedilerde azalır, fakat serum AGP'sinin α (2-3) siyalizasyonunun derecesi artmaktadır (Paltrinieri ve ark 2006). Olası FCoV-AGP ilişkisinin glikoformlara bağlı olarak FİP'te patojenik rol mü ya da aslında FCoV enfeksiyonuna karşı koruyucu rol mü oynadığı, aynı zamanda Corona virüs ve diğer patojenik virüslerin bağlayıcı molekülleri gibi α (2-3) ve α (2-6) sialik asitin olası bir rolü olabilir mi (Schwegmann-Wessels and Herrler, 2006) gibi soruları doğrulamaktadır (Paltrinieri 2008).

Spontan enfeksiyon çalışmaları Feline Lökemi virüs (FeLV) ve Feline immün yetmezlik virüsü (FIV) enfekte kedilerde yüksek serum AGP konsantrasyonunu doğrulamakta ve bu hastalıklarda serum AGP konsantrasyonundaki artış diagnostik olacak kadar belirgin olabilmektedir (Duthie ve ark 1997). Duthie ve ark (1997), sağlıklı kedilerde 0.1-0.48 gr/dL olarak tespit ettikleri serum AGP konsantrasyonunun FIV'in terminal aşamasındaki kedilerde 0,18-4,44 gr/dL (maksimum referans değerinin yaklaşık 10 katı) olarak rapor etmektedirler.

Kardiyak hastalıklı kedilerde özellikle de kronik kalp yetmezlikli kedilerde diğer kardiyak belirteçler ile birlikte serum AGP konsantrasyonunda önemli derecede artış olduğu bildirilmektedir (Sanz ve ark 2015).

Rekombinant kedi interferon- ω tedavisi gören kedilerde serum AGP konsantrasyonunun yüksek olduğu ve AFP ölçümünün retrovirüs ile doğal enfekte recombinant kedi interferon- ω uygulanan kedilerde doğal immun stimülasyonunun bir göstergesi olabileceği rapor edilmektedir (Leal ve ark 2014).

Kedilerde Hp ılımlı AFP'dir ve yangısal bir uyarımdan sonra konsantrasyonu 2-10 kat artmaktadır (Kann ve ark 2012, Mattsson 2014). Kedi Hp'si üzerine ilk raporlar, deneysel patolojik durumlarda serum Hp konsantrasyonunda artışı gösteren Harvey ve Gaskin (1978) tarafından yayınlanmıştır. Yangısal durumlu anemik kedilerde serum Hp konsantrasyonundaki artış son zamanlarda Ottenjann ve ark (2006) tarafından rapor edilmektedir. Kajikawa ve ark (1999), serum Hp konsantrasyonunun hospitalize edilen, deneysel enfekte ve opere edilen kedilerde arttığını belirlemişlerdir. Söz konusu çalışmada Hp konsantrasyonunun değerlendirilen diğer AFP'lere göre daha geç yükseldiği (lipopolisakkarit enjeksiyonundan 24 saat sonra) ve 36. saatte yükselmeye devam ettiğini belirtmişlerdir (enjeksiyon öncesi $2405,0 \pm 189,4$ $\mu\text{g/ml}$ iken 24. saatte $4227,9 \pm 705,9$ $\mu\text{g/ml}$ ve 36. saatte $4928,5 \pm 2093,5$ $\mu\text{g/ml}$). FİP ile enfekte kedilerde Hp konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (Duthie ve ark 1997). Duthie ve ark (1997), sağlıklı kedilerde 0,04-3,84 g/L olarak tespit edilen serum Hp konsantrasyonunun FİP'li kedilerde 0,29-8,65 g/L olduğunu saptamışlar ve farkın anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir. Mattsson (2014) çeşitli hastalıklara sahip, sistemik ve sistemik olmayan yangısal enfeksiyonlu kedilerde serum Hp konsantrasyonunun sağlıklı kedilere göre önemli derecede yüksek olduğunu göstermiş ve Hp konsantrasyonundaki yükselmenin her iki durum içinde kullanışlı bir belirteç olabileceğini bildirmiştir. Kedilerde Hp'nin hastalıkların tanısında ve izlenmesinde kullanışlı olabilmesi için diğer AFP'ler ile beraber değerlendirilmesi ve daha fazla bilgi için bu yöndeki araştırmaların artırılması önerilmektedir (Coşkun ve Şen 2005).

Kedilerde serum Cp konsantrasyonu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmalar sağlıklı kedilerde diyetle Cu ilavesi ya da kısıtlamasının Cp üzerine etkisi ve farklı kısırlaştırma operasyonu tekniklerinin karşılaştırılması ile ilişkilidir (Fascetti ve ark 2000, Fascetti ve ark 2002, Alves ve ark 2010). Alves ve ark (2010), geleneksel ovariektomiden 24 saat sonra serum Cp konsantrasyonunun % 69,8 arttığını, bu artışın video

laparoskopi uygulamasından sonra ise %22,3 olduğunu göstermiş ve farklılığın geleneksel ovariektomi operasyonununda yangısal yanıtın daha yoğun olması ile ilişkilendirmiştir. Belirtilen çalışmada iki operasyon tekniğinin indüklediği yangısal yanıtın değerlendirilmesinde AFP'lerin artmasının ya da azalmasının en az WBC kadar kullanışlı bir belirteç olabileceğini de rapor edilmektedir. Fascetti ve ark (2000), kedilerde diyetteki Cu'nun reproduksiyon üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmada; farklı Cu içeriğine sahip diyetlerle beslenen gruplarda plazma Cp konsantrasyonları arasında önemli farklılıklar olduğunu, bu farklılığın dişi kedilerde farklı sikluslarda görülen hormonal değişimlerle ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Diyete bakır ilavesinin ayrıca karaciğerdeki Cu miktarı ve Cp aktivitesi üzerine etkili olduğunu gösterilmiştir. Sağlıklı kedi kolonilerinde plazma Cp konsantrasyonlarını değerlendirildiği bir çalışmada; plazma Cp konsantrasyonunun erkek kedilerde dişi kedilere göre önemli derece yüksek olduğu ve yaş ile Cp konsantrasyonu arasında ise bir ilişki olmadığı rapor edilmektedir (Fascetti ve ark 2002). Söz konusu çalışmanın bulguları Çizelge 1.7'de gösterilmektedir. Hasta kedilerde serum Cp konsantrasyonunun durumu ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Çizelge 1.7. Bir yaş altı ve 1 yaş üstü dişi ve erkek kedilerde plazma Cp konsantrasyonları (Fascetti ve ark 2002)

Yaş	<1 yaş		>1 yaş	
Cinsiyet	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi
Ceruloplasmin	72,8 ± 3,8	40,4 ± 2,5	60,8 ± 3,5	39,1 ± 3,4
(U/L)	(54,7-92,5)	(24,1-59,7)	(41,5-78,6)	(26,9-67,5)

Günümüzde, AFP'lerin fonksiyonları hakkında elde edilen bilgiler belirgin bir şekilde artmakta ve yeni fonksiyonları keşfedilmektedir. Hayvan türleri arasında AFP'lerin profil, sentez, sekresyon ve ekskresyonları farklılıklar göstermektedir. Sağlıklı kedilerde AFP konsantrasyonları ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmakta ve bu veriler bireysel değişiklik gösterebilmektedir.

Bu çalışmada, sağlıklı ve farklı hastalıklara sahip kedilerde pozitif AFP'lerin serum konsantrasyonları değerlendirilerek, sağlıklı kedilerde pozitif AFP konsantrasyonları hakkında veri oluşturulması ve sağlık durumu, cinsiyet ve yaşın ölçülen AFP konsantrasyonlarına etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 01.08.2012 tarih ve B.30.2.ADÜ.0.00.00.00/050.04/2012/034 sayılı iznine dayanarak gerçekleştirilmiştir.

2.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmanın hayvan materyalini, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Polikliniklerine muayene ve sağıltım amacıyla getirilen farklı ırk, yaş ve cinsiyetten farklı hastalıklara sahip 152 kedi ve genel kontrol ve aşı amacıyla getirilen 40 sağlıklı ve 8 adet sağlıklı gebe olmak üzere toplam 200 kedi oluşturdu. Sağlıklı kediler, genel kontrol ve aşı için getirilen hayvanlardan, hasta sahipleri bilgilendirilerek gönüllük esasıyla sağılandı. Tüm kedilerin eşkâlleri, medikal geçmişleri, anamnez bilgileri, fiziksel muayene bulguları ve laboratuvar analiz sonuçları kayıt altına alındı. Daha önce herhangi bir tedavi protokolü uygulanmamış kediler çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen kediler anemnez bilgileri, klinik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları değerlendirilerek sağılık durumlarına göre 19 grup altında toplandı (Çizelge 2.1). Sağlıklı kediler de yaşa göre 3 gruba (0-6 aylık, 1-5 yaş arası ve 5 yaş üstü kediler) ve cinsiyete göre de dişi ve erkek olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Çizelge 2.1. Sağılık durumlarına göre çalışma grupları ve hayvan sayıları

Gruplar	Sağılık Durumu	n	Gruplar	Sağılık Durumu	n
1	Sağılıklı	40	11	Karaciğer problemlili	9
2	Gebe	8	12	Hemobartonellosis	8
3	Enteritis	17	13	FCoV	7
4	Üst solunum sistemi	16	14	Neoplazi	7
5	<i>İsospora spp.</i>	12	15	Renal yetmezlik	7
6	FİV	11	16	Kırık	6
7	Gingivitis	11	17	Dermatitis	5
8	Konstipasyon	10	18	Diabetes Mellitus	5
9	Alt solunum sistemi	9	19	Diyafram fitiđi	3
10	Alt üriner sistem	9			

Çalışmaya dahil edilen hastalıklı kediler, hastalık sürelerine göre akut ve kronik hastalıklı kediler olmak üzere 2 grup altında sınıflandırıldı (İmren 1997) (Çizelge 2.2). Buna göre 65 kedi akut, 87 kedi de kronik hastalıklı grubu oluşturdu.

Çizelge 2.2. Hastalık süresine göre gruplar ve hayvan sayıları

Gruplar	Hastalık süresi	n
1	Akut	65
2	Kronik	87

Çalışmaya dahil edilen hastalıklı kediler Silverstein (2006)'ın bildirdiği sistemik yangısal yanıt sendromu (SIRS) kriterlerinden (Çizelge 2.3) en az 2 ve daha fazlasını bulundurmalarına göre sistemik yangısal hastalıklı kediler ve lokal yangısal hastalıklı kediler olmak üzere 2 gruba ayrıldı (Çizelge 2.4).

Çizelge 2.3. Kedilerde SIRS kriterleri (Silverstein 2006).

Kriter	Hauptman ve ark (1997)
Kalp ritmi (Dak/atım)	> 225, < 140
Solunum sayısı (Dak)	> 40
Vücut ısısı (C°)	< 37.8 ° C, > 40.0 ° C
Beyaz kan hücreleri (x10³ /µL)	< 5,000, > 19,500
Bant nötrofiller (%)	>5-10%

Bu kriterlerden 2 veya daha fazlasını bulunduran 75 kedi sistemik yangısal hastalıklı olarak değerlendirilirken, 77 kedi lokal yangısal hastalıklı gruba alındı (Çizelge 2.4).

Çizelge 2.4. Yangısal duruma göre hayvan sayıları

Gruplar	Yangısal durum	n
1	Lokal yangı	77
2	Sistemik yangı	75

2.2. Laboratuvar Analizleri

Kedilerden, *Vena cephalica antebrachii*'den antikoagulanlı (EDTA) tüplere ve antikoagulant içermeyen tüplere kan örnekleri alındı. Antikoagulanlı tüplere alınan kan örneklerinden Abacus Junior Vet Hematoloji Cihazı (Abacus Junior Vet, Diatron MI LTD,

Macaristan) ile tam kan sayımları yapıldı. Serum tüplerine alınan kan örnekleri, 3000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Hastalıklı kedilerin serum örneklerinden diagnostik amaçla alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfat (ALP), gama-glutamiltransferaz (GGT) aktiviteleri ile üre, kreatinin, total protein, albumin, total bilirubin, indirekt bilirubin ve glukoz konsantrasyonları ticari test kitleri (Archem Diagnostik, Türkiye) kullanılarak otoanalizör cihazında (Sinnova D 280, Çin) ölçüldü. Ayrıca bazı kediler FIV, FeLV ve FCoV yönünden ticari test kitleri (Witness, Zoetis, USA) ile tarandı. Kalan serum örnekleri AFP konsantrasyonlarının analizleri yapılana kadar -40 °C'de saklandı.

Alınan antikoagülsüz kan örneklerinden elde edilen serumlarda AGP, SAA, Hp ve Cp konsantrasyonları, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında analiz edildi. Serum AGP konsantrasyonları ticari test kiti (Kamiya Biomedical Company, K-ASSAY, Seattle, USA), serum Hp konsantrasyonu ELISA ticari test kiti (Tridelta Development LTD, Ireland) ile, SAA konsantrasyonu solid faz sandwich ELISA ticari test kitleriyle (Tridelta Development LTD, Ireland) spesifik monoklonal antikor teknolojisiyle ELISA reader cihazında (Optic Ivyman System 2100C, Çin) analiz edildi. Serum Cp konsantrasyonları Sunderman ve Numato'nun (1970) bildirdiği yöntem ile spektrofotometrik olarak spektrofotometre cihazında (Shimadzu UV1601, Japonya) ölçüldü.

2.3. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen sayısal verilerin grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi SPSS paket programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin median, aritmetik ortalama (\bar{X}) ve standart sapma (s) değerleri belirlendi. Sağlıklı kedilerde ayrıca range ve $X_{\min}-X_{\max}$ değerleri belirlendi. Sayısal verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Homojen dağılım göstermeyen verilere logaritmik transformasyon uygulandı. Transformasyon sonrası da normal dağılım göstermeyen sağlıklı (n=40) ve hasta (n=152) hayvanların parametrelerinin karşılaştırılmasında ve normal dağılım göstermeyen 2'li grupların karşılaştırılmasında non parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen 2'den fazla grubun parametrelerinin karşılaştırılmasında non-parametrik Kruskal Wallis testi kullanıldı. $P<0,05$ değerindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

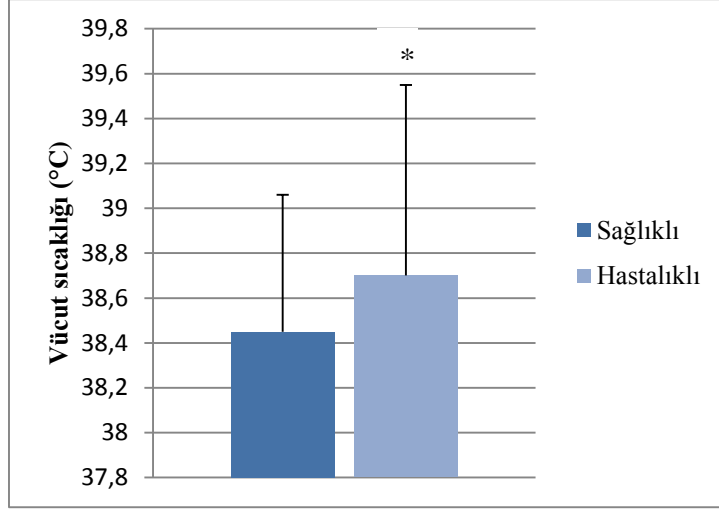
Sağlıklı ve hasta kedilerde vücut sıcaklıkları, WBC sayıları, serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları ile istatistiksel değerlendirmeleri Çizelge 3.1, Şekil 3.1-3.6'da gösterildi. Her iki grupta bireysel verilere dayalı dağılımlar Şekil 3.7-3.11'de sunuldu.

Çizelge 3.1. Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde vücut sıcaklığı, WBC sayıları, serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonlarının ortalamaları ($\pm s$), median, range ve X_{\min} - X_{\max} değerleri

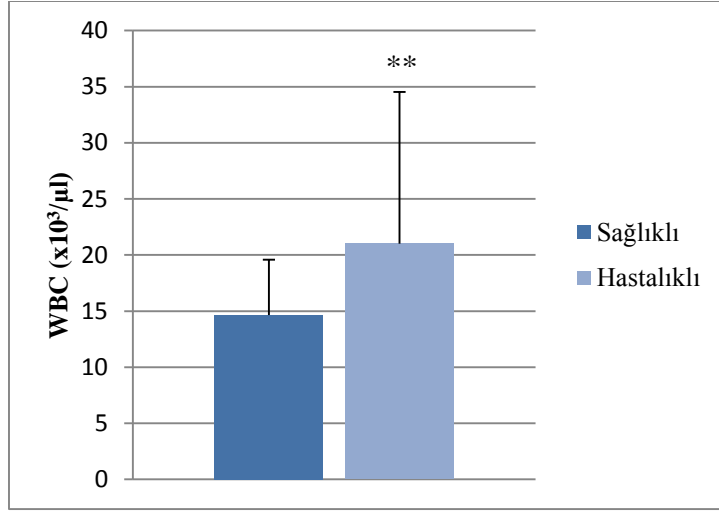
	Sağlıklı	Hastalıklı	Önemlilik
N	40	152	
Vücut sıcaklığı (°C)	38,45 \pm 0,61	38,70 \pm 0,85	*
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	14,65 \pm 4,92	21,00 \pm 13,52	**
AGP ($\mu\text{g/mL}$)	602,75 \pm 133,65	764,81 \pm 141,18	***
Median	636,99	813,27	
Range	555,91	673,20	
X_{\min}-X_{\max}	586,53-687,18	667,90-889,74	
Hp (mg/mL)	2,66 \pm 0,99	3,42 \pm 1,91	**
Median	2,57	3,14	
Range	5,52	15,39	
X_{\min}-X_{\max}	2,09-3,26	2,56-3,94	
SAA ($\mu\text{g/mL}$)	1,42 \pm 1,13	11,45 \pm 18,97	***
Median	1,34	2,96	
Range	4,91	71,45	
X_{\min}-X_{\max}	0,88-1,79	1,28-8,10	
Cp (mg/dL)	23,55 \pm 12,50	32,82 \pm 21,11	**
Median	21,09	29,74	
Range	54,03	178,935	
X_{\min}-X_{\max}	16,82-31,27	19,84-42,13	

* $p < 0,05$ ve ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

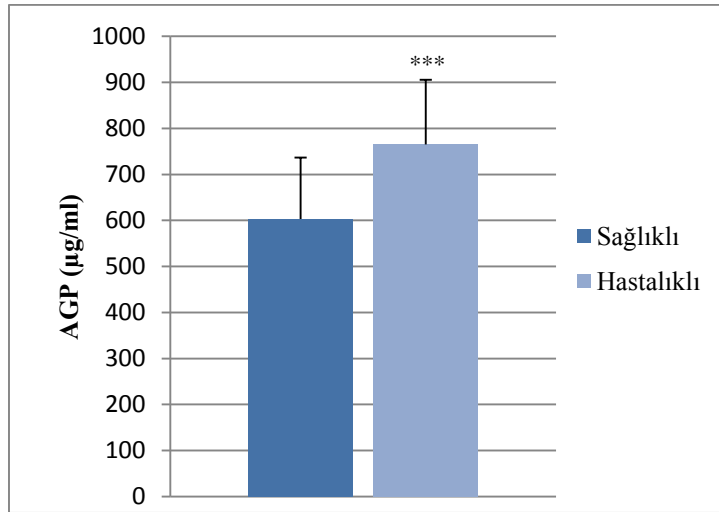
Hastalıklı kedilerde sağlıklı kedilere göre vücut sıcaklıkları ve WBC sayıları ile serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonlarının önemli düzeylerde (sırasıyla $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ ve $p < 0,01$) yüksek olduğu belirlendi.



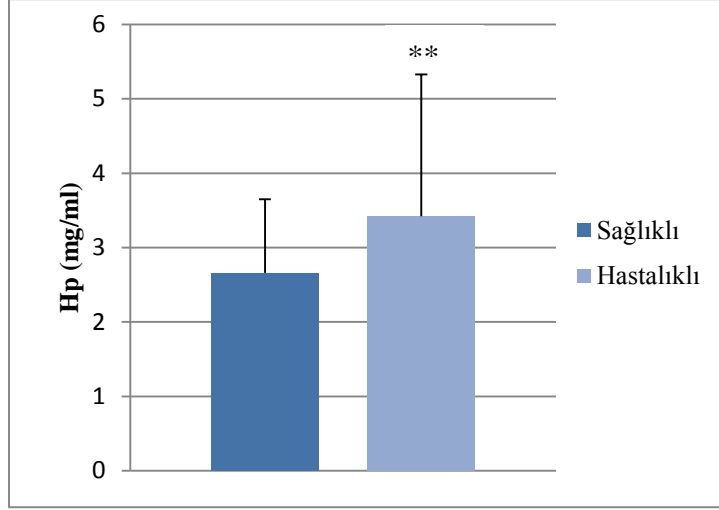
Şekil 3.1. Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde vücut sıcaklıkları



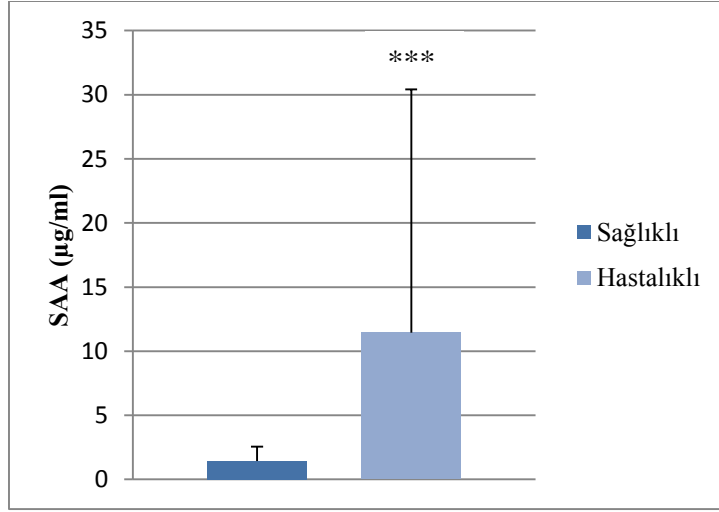
Şekil 3.2. Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde WBC sayıları



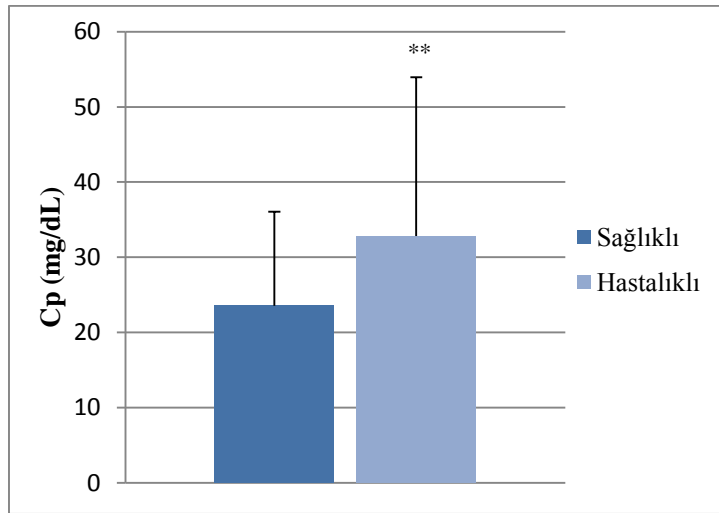
Şekil 3.3. Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde serum AGP konsantrasyonları
*, **, *** Sağlıklı kedilere göre sırasıyla p<0,05, p<0,01, p<0,001 düzeyinde yüksektir.



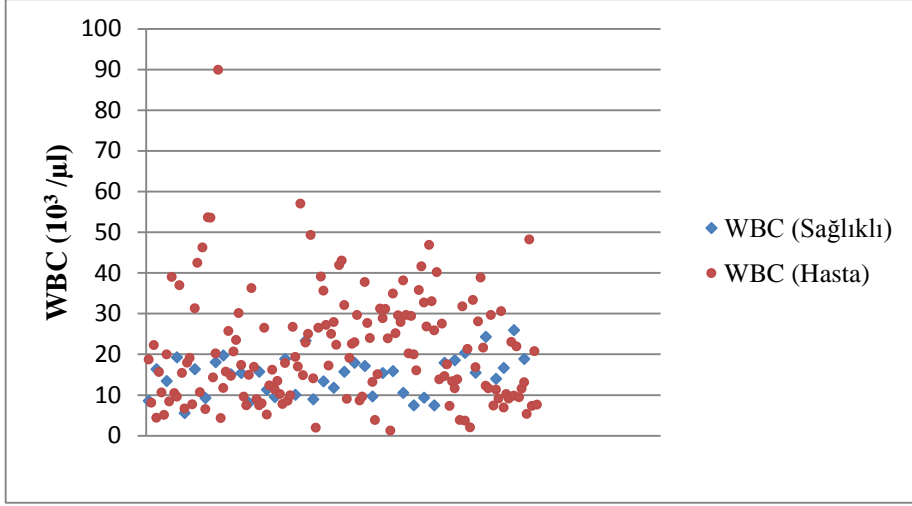
Şekil 3.4. Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde serum Hp konsantrasyonları



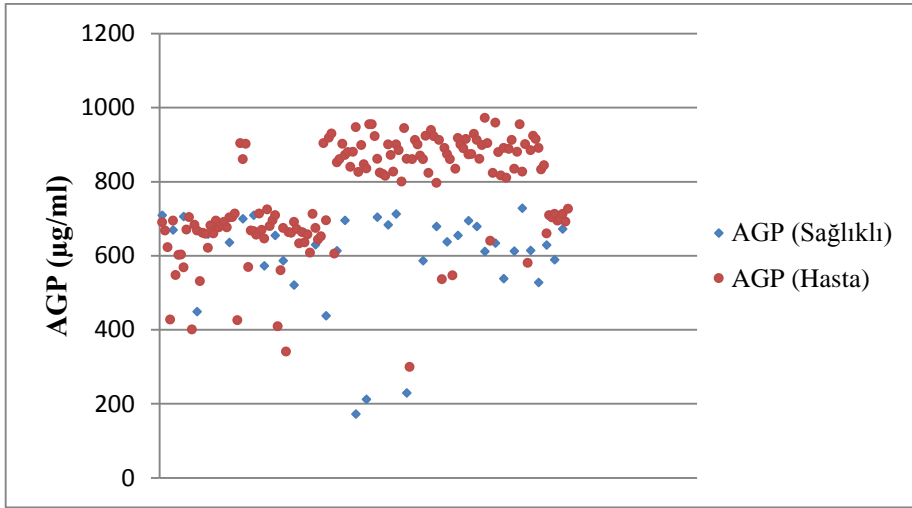
Şekil 3.5. Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde SAA konsantrasyonları



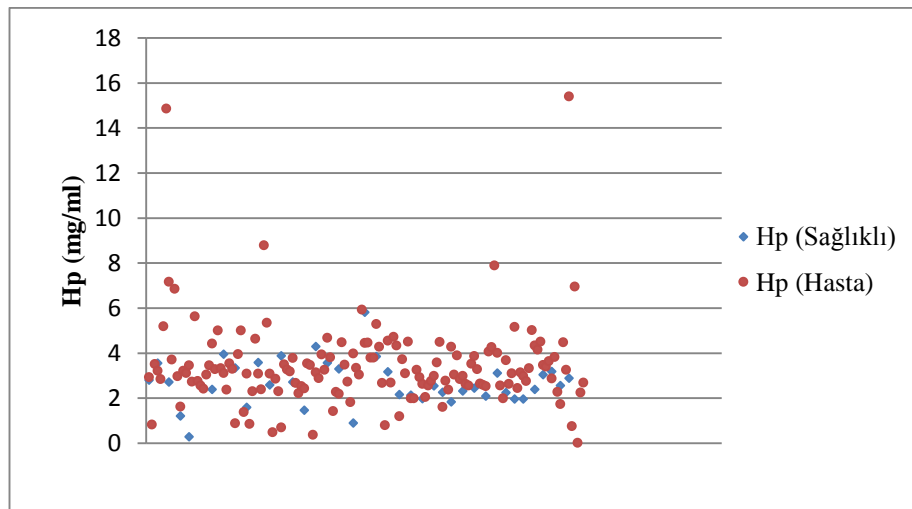
Şekil 3.6. Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde serum Cp konsantrasyonları
 *, **, *** Sağlıklı kedilere göre sırasıyla p<0,01, p<0,001, p<0,01 düzeyinde yüksektir.



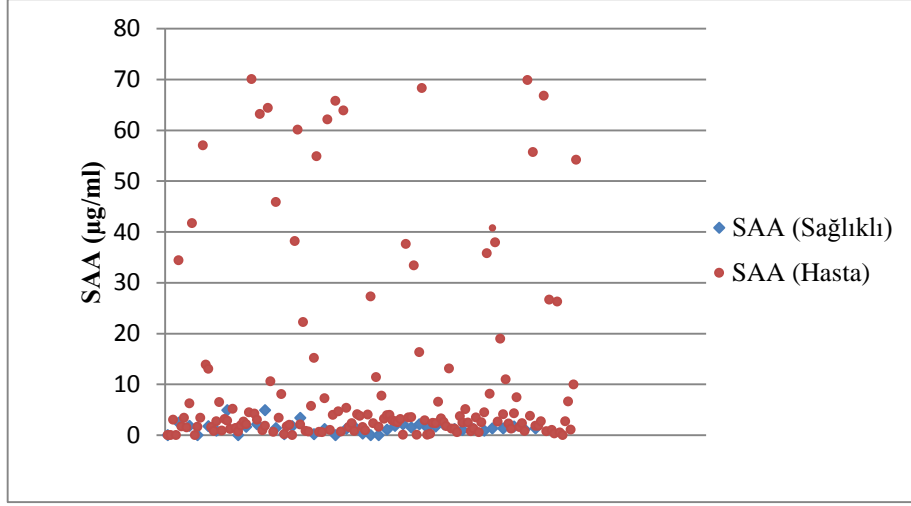
Şekil 3.7. Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde WBC sayıları dağılımı



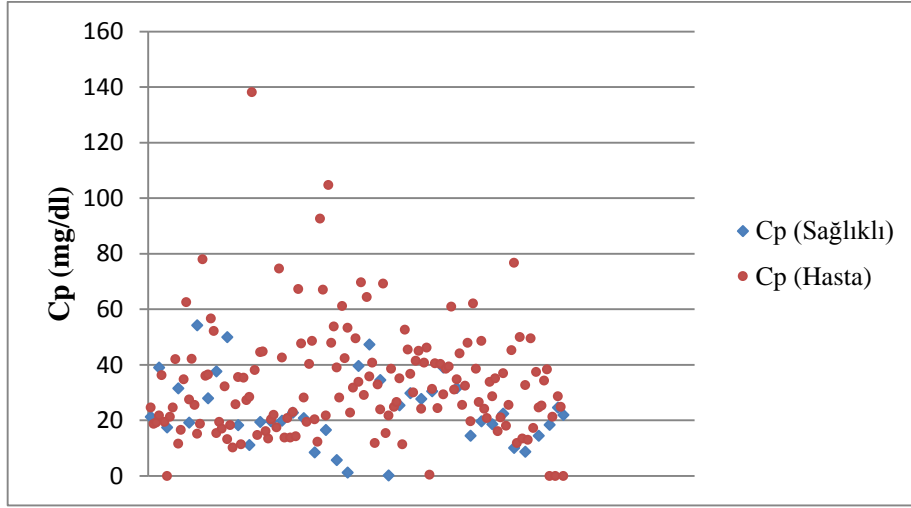
Şekil 3.8. Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde serum AGP konsantrasyonları dağılımı



Şekil 3.9. Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde serum Hp konsantrasyonları dağılımı



Şekil 3.10. Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde SAA konsantrasyonları dağılımı



Şekil 3.11. Sağlıklı ve hastalıklı kedilerde serum Cp konsantrasyonları dağılımı

3.1. Sağlıklı Kedilerdeki Bulgular

Sağlıklı kedilerde serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonlarının yaş, cinsiyet ve gebelik durumlarına göre değerlendirilmeleri Çizelge 3.2- 3.4 ve Şekil 3.12 -3.23'de gösterilmektedir.

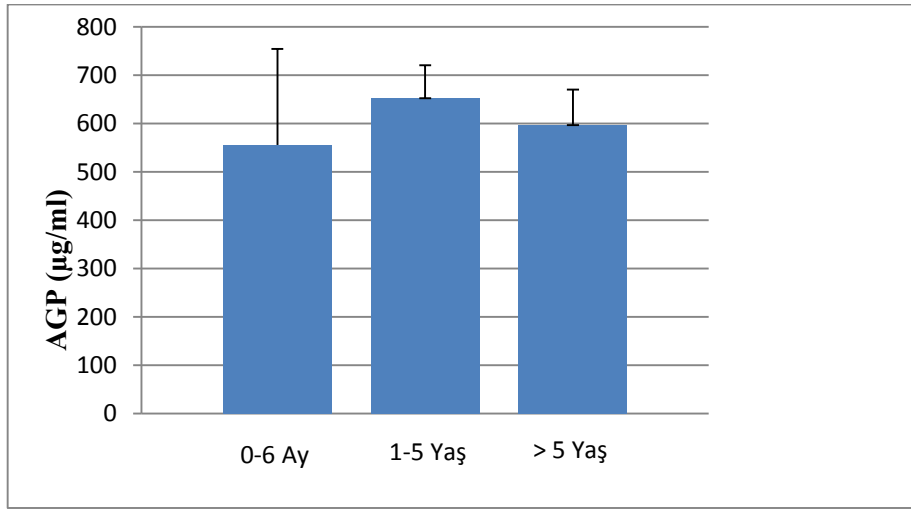
Sağlıklı kedilerin yaş grupları arasında serum AGP, Hp ve SAA düzeyleri bakımından istatistiksel bir önem belirlenemezken, serum Cp konsantrasyonu 1-5 yaş grubu kedilerde 0-6 aylık kediler ve 5 yaş üstü kedilere göre önemli derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Çizelge 3.2. Sağlıklı kedilerde yaş gruplarına göre serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları

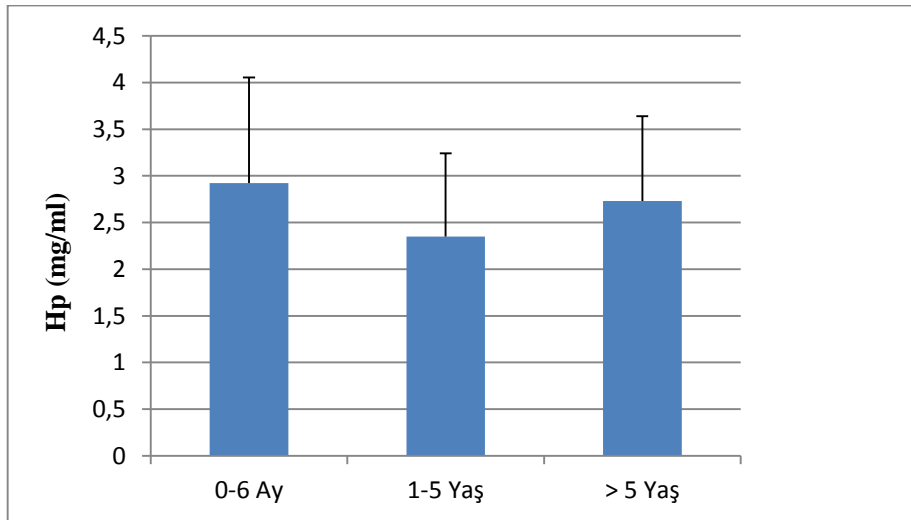
	0-6 Ay	1-5 Yaş	> 5 Yaş	Önemlilik
n	14	14	12	
AGP (µg/mL)	556,18 ± 198,45	653,58 ± 67,51	597,78 ± 72,96	ÖD
Hp (mg/mL)	2,924 ± 1,13	2,35 ± 0,89	2,73 ± 0,91	ÖD
SAA (µg/mL)	0,94 ± 0,60	1,61 ± 1,25	1,76 ± 1,32	ÖD
Cp (mg/dL)	18,01 ± 14,32 ^b	30,92 ± 9,53 ^a	21,43 ± 9,55 ^b	*

a,b: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklılıklar istatistiksel olarak önemli (p<0,05)
ÖD: İstatistiksel olarak önemli değil

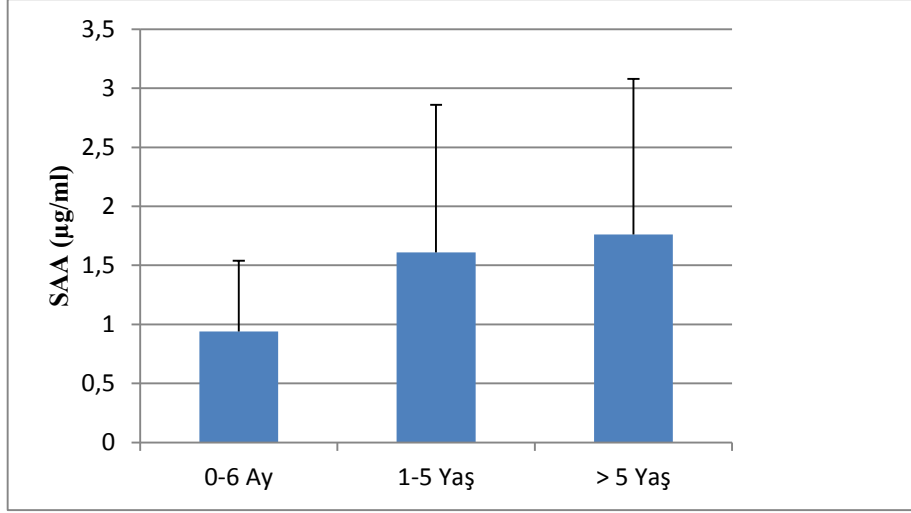
;



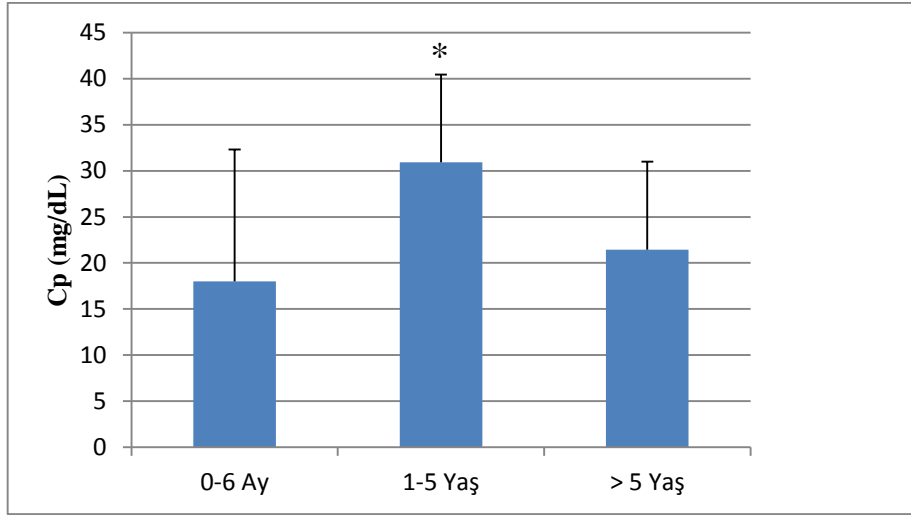
Şekil 3.12. Sağlıklı kedilerde yaş gruplarına göre serum AGP konsantrasyonları



Şekil 3.13. Sağlıklı kedilerde yaş gruplarına göre serum Hp konsantrasyonları



Şekil 3.14. Sağlıklı kedilerde yaş gruplarına göre SAA konsantrasyonları



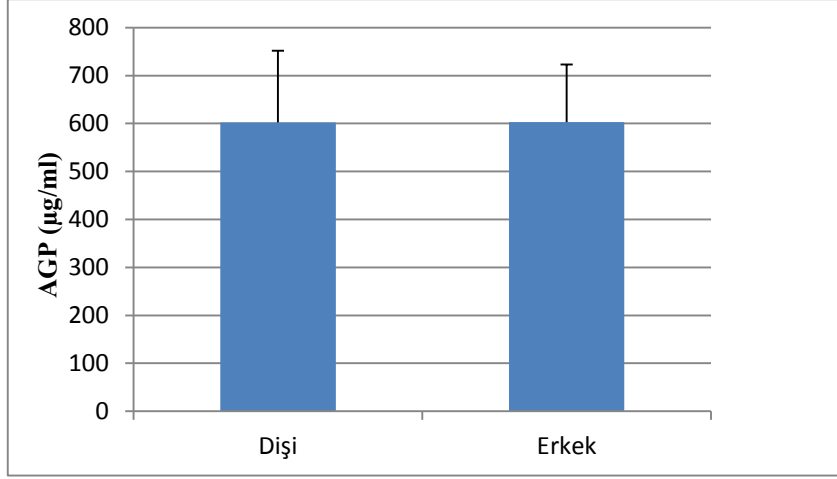
Şekil 3.15. Sağlıklı kedilerde yaş gruplarına göre serum Cp konsantrasyonları
*0-6 aylık ve >5 yaş gruplarına göre p<0,05 düzeyinde yüksektir.

Çizelge 3.3. Sağlıklı kedilerde cinsiyete göre serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları

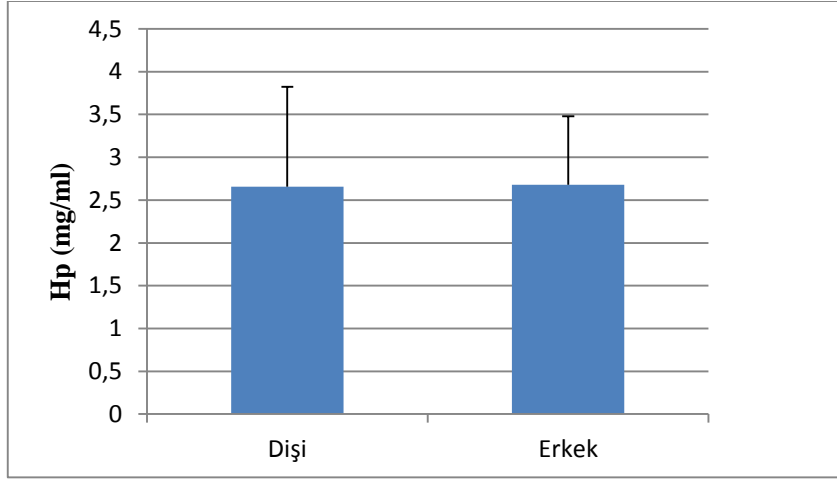
	Dişi	Erkek	Önemlilik
n	20	20	
AGP (µg/mL)	602,36 ± 149,11	603,14 ± 120,12	ÖD
Hp (mg/mL)	2,655 ± 1,17	2,68 ± 0,80	ÖD
SAA (µg/mL)	1,68 ± 1,24	1,15 ± ,96	ÖD
Cp (mg/dL)	21,93 ± 14,61	25,18 ± 10,09	ÖD

ÖD: İstatistiksel olarak önemli değil

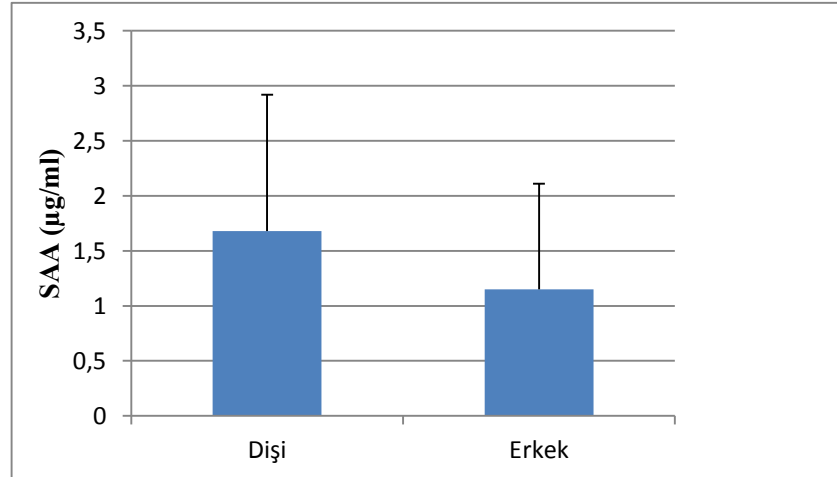
Sağlıklı dişi ve erkek kediler arasında değerlendirilen serum AFP konsantrasyonları bakımından anlamlı bir farklılık belirlenmedi.



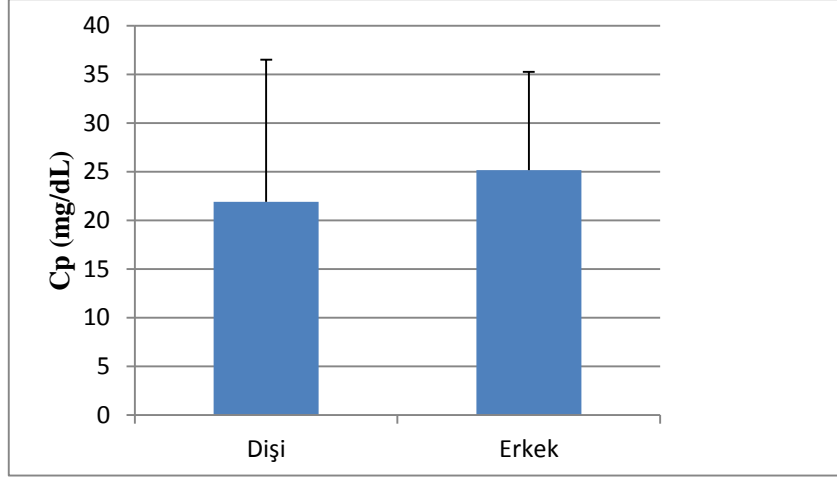
Şekil 3.16. Sağlıklı kedilerde cinsiyete göre serum AGP konsantrasyonları



Şekil 3.17. Sağlıklı kedilerde cinsiyete göre serum Hp konsantrasyonları



Şekil 3.18. Sağlıklı kedilerde cinsiyete göre SAA konsantrasyonları



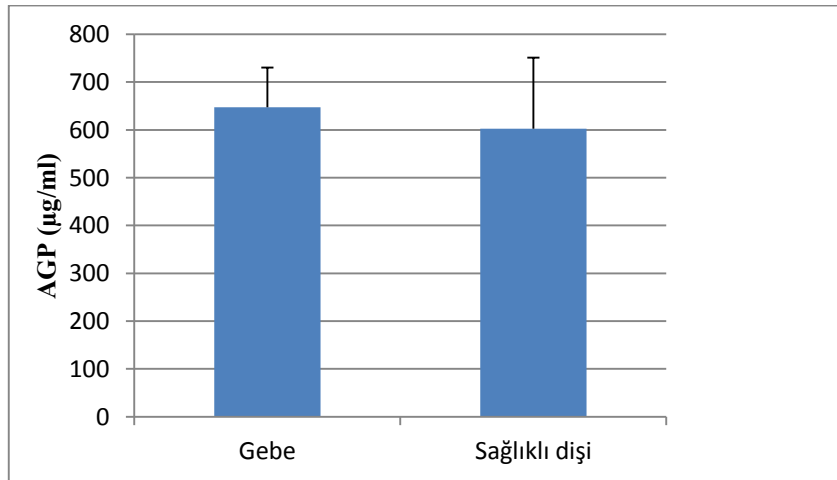
Şekil 3.19. Sağlıklı kedilerde cinsiyete göre serum Cp konsantrasyonları

Çizelge 3.4. Sağlıklı dişi gebe ve gebe olmayan kedilerde serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları

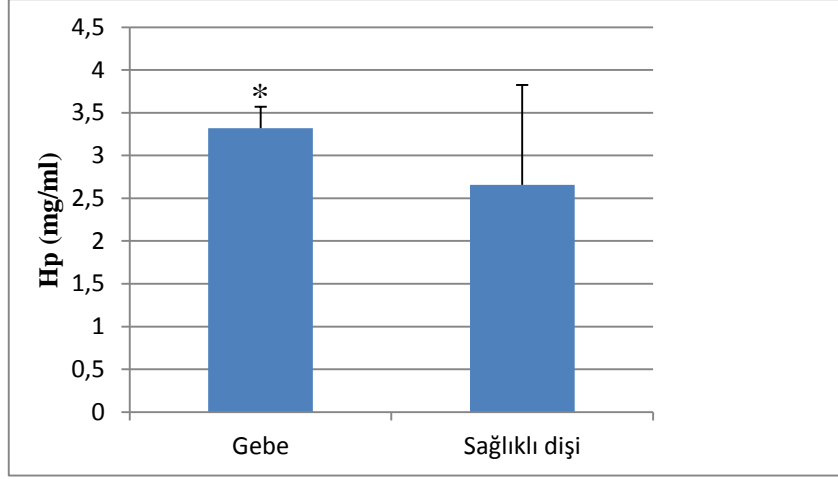
	Gebe	Sağlıklı dişi	Önemlilik
n	8	20	
AGP (µg/mL)	647,49 ± 82,63	602,36 ± 149,11	ÖD
Hp (mg/mL)	3,32 ± 0,25*	2,655 ± 1,17	*
SAA (µg/mL)	2,01 ± 1,13	1,68 ± 1,24	ÖD
Cp (mg/dl)	33,63 ± 10,11*	21,93 ± 14,61	*

*p < 0,05; ÖD: İstatistiksel olarak önemli değil

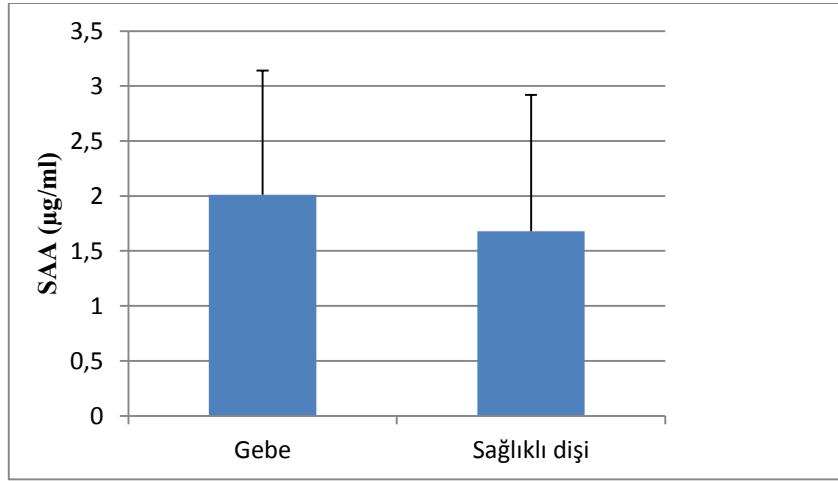
İki grup arasında serum AGP ve SAA konsantrasyonları bakımından istatistiksel bir önem bulunmazken, serum Cp ve Hp konsantrasyonları gebe kedilerde sağlıklı kedilere göre önemli düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,05$).



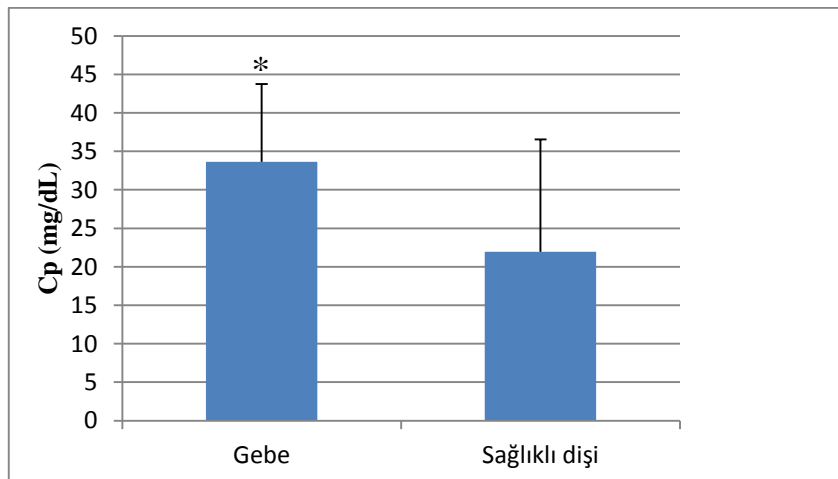
Şekil 3.20. Sağlıklı dişi gebe ve gebe olmayan kedilerde serum AGP konsantrasyonları



Şekil 3.21. Sağlıklı dişi gebe ve gebe olmayan kedilerde serum Hp konsantrasyonları



Şekil 3.22. Sağlıklı dişi gebe ve gebe olmayan kedilerde serum SAA konsantrasyonları



Şekil 3.23. Sağlıklı dişi gebe ve gebe olmayan kedilerde serum Cp konsantrasyonları

* Sağlıklı dişi kedilere göre $p < 0,05$ düzeyinde yüksektir.

3.2. Hasta Kedilerdeki Bulgular

3.2.1. Yangısal Duruma Göre Değişimler

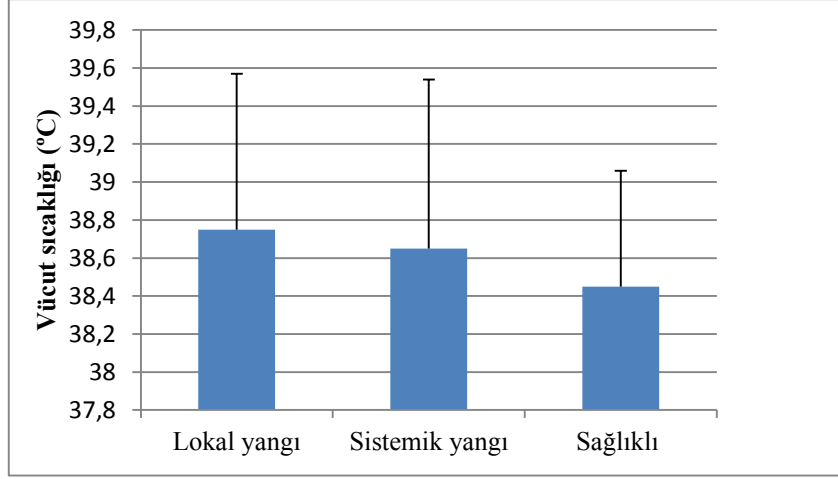
Lokal ve sistemik yangısal hastalıklı kedilerde vücut sıcaklıkları, WBC sayıları ile serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları Çizelge 3.5 ve Şekil 3.24-3.23'de gösterilmektedir.

Çizelge 3.5. Lokal ve sistemik yangısal hastalıklı kedilerde vücut sıcaklıkları, WBC sayıları ile serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları

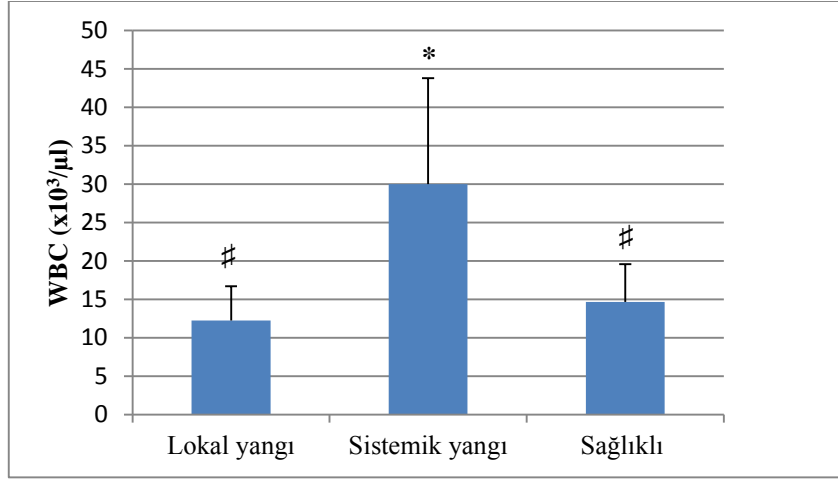
	Sağlıklı	Lokal yangı	Sistemik yangı	Önemlilik
n	40	77	75	
Vücut sıcaklığı (°C)	38,45 ± 0,61	38,75 ± 0,82	38,65 ± 0,89	ÖD
WBC (x10³/µL)	14,65 ± 4,92 ^b	12,23 ± 4,46 ^b	30,00 ± 13,81 ^a	***
AGP (µg/mL)	602,75 ± 133,65 ^c	725,91 ± 140,63 ^b	804,76 ± 131,03 ^a	***
Hp (mg/mL)	2,66 ± 0,99	3,47 ± 2,36	3,38 ± 1,30	ÖD
SAA (µg/mL)	1,42 ± 1,13 ^b	10,55 ± 17,85 ^a	12,38 ± 20,12 ^a	*
Cp (mg/dL)	23,55 ± 12,50 ^b	29,32 ± 21,61 ^{ab}	36,42 ± 20,09 ^a	*

a,b,c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir (*p<0,05, *** P<0,001); ÖD: İstatistiksel olarak önemli değil

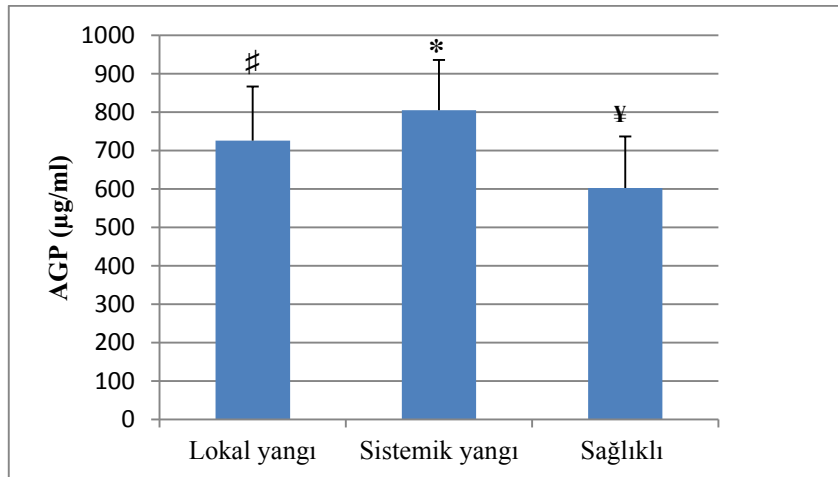
Lokal yangısal hastalıklı kedilerin sağlıklı kedilere göre, serum AGP (p<0,001) ve SAA (p<0,05) konsantrasyonları önemli düzeylerde yüksek bulundu. Sistemik yangısal hastalıklı kedilerin sağlıklı kedilere göre WBC sayıları (p<0,001) ile serum AGP (p<0,001), SAA (p<0,05) ve Cp (p<0,05) konsantrasyonları yüksek bulundu. Sistemik yangısal hastalıklı kedilerin lokal yangısal hastalıklı kedilere göre WBC sayıları (p<0,001) ve serum AGP (p<0,001) konsantrasyonları önemli düzeyde yüksek bulunurken vücut sıcaklıkları ile serum Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenemedi.



Şekil 3.24. Lokal ve sistemik yangısal hastalıklı kedilerde vücut sıcaklıkları

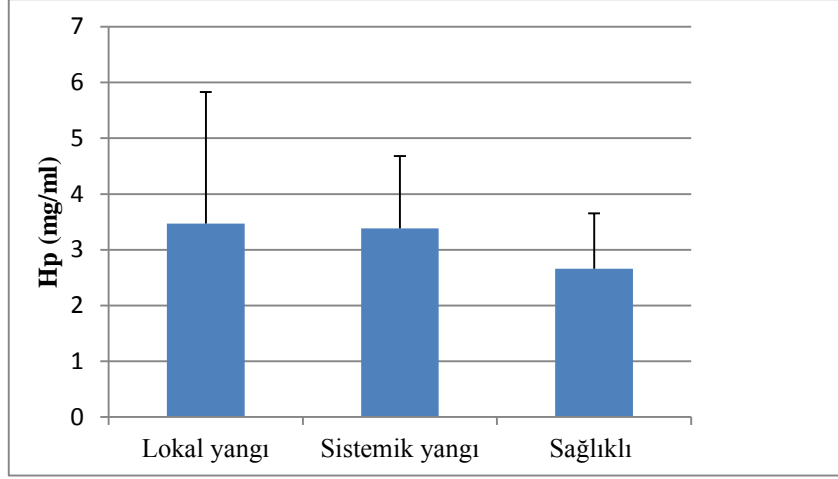


Şekil 3.25. Lokal ve sistemik yangısal hastalıklı kedilerde WBC sayıları

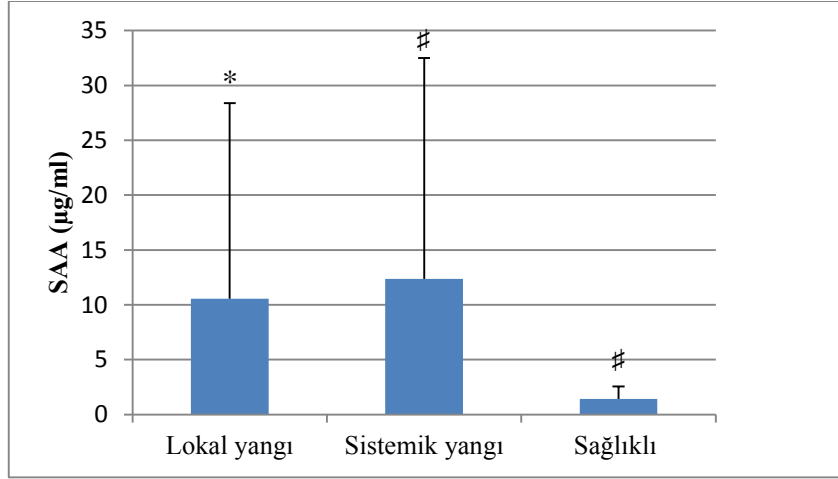


Şekil 3.26. Lokal ve sistemik yangısal hastalıklı kedilerde serum AGP konsantrasyonları

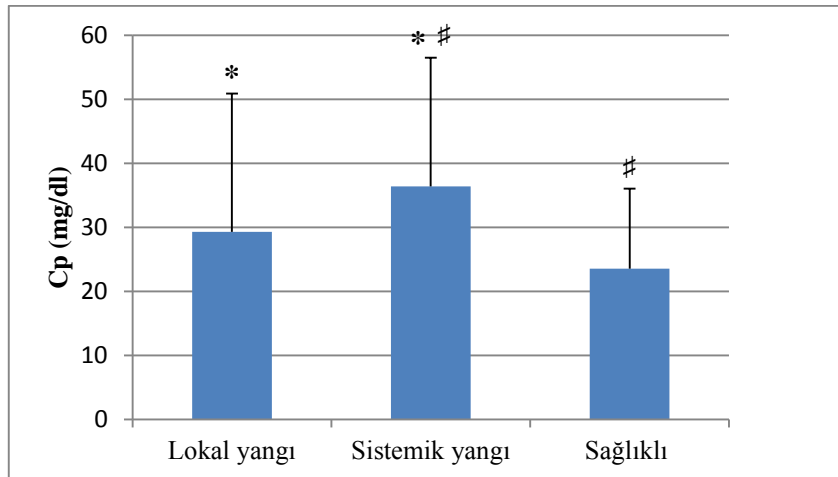
#, *, ¥: Aynı grafikte farklı simgeler arasında istatistiksel olarak farklılık belirlendi (P<0,001).



Şekil 3.27. Lokal ve sistemik yangısal hastalıklı kedilerde serum Hp konsantrasyonları



Şekil 3.28. Lokal ve sistemik yangısal hastalıklı kedilerde SAA konsantrasyonları



Şekil 3.29. Lokal ve sistemik yangısal hastalıklı kedilerde serum Cp konsantrasyonları

*, #: Aynı grafikte farklı simgeler arasında istatistiksel olarak farklılık belirlendi ($P < 0,05$).

3.2.2. Hastalığın Süresine Bağlı Değişimler

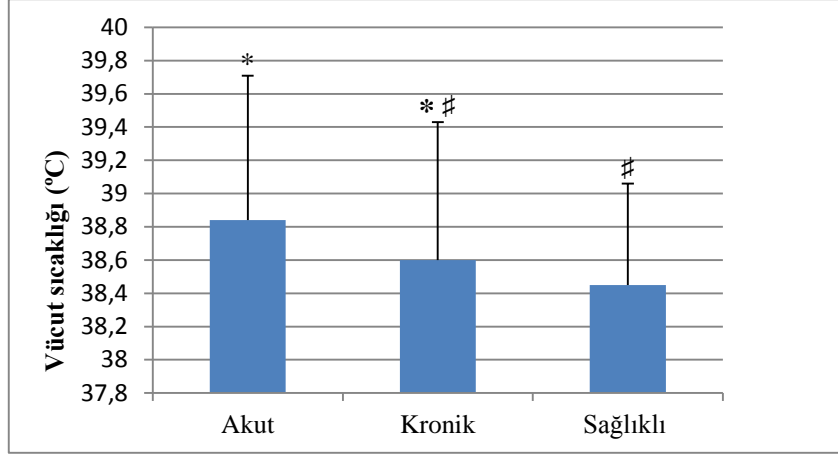
Hasta kedilerde hastalık süresine göre vücut sıcaklıkları, WBC sayıları ile serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları Çizelge 3.5 ve Şekil 3.24-3.29'da gösterilmektedir.

Çizelge 3.6. Hasta kedilerde hastalık süresine göre vücut sıcaklıkları, WBC sayıları ile serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları

	Sağlıklı	Akut	Kronik	Önemlilik
n	40	65	87	
Vücut sıcaklığı (°C)	38,45 ± 0,61 ^b	38,84 ± 0,87 ^a	38,60 ± 0,83 ^{ab}	*
WBC (x10³/µL)	14,65 ± 4,92 ^b	18,36 ± 10,83 ^b	22,96 ± 14,99 ^a	**
AGP (µg/mL)	602,75 ± 133,65 ^b	792,20 ± 149,07 ^a	744,35 ± 132,18 ^a	***
Hp (mg/mL)	2,66±0,99	3,38 ± 1,98	3,46 ± 1,86	ÖD
SAA (µg/mL)	1,42±1,13 ^b	13,65 ± 20,87 ^a	9,81 ± 17,35 ^a	*
Cp (mg/dL)	23,55±12,50	30,76 ± 20,96	34,36 ± 21,20	ÖD

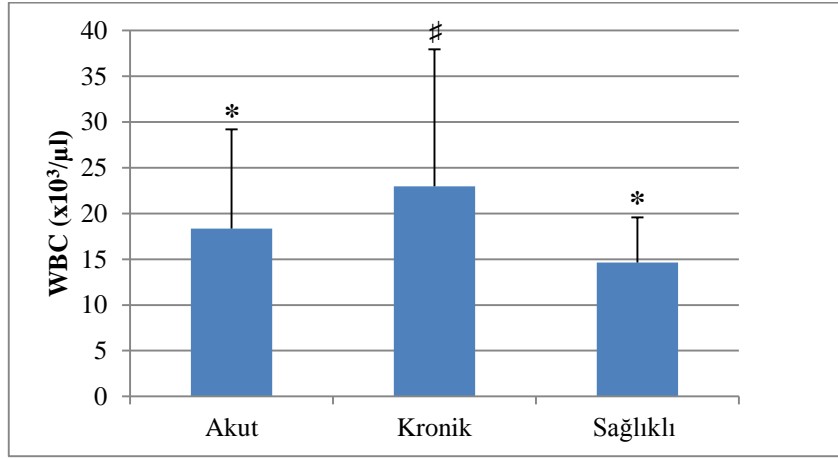
a.b: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir (*p<0,05, **p<0,01, *** P<0,001); ÖD: İstatistiksel olarak önemli değil

Sağlıklı kedilerin akut hastalıklı kedilere göre, serum AGP (p<0,001) ve SAA (p<0,01) konsantrasyonları önemli düzeyde yüksek iken vücut sıcaklıkları sağlıklı kedilere göre daha düşüktü (p<0,05). Kronik hastalıklı kedilerin WBC sayıları (p<0,01), serum AGP (p<0,001) ve SAA (p<0,05) konsantrasyonları sağlıklı kedilere göre önemli düzeyde yüksek bulundu. Kronik hastalıklı kediler akut hastalıklı kedilere göre yüksek ortalama WBC sayısına sahip iken (p<0,01), serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları bakımından bir önem bulunmadı. İstatistiksel olarak önemli olmasa da akut hastalıklı kedilerin ortalama SAA konsantrasyonları kronik hastalıklı olanlara göre yüksek bulundu.



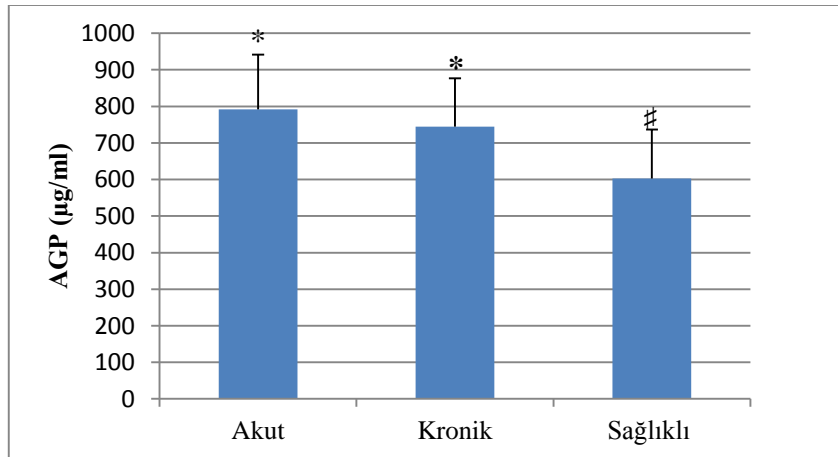
Şekil 3.30. Akut ve kronik hastalıklı kedilerde vücut sıcaklıkları

*:#: Aynı grafikte farklı simgeler arasında istatistiksel olarak farklılık belirlendi (P<0,05).



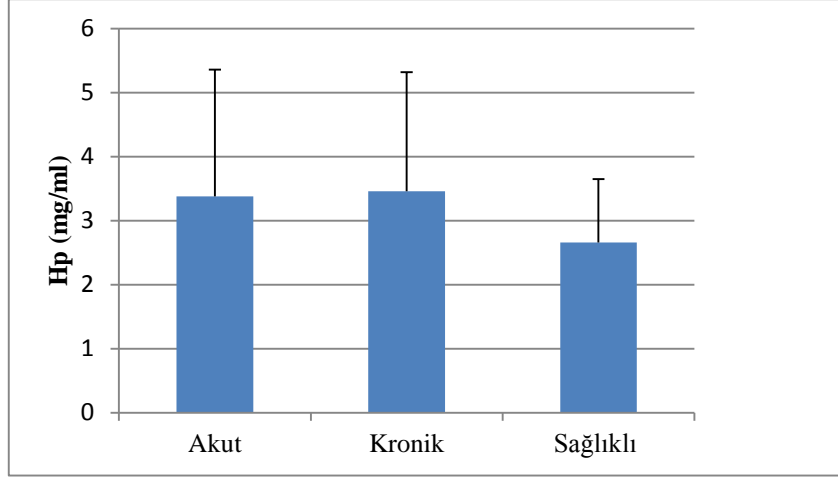
Şekil 3.31. Akut ve kronik hastalıklı kedilerde WBC sayıları

*:#: Aynı grafikte farklı simgeler arasında istatistiksel olarak farklılık belirlendi (P<0,01).

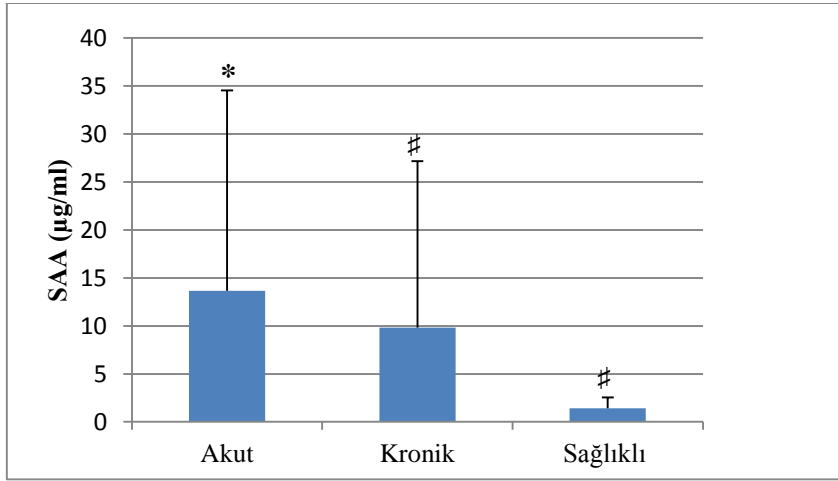


Şekil 3.32. Akut ve kronik hastalıklı kedilerde serum AGP konsantrasyonları

*:#: Aynı grafikte farklı simgeler arasında istatistiksel olarak farklılık belirlendi (P<0,001).

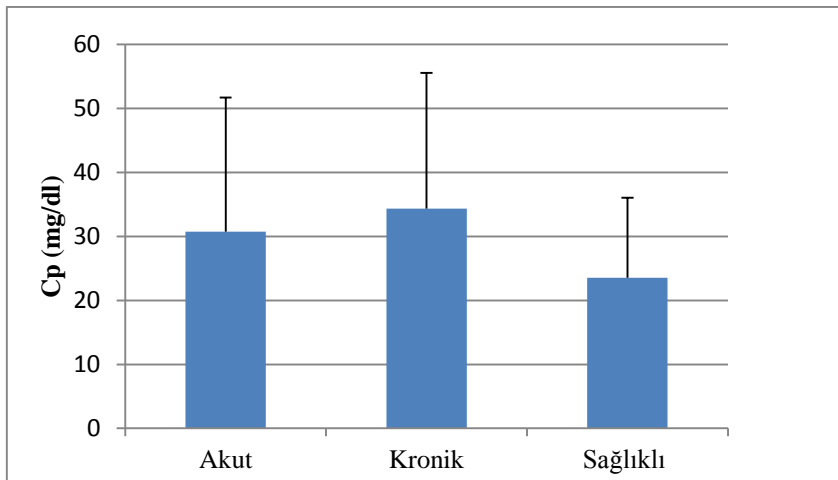


Şekil 3.33. Akut ve kronik hastalıklı kedilerde serum Hp konsantrasyonları



Şekil 3.34. Akut ve kronik hastalıklı kedilerde SAA konsantrasyonları

*#: Aynı grafikte farklı simgeler arasında istatistiksel olarak farklılık belirlendi (P<0,05).

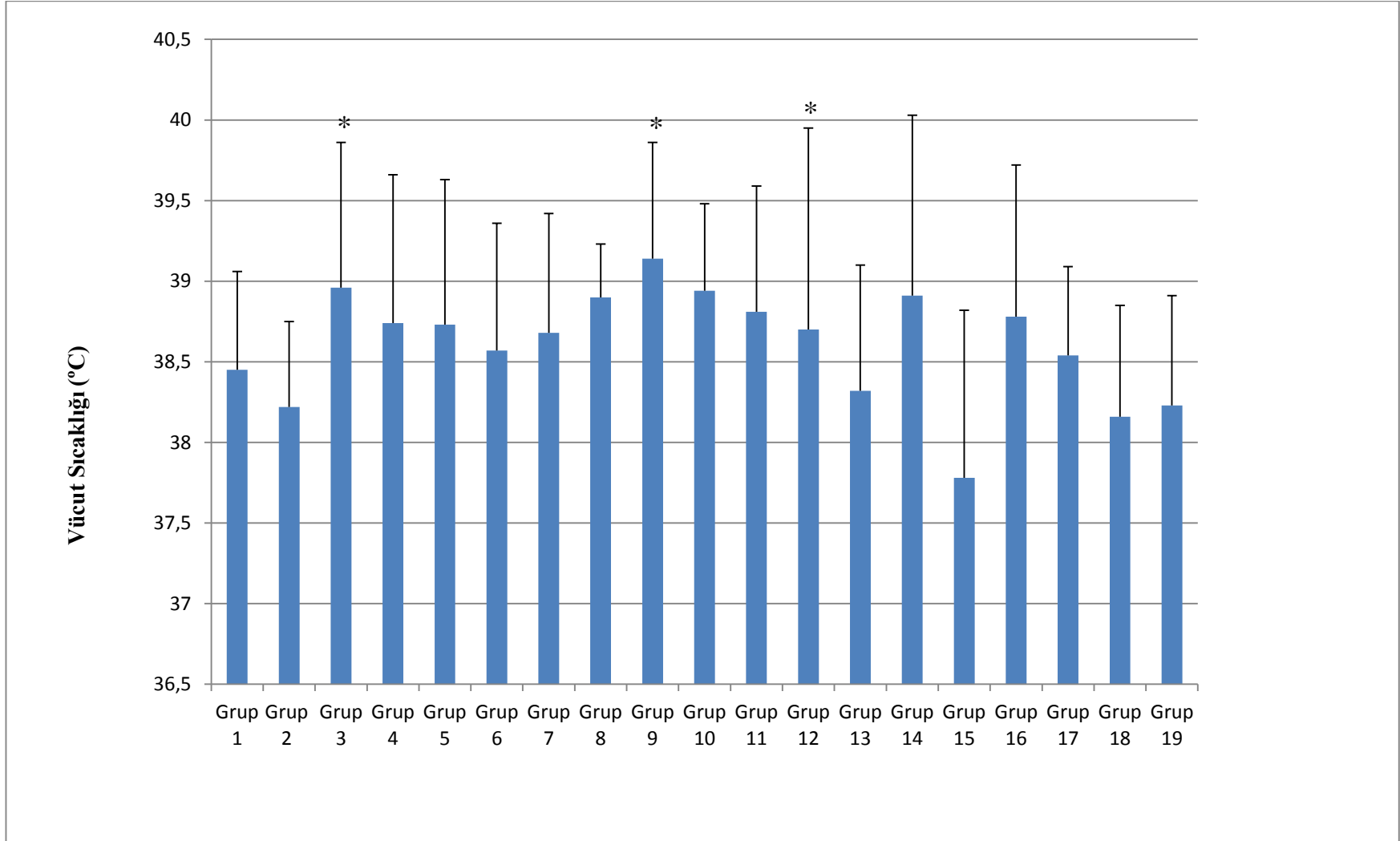


Şekil 3.35. Akut ve kronik hastalıklı kedilerde serum Cp konsantrasyonları

Hasta kedilerden oluşturulan gruptaki vücut sıcaklıkları, WBC sayıları, serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları Çizelge 3.7 ve Şekil 3.36-41’de gösterilmektedir.

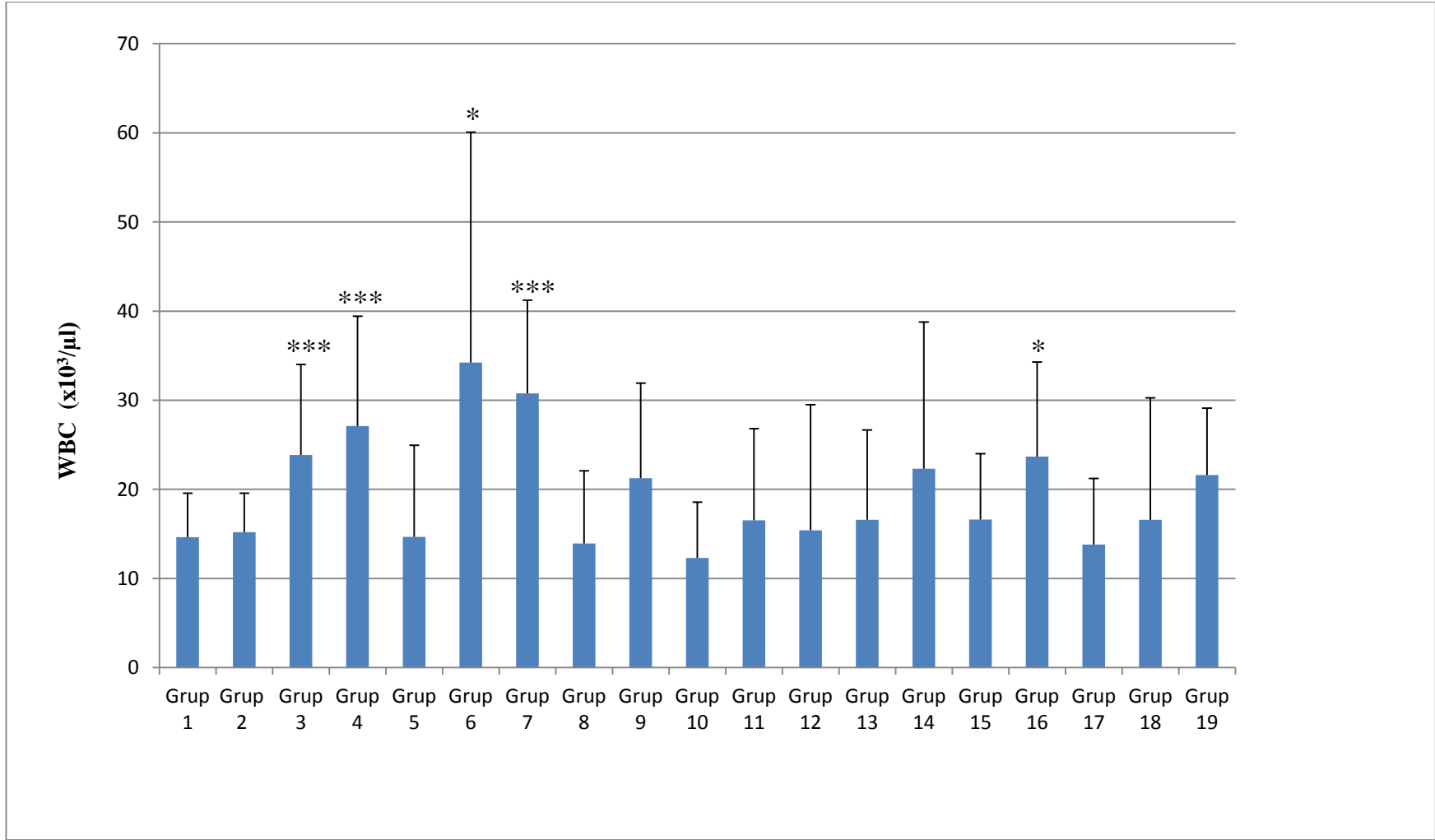
Çizelge 3.7. Sağlıklı kedilerde ve farklı hastalık gruplarında vücut sıcaklıkları, WBC sayıları ile serum AGP, SAA, Hp ve Cp konsantrasyonları

	N	Vücut Isısı (°C)	WBC (x10 ³ /µL)	AGP (µg/mL)	Hp (mg/mL)	SAA (µg/mL)	Cp (mg/dL)
Grup 1	40	38,45 ± 0,61	14,65 ± 4,92	602,75±133,65	2,66 ± 0,99	1,42 ± 1,13	23,55 ±12,50
Grup 2	8	38,22 ± 0,53	15,21±4,37	647,49 ± 82,63	3,32±0,25↑	2,01 ± 1,13	33,63 ±10,11↑
Grup 3	17	38,96 ±0,9↑	23,87±10,15↑	826,78± 165,45↑	2,90± 0,82	11,64±18,43↑	33,61±13,26↑
Grup 4	16	38,74± 0,92	27,10±12,33↑	853,92± 87,60↑	3,42± 1,17↑	11,98 ±21,57↑	46,80 ±25,71↑
Grup 5	12	38,73± 0,90	14,68 ±10,27	874,22± 87,51↑	3,70± 1,61↑	14,15 ±15,32↑	33,51±13,79↑
Grup 6	11	38,57± 0,79	34,22±25,86↑	682,59± 25,54↑	3,25 ± 0,82	2,21± 2,19	34,30±20,54
Grup 7	11	38,68± 0,74	30,77±0,46↑	852,83 ±104,25↑	3,23 ± ,58↑	2,07 ± 1,48	36,45 ±10,22↑
Grup 8	10	38,90± 0,33	13,92± 8,17	826,26 ±114,91↑	3,42 ± 0,89↑	16,12±25,17↑	27,53±14,47
Grup 9	9	39,14± 0,72↑	21,26±0,67	877,01± 57,46↑	3,59± 1,35↑	4,42± 3,14↑	38,05±18,43↑
Grup 10	9	38,94± 0,54	12,31± 6,26	618,24± 110,52	2,72± 0,92	14,04 ±21,79	24,56±23,74
Grup 11	9	38,81 ± 0,78	16,54 ±10,27	656,38 ± 96,26	3,44± 2,54	14,96 ± 3,52	40,63 ±38,55↑
Grup 12	8	38,70± 1,25↑	15,41±14,08	706,39 ± 11,56↑	1,62 ± 1,03↓	15,67±18,86↑	11,22±27,87
Grup 13	7	38,32±0,78	16,58±10,07	615,74±110,02	3,24± 1,20	12,93±20,24↑	31,53±17,11
Grup 14	7	38,91 ± 1,12	22,32±16,45	655,06± 32,89	2,62± 1,08	20,90 ±26,23↑	37,95 ±18,59
Grup 15	7	37,78 ± 1,04	16,61± 7,38	714,07±183,09	3,02±1,43	21,39±30,98↑	21,39 ±10,92
Grup 16	6	38,78± 0,94	23,67 ±10,63↑	880,52 ± 52,21↑	3,28± 0,90	14,38 ± 7,29↑	37,28±21,88
Grup 17	5	38,54± 0,55	13,80± 7,43	620,95± 111,62	2,66± 1,05	7,47± 15,10	24,12± 7,18
Grup 18	5	38,16± 0,69	16,59±13,67	598,57± 46,59	7,55 ± 4,30↑	10,91 ±17,31↑	21,48 ±14,97
Grup 19	3	38,23± 0,68	21,61± 7,52	866,76± 36,97↑	3,42± 1,93	1,89± 1,64	35,47 ±29,38



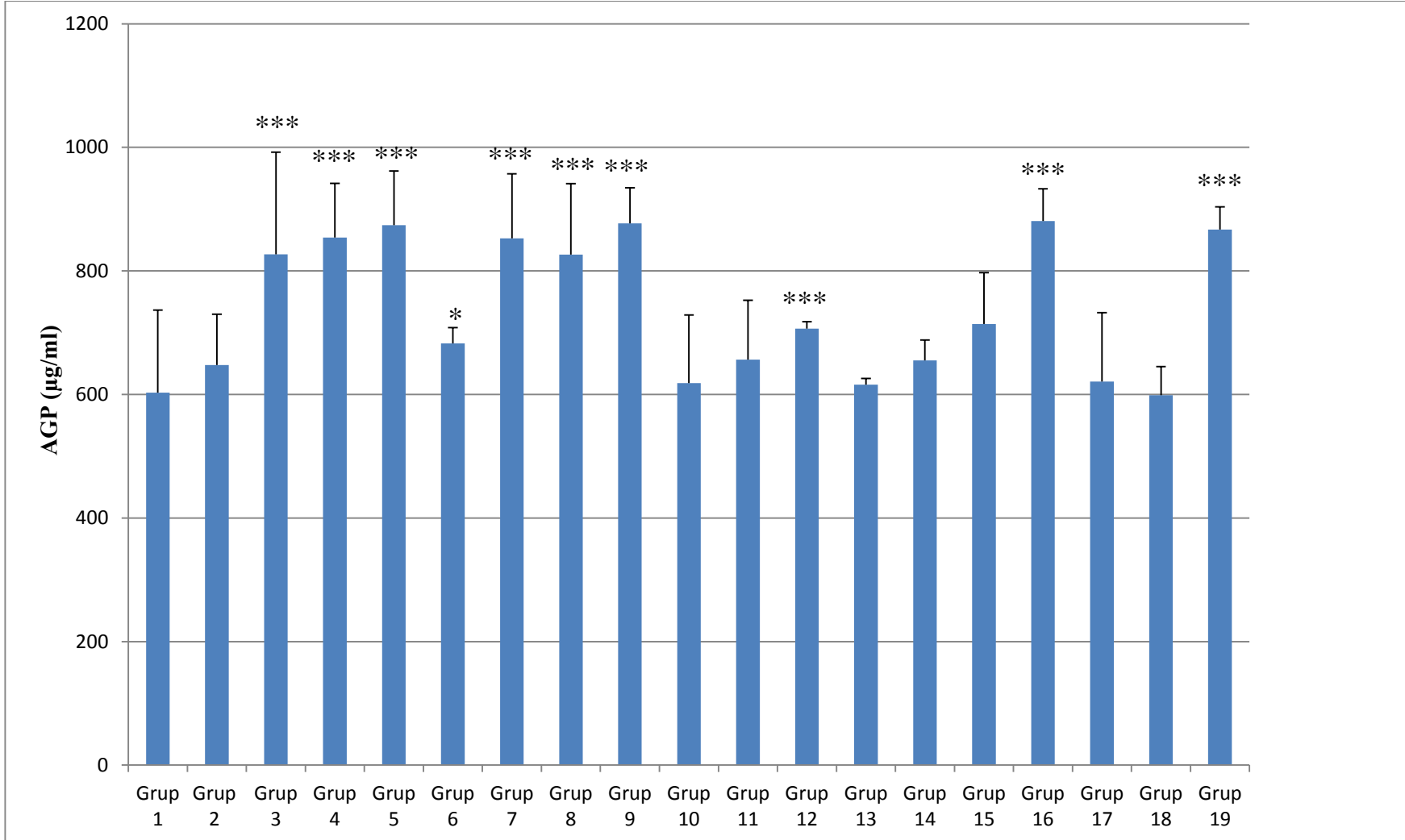
Şekil 3.36. Sağlıklı kedilerde ve farklı hastalık gruplarında vücut sıcaklıkları

*(P<0,05)



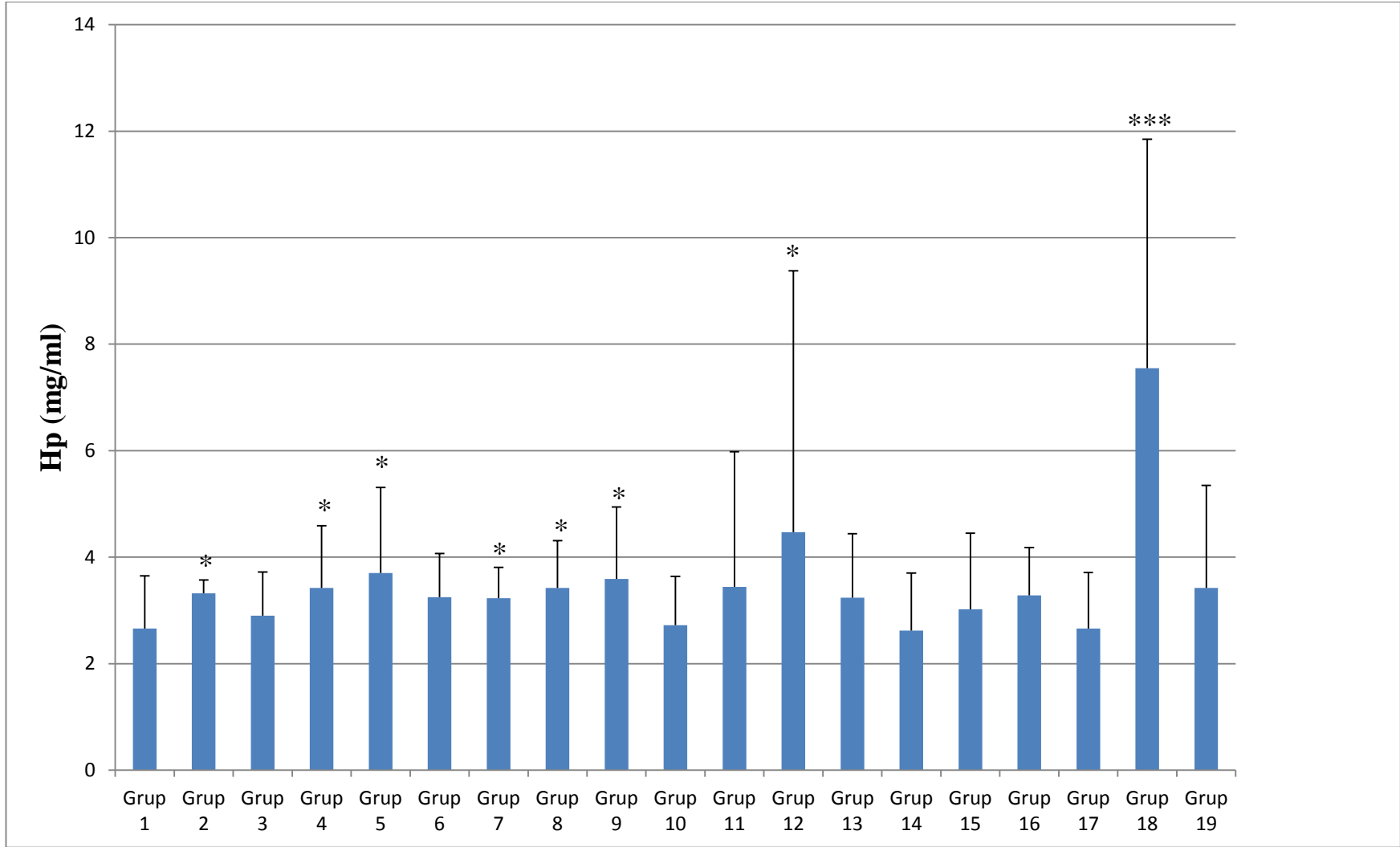
Şekil 3.37. Sağlıklı kedilerde ve farklı hastalık gruplarında WBC sayıları

*,***: sırasıyla $P < 0,05$, $P < 0,001$



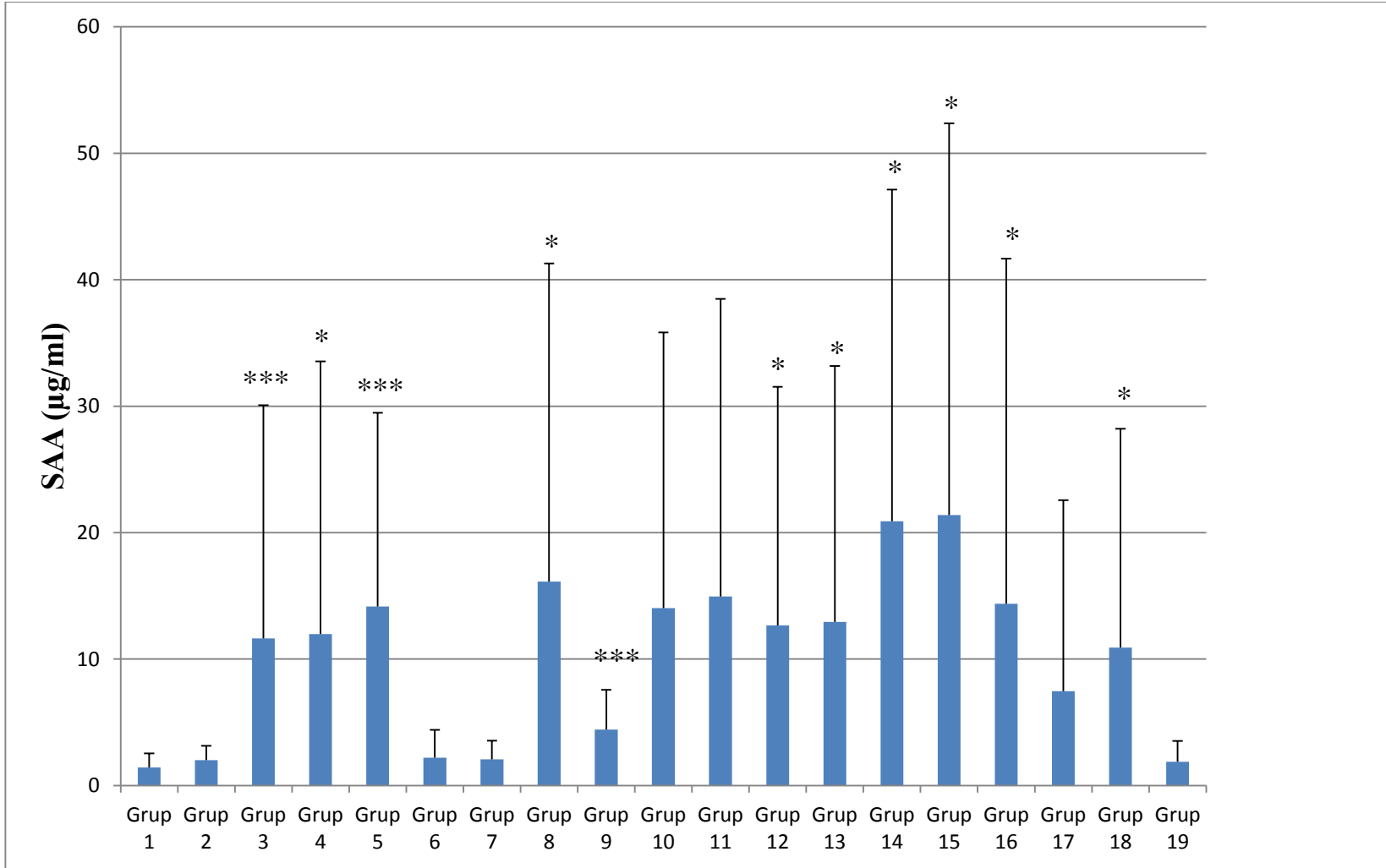
Şekil 3.38. Sağlıklı kedilerde ve farklı hastalık gruplarında serum AGP konsantrasyonları

*, ***: sırasıyla P<0,05, P<0,001



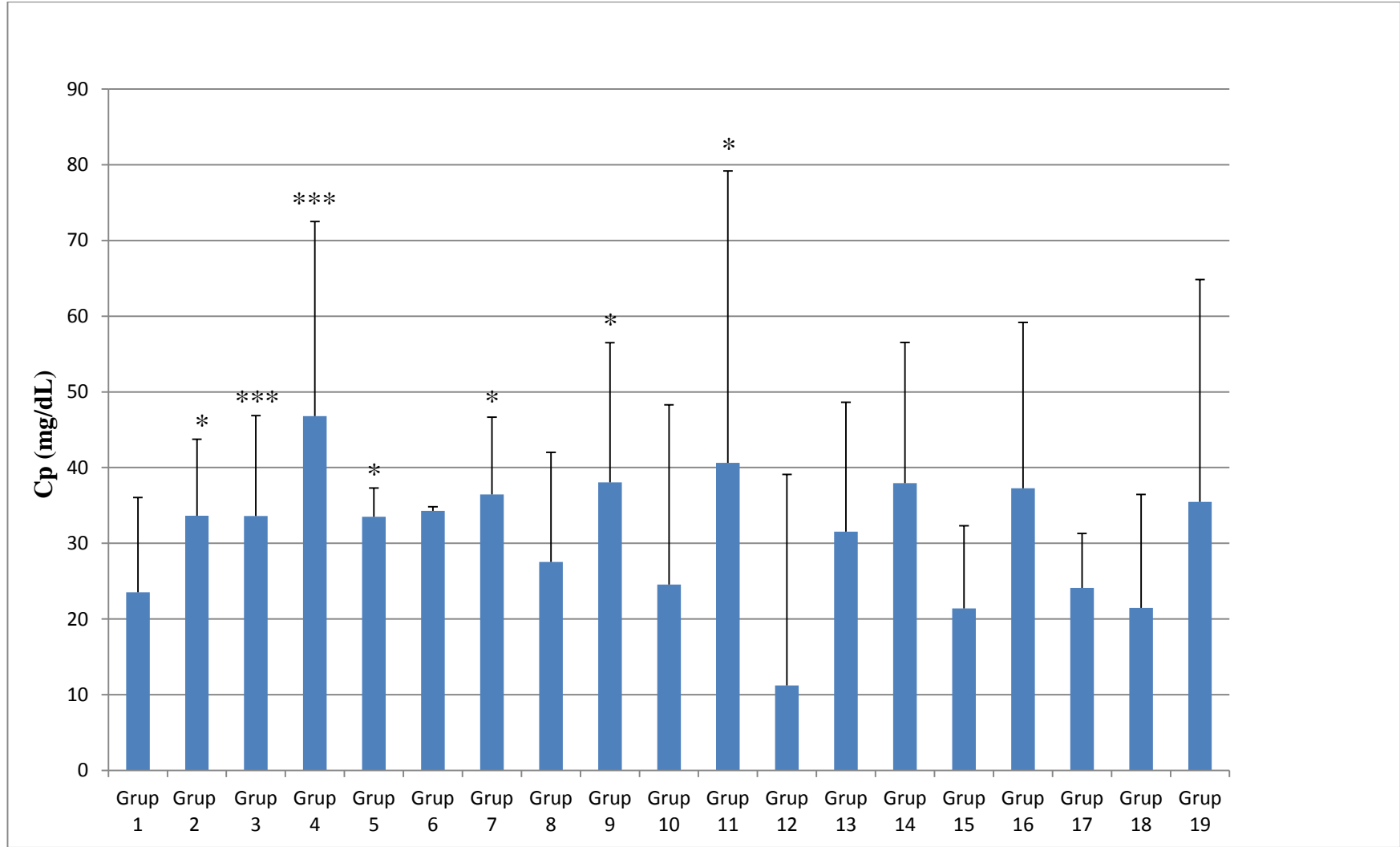
Şekil 3.39. Sağlıklı kedilerde ve farklı hastalık gruplarında serum Hp konsantrasyonları

****: sırasıyla P<0,05, P<0,001



Şekil 3.40. Sağlıklı kedilerde ve farklı hastalık gruplarında SAA konsantrasyonları

*, ***: sırasıyla $P < 0,05$, $P < 0,001$



Şekil 3.41. Sağlıklı kedilerde ve farklı hastalık gruplarında serum Cp konsantrasyonları

*,***: sırasıyla $P < 0,05$, $P < 0,001$

Sağlıklı kediler ve hasta kedilerden oluşturulan grupların arasında yapılan karşılaştırmalarda;

Enteritisli kedilerin (Grup 3) vücut sıcaklıkları ($p<0,05$), total lökosit sayıları ($p<0,001$) ile serum AGP ($p<0,001$), SAA ($p<0,001$) ve Cp ($p<0,001$) konsantrasyonları sağlıklı kedilere (Grup 1) göre önemli düzeylerde yüksek bulundu.

Üst solunum yolu enfeksiyonlu kedilerde (Grup 4) WBC sayısı ($p<0,001$) ile serum AGP ($p<0,001$), Hp ($p<0,05$), SAA ($p<0,05$) ve Cp ($p<0,001$) düzeyleri sağlıklı kedilere göre önemli düzeylerde yüksek belirlendi.

Isospora spp pozitif kedilerin (Grup 5) sağlıklı kedilere (Grup 1) göre istatistiksel önemli yüksek serum AGP ($p<0,001$), Hp ($p<0,05$), SAA ($p<0,001$) ve Cp ($p<0,05$) konsantrasyonlarına sahip olduğu belirlenirken değerlendirilen diğer parametreler yönünden istatistiksel bir önem bulunamadı.

Feline immun yetmezlik virüs pozitif kediler (Grup 6) ile sağlıklı kediler (Grup 1) karşılaştırıldığında; FİV'li kedilerin WBC sayısı ($p<0,05$) ve serum AGP ($p<0,05$) konsantrasyonu sağlıklı kedilere göre önemli derecede yüksek bulundu. Serum Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları bakımından istatistiksel anlamlı farklılıklar belirlenmemekle birlikte bu AFP'lerin ortalama serum konsantrasyonlarının sağlıklı kedilere göre göreceli olarak yüksek olduğu görüldü.

Gingivitisli kedilerde (Grup 7) sağlıklı kedilere (Grup 1) göre, WBC sayısı ile ($p<0,001$), serum AGP ($p<0,001$), Hp ($p<0,05$) ve Cp ($p<0,05$) konsantrasyonlarınınönemli düzeylerde yüksek olduğu saptandı.

Konstipasyonlu kediler (Grup 8) ile sağlıklı kediler (Grup 1) karşılaştırıldığında; konstipasyonlu kedilerin serum AGP ($p<0,001$), Hp ($p<0,05$) ve SAA ($p<0,05$) konsantrasyonlarının sağlıklı kedilere göre yüksek olduğu belirlendi.

Alt solunum sistemi hastalıklı kedilerin (Grup 9) vücut sıcaklığı ($p<0,05$) ile serum AGP ($p<0,001$), Hp ($p<0,05$), SAA ($p<0,001$) ve Cp ($p<0,05$) konsantrasyonları sağlıklı kedilere (Grup 1) göre önemli düzeylerde yüksek bulundu.

Alt üriner sistem hastalıklı kedilerin (Grup 10) ortalama SAA konsantrasyonları sağlıklı kedilere (Grup 1) göre rakamsal bazda yüksek olmakla birlikte diğer tüm parametreler gibi anlamlı farklılıklar saptanmadı.

Karaciğer hastalıklı kediler (Grup 11) ile sağlıklı kediler (Grup 1) değerlendirildiğinde; karaciğer hastalıklı kedilerin serum Cp ($p<0,05$) konsantrasyonları sağlıklı kedilere göre yüksek bulundu.

Hemobartonellosis'li kedilerin (Grup 12) sağlıklı kedilere göre (Grup 1) vücut sıcaklığı ($p<0,05$) ile serum AGP ($p<0,001$) ve SAA ($p<0,05$) konsantrasyonları yüksek, serum Hp konsantrasyonu ise önemli düzeyde ($p<0,05$) düşük belirlendi.

Feline Corona virüs pozitif kediler (Grup 13) ile sağlıklı kediler (Grup 1) karşılaştırıldığında WBC sayısı ile serum AGP, Hp ve Cp konsantrasyonlarının gruplar arasında anlamlı farklılıkları bulunmazken FCoV pozitif kedilerin SAA ($p<0,05$) konsantrasyonu sağlıklı kedilere göre önemli derecede yüksek bulundu.

Neoplazili kedilerin (Grup 14) SAA konsantrasyonu sağlıklı kedilere (Grup 1) göre önemli ($p<0,05$) düzeyde yüksek bulundu. neoplazili kedilerde serum Cp konsantrasyonunun göreceli yüksekliği istatistiksel bir önem oluşturmadı.

Renal yetmezlikli kedilerin (Grup 15) serum SAA ($p<0,05$) konsantrasyonları sağlıklı kedilere (Grup 1) göre yüksek bulundu.

Kırığı olan kediler (Grup 16) ile sağlıklı kediler (Grup 1) istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kırığı olan kedilerin serum WBC sayısı ($p<0,05$) ile, serum AGP ($p<0,001$) ve SAA ($p<0,05$) konsantrasyonları önemli düzeyde yüksek bulundu.

Dermatitisli kedilerin (Grup 17) ortalama SAA konsantrasyonları sağlıklı kedilere (Grup 1) göre rakamsal bazda yüksek olmakla birlikte diğer tüm parametreler gibi anlamlı farklılıklar saptanmadı.

Diabetes mellituslu kedilerin (Grup 18) serum Hp ($p<0,05$) ve SAA ($p<0,001$) konsantrasyonları sağlıklı kedilere (Grup 1) göre önemli düzeyde yüksek bulundu.

Diyafrafitıklı kedilerin (Grup 19) sayısı istatistiksel değerlendirme yapılamayacak kadar az olduğu için bu grubun değerleri Çizelge 3.7'de gösterildi.

4. TARTIŞMA

Hastalıklarda ortaya çıkan yangısal süreçlerin klinik olarak tanı ve izlenmesine olanak sağlayan yeni biyobelirteçlerin keşfedilmesi teşvik edilmektedir. Son yıllarda hayvanlarda biyobelirteç olarak AFP'lerin kullanımında önemli gelişmeler kaydedilmektedir. AFP'ler, insan hekimliğinde ayrıntılı bir şekilde incelenen ve günümüzde hastalıkların tanı ve prognozunda rutin olarak kullanılan belirteçlerdir. Veteriner hekimlikte ise hayvan sağlığının genel belirleyicisi olarak, tedaviye alınan yanıtın değerlendirilmesinde ve prognozun belirlenmesinde artan bir oranda kullanım bulmaktadır. İnsan hekimliğinde yaygın olarak kullanılan AFP'lerin veteriner hekimlikte kullanımı nispeten yenidir. Bu nedenle farklı türlerde ve çeşitli patolojilerde AFP'lerin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Kedilerde serum AFP konsantrasyonları ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmakta ve veriler çoğunlukla bir örneklik göstermemektedir. Bu çalışmada sağlıklı ve hasta kedilerde dört pozitif serum AFP'yi incelenerek, literatürdeki boşluğun doldurulması amaçlanmıştır.

Herhangi bir diagnostik test için sağlıklı bir popülasyondaki beklenen değerlerin belirlenmesi önemlidir. Sağlıklı kedilerde serum AFP konsantrasyonları ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Önceki çalışmalara bakıldığında; sağlıklı kedilerde serum/plazma AFP konsantrasyonlarındaki farklılıkların oldukça belirgin olduğu görülmektedir (Çizelge 1.6). Sağlıklı kediler için SAA konsantrasyonunun ortalama değeri 0,6 µg/mL (Sasaki ve ark 2003), 10,21 µg/mL (Giardino ve ark 2004) ve 16,6 µg/mL (Kajikawa ve ark 1999) olarak bildirilirken, ortalama serum/plazma haptoglobilin konsantrasyonu bir çalışmada 0,4 mg/mL (Kajikawa ve ark 1999) diğer bir çalışmada 1,3 mg/mL (Giordano ve ark 2004) olarak rapor edilmektedir. Sağlıklı kediler için Giordano ve ark (2004) serum AGP konsantrasyonunu 1200±620 µg/mL olarak bildirirken, bu değer Duthie ve ark (1997)'nin 100-480 µg/mL olarak rapor ettiği referans aralığının dışındadır. Bu çalışmada sağlıklı kedilerde ortalama serum AGP konsantrasyonu 602,75±133,65 µg/mL, serum Hp konsantrasyonu 2,66±0,99 mg/mL ve SAA konsantrasyonu 1,42±1,13 µg/mL olarak bulundu (Çizelge 3.1). Bu ve önceki çalışmalarda sağlıklı kedilerde rapor edilen AFP konsantrasyonlarındaki farklılıkların Kann ve ark (2012)'nin bildirdiği gibi farklı metodların kullanılmasından, kullanılan antikorların özelliklerinden ve testin standardizasyonu için uygun materyal eksikliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Sağlıklı hayvanlarda yapılan birçok çalışmada yaş ile serum AFP konsantrasyonları arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve farklı görüşler ileri sürülmüştür. Bazı araştırmacılar (Cambell ve ark 2004, Nowroozi-Asl ve ark 2008, Nazifi ve ark 2008, Tajik ve ark 2012) yaş ile serum AFP konsantrasyonu arasında ilişki olmadığını bildirirken, diğerleri (Yuki ve ark 2009, Kaelber ve ark 2012, Kann ve ark 2012, Yuki ve ark 2009, Tothova ve ark 2011, Kann ve ark 2014) yaş ile AFP konsantrasyonu arasında ilişkinin olduğunu rapor etmektedir. Kedilerde yapılan çalışmalar (Cambell ve ark 2004, Kann ve ark 2012, Kann ve ark 2014) değerlendirildiğinde, serum AGP ve Hp konsantrasyonlarında yaş ile ilişkili bir fark bulunmazken, Kann ve ark (2012)'ı sadece SAA konsantrasyonun yaşlı kedilerde daha yüksek olduğunu bildirmektedir. Bu durumun sublinik enfeksiyon riskinin yaşlı kedilerde daha yüksek olması ile ilişkilendirilebileceği vurgulanmaktadır. Bu çalışmada ise yaş ile serum AGP, Hp ve SAA değerleri arasında bir ilişki bulunmazken, serum Cp konsantrasyonunun 1-5 yaş arası kedilerde 0-6 ay ve 5 yaş üzeri kedilere göre önemli düzeylerde yüksek bulundu (Çizelge 3.2 ve Şekil 3.15). Kedilerde Cp konsantrasyonunun yaşa bağlı olarak değişimini gösteren bir araştırma bulunmazken, bu çalışmadaki değişimin farklı yaşlardaki ratlarda Cp konsantrasyonundaki değişikliklerle benzerlik gösterdiği görülmektedir (Kim 2008). Kedilerde yaşa bağlı Cp konsantrasyonundaki değişimin, plazma antioksidanı olarak görev yapan Cp'in serbest radikal ve peroksidasyon süreçlerinin aktivasyona bağlı organizmanın adaptasyonu ile ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir.

İnsanlarda ve ratlarda bazı AFP'lerinde cinsiyete bağlı değişimlerin olduğu vurgulanırken (Miller ve ark 1999, Lee ve ark 2009) köpeklerde cinsiyetle ilişkili bir farklılığın bulunmadığı rapor edilmektedir (Ceron 2005). Kedilerde ise Kajikawa ve ark (1999) serum AGP, Hp ve SAA konsantrasyonlarında cinsiyete bağlı bir değişim olmadığını rapor ederken, Kann ve ark (2012) sağlıklı kedilerde SAA konsantrasyonlarında cinsiyete bağlı farklılık olduğunu bildirmektedir. Ancak bu farklılık ile ilişkili açıklama yapamayarak kedilerde AFP konsantrasyonu ile cinsiyet arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır. Bu çalışmada da Kajikawa ve ark (1999)'nın bulgularına benzer şekilde serum AGP, Hp, SAA konsantrasyonlarında cinsiyete bağlı bir farklılık belirlenmedi. Fascetti ve ark (2002), plazma Cp konsantrasyonunun sağlıklı erkek kedilerde sağlıklı dişi kedilere göre daha yüksek olduğunu rapor ederken bu çalışmada serum Cp konsantrasyonunun erkeklerde dişilere oranla yüksek olmasına rağmen istatistiksel bir anlamlılık bulunamadı. Bu

durumun erkek kedilerde plazma Cu konsantrasyonunun dişilere göre yüksek olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Sağlıklı dişi kediler ile gebe kediler karşılaştırıldığında ise serum Hp ve serum Cp konsantrasyonlarının gebe kedilerde önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi (Çizelge 3.4, Şekil 3.21, Şekil 3.23). Farklı hayvan türlerinde gebeliğin AFP'leri üzerine etkisi incelenmiş ancak, kedilerde bu yönde bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma gebe kedilerde serum AFP konsantrasyonlarının değerlendirildiği ilk çalışma niteliğini taşımaktadır. Bununla birlikte, Fascetti ve ark (2002) gebe kedilerde Cp konsantrasyonunun yüksek olduğunu yayınlanmamış bir veri olarak gözlemlediklerini bildirmektedirler. Diğer türlerde özellikle gebe köpeklerde serum AFP konsantrasyonu ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (Watts ve ark 1991, Eckersall ve ark 1993, Vanucchi ve ark 2002, Kuribayashi ve ark 2003, Tjoa ve ark 2003, Sacks ve ark 2004, Ulutaş ve ark 2009). Vanucchi ve ark (2002) gebe köpeklerde serum AFP konsantrasyonlarının yüksek olduğunu, özellikle serum Hp konsantrasyonunun 3. haftadan itibaren yükselmeye başladığını ve doğuma kadar yüksek kaldığını, serum Cp konsantrasyonunun ise gebeliğin her iki döneminde de yükseldiğini bildirmektedirler. Ulutaş ve ark. (2009) farklı östüros siklusundaki köpekler ve gebe köpeklerde serum AFP konsantrasyonlarını değerlendirerek, serum Cp ve Fb konsantrasyonlarının gebe köpeklerde gebe olmayan köpeklere göre yüksek olduğunu bildirmektedirler. Bu çalışma köpeklerdeki serum Cp konsantrasyonu bakımından her iki çalışmaya da benzerlik gösterirken, serum Hp konsantrasyonu bakımından Ulutaş ve ark (2009) ile farklılık göstermektedir. Cp doğumla, prostaglandin biyosenteziyle ve gonadotropin sentez ve salınımı ile ilişkilidir (Haram ve ark 1983, Jain 1989, Vanucchi ve ark 2002, Ulutaş ve ark 2009). İnsanlarda Cp ve östrodiol 17-β'nin ilişkili olduğu, östrodiol 17-β'nin Cp sentezini uyarabileceği (Haram ve ark 1983, Vanucchi ve ark 2002) ve Cp'nin plasental fonksiyonun bir indikatörü olarak kullanıldığı bildirilmektedir (Haram ve ark 1983, Vanucchi ve ark 2002). Bu çalışmada östrodiol 17-β ölçülmemesine rağmen gebe kedilerdeki serum Cp konsantrasyonundaki artışın Vanucchi ve ark (2002) ve Ulutaş ve ark (2009)'da belirttiği gibi gebeliğin son döneminde artan östrodiol 17-β üretimi, serum Hp konsantrasyonundaki artışın ise gebelikteki yangısal süreçle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Serum AFP konsantrasyonundaki artış ve artışın derecesi yangının tipi (lokal, sistemik), hastalığın seyri (akut, kronik), hastalığın etiyolojisi (bakteriyel, viral, paraziter, mikotik) ve değerlendirilen AFP tipine (majör, ılımlı, minör) göre farklılık göstermektedir (Alserngeest ve ark 1994, Horadagoda ve ark 1999, Petersen ve ark 2004, Sasaki ve ark

2003, Hooijberg ve ark 2014, Mattsson 2014). Özellikle serum pozitif AFP'lerin (AGP, Hp, SAA ve Cp) konsantrasyonlarındaki artışın düzeyi hastalıkların etiyojisi (enfeksiyöz-nonenfeksiyöz, bakteriyel, viral, paraziter, mikotik) ile yakından ilişkilidir (Jain ve ark 2011). Bu çalışmada grupların çoğunda etiyojik bir klasifikasyon yapılamamış ve tanıları anatomik-patolojik ya da patolojik-semptomatik temelli olarak ortaya konulmuştur.

Birçok araştırma farklı hastalık ve bozukluklarda yangısal sürecin değerlendirilmesinde AFP'lerin kullanışlı biyobelirteçler olduğu göstermektedir. Nonspesifik bir belirteç olan AFP'lerindeki artışın büyüklüğü hastalığın derecesi ve böylece prognozu ile ilişkili olabilmektedir. AFP'ler insan ve hayvan hekimliğinde hastaların tedaviye verdiği yanıtın izlenmesinde kullanılmaktadırlar. Kedilerde majör AFP'ler olarak kabul edilen SAA ve AGP yangısal bir uyarımdan sonra birkaç saat içerisinde yükselmekte ve yangı devam ettiği sürece de yüksek kalmaktadırlar. Ayrıca haptogloblin'de kedilerde pozitif AFP olarak kabul edilmektedir. Kedilerde endokrinolojik bozukluklar, enfeksiyöz hastalıklar, neoplaziler, travma, hospitalizasyon, cerrahi müdahale ve renal yetmezlik gibi bir çok patofizyolojik durumda serum AGP, Hp ve SAA konsantrasyonlarının arttığı bildirilmektedir (Paltrinieri 2008, Kann ve ark 2012). Bu çalışmada da sağlıklı kediler ve hasta kedilerin serum AFP'leri karşılaştırıldığında hasta kedilerde değerlendirilen tüm AFP'ler sağlıklılara göre önemli düzeylerde yüksek olduğu belirlendi. Bu durumun hastalıklar sırasında ortaya çıkan AFY ile ilişkili olduğu ve AFP'lerinin kedi hastalıklarında ve çeşitli bozukluklarında kullanışlı bir biyobelirteç olabileceği varsayımını ileri süren birçok araştırma (Kajikawa ve ark 1999, Sasaki ve ark 2003, Kann ve ark 2012) ile uyumludur.

Akut faz yanıt, akut ve kronik yangısal durumların her ikisine birlikte tepki olarak meydana gelen kompleks sistemik bir reaksiyondur. Akut yangısal süreç genellikle reversibl iken, kronik yangının prognozu kötüdür. Bu yüzden bu iki hastalık evresini birbirinden ayırmak klinik açıdan oldukça önemlidir. AFP'lerin konsantrasyonları genellikle AFY'yi takiben 24-48 saat içerisinde maksimum kan konsantrasyonuna ulaşmakta ve konsantrasyonlarında enfeksiyon ya da yangının iyileşmesiyle örtüşen düşüş görülmektedir. Fakat tekrarlayan uyarımlar sonrasında AFY kronik hale geçebilmektedir. Kronik yangı ya da enfeksiyon sırasında, pozitif AFP konsantrasyonlarının normal değerlere kıyasla yüksek düzeyde kaldığı (Petersen ve ark 2004, Gruy ve ark 2005, Jain ve ark 2011) ve tanı amaçlı olarak kullanılabileceği rapor edilmektedir (Gruy ve ark 2005). Bununla birlikte, bu yükselmenin yangı ya da enfeksiyonun akut aşamasında kronik

aşamasına göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Petersen ve ark 2004). Bazı araştırmacılar (Alserngeest ve ark 1994, Horadagoda ve ark 1999) AFP'lerin akut ve kronik enfeksiyonların ayırımında bir belirteç olarak kullanılabileceğini rapor etmekle birlikte, bu çalışmada akut ve kronik hastalıklı kediler arasında serum AFP konsantrasyonları arasında istatistiksel bir önem belirlenmedi. Sağlıklı kediler ile karşılaştırıldığında ise her iki grupta serum AGP ve SAA konsantrasyonları sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0.05$ düzeyde önemli bulundu (Çizelge 3.6, Şekil 3.32, Şekil 3.34). Bu durumun çeşitli araştırmacıların (Petersen ve ark 2004, Gruy ve ark 2005, Jain ve ark 2011) bildirdiği gibi yangısal bir uyarımdan sonra yükselen AFP konsantrasyonlarının uyarım devam ettikçe yüksek kalması ile ilişkili olabileceği ve her iki durumdaki yangısal sürecin tanı ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

Akut faz yanıt; doku yıkımlanmasının olduğu bölgelerde yangısal mediatörler tarafından başlatılan, lokal ve sistemik değişikliklerle karakterize kompleks bir reaksiyon olarak ortaya çıkmaktadır. Lokal yangı zararlı uyarıcılara karşı bağışıklık sisteminin ilk yanıtıdır. Enfeksiyon ya da doku hasarı lokal savunma sistemi tarafından durdurulamazsa organizma bu durumu geniş çaplı sistemik yanıt ile karşılık vermektedir. Bu durum yangı bölgesinden uzak birçok organ ve dokuda fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal değişiklikleri içermektedir (Gruys ve ark 2005, Petersen ve ark 2004, Ceciliaia ve ark 2012). Hayvanlarda yangısal durumun şiddetinin değerlendirilmesi kritik bir önem taşımaktadır. Yangısal durumun şiddetinin sınıflandırılmasında ve lokal ile sistemik yangısal durumların ortaya çıkarılmasında AFP'lerin rolü oldukça önemlidir (Hooijberg ve ark 2014). İnsanlarda ve kedilerde sistemik yangının belirlenmesinin, hastalığın prognozunun belirlenmesinde önemli etkileri bulunduğu ve sistemik yangının insan ve kedilerde prognoz üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmektedir (Tamamoto ve ark 2013). Ayrıca kedilerde yangısal durumlardaki AFP'lerdeki artışın büyüklüğü yangısal olmayan durumlar göre oldukça yüksek bulunmuştur (Sasaki ve ark 2003). Bu çalışmada lokal ve sistemik yangısal enfeksiyonlu kediler, sağlıklı kediler ile karşılaştırıldığında her iki grubunda yüksek serum AGP ve SAA konsantrasyonlarına sahip oldukları ve serum AGP konsantrasyonundaki artışın ise sistemik yangısal enfeksiyonlu kedilerde lokal yangısal enfeksiyonlu kedilere göre önemli derecede yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca sistemik yangısal enfeksiyonlu kedilerin WBC sayısı ve serum Cp konsantrasyonları da sağlıklı kedilere göre önemli derecede yüksek bulundu (Çizelge 3.5, Şekil 3.24-29). Serum Hp konsantrasyonu gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bulunmasa da lokal ve

sistemik enfeksiyonlu kedilerde sağlıklı kedilere göre göreceli olarak yüksekti. Bu bulgular ışığında kedilerde majör AFP olarak kabul edilen serum AGP ve SAA konsantrasyonlarındaki artışın yangısal durumun belirlenmesinde ve serum AGP konsantrasyonundaki artışın ise yangısal durumun şiddetinin sınıflandırılmasında bir biyobelirteç olarak kullanılabilirdiği, fakat bunun için daha fazla örnekleme ihtiyacı duyulduğu kanısındayız.

Lökositoz, yangısal değişikliklerin en önemli bulgularından biridir ve dolaşımdaki genç nötrofillerin sayısının artmasından kaynaklanır. Nötrofil sayısındaki artış marjinal havuzdaki hücrelerin dolaşıma verilmesi ve daha sonraki süreçte ise granulopoezisin uyarılması meydana gelmektedir (Jain 1993, Paltrinieri 2008). Marjinal havuz lökositleri ve dolaşımdakiler arasındaki oran diğer türlerde neredeyse 1:1 iken kedilerde yaklaşık 1:3 tür (Cowell ve Decker 2000, Smith 2000, Paltrinieri 2008). Teorik olarak kedilerde yangısal bir uyarımı takiben dolaşımdaki lökosit sayısı 3 katına çıkmakta ve uzun süre yüksek kalmaktadır. Bununla birlikte, gerçek lökosit sayısı PMN üretimi ile doku talebi oranı arasındaki dengeye bağlıdır. Kedilerde özellikle hiperakut lökositozisin heyecan, korku ve stres sonucu görülen diğer olası kaynakları yaygındır (Cowell ve Decker 2000, Paltrinieri 2008). Kedilerde, lökositlerdeki bu hızlı artışın kesinlikle yangı için spesifik olmadığı, lökositozun olmayışının da yangısal durumun varlığını dışlamadığı da rapor edilmektedir (Paltrinieri 2008). Bu çalışmada sağlıklı kediler ile karşılaştırıldığında 17 hasta grubu arasında sadece 5 grupta WBC sayısı ortalamaları istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulundu. Kedilerdeki bu durum AFY'nin değerlendirilmesinde WBC sayısının AFP'lerin gösterdiği değişime göre diagnostik öneminin daha düşük olduğu şeklindeki bildirimleri desteklemektedir (Burton ve ark 1994, Horadagodo ve ark 1999).

Bu çalışmada AFY'nin değerlendirilmesinde 17 hasta grubundan 11 grupta SAA, 10 grupta serum AGP, 6 grupta serum Hp ve 6 grupta ise serum Cp konsantrasyonları sağlıklı gruba göre önemli düzeylerde yüksek bulunurken, bir grupta (Grup 12) serum Hp konsantrasyonu sağlıklı gruba göre düşük olduğu saptandı (Çizelge 3.7, Şekil 3.36-41). Bu durum yangısal süreçlerin değerlendirilmesinde kedilerde birçok araştırmacı tarafından majör AFP olarak bildirilen AGP ve SAA'nın bu çalışmada da farklı hastalıklarda ortaya çıkan yangısal durumların belirlenmesinde diğer AFP'lerine göre daha güvenli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Kedilerde AFP konsantrasyonlarının yangı, enfeksiyon, travma, cerrahi müdahale, neoplaziler, renal yetmelik, endokrinolojik problemler, hospitalizasyon ve renal yetmezlik gibi bir çok durumda arttığı bildirilmektedir (Duthie ve ark 1997, Pocacqua ve ark 2005, Paltrinieri 2008, Paltrinieri 2008, Tamamoto ve ark 2008, Paltrinieri ve ark 2012, Tamamoto ve ark 2012, Tamamoto ve ark 2013, Pradeep 2014, Mattsson 2014, Tamamoto ve ark 2014). Bu çalışmada 17 farklı hastalık grubundaki kedilerden elde edilen serum örneklerinin 7 grupta (enteritis n=17, üst solunum sistemi n=16, *Isospora spp*, n=12, konstipasyon n=10, alt solunum sistemi n=9, hemobartonellosis n=8 ve kırık n=6) kediler için majör AFP olan AGP ve SAA'nın, 4 grupta (FcoV n=7, neoplazi n=7, renal yetmezlik n=7 ve Diabetes mellitus n=5) SAA'nın 3 grupta (FİV n=11, gingivitis n=11 ve diyafram fitki n=3) ise AGP'nin sağlıklı gruptaki kediler göre yüksek olduğu belirlendi (Çizelge 3.7, Şekil 3.38-40). Buna karşı 3 grupta (alt üriner sistem n=9, karaciğer problemlili n=9 ve dermatitis n=5) serum AGP ve SAA konsantrasyonlarında sağlıklı gruba göre anlamlı bir fark belirlenmedi. Bu sonuçlar kediler için majör AFP olan AGP ve SAA'nın tüm hastalık ya da rahatsızlıklar için değil bazı hastalıklardaki yangısal sürecin belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Araştırmacılar tarafından (Duthie ve ark 1997, Giordano ve ark 2003, sasaki ve ark 2003, Paltrinieri ve ark 2007) bazı hastalık gruplarında (alt üriner sistem, karaciğer problemlili kediler vs) yüksek bulunan serum AGP ve/veya SAA konsantrasyonlarının bu çalışmada yüksek bulunmaması veya bu çalışmada bazı hastalıklarda (enteritis, gingivitis vs) yüksek bulunurken diğer çalışmalarda yüksek olmaması, çalışma gruplarındaki hayvanların kaynağı, sayısı, enfeksiyonun tipi, enfeksiyonun dönemi ve etiyolojik klasifikasyonunun detaylı yapılmaması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Kedilerde Hp konsantrasyonunun çeşitli yangısal, enfeksiyöz ve tümöral olaylarda arttığı bildirilmektedir (Duthie ve ark 1997, Kajikawa ve ark 1999, Giordano ve ark 2004, Ottenjann ve ark 2006, Gerou-Ferriani ve ark 2011, Kann ve ark 2012, Kann ve ark 2014, Mattsson 2014). Mattsson (2014), çeşitli hastalıklara sahip sistemik ve sistemik olmayan yangısal enfeksiyonlu kedilerde Hp seviyesinin sağlıklı kedilere göre önemli derecede yüksek olduğunu rapor etmektedir ve Hp konsantrasyonundaki yükselmenin yangısal durumun belirlenmesi için kullanışlı belirteç olabileceğini bildirmektedir. Bu çalışmada 17 hastalık grubundan 6 grupta (Üst solunum sistemi n=16, *isospora spp* n=12, gingivitis n=11, konstipasyon n=10, alt solunum sistemi n=9, diabetes mellitus n=5) ortalama serum Hp konsantrasyonları sağlıklı kedilere göre yüksek bulunurken, 1 grupta

(Hemobartonellosis n=8) düşük olduğu belirlendi Çizelge 3.7, Şekil 3.39). Serum Hp konsantrasyonunda bu artışın Mattson (2014)'un belirttiği gibi yangısal süreçle ilişkili olduğu düşünüldü.

Bu çalışmada tüm hastalık grupları arasında en yüksek ortalama serum Hp konsantrasyonu Diabetes mellituslu kedilerde (Grup 18) belirlendi. Diabetes mellitus, kısmi veya tam insülin yetmezliğine bağlı gelişen kronik karbonhidrat metabolizması bozukluğudur (Başoğlu ve Sevinç 2004). Yüksek kan glukoz konsantrasyonu oldukça reaktif ve stabil olmayan glikasyon son ürünlerinin oluşumuna neden olmaktadır (Ritz 2006). Hp diabetik hastalarda bu reaktif ürünlere karşı antioksidant bir görev üstlenmektedir (Shor ve ark 2007, Vania ve ark 2009) ve serbest Hb'yi bağlayarak serbest radikal oluşumunu önlemektedir. Böylece ortaya çıkan vasküler komplikasyonları durdurmaktadır (Shor ve ark 2007). Bu çalışmada Hp konsantrasyonundaki artışın yüksek kan glukoz konsantrasyonu sonucu ortaya çıkan reaktif ürünleri inhibe etmek ve serbest Hb'yi bağlamak üzere Hp sentezindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir.

Hemobartonellosisli kedilerde (Grup 12) serum Hp konsantrasyonu sağlıklı kedilere göre önemli düzeyde düşük bulundu. *Mycoplasma haemofelis* ve *Mycoplasma haemominutum*'un neden olduğu kedilerin enfeksiyöz anemisi olarak da bilinen hemobartonellosis, şiddetli hemolitik anemi ile seyreden bir hastalıktır (Aslan ve ark 2010, Korman ve ark 2011, van Geffen 2012). Dolaşımda serbest Hb düzeyinin arttığı durumlarda (ör: intra vasküler hemoliz), Hp Hb'yi bağlar ve oluşan kompleks monosit makrofaj sistemi tarafından hızlı bir şekilde dolaşımdan temizlenir (Petersen ve ark 2002, Ceron ve ark 2005, Kato 2009, Gómez-Laguna ve ark 2011, Ceciliani ve ark 2012, Sevgisunar ve Şahinduran 2014). Bu durumda Hp üretimi yangı ile uyarılsa bile mevcut Hp'yi Hb bağladığı için dolaşımdaki düzeyinin düşük olarak görüleceği birçok araştırmacı tarafından rapor edilmektedir (Bremner 1964, Harvey ve Gaskin 1978, Petersen ve ark 2004, Ulutaş ve ark 2005, Paltrinieri 2008, Gupta ve ark 2011). Bu çalışmada hemobartonellosis'li kedilerdeki Hp konsantrasyonunun sağlıklı kedilere göre düşük olması, birçok araştırmacının bildirdiği gibi Hp'nin dolaşımdaki serbest Hb'yi bağlaması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca Serum Hp konsantrasyonunun azalmasının hemolitik anemili kedilerde hemolizin hızlı tanısı için güvenilir bir belirteç olabileceğini düşünülmektedir.

Seruloplazmin kedilerde minör AFP olarak kabul edilmektedir (Paltrinieri 2008) ve hasta kedilerde Cp ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte köpeklerde majör AFP olarak kabul edilen Cp'nin yangı, enfeksiyon, stres ve doku hasarı gibi birçok durumda arttığı bildirilmektedir (Conner ve ark 1988, Martinez-Subiela ve ark 2002, Petersen ve ark 2004, Ceron ve ark 2005, Ulutaş ve ark 2005, Ulutaş ve ark 2007, Zapryanova ve ark 2013). Ulutaş ve ark (2007) farklı hastalıklı köpeklerde serum Cp konsantrasyonunu değerlendirerek tüm hastalık gruplarında serum Cp konsantrasyonunu yüksek olarak belirlemişler ve yangısal ya da enfeksiyöz sürecin saptanmasında Cp'nin diagnostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada 17 hastalık grubundan sadece 6 grupta (Enteritis n=17, Üst solunum sistemi n=16, *isospora spp* n=12, gingivitis n=11, alt solunum sistemi n=9, karaciğer hastalıklı n=9) serum Cp konsantrasyonu önemli derecede yüksek bulunurken 11 grupta ise istatistiksel bir önem bulunamadı (Çizelge 3.7, Şekil 3.41). Bu iki çalışma arasındaki farklılık Cp'in türlere göre diagnostik öneminin farklı olmasından kaynaklandığı ve bu 6 gruptaki Cp konsantrasyonundaki yükselmenin de bu hastalıkların neden olduğu sitokin ilişkili AFY ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

5. SONUÇ

Günümüzde farklı hastalıklarda ortaya çıkan yangısal süreçlerin klinik olarak izlenmesi, tanı, tedavi ve prognoz açısından büyük önem arz etmektedir. Bu kapsamda yeni biyobelirteçlerin keşfedilmesi teşvik edilmektedir. AFP'lerin tanıda ve tedavi takibinde kullanılmaları bu proteinlerin en ilginç uygulamalarından biri olarak kabul edilmektedir. İnsan hekimliğinde yaygın olarak kullanılan AFP'lerin veteriner hekimlikte kullanımı nispeten yenidir. Son yıllarda hayvanlarda biyobelirteç olarak AFP'lerin kullanımında önemli gelişmeler kaydedilmiş, farklı türlerde çeşitli patolojilerde AFP'lerin düzeyleri ile ilgili çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Ancak kedilerde yapılan çalışmaların sınırlı olması, bu türde konu ile ilgili çalışmaları çekici kılmaktadır. Bu çalışmada bu eksikliği gidermek amacıyla hasta ve sağlıklı kedilerde serum pozitif AFP konsantrasyonları araştırıldı.

Bu çalışma;

1. Sağlıklı kedilerde cinsiyetin serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları üzerine etkisinin bulunmadığı,
2. Sağlıklı kedilerde yaşın Cp konsantrasyonunu etkilediği,
3. Sağlıklı ve hasta kedilerin serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları karşılaştırıldığında, hasta kedilerde serum AGP, Hp, SAA ve Cp konsantrasyonlarının sağlıklı kedilere göre yüksek olduğu,
4. Gebe kedilerde Cp ve Hp konsantrasyonlarının yükseldiği ve bunların gebeliğe bağlı plasental fonksiyonların ve gebelikteki yangısal sürecin bir indikatörü olabileceği,
5. Lokal ve sistemik yangısal hastalıklı kedilerde serum AGP ve SAA konsantrasyonlarının sağlıklı kedilere göre yüksek olduğu ve serum AGP konsantrasyonundaki artışın yangısal durumun şiddetinin belirlenmesinde kullanılabileceğini ortaya koydu.

Bu çalışma sağlıklı ve farklı hastalıklara sahip kedilerde serum pozitif AFP konsantrasyonları ile ilgili sınırlı sayıdaki literatüre katkı sağlamakla birlikte, bu verilerin kedilerde sağlık durumunun belirlenmesinde, hastalıklarda ortaya çıkan yangısal süreçlerin

tanı ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde kullanılabileceği ve gelecekte yapılacak çalışmalara referans olabileceği sonucuna varıldı.

ÖZET

Sağlıklı ve Farklı Hastalıklı Kedilerde Serum Akut Faz Protein Konsantrasyonlarının Araştırılması

Akut faz protein (AFP) düzeyleri insan ve hayvanlarda yangısal durumun belirlenmesinde kullanılan non-spesifik değişkenlerdir. Bu çalışmada, sağlıklı ve farklı hastalıklı kedilerde akut faz protein konsantrasyonlarının belirlenmesi amaçlandı. Bu çalışmanın hayvan materyalini, farklı ırk, yaş ve cinsiyetten farklı hastalıklara sahip 152 kedi ve genel kontrol ve aşı amacıyla getirilen 40 sağlıklı ve 8 adet sağlıklı gebe olmak üzere toplam 200 kedi oluşturdu. Çalışmada kullanılan kedileri anemnez bilgileri, klinik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları değerlendirilerek sağlık durumlarına göre 19 grup altında toplandı. Ayrıca hastalıklı kedilerde akut faz proteinler hastalık sürelerine, yangısal duruma göre değerlendirildi değerlendirildi. Kedi serumlarındaki Serum Amyloid-A (SAA), serum α 1-asid glikoprotein (AGP), serum haptoglobin (Hp) analizleri kedi spesifik ticari test kitleriyle ELISA reader cihazında, seruloplazmin (Cp) analizleri ise spektrofotometre ile belirlendi. Sağlıklı kediler ve hasta kedilerin serum AFP'leri karşılaştırıldığında hasta kedilerde değerlendirilen tüm AFP'lerin sağlıklılara göre yüksek olduğu, sağlıklı kedilerde cinsiyetin akut faz protein konsantrasyona etkisi bulunmazken, yaşın Cp konsantrasyonunu etkilediği, gebe kedilerde Cp ve Hp konsantrasyonlarının yükseldiği ortaya konuldu. Elde edilen bu verilerin kedilerde sağlık durumunun belirlenmesi, hastalıklarda ortaya çıkan yangısal süreçlerin tanı ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde kullanılabileceği ve gelecekte yapılacak çalışmalara referans olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: AGP, Akut faz protein, Cp, Hp, Kedi, SAA

SUMMARY

Investigation on Acute Phase Protein Concentration in Healthy and Various Diseased Cats

Acute phase protein (APP) levels are non-specific variables used in the detection of inflammatory condition in humans and animals. This study aimed to determine acute phase protein concentrations in healthy and various diseased cats. Animal material of this study was composed of 152 cats with different races, ages, genders and diseases, 40 healthy cats brought for routine examination and vaccine, and 8 pregnant cats, being 200 cats in total. The cats involved in the study were grouped into 19 classes with regard to their health conditions considering their histories, clinical examination findings and laboratory results. In addition, acute phase proteins in sick cats were evaluated in terms of disease duration and inflammatory condition. Serum Amyloid-A (SAA), serum α 1-acid glycoprotein (AGP) and serum haptoglobin (Hp) in cat serums were analyzed by using specific commercially available test kits in ELISA reader device, while ceruloplasmin (Cp) analysis was performed by spectrophotometry. In the comparison of serum AFP levels of healthy and sick cats, all AFP values were found to be higher in sick cats when compared to healthy ones, gender did not affect acute phase protein concentrations in healthy cats, while age had an impact on Cp concentration, Cp and Hp concentrations were increased in pregnant cats. It was concluded that these data might be used in determining health status of cats, monitorization of disease-related inflammatory processes and treatment efficacy and might be taken as reference in future studies.

Key words: Acute phase protein, AGP, Cat, Cp, Hp, SAA

KAYNAKLAR

- Addie DD, Paltrinieri S, Pedersen N. Recommendations from workshops of the second international feline coronavirus/feline infectious peritonitis symposium. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2004;6(2):125-30.
- Akarsu, ES, House RV, Coceani F. Formation of interleukin-6 in the brain of the febrile cat: relationship to interleukin-1. *Brain Research* 1998;803:137–143.
- Akay B. Sığırlarda kan akut faz proteinleri düzeyleri üzerine hemoliz, lipemi ve bilirubineminin etkileri. Yüksek lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı. Aydın, Türkiye. 2009.
- Alsemgeest SPM, Kalsbeek HC, Wensing Th, Koeman JP, Van Ederen AM, Gruys E. Concentrations of SAA (SAA) and haptoglobin (Hp) as parameters of inflammatory diseases in cattle. *Veterinary Quarterly* 1994;16:21-23.
- Alves AE, Ribeiro APC, di Filippo PA, Apparicio MF, Fagharı JJ, Vicente WR R. Leucogram and serum acute phase protein concentrations in queens submitted to conventional or videolaparoscopic ovariectomy. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária Zootecnia* 2010;62 (1):86-91.
- Amareshwar Singh TK. Serum ceruloplasmin in acute myo-cardial infarction. *Acta Cardiologica* 1992;4:321-9.
- Ametaj BN, Hosseini A, Odhiambo JF, Iqbal S, Sharma S, Deng Q, Lam TH, Farooq U, Zebeli Q, Dunn SM. Application of acute phase proteins for monitoring inflammatory states in cattle. In: Veas F. (Eds). *Acute phase proteins as early non-specific biomarkers of human and veterinary diseases*. Croatia: InTech: 2011. P. 299-354.
- Aslan Ö, İça A, Çam Y, Kibar M. Kayseri'de Bir Kedide Haemobartonellozis Olgusu. *Turkish Journal of Veterinary Animal Science* 2005;29:709-712.
- Badolato R, Wang JM, Murphy WJ, Lloyd AR, Michiel DF, Bausserman LL, Kelvin DJ, Oppenheim JJ. Serum amyloid A is a chemoattractant: induction of migration, adhesion, and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes. *Journal of Experimental Medicine* 1994;180(1):203-209.
- Başoğlu A, Sevinç M. Evcil hayvanlarda metabolik ve endokrin hastalıklar. Konya: Pozitif Matbaacılık; 2004. p.264.a
- Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994;15:74-80.

- Belch JJ, Chopra M, Hutchison S, Lorimer R, Sturrock RD, Forbes CD, Smith WE. Free radical pathology in chronic arterial disease. *Free Radical Biology Medicine* 1989; 6(8):375.
- Bence LM, Addie DD, Eckersall PD. An immunoturbidimetric assay for rapid quantitative measurement of feline alpha-1-acid glycoprotein in serum and peritoneal fluid. *Veterinary Clinical Pathology* 2004;34:335–341.
- Beutler B. Innate immunity: an overview. *Molecular Immunology* 2004;40(12):845-859.
- Boosman R, Mutsaers CWAAM, Dieleman SJ. Sympathico-adrenal effects of endotoxemia in cattle. *Veterinary Record* 1990;127:11-14.
- Bozukluhan K. Retikuloepitoniitis travmatika (rpt)'lı sığırlarda bazı akut faz proteinleri, klinik biyokimya ve hematolojik parametrelerin araştırılması. Doktora Tezi. Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kars, Türkiye.2008.
- Burton SA, Honor DJ, Mackenzie AL, Eckersall PD, Markham RJF, Horney BS. C-reactive protein concentration in dogs with inflammatory leukograms. *American Journal of Veterinary Research* 1994; 55: 613–618.
- Bustamente J, Martin Mateo MC, Fernandez J, de Quiros B, Ortiz Manchado O. Zinc, copper and ceruloplasmin in arteriosclerosis. *Biomedicine* 1976; 25(5): 244.
- Cai L, de Beer MC, De Beer FC, van der Westhuyzen DR. Serum amyloid A is a ligand for scavenger receptor class B type I and inhibits high density lipoprotein binding and selective lipid uptake. *Journal of Biological Chemistry* 2005;280(4): 2954–61.
- Campbell DJ, Rawlings JM, Koelsch S, Wallace J, Strain JJ, Hannigan BM. Age-related differences in parameters of feline immune status. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2004;100:73–80.
- Caspi D, Snel FWJJ, Batt RM, Bennett D, Rutteman GR, Hartman EG, Baltz ML, Gruys E, Pepys MB. C-reactive protein in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1987;48: 919-921.
- Cecilian F, Grossi C, Giordano A, Pocacqua V, Paltrinieri S. Decreased sialylation of the acute phase protein alpha-1-acid glycoprotein in feline infectious peritonitis (FIP). *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2004;99(3-4):229-236.
- Cecilian F, Pocacqua V, Lecchi C, Fortin R, Rebutti R, Avallone G, Bronzo V, Cheli F, Sartorelli P, Differential expression and secretion of alpha-1-acid glycoprotein in bovine milk. *Journal of Dairy Research* 2007;74:374–380.
- Cecilian F, Ceron JJ, Eckersall PD, Sauerweind H. Acute phase proteins in ruminants. *Journal of Proteomics* 2012;75:4207-4231.

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

Cid MC, Grant DS, Hoffman GS, Auerbach R, Fauci AS, Kleinmann HK. Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera from patients with systemic vasculitis. *The Journal of Clinical Investigation* 1993;91: 977-985.

Coetzee GA, Strachan AF, Westhuyzen DR, Hoppe HC, Jeenah MS, De Beer FC. Serum amyloid A containing human high density lipoprotein 3. *The Journal of Biological Chemistry* 1986;261:9644.

Conner JG, Eckersall PD, Doherty M, Douglas TA. Acute phase response and mastitis in the cow. *Research in Veterinary Science* 1986; 41(1): 126-8.

Correa SS, Mauldin GN, Mauldin GE, Mooney SC. Serum alpha 1-acid glycoprotein concentration in cats with lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2001;37:153–158.

Coşkun A, Şen İ. Kedi ve köpek hastalıklarının teşhisinde akut faz proteinlerin önemi. *Veteriner Cerrahi Dergisi* 2005;11 (1-2-3-4):56-59.

Coşkun A. Lipopolisakkarid (*E.coli*) ile deneysel olarak endotoksemi oluşturulan buzağılarda akut faz proteinlerin klinik teşhisteki önemi. Doktora Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, Türkiye. 2008.

Coşkun A, Şen İ. Sığırlarda akut faz proteinleri ve klinik kullanım alanları. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2011;20(3):240-246.

Cray C, Zaias J, Altman NH. Acute phase response in animals: A Review. *Comparative Medicine* 2009;59(6):517-526.

Cray C. Evaluation of the acute phase response to inflammation in mammals. *Proceedings Georgia on My Mind, Georgia, USA; 2008. p. 89-92.*

Cunnane G, Whitehead AS. Amyloid precursors and amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Baillieres Best Practice Research Clinical Rheumatology* 1999;13:615–28.

Cunningham J, Leffell M, Mearkle P, Harmatz P. Elevated plasma ceruloplasmin in insulin-dependent diabetes mellitus: evidence for increased oxidative stress as a variable complication. *Metabolism* 1995;44 (8): 996–999.

Dilda F. İdentification of biomarkers for the assesment of farm ruminant health status. Doktora Tezi. Università Degli Studi di Milano Department of Veterinary Sciences and Public Health, Milano, İtalya. 2012.

Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest Journal* 1997;112(6):321-9.

Duthie S, Eckersall PD, Addie DD, Lawrence CE, Jarrett O. Value of alpha 1-acid glycoprotein in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Veterinary Record* 1997;141(12):299-303.

Eaton JW, Brandt P, Mahoney JR, Lee JT. Haptoglobin — a natural bacteriostat. *Science* 1982;215(4533):691–3.

Ebersole J, Cappelli D. Acute phase reactants in infectious and inflammatory diseases. *Periodontology*. 2000;23:19–49.

Eckersall PD. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as marker of disease in animals. *Revue de Médecine Vétérinaire* 2000;151:577-584.

Eckersall PD, Conner JG. Bovine and Canine Acute phase proteins. *Veterinary Research Communications* 1988;12:169-178.

Eckersall PD. The acute phase response in animals. *Textbook of the Japanese Society of Veterinary Clinical Pathology* 1999;10-21.

Eckersall PD. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Revue de Médecine Veterinaire* 2000;151:577-584.

Eckersall PD, Harvey MJA, Ferguson JM, Renton JP, Nickson A, Boyd JS. Acute phase protein in canine pregnancy (*Canis familiaris*). *Journal of Reproductive Fertility* 1993;47:159–164.

Eckersall PD, Young FJ, McComb C, Hogarth CJ, Safi S, Weber A, McDonald T, Nolan AM, Fitzpatrick JL. Acute phase proteins in serum and milk from dairy cows with clinical mastitis. *Veterinary Record* 2001;148(2):35-41.

Eckersall PD, Young FJ, Nolan AM, Knight C, McComb HC, Waterston M, Hogarth CJ, Scott EM, Fitzpatrick JL. Acute phase proteins in bovine milk in an experimental model of *Staphylococcus aureus* subclinical mastitis. *Journal of Dairy Science* 2006;89:1488-1501.

Eckersall PD, Lawson FP, Bence L, Waterston MM, Lang TL, Donachie W, Fontaine MC. Acute phase protein response in an experimental model of ovine caseous lymphadenitis. *Biomed Central Veterinary Research* 2007;19(3):35.

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

Eckersall PD, Schmid EMS. The final hurdles for acute phase protein analysis in small animal practice. *Journal of Small Animal Practice* 2014;55(1):1-3.

Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M. Travmaya organizmanın immun yanıtı. In: Belviranlı M. (Eds). *Travma*, 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.; 2005. p.211-25.

Faist E, Wichmann M, Baue AE. The immune response. In: Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE. (Eds). Trauma 4. Baski. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2000. P.1409-25.

Fascetti AJ, Rogers QR, Morris JG. Blood copper concentrations and cuproenzyme activities in a colony of cats. *Veterinary Clinical Pathology* 2002;31(4):183-8.

Fascetti AJ, Rogers QR, Morris JG. Dietary copper influences reproduction in cats. *Journal of Nutrition* 2000;130(5):1287-90.

Floris G, Medda R, Padiglia A, Musci G. The physiopathological significance of ceruloplasmin. A possible therapeutic approach. *Biochemical Pharmacology* 2000;60:1735-41.

Fournier T, Medjoubi NN, Porguet D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta* 2000;1482:157-171.

Fox PL, Mukhopadhyay C, Ehrenwald E. Structure, oxidant activity, and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin. *Life Sciences* 1995;56:1749-1758.

Fox PL, Mazumder B, Ehrenwald E, Mukhopadhyay CK. Ceruloplasmin and cardiovascular disease. *Free Radical Biology Medicine* 2000; 28(12):1735-44.

Georgieva TM, Vlaykova T, Dishlianova E, Petrov V, Georgiev IP. The behaviour of ceruloplasmin as an acute phase protein in obese and infected rabbits. *Farm animal Proteomics: Proceedings of the 3rd Managing Committee Meeting and 2nd Meeting of Working Group 1,2 & 3 COST Action FA 1002*, Wageningen Academic Publishers 2012. p.67-70.

Gerou-Ferriani M, McBrearty AR, Burchmore RJ, Jayawardena KG, Eckersall PD, Morris JS. Agarose gel serum protein electrophoresis in cats with and without lymphoma and preliminary results of tandem mass fingerprinting analysis. *Veterinary Clinical Pathology* 2011;40(2):159-73.

Gil S, Leal RO, McGahie D, Sepulveda N, Duarte A, Niza MMRE, Tavares L. Oral Recombinant Feline Interferon-Omega as an alternative immune modulation therapy in FIV positive cats: Clinical and laboratory evaluation. *Research in Veterinary Science* 2014; 96 (1):79-85.

Giordano A, Spagnolo V, Colombo A, Paltrinieri S. Changes in some acute phase protein and immunoglobulin concentrations in cats affected by feline infectious peritonitis or exposed to feline coronavirus infection. *The Veterinary Journal* 2004;167(1):38-44.

Gómez-Laguna JG, Salguero FJ, Pallarés FJ, Irene MRG, Barranco I, Carrasco L. Acute Phase Proteins as Biomarkers in Animal Health and Welfare. In: Veas F (Eds), *Acute*

Phase Proteins as Early Non-Specific Biomarkers of Human and Veterinary Diseases. France: InTech; 2011. P.259-298.

Gökçe Hİ, Bozukluhan K. Çiftlik hayvanlarında önemli akut faz proteinleri ve bunların veteriner hekimlik alanındaki kullanımı. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2009;1(1):1- 14.

Gruys E, Obwolo MJ, Toussaint M. Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry. Veterinary Bulletin 1994;64:1009-1018.

Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. Journal of Zhejiang University Science 2005;6:1045-1056.

Gürer R, İdiopatik parkinson hastalığı etyopatogenezinde seruloplazminin yeri ve proton mr spektroskopisi ile verifikasyonu. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü, İstanbul, Türkiye. 2005.

Habif S. İnflamatuvar yanıtta akut faz proteinleri. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi 2005; (43):55-56.

Haram K, Augensen K, Elsayed S. Serum protein pattern in normal pregnancy with special reference to acute phase reactants. British Journal of Obstetric Gynaecology 1983;90:139–145.

Hari-Dass R, Shah C, Meyer DJ, Raynes JG. Serum amyloid A protein binds to outer membrane protein A of Gram-negative bacteria. Journal of Biological Chemistry 2005; 280:18562-18567.

Harvey JW, Gaskin JM, Feline haptoglobin. American Journal of Veterinary Research 1978;39:549–553

Hayat S, Raynes JG. Serum amyloid A has little effect on high density lipoprotein (HDL) binding to U937 monocytes but may influence HDL mediated cholesterol transfer Biochemical Society Transactions 1997;25(2):348S.

He R, Sang H, Ye RD. Serum amyloid A induces IL-8 secretion through a G protein-coupled receptor, FPRL1/LXA4R. Blood Journal 2003;101(4): 1572-1581.

He R, Shepard LW, Chen J, Pan ZK, Ye RD, Serum amyloid A is an endogenous ligand that differentially induces IL-12 and IL-23. Journal of Immunology 2006;177: 4072–4079.

Hiss S, Willbrenning GS, Suntz M, Reinacher M, Sauerwein H. Immunohistochemical localization of haptoglobin in porcine lungs. Anatomia Histologia Embryologia 2008;37(3):166-169.

Hochepped T, Berger FG, Baumann H, Libert C. α 1-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine and Growth Factor Review* 2003;14:25–34.

Hooijberg EH, van den Hoven R, Tichy A, Schwendenwein I. Diagnostic and predictive capability of routine laboratory tests for the diagnosis and staging of equine inflammatory disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2014;28:1587-1593.

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

Humblet MF, Coghe J, Lekeux Godeau JM. Acute phase proteins assesment for an early selection of treatments in growing calves suffering from bronchopneumonia under field conditions. *Research in Veterinary Science* 2004;77:41-47.

İmren HY. *Veteriner İç Hastalıklarına Giriş*. Ankara: Medisan Yayınevi; 1997. P. 7.

Israili ZH, Dayton PG. Human alpha-1-glycoprotein and its interactions with drugs. *Drug Metabolism Reviews* 2001;33(2):161–235.

Jain NC. *Essentials of Veterinary Haematology*. Philadelphia: Lea and Febiger Press, 1993.

Jain NC. The plasma proteins, dysproteinemias, and immune deficiency disorders. In: Jain NC. (Eds). *Schalm's Haematology*. 4th edition. Philadelphia: Lea and Febiger Press; 1986. P. 949.

Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Journal of Pharmacy Bioallied Science* 2011;3(1):118-27.

Jayakumari N, Ambikakumari V, Blaakrishnan KG, Subramonia Iyer K, Antioxidant status in relation to free radical production during stable and unstable anginal syndromes. *Atherosclerosis* 1992;94:183-90.

Jenning G, Elia M. Changes in protein distributions into normal and protein-deficient rats during an acute phase “injury” response. *British Journal of Nutrition* 1996;76:123-132.

Jensen LE, Whiehead AS. Regulation of serum amiloid A protein expression during the acute phase response, *Biochemistry Journal* 1998;15:334-489.

Kaelber JT, Demogines A, Harbison CE, Allison AB, Goodman LB, Ortega AN, Sawyer SL, Parrish CR. Evolutionary reconstructions of the transferrin receptor of caniforms supports canine parvovirus being a reemerged and not a novel pathogen in dogs. *PLOS Pathogens* 2012;8(5);1-10.

- Kahyaoglu A. Deneysel diabet oluşturulan ratlarda bazı akut faz proteinleri ve iz elementler arasındaki ilişkiler. Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, Türkiye, 2011.
- Kajikawa T, Furuta A, Onishi T, Tajima T, Sugii S. Changes in concentrations of serum amyloid A protein, 1-acid glycoprotein, haptoglobin, and Creaktive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1999;68:91-98.
- Kakuschke A, Pröfrock D, Prange A. C-reactive protein in blood plasma and serum samples of harbor seals (*Phoca vitulina*). *Marine Mammal Science* 2012;29(2):1-10.
- Kaneko JJ. Carbohydrate metabolism and its diseases, Serum proteins and the dysproteinemias. In: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML (Eds), *Clinical Biochemsitry of Domestic Animals*. London: Academic Pres; p. 45-82, 117-138.
- Kann RK, Seddon JM, Henning J, Meers J. Acute phase proteins in healthy and sick cats. *Research in Veterinary Science* 2012;93:649–654.
- Kann RK, Seddon JM, Kyaw-Tanner MT, Henning J, Meers J. Association between feline immunodeficiency virus (FIV) plasma viral RNA load, concentration of acute phase proteins and disease severity. *Veterinary Journal* 2014;201(2):181-3.
- Karaca F. Radyasyona bağlı salınan sitokinler ile grelin hormonu ve klinik radyoterapiye bağlı normal organ radyotoksitesitesi arasındaki ilişkiler. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Faküktesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Çukurova, Türkiye. 2012.
- Kato GJ. Haptoglobin halts hemoglobin's havoc. *Journal of Clinical Investigation*. 2009;119(8):2140–2142.
- Kent JE, Goodall J. Assessment of an immunoturbidimetric method for measuring equine serum haptoglobin concentrations. *Equine Veterinary Journal* 1991;23:59-66.
- Kidd R. Interpreting neutrophil numbers. *Vet. Med* 1991;86:975-82.
- Kim LB. Age-related changes in ceruloplasmin content in W/SSM rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2008;146(6):680-1.
- Klipstein K, Koster JF, Grobbee DE, Lindermans J, Hofman A. Serum ferritin and risk of myocardial inferation in the elderly: The Rotterdam Study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1999;69:1231-6.
- Kohler W, Prokop O. Relationship between haptoglobin and *Streptococcus pyogenes* T4 antigens. *Nature* 1978;271:373.

Koj A. Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochimica et Biophysica Acta* 1996;1317:84-94.

Korman RM, Cerón JJ, Knowles TG, Barker EN, Eckersall PD, Tasker S. Acute phase response to *Mycoplasma haemofelis* and '*Candidatus Mycoplasma haemominutum*' infection in FIV-infected and non-FIV-infected cats. *Veterinary Journal* 2012;193(2):433-8.

Kuji T, Masaka T, Li, Cheung AK. Expression of C-reactive protein in myointimal hyperplasia in a porcine arteriovenous graft model. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2007;22:2469–2475.

Kuribayashi T, Shimida T, Matsumoto M, Kawato K, Honjyo T, Fukuyama M, Yamamoto Y, Yamamoto S. Determination of serum CRP in healthy beagle dogs of various ages and pregnant beagle dogs. *Experimental Animals* 2003;52(5):387–390.

Kushner I. The Phenomenon of the acute phase response. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1982;389:39-48.

Kushner I. The acute phase response: an overview. *Methods in Enzymology* 1988;163:373–383.

Leal RO, Gil S, Sepúlveda N, McGahie D, Duarte A, Niza MM, Tavares L. Monitoring acute phase proteins in retrovirus infected cats undergoing feline interferon- ω therapy. *Journal of Small Animal Practice* 2014;55(1):39-45.

Lecchia C, Avallone G, Giurovich M, Roccabianca P, Ceciliani F. Extra hepatic expression of the acute phase protein alpha 1 acid glycoprotein in normal bovine tissues. *Veterinary Journal* 2009;180:256-58.

Lee YJ, Lee JH, Shin YH, Kim JK, Lee HR, Lee DC. Gender difference and determinants of C-reactive protein level in Korean adults. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2009;47:863–869.

Liang JS, Sipe JD. Recombinant human serum amyloid-A (apoSAA(P)) binds cholesterol and modulates cholesterol flux. *The Journal of Lipid Research* 1995;36(1):37–46

Lim SK, Kim HK, Lim SK, Ali A, Lim YK, Wang YP, Chong SM, Costantini F, Baumman H. Increased susceptibility in Hp knockout mice during acute hemolysis. *Blood* 1998;92(6):1870–7.

Lin E, Lowry SF, Calvano SE. Mediators of Inflammation and injury, Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, Lowry SF, Mulvihill SJ, Pass HI, Thompson RW (Eds), *Surgery*. New York: Basic Science and Clinical Evidence, Springer-Verlag Inc; 2001. P. 69-94.

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

McÍnnes JB. Cytokines. In: Gary SF Budd, RC, Gabriel SE, McÍnnes JB, O'Dell JR. (Eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders; 2013. p. 369-379.

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

Manley PN, Ancsin JB, Kisilevsky R. Rapid recycling of cholesterol: the joint biologic role of C-reactive protein and serum amyloid A. *Medical Hypotheses* 2006;66(4):784-792.

Martínez-Subiela S, Bernal LJ, Cerón JJ. Serum concentrations of acute-phase proteins in dogs with leishmaniosis during short-term treatment. *American Journal of Veterinary Research* 2003;64(8):1021-6.

Mattsson J. Evaluation of in vitro diagnostic (point-of-care) system for quantification of the acute phase protein haptoglobin in cats. Master Thesis. Master of Science in Biomedical Laboratory Science. Göteborgs, Sweden. 2014.

Mc Pearson RA. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 19th Ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. P.237-57.

McDonald TL, Larson MA, Mack DR, Weber A. Elevated extrahepatic expression and secretion of mammary associated serum amyloid A3 (M-SAA3) into colostrum. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001;83:203-211.

McGrotty YL, Knottenbelt CM, Ramsey IK, Reid SWJ, Eckersall PD. Haptoglobin concentrations in canine hospital population. *Veterinary Record* 2003;152:562-564.

Miller I, Haynes P, Eberini I, Gemeiner M, Aebersold R, Gianazza E. Proteins of rat serum: III. Gender-related differences in protein concentration under baseline conditions and upon experiment inflammation as evaluated by two-dimensional electrophoresis. *Electrophoresis* 1999;20:836-845.

Motoi Y, Itoh H, Tamura K, Miyamoto T, Oohashi T, Nagasawa S. Correlation of serum concentration of α acid glycoprotein with lymphocyte blastogenesis and development of experimentally induced or naturally acquired hepatic abscesses in cattle. *American Journal of Veterinary Research*. 1992;53:753-756.

Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal* 2004;168(1):2840.

Nakayama T, Sonoda S, Urano T, Yamada T, Okada M. Monitoring both serum protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. *Clinical Chemistry* 1993;39:293-297.

Nazifi S, Rezakhani A, Koohimoghadam M, Ansari-Lari M, Esmailnezhad Z. Evaluation of serum haptoglobin in clinically healthy cattle and cattle with inflammatory diseases in Shiraz, a tropical area in Southern Iran. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine* 2008;11(2):95–101.

Niewold TA, Tousaint MJM, Gruys E, Monitoring health by acute phase proteins. Fourth European Colloquium on acute phase proteins. 2003 Segova, İspanya; 2003 p. 57-67.

Nikunen S, Härtel H, Orro T, Neuvonen E, Tanskanen R, Kivelä SL, Sankari S, Aho P, Pyörälä S, Saloniemi H, Soveri T. Association of bovine respiratory disease with clinical status and acute phase proteins in calves. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 2007;30(3):143-151.

Nivy R, Itkin Y, Bdolah-Abram T, Segev G, Aroch I. Neutrophil Counts and Morphology in Cats: A Retrospective Case-Control Study of 517 Cases. *Israel Journal of Veterinary Medicine* 2013;68(3):149-157.

Nororiha IL, Niemir Z, Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1995;10:775-786.

Nowroozi-Asl A, Nazifi S, Bahari A. Determination of serum haptoglobin reference value in clinically healthy Iranian fat-tailed sheep, *Iranian Journal of Veterinary Research* 2008;9(2);171-173.

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

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

Ottenjann M, Weingart C, Arndt G, Kohn B. Characterization of the anemia of inflammatory disease in cats with abscesses, pyothorax, or fat necrosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2006;20:1143–1150.

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

- Päiväniemi OE, Maasilta PK, Vainikka TL, Alho HS, Karhunen PJ, Salminen US. Local C-reactive protein expression in obliterative lesions and the bronchial wall in posttransplant obliterative bronchiolitis. *Mediators of Inflammation* 2009;2009:510-254.
- Paltrinieri S. Early Biomarkers of Inflammation in Dogs and Cats: The Acute Phase Proteins. *Veterinary Research Communications* 2007; 31(1):125-129.
- Paltrinieri S. The feline acute phase reaction. *The Veterinary Journal* 2008;177:26–35.
- Paltrinieri S, Ceciliani F, Gabanti E, Sironi G, Giordano A, Addie D. Expression patterns in feline blood and tissues of a1 acid glycoprotein (AGP) and of an AGP related protein (AGPrP). *Comparative Clinical Pathology* 2003;12:140–146.
- Paltrinieri S, Ceciliani F, Pocacqua V, Miranda Ribera A, Gelain ME, Giordano A. Correlation between coronaviral burden and quali-quantitative changes of serum alpha-1-acid glycoprotein. 6th European colloquium of acute phase proteins. 24-25 August 2006, Copenhagen; 2006. p. 51.
- Paltrinieri S, Giordano A, Ceciliani F, Sironi G. Tissue distribution of a feline AGP related protein (fAGPrP) in cats with feline infectious peritonitis (FIP). *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2004;6:99–105.
- Paltrinieri S, Giordano A, Tranquillo V, Guazzetti S. Critical assessment of the diagnostic value of feline a1-acid glycoprotein for feline infectious peritonitis using likelihood ratios approach. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2007a;19:266–272.
- Paltrinieri S, Metzger C, Battilani M, Pocacqua V, Gelain ME, Giordano A. Serum a1-acid glycoprotein (AGP) concentration in non-symptomatic cats with feline coronavirus (FCoV) infection. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2007b;9(4):271-7.
- Pathan MM, Latif A, Das H, Vaidya MM. Acute phase protein - a useful marker of inflammation. *Wayamba Journal of Animal Science* 2012;578:112-115.
- Pazarçeviren B. İshalli buzağılarda akut faz proteinleri düzeylerinin belirlenmesi ve klinik önemi Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. Aydın, 2008.
- Petersen HH, Diderikson D, Christiansen BM, Nielsen JP. Serum haptoglobin concentration as a marker of clinical signs in finishing pigs. *Veterinary Record* 2002;151: 85 -82.
- Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PM. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research* 2004;35(2):163-187.

Pocacqua V, Provasi E, Paltrinieri S, Gelain E, Comunian C, Ceciliani F. Glycan moiety modifications of feline alpha 1-acid glycoprotein in retrovirus (FIV, FeLV) affected cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2005;107,17–26.

Posner LP, Gleed RD, Erb HN, Ludders JW. Postanesthetic hyperthermia in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2007;34,40–47.

Powell JT, Muller BR, Greenhalgh RM. Acute phase proteins in patients with abdominal aortic aneurysms. *Journal of Cardiovascular Surgery* 1987; 28, 528-30. .

Pradeep M. Application of acute phase proteins as biomarkers in modern veterinary practice. *Indian Journal of Veterinary & Animal Science Research* 2014;43(1):1-13.

Pruzanski W, Debeer FC, Debeer MC, Stefanski E, Vadas P. Serum amyloid-A protein enhances the activity of secretory nonpancreatic phospholipase-A(2). *Biochemical Journal* 1995;309:461–4.

Pusterla N, Braun U, Forrer R, Lutz H. Antithrombin-III activity in plasma of healthy and sick cattle. *Veterinary Record* 1997;140:17-18.

Pyörola S. Hirvonen's thesis on acute phase response in dairy cattle. University of Helsinki, Faculty of Veterinary Medicine, Helsinki. 2000.

Rabehi L, Ferriere F, Saffar L, Gattegno L. Alpha 1-Acid glycoprotein binds human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) envelope glycoprotein via N-linked glycans. *Glycoconjugate Journal* 1995;12:7–16.

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

Ritz E. Diabetic nephropathy. *Saudi journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2006;17:481-490.

Rizzi TE, Clinkenbeard KD, Meinloth JH. Normal Hematology of the Cat. In: Weiss DJ, Wardrop KJ (Eds), *Schalm's Veterinary Hematology*. Ames: Blackwell Publishing; Press; 2010. p. 813-815.

Roith I, Rabson A. *Really Essential Medical Immunology: The production of effectors*. London Blackwell Science 2000;1-186.

Roitt I, Brostoff J, Male D. *Cell migration and inflammation*. Immunology. Mosby London. 1996;14:1-9.

Rossi G, Ibba F, Meazzi S, Giordano A, Paltrinieri S. Paraoxonase activity as a tool for clinical monitoring of dogs treated for canine leishmaniasis. *Veterinary Journal* 2014;199(1):143-149.

Sacks GP, Seyani L, Lavery S, Trew G. Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. *Human Reproduction* 2004;19(4):1025–1030.

Sanz I, Wotton P, Prieto-Ramos J, Palermo V, Eckersall D, Parkin TDH, French AT. Cardiac biomarkers and acute phase proteins In feline cardiac disease. American College of Veterinary Internal Medicine Forum Research Abstract Program. June 3–6 2015, Indianapolis; 2015. p. 34.

Sanz I, Wotton P, Prieto-Ramos J, Palermo V, Eckersall D, Parkin TDH, French AT. Acute phase reaction and cardiac biomarkers in feline non-cardiac diseases. American College of Veterinary Internal Medicine Forum Research Abstract Program. June 3–6 2015, Indianapolis; 2015. p. 101.

Sasaki K, Ma Z, Khatlani TS, Okuda M, Inokuma H, Onishi T. Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker. *Journal of Veterinary Medical Science* 2003;65(4):545-8.

Schwegmann-Wessels C, Herrler G. Sialic acids as receptor determinants for coronaviruses. *Glycoconjugate Journal* 2006;23:51–58.

Segev G, Klement E, Aroch I. Toxic neutrophils in cats: clinical and clinicopathologic features, and disease prevalence and outcome—a retrospective case control study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2006;20:20–31.

Selting KA, Ogilvie GK, Lana SE, Fettman MJ, Mitchener KL, Hansen RA, Richardson KL, Walton JA, Scherk MA. Serum alpha 1-acid glycoprotein concentrations in healthy and tumorbearing cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2000;14:503–506.

Sevgisunar NS, Şahinduran Ş. Acute phase proteins, purpose of uses and clinical importance in animals. *MAKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2014;2(1):50-72.

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

Shida T, Kuribayashi T, Seita T, Maruo T, Yamamoto S. Characteristic of C-reactive protein (CRP), α 1-acid glycoprotein (AAG) and serum amyloid A (SAA) in dogs and cats with malignant cancer. *Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 2011;9:376–381.

Shiyan SD, Bovin NV. Carbohydrate composition and immunomodulatory activity of different glycoforms of alpha-1- acid glycoprotein. *Glycoconjugate journal* 1997; 14:631–638.

Short AD, Catchpole B, Kennedy LJ, Barnes A, Lee AC, Jones CA, Fretwell N, Ollier WE. T cell cytokine gene polymorphisms in canine diabetes mellitus. *Veterinary Immunology & Immunopathology* 2009;128(1-3):137-46.

- Sirko S, Bishai I, Coceani F. Prostaglandin formation in the hypothalamus in vivo: effect of pyrogens. *American Journal of Physiology* 1989;256:616–624.
- Skovgaard K, Mortensen S, Boye M, Poulsen KT, Campbell FM, Eckersall PD, Heegaard PM. Rapid and widely disseminated acute phase protein response after experimental bacterial infection of pigs. *Veterinary Research* 2009;40(3).
- Smith, GS. Neutrophils. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC (Eds.), *Schalm's Veterinary Hematology*, fifth ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 281–296.
- Sunderman FW, Numato S Measurement of human serum ceruloplasmin by its p-phenylene diamine oxidase activity. *Chinese Journal of Chemistry* 1970;16;903-910.
- Tajik J, Nazifi S, Heidari M, Babazadeh M. Serum concentrations of haptoglobin and serum amyloid A in water buffaloes (*Bubalus bubalis*) with abomasal ulcer. *Veterinary Research Forum* 2012;3(3):209 – 212.
- Tamamoto T, Ohno K, Ohmi A, Goto-Koshino Y, Tsujimoto H. Verification of measurement of the feline serum amyloid A (SAA) concentration by human SAA turbidimetric immunoassay and its clinical application. *Journal of Veterinary Medical Science* 2008;70(11):124-752.
- Tamamoto T, Ohno K, Ohmi A, Seki I, Tsujimoto H. Time-course monitoring of serum amyloid A in a cat with pancreatitis. *Veterinary Clinical Pathology* 2009;38(1):83-86.
- Tamamoto T, Ohno K, Ohmi A, Goto-Koshino Y, Tsujimoto H. Serum amyloid A uptake by feline peripheral macrophages *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2012;150:47–52.
- Tamamoto T, Ohno K, Takahashi M, Nakashima K, Fujino Y, Tsujimoto H. Serum amyloid A as a prognostic marker in cats with various diseases. *Journal of Veterinary Diagnostic* 2013;25(3):428-32.
- Tamamoto T, Ohno K, Goto-Koshino Y, Tsujimoto H. Serum amyloid A promotes invasion of feline mammary carcinoma cells. *Journal of Veterinary Medical Science* 2014;76(8):1183-8.
- TerWee J, Lauritzen AY, Sabara M, Dreier KJ, Kokjohn K. Comparison of the primary signs induced by experimental exposure to either a pneumotrophic or a 'limping' strain of feline calicivirus. *Veterinary Microbiology* 1997;56:33–45.
- TerWee J, Sabara M, Kokjohn K, Sandbulte J, Frenchick P, Dreier KJ. Characterization of the systemic disease and ocular signs induced by experimental infection with *Chlamydia psittaci* in cats. *Veterinary Microbiology* 1998: 59;259–281.

Tetik A. Politravma geçiren hastalarda TNF- α , IL-1 β , IL-6 düzeylerinin akut faz reaktanları düzeyleri ile karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Erzurum 2008.

Thomas JS. Protein electrophoresis. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC. (Eds.), Schalm's Veterinary Hematology fifth ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p.899–903.

Tjoa ML, van Vugt JM, Go, AT, Blankenstein MA, Oudejans CB, van Wijk IJ. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Journal of Obstetric Gynecology* 2003;59 (1);29–37.

Tothova C, Nagy O, Kovac G. Acute phase proteins and their use in the diagnosis of diseases in ruminants: a review *Veterinarni Medicina*, 59, 2014 (4): 163–180

Tothova CS, Nagy O, Seidel H, Paulikova I, Kovac G. The influence of hoof diseases on the concentrations of some acute phase proteins and other variables of the protein profile in heifers. *Acta Veterinaria (Belgrad)* 2011;61:141–150.

Turgut K. Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. Konya: Bahçıvanlar Basım Sanayi: 2000.

Ulutas B, Bayramli G, Ulutas PA, Karagenc T. Concentration of some acute phase proteins in naturally occurring canine babesiosis: a preliminary study. *Veterinary Clinical Pathology* 2005;34:144-147.

Ulutas PA, Ulutas B, Sarierler M, Bayramlı G. Serum haptoglobin and ceruloplasmin concentrations in dogs with various diseases. *The Journal of the Faculty of Veterinary Medicine Istanbul University* 2007;33 (2):35–42.

Ulutas PA, Musal B, Kiral F, Bildik A. Acute phase protein levels in pregnancy and oestrus cycle in bitches. *Research in Veterinary Science* 2009;86(3):373-6.

Urieli-Shoval S, Finci-Yeheskel Z, Dishon S, Galinsky D, Linke RP, Ariel I, Levin M, Ben-Shachar I, Prus D. Expression of serum amyloid a in human ovarian epithelial tumors: implication for a role in ovarian tumorigenesis. *Journal Histochem Cytochem* 2010;58(11):1015-23.

Valenciano AC, Decker LS, Cowell RL. Interpretation of feline leukocyte responses. In: Weiss DJ, Wardrop KJ. (Eds), *Schalm's Veterinary Hematology*. Ames: Blackwell Publishing; Press; 2010. p. 335-344.

van der Westhuyzen DR, Cai L, de Beer MC, De Beer FC. Serum amyloid A promotes cholesterol efflux mediated by scavenger receptor B-I. *Journal of Biological Chemistry* 2005;280(43):35890–5.

Van Geffen C. Coinfection with *Mycoplasma haemofelis* and '*Candidatus Mycoplasma haemominutum*' in a cat with immune-mediated hemolytic anemia in Belgium. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 2012;81:224-228.

Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, La Du BN, Fogelman AM, Navab M. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *Journal of Clinical Investigation* 1995;96(6):2258.

van Miert ASJPAM. Pro-inflammatory cytokines in a ruminant model: pathophysiological, pharmacological, and therapeutic aspects. *Veterinary Quarterly* 1995; 175:41-50.

Vania PA, Wobeto Priscila MD, Garcia Tamar Zaccoriotto, Maria De Fatima Sonatı, Haptoglobin Polymorphism and Diabetic Nephropathy in Brezilian Diabetic Patients. *Annals of Human Biology* 2009; 36(4):437-441.

Vanucchi CI, Mirandola RM, Oliveria CM. Acute phase profile during gestation and diestrous: proposal for an early pregnancy test in bitches. *Animal Reproduction Science* 2002;74:87-99.

Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Escenbach DA. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstetric Gynecology* 1991;77(2):176-180.

Weiss DJ. Differentiating benign and malignant causes of lymphocytosis in feline bone marrow. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2005;19:855-859.

Wess G, Unterer S, Haller M, Hasler A, Reusch C, Glaus T. Recurrent fever as the only or predominant clinical sign in four dogs and one cat with congenital portosystemic vascular anomalies. *Schweiser Archiv fur Tierheilkunde* 2003;145:363-368.

Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 1999; 37(4):381.

Yazgan H, Yazgan Z, Uzun L, Gürel A. C-Reaktif protein, prokalsitonin ve eritrosit sedimentasyon hızının klinik pratikte kullanımı. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 2011;10(4):70-73.

Yerbury JJ, Rybchyn MS, Easterbrook-Smith SB, Henriques C, Wilson MR. The acute phase protein haptoglobin is a mammalian extracellular chaperone with an action similar to clusterin. *Biochemistry* 2005;44(32):10914-25.

Yoshida H, Arthur H, Bell K. Genetic polymorphism of cat (*Felis catus*) plasma orosomuroid. *Biochemical Genetics* 1997;35:303-314.

Zapryanova D, Dishlyanova E, Mircheva Georgieva T. Evaluation of ceruloplasmin as an acute phase protein in infected dogs. *AgroLife Scientific Journal* 2013;2(1).

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında İzmir’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini İzmir’de tamamladı. 1997 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nde eğitim görmeye hak kazandı. 2002 yılında mezun oldu ve İzmir’de Terapi Hayvan Hastanesi’nde veteriner hekim olarak göreve başladı. 2005 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Programına girdi. 2008 yılında Yüksek Lisans Programını bitirdikten sonra 2009 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Doktora Programına başladı. 2010 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nde Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı. Hâlen görevine devam etmektedir.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmam süresince ilgi ve yardımlarını hiçbir zaman eksik etmeyen danışmanım Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ'a,

Doktora eğitimim boyunca her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA, Prof. Dr. Serdar PAŞA ve Doç. Dr. Kerem URAL'a,

Laboratuvarını bize açarak tanı yöntemlerinin uygulanmasının her aşamasında emeği geçen Prof. Dr. Pınar ALKIM ULUTAŞ'a ve laboratuvar aşamasındaki yardımlarından dolayı Araş. Gör. Gamze Servi EKREN'e,

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

Her konudaki destek ve yardımlarından dolayı Arş. Gör. Eyyüp Hakan UÇAR ve Veteriner Hekim Osman BULUT'a,

Mezun olmamdan itibaren her konuda bana destek olan ve her zaman yanımda olan Veteriner Hekim Burhan YILMAZ'a,

Her zaman yanımda olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Annem, Ablam ve Kuzey EMİR'e,

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