

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

**ATLARDA FARKLI HASTALIKLARDA
SERUM AKUT FAZ PROTEİNLERİNİN
KONSANTRASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Göksel BAYRAMLI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından VTF-10018 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN 2016

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

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Veteriner Hekim Göksel BAYRAMLI tarafından hazırlanan “Atlarda Farklı Hastalıklarda Serum Akut Faz Proteinlerinin Konsantrasyonlarının Değerlendirilmesi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora/Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11/07/2016

Üye	: Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ	Adnan Menderes Üniversitesi
(Tez Danışmanı)		
Üye	: Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA	Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK	Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Doç. Dr. Cenker Çağrı CINGİ	Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye	: Doç. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI	Kırıkkale Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsününtarih vesayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktoramın her aşamasında ilgisini eksik etmeyen, azmimin düştüğü zamanlarda desteğini arkamda sürekli hissettiğim, çalışmalarımı ince bir süzgeçten geçirerek bu tezin hazırlanmasında büyük emeği bulunan danışmanın Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ'a öncelikle teşekkür ederim.

Her konuda katkılarını esirgemeyen ve laboratuvar analizleri aşamasında özverilerinden dolayı Prof. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ'a, çalışma ve yazım aşamalarında fikirlerinden yararlandığım Anabilim Dalı hocalarım Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA, Prof. Dr. Serdar PAŞA ve Prof. Dr. Kerem URAL'a teşekkür ederim.

Tez çalışması ve yazım aşamasında yokluğumu hissettirmeyen ve benim yerime de çalışan başta sevgili eşim Başak Dilan DEMİREL BAYRAMLI ve değerli dostum Barış ULUTAŞ olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

O'nunla geçireceğim zamanın büyük çoğunluğunu anlam veremediği bir şekilde bilgisayar başında geçirdiğim, bazen sorularına bile cevap veremediğim; buna rağmen bu durumu yaşından beklenmedik bir olgunlukla karşılayan hayatımın aşkı, biricik kızım Lara Naz'a en derin minnet ve özürlerimi sunarım.

Benim bu günlere gelmemi sağlayan ve hayatını bizim için yaşanmamış kılan çok sevgili rahmetli babam Soner BAYRAMLI'ya ve annem Melehat BAYRAMLI'ya; ağabeyim İlker BAYRAMLI'ya ve mutlu ailesine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Faz Yanıt	3
2.2. Akut Faz Proteinler	10
2.2.1. Negatif Akut Faz Proteinler	13
2.2.2. Pozitif Akut Faz Proteinler	13
2.3. Atlarda Akut Faz Proteinler	14
2.3.1. Serum Amyloid A	14
2.3.2. Haptoglobin	17
2.3.3. Fibrinojen	17
2.4. Atlarda Akut Faz Proteinlerin Klinik Kullanımı	18
2.4.1. Koliklerde Akut Faz Proteinler	20
2.4.2. Solunum Sistemi Hastalıklarında Akut Faz Proteinler	21
2.4.3. Travmalarda Akut Faz Proteinler	22
2.4.4. Diğer Hastalıklarda Akut Faz Proteinler	23
2.4.5. Akut Faz Protein Konsantrasyonlarını Etkileyen Diğer Faktörler	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hayvan Materyali	28
3.2. Laboratuvar Analizleri	30
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	30
4. BULGULAR	32
4.1. Hastalık Durumuna Bağlı Bulgular	32

4.2. Yangısal Duruma Bağlı Bulgular	43
4.3. Hastalık Süresine Bağlı Bulgular	47
5. TARTIŞMA	51
5.1. Hastalık Durumuna Bağlı Değişim	51
5.2. Yangısal Duruma Bağlı Değişim	54
5.3. Hastalık Süresine Bağlı Değişim	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ	71



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFY	:	Akut Faz Yanıt
AFP	:	Akut Faz Protein
IL	:	İnterleukin
TNF	:	Tümör Nekrozis Faktör
IF	:	İnterferon
CRP	:	C-Reaktif Protein
SAA	:	Serum Amyloid A
Hp	:	Haptoglobin
Hb	:	Hemoglobin
Fb	:	Fibrinojen
AGP	:	α 1-Asit Glikoprotein
EDTA	:	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
WBC	:	Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)
SEM	:	Standart Hata (Standart Error Mean)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1: Akut faz yanıtın başlatılması ve iç veya dış etmenlere bağlı olarak AFP sentezi.....	4
Şekil 2.2: Atlarda AFP'lerin kinetiği.....	15
Şekil 4.1: Sağlıklı ve hasta atlarda SAA düzeylerinin dağılım grafiği	35
Şekil 4.2: Sağlıklı ve hasta atlarda Hp düzeylerinin dağılım grafiği	35
Şekil 4.3: Sağlıklı ve hasta atlarda Fb düzeylerinin dağılım grafiği	36
Şekil 4.4: Sağlıklı ve hasta atlarda WBC sayılarının dağılım grafiği	36
Şekil 4.5: Sağlıklı (Kontrol) gruba göre farklı hastalık gruplarında SAA konsantrasyonları	41
Şekil 4.6: Sağlıklı (Kontrol) gruba göre farklı hastalık gruplarında Hp konsantrasyonları	41
Şekil 4.7: Sağlıklı (Kontrol) gruba göre farklı hastalık gruplarında Fb konsantrasyonları.....	42
Şekil 4.8: Sağlıklı (Kontrol) gruba göre farklı hastalık gruplarında total lökosit (WBC) sayıları	42
Şekil 4.9: Yangısal duruma bağlı SAA konsantrasyonu	45
Şekil 4.10: Yangısal duruma bağlı Hp konsantrasyonu	45
Şekil 4.11: Yangısal duruma bağlı Fb konsantrasyonu	46
Şekil 4.12: Yangısal duruma bağlı WBC sayısı	46
Şekil 4.13: Hastalık sürelerine göre SAA konsantrasyonu	49
Şekil 4.14: Hastalık sürelerine göre Hp konsantrasyonu	49
Şekil 4.15: Hastalık sürelerine göre Fb konsantrasyonu	50
Şekil 4.16: Hastalık sürelerine göre WBC sayısı	50

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1: Yangısal durumlarda sentezlenen yangısal mediatörler	6
Tablo 2.2: Sistemik AFY sırasında ortaya çıkan karakteristik değişiklikler	9
Tablo 2.3: Evcil hayvanlarda AFP'lerin önem düzeylerine göre sınıflandırılması	12
Tablo 3.1: Sağlık durumlarına göre çalışma grupları ve hayvan sayıları	29
Tablo 3.2: Yangısal duruma göre hayvan sayıları	29
Tablo 3.3: Hastalık süresine göre gruplar ve hayvan sayıları	30
Tablo 4.1: Sağlıklı ve hasta atlarda vücut sıcaklıkları, WBC sayıları, SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları	34
Tablo 4.2: Farklı hastalık gruplarında vücut sıcaklıkları, WBC sayıları, SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları	37
Tablo 4.3: Grup 2.6'da tek vakadan oluşan hastalıklarda WBC sayıları, SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları	38
Tablo 4.4: Grup 2.6'da birden fazla vakadan oluşan hastalıklarda SAA konsantrasyonları	39
Tablo 4.5: Grup 2.6'da birden fazla vakadan oluşan hastalıklarda Hp konsantrasyonları	39
Tablo 4.6: Grup 2.6'da birden fazla vakadan oluşan hastalıklarda Fb konsantrasyonları	40
Tablo 4.7: Grup 2.6'da birden fazla vakadan oluşan hastalıklarda WBC sayıları	40
Tablo 4.8: Yangısal duruma göre vücut sıcaklıkları, WBC sayıları, SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları	44
Tablo 4.9: Hastalık sürelerine vücut sıcaklıkları, WBC sayıları, SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları	48

ÖZET

ATLARDA FARKLI HASTALIKLARDA SERUM AKUT FAZ PROTEİNLERİNİN KONSANTRASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Bayramlı G. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları
Veteriner Programı Doktora Tezi, Aydın, 2016.**

Doku hasarlarından kısa bir süre sonra kandaki konsantrasyonları hızla değişim gösteren glikoproteinler akut faz proteinler (AFP), oluşan yanıt da akut faz yanıt (AFY) olarak tanımlanmaktadır. Doğası gereği non-spesifik bir reaksiyon olan AFY; enfeksiyöz, immunolojik, neoplastik, travmatik, paraziter ve diğer nedenlere bağlı olarak başlatılabilmektedir. Atlarda diagnostik ve prognostik anlamda yüksek düzeyde öneme sahip AFP serum amyloid A (SAA)'dır. Orta düzeyde öneme sahip AFPler de haptoglobulin (Hp), fibrinojen (Fb), α 1-asit glikoprotein (AGP) ve C-reaktif protein (CRP)'dir. Atlarda AFP'ler üzerine yapılan çalışmalarda; viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda, cerrahi müdahalelerde, koliklerde ve deneysel artritlerde plazma AFP konsantrasyonlarında anlamlı düzeylerde artışlar olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada; atlarda farklı hastalık gruplarında AFP düzeylerinin belirlenmesi, hastalıkların lokalizasyonu, yaygınlığı ve seyrinin ayırımında ve hastalıklara prognostik yaklaşımın değerlendirilmesinde AFP'lerin kullanılabilirliğinin ortaya konulması amaçlandı.

Çalışmanın hayvan materyalini, teşhis ve tedavi amacıyla yetiştiricileri tarafından Muğla Medika-Vet Hayvan Hastanesi polikliniklerine başvuran yaşları 6 aylık ile 23 yıl arasında değişen 10 sağlıklı ve 81 farklı hastalıkları bulunan 70 safkan ve 21 melez at (44 dişi, 47 erkek) toplam 91 at oluşturdu. Toplanan kan örneklerinde total lökosit sayıları ile SAA, serum Hp ve plazma Fb konsantrasyonları ölçüldü. Hasta ve sağlıklı atlar arasında SAA ve Fb konsantrasyonlarında arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık belirlendi (sırasıyla; $p<0,001$ ve $p<0,05$). Hasta atların ortalama Hp konsantrasyonu sağlıklı atlara kıyasla yüksek olmakla birlikte aralarındaki farklılığın istatistiksel anlamlı olmadığı saptandı. Hasta atlar arasında hastalığın dönemlerine göre yapılan karşılaştırmalarda; akut dönemle subakut dönem WBC sayısı ve Fb konsantrasyonu arasında istatistiksel farklılıklar ortaya kondu. WBC sayısı akut dönemde subakut döneme göre önemli ($p=0,003$) düzeyde yüksek bulunurken, plazma Fb konsantrasyonunun subakut dönemde

akut döneme göre önemli ($p<0,001$) düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Subakut dönemle akut dönem arasında SAA ve Hp konsantrasyonlarında istatistiksel bir farklılığa rastlanmadı. Hasta atlar hastalığının lokalizasyonuna bağlı olarak sınıflandırıldığında incelenen AFP konsantrasyonlarının lokal veya sistemik yangısal durumlar arasında önemli bir farklılık tespit edilemedi.

Sonuç olarak; atlarda farklı hastalık durumlarının, lokalizasyon ve dönemlerine göre AFP konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bu çalışmada:

- Hasta atlarda SAA ve Fb konsantrasyonlarının sağlıklı atlara göre yüksek olduğu,
- Atlarda hastalığın döneminin belirlenmesinde AFP'lerin kullanılabileceği, Hp ve Fb konsantrasyonlarının atlarda hastalıkların kronik döneminin tanımlamasında daha yararlı biyo-belirteçler olabileceği,
- Atlarda, SAA ve Fb konsantrasyonundaki artışın yangısal durumun belirlenmesinde bir biyo-belirteç olarak kullanılabileceği ancak yangısal durumun lokalizasyonunun (lokal / sistemik) belirlenmesinde yeterli olamayacağı ortaya konuldu.

Anahtar Kelimeler: At, serum amiloid A, haptogloblin, fibrinojen

ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM ACUTE PHASE PROTEIN CONCENTRATIONS IN VARIOUS DISEASES IN HORSES

**Bayramlı G. Adnan Menderes University Institute of Health Sciences Internal Medicine
Programme PhD Thesis, Aydın, 2016.**

Glikoproteins that blood concentrations rapidly changes just after tissue injury is so called acute phase proteins (APP), and the response is called acute phase response (APR). According to their nature; APR is non-specific and may start after the infections, immunologic disease, neoplastic conditions, traumatic, parasitic or other causes. Serum amyloid A (SAA) is the most important diagnostic and prognostic APP in horses. Haptoglobin (Hp), fibrinogen (Fb), α 1-asit glikoprotein (AGP) and C-reactive protein (CRP) are the mediately important APPs in horse. Recent studies in horse on APP revealed high increases of APP concentrations in viral and bacterial infections, surgical attempts, colics and induced arthritis. In this study, it was aimed to determine APP levels and its clinical use in different diseases, differentiation of acute, subacute and chronic disease progress and local / systemic conditions.

The animal material of this study is 10 healthy and 81 horses (44 female and 47 male) with different diseases in various breed and ages between 6 months to 23 years admitted to the clinics of Medika-Vet Animal Hospital. After collecting blood samples with the usual techniques, WBC counts, SAA, Hp and Fb levels were measured. Serum amyloid A and Fb concentrations were statistically higher in horses with various diseases (respectively; $p < 0,001$ and $p < 0,05$). Haptoglobin concentrations were also higher in diseased horses however, a statistical significance could not be detected. White blood cell counts and Fb concentrations were significantly higher in acute condition comparing with the subacute. No difference were detected in SAA and Hp between subacute and acute terms. Fibrinogen has lowest levels in acute cases. In local or systemic comparison of the diseases, we could not find any statistical difference in APP concentrations.

In this study with the comparison of different diseases, localisation and disease progress of APP levels, it was concluded that:

- Serum amyloid A and plasma Fb concentrations were higher in various diseases comparing to the healthy horses.
- APP's can be used in determination of the term of the disease, serum Hp and plasma Fb concentrations in horses is a valuable diagnostic tool in detection of the chronic situation.
- Increased concentrations of SAA and Fb can be a diagnostic tool in determination of inflammation in horses; however, it can not be used to differentiate the site (local / sistemic) of the inflammation.

Keywords: Horse, serum amyloid A, haptoglobin, fibrinogen

1. GİRİŞ

İnsanlığın gelişiminde araç kullanımı kadar etkili olan bir unsur da atın evcilleştirilmesidir. Askeri ve siyasi insanlık tarihi at sayesinde şekillendirilmiştir. İnsanlık tarihinde çok büyük bir yeri olan atın, Türk kültüründe de vazgeçilmez bir önemi vardır. Türkiye'de Veteriner Hekimliği eğitiminin başlangıcında temel öğelerin başında at gelmektedir.

Ordunun en önemli güç kaynağı olan atın, hastalıklardan korunması ve tedavisi için gerekli veteriner hekimlerin yetiştirilmesi amacıyla 1842 yılında ordunun ihtiyacını karşılamak üzere veteriner hekimlik eğitimine başlanmıştır. Uzun yıllar eğitime askeri bünyede devam edilmiş, ihtiyaç duyuldukça askeri veteriner hekimler sivillere de hizmet vermiştir. 1889 yılından itibaren ise at dışındaki hayvanların da sosyo-ekonomik önem kazanmasıyla birlikte sivil veteriner hekimlik eğitimine geçilmiştir. Bu nedenle, veteriner hekimler açısından atın tarihi bir önemi ve özel bir değeri vardır.

Tarımın motorize olması, ordudaki süvari ve şehirlerdeki atlı polis birliklerinin kaldırılması ve haraların birer tarım işletmesine dönüştürülmesi günümüzde Türkiye'deki at sayısında belirgin bir azalmaya yol açmıştır (Finci, 1995). Buna karşın özellikle yarış ve konkur atlarının ekonomik değerinde tartışılmaz bir artış ortaya çıkmıştır (Murray ve ark, 2013). Bu kapsamda; at hastalıklarının erken tanısı, prognostik yaklaşımının belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin izlenmesi, at hekimliğinin en güncel ve önemli ilgi alanı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yangı, vücudun her türlü yabancı etkiye karşı gösterdiği ve bu etkinin ortadan kaldırılmasına yönelik meydana gelen lokal ve sistemik değişiklikleri ifade etmektedir. Yangısal değişikliklerin klasik göstergeleri olarak bilinen ağrı (*dolor*), renk değişikliği (*rubor*), sıcaklık artışı (*calor*), şişkinlik (*tumor*), ve fonksiyon kaybı (*functio laeaea*) her zaman klinik olarak belirlenemeyebilir. Yangısal durumlarda vücutta meydana gelen tüm yangısal değişikliklere akut faz yanıt (AFY) denir. Hem veteriner hekimlikte hem de insan hekimliğinde yangısal durumların ortaya konmasında ve değerlendirilmesinde uzun yıllardır kan parametrelerinden yararlanılmaktadır. Ancak son 30-40 yıldır, akut faz protein (AFP) olarak adlandırılan ve doku hasarlarından kısa bir süre sonra kandaki konsantrasyonları hızla değişim gösteren glikoproteinler üzerindeki ilgi artmıştır. Son yıllarda; AFP'lerin atların sağlık durumunun belirlenmesinde ve tedavi etkinliğinin

değerlendirilmesinde kullanılması önem kazanmaktadır (Chambel ve ark, 1981; Chavatte ve ark, 1992; Fagliari ve ark, 1998; Jacobsen ve ark, 2006a; Neidzwiedz ve ark, 2014). Bu kapsamda atlarda konu ile ilgili çalışmalar hızla artış göstermektedir.

Bu çalışmada atlarda AFP'lerin;

- Farklı hastalıklarda durumlarının belirlenmesi,
- Hastalıkların lokalizasyon (sistemik / lokal) ve evresine (akut, subakut ve kronik) göre ayrımında kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi,
- Atlarda hastalıkların tanısı ve prognozunun belirlenmesinde AFPlerin öneminin ortaya konması amaçlandı.

Sonuç olarak da; bu çalışma at hekimliğinde AFP'lerin klinik kullanımına katkı sağlayacağı düşünüldü.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Faz Yanıt

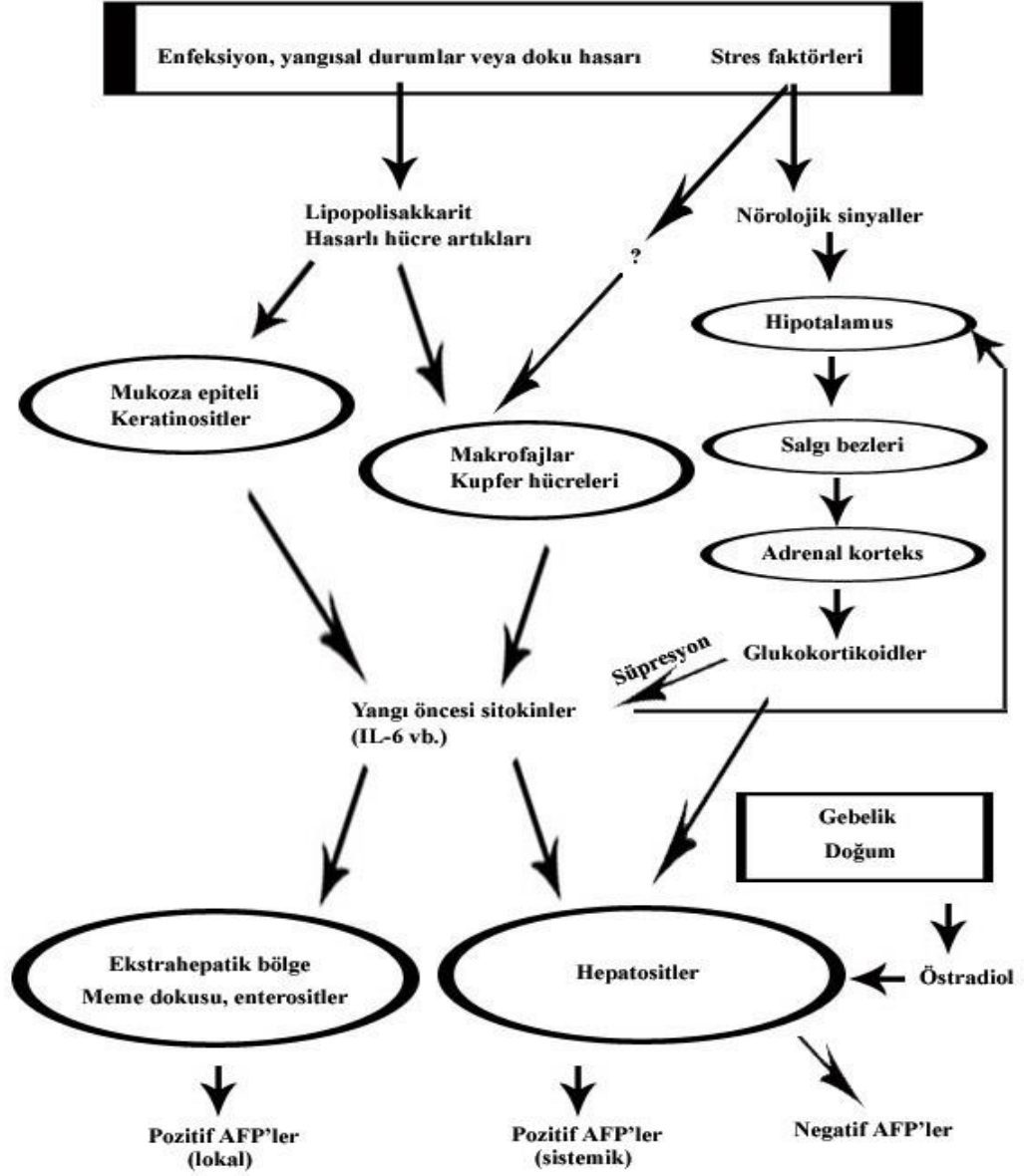
Akut faz yanıt, doku hasarlarından hemen sonra meydana gelen ve çok iyi organize edilen tüm yangısal değişiklikleri ifade eder (Kushner, 1993). Lokal ve sistemik değişikliklerin yanı sıra birçok doku ve organı da kapsayan AFY, sadece akut değil kronik yangısal durumlar için de geçerli olmaktadır. Doğası gereği non-spesifik olan AFY; enfeksiyöz, immunolojik, neoplastik, travmatik, paraziter ve diğer nedenlere bağlı olarak başlatılabilmektedir (Kent, 1992; Eckersall, 2000; Kao ve ark, 2006; Jacobsen ve Andersen 2007; Niedzwiedz ve ark 2014).

Akut faz yanıtla bir organın daha fazla hasara uğramasının engellenmesi, enfeksiyon etkeninin izolasyonu ve yok edilmesi, zararlı moleküllerin ve artıkların uzaklaştırılması ve organın normal fonksiyonlarına dönebilmesi için gerekli olan onarım sürecinin başlatılması sağlanmaktadır (Baumann ve Gauldie, 1994; Schrödl ve ark, 2016). Gelişen doku hasarı sonrasındaki süreçte fizyolojik hemostazisin sağlanması ve yaşamın sürdürülebilmesi için ilk koşul AFY olarak değerlendirilmektedir (Dinarello, 1984).

Farklı bir bakış açısından AFY terimi, vücuttaki herhangi bir dış etmen sonucu ortaya çıkan yanıtla ilgili olarak bir dizi plazma proteinlerinin konsantrasyonlarındaki değişimi ifade etmektedir (Petersen ve ark, 2004; Satue ve ark, 2013). Hücrel hasar başladıktan sonra ortaya çıkan reaktif oksijen türleri ve araşidonik asit metabolitleri gibi alarm molekülleri daha sonra monositleri ve makrofajları aktive ederek çok sayıda yangısal mediatörlerin oluşumuna öncülük etmektedirler (Gabay ve Kushner, 1999). Bu hücreler; sitokinleri, lipid mediatörlerini, vazoaktif aminleri, komplementleri ve pıhtılaşma ürünlerini, proteazları, reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit gibi geniş spektrumlu yangısal mediatörleri salarak lokal ve sistemik yangısal reaksiyonları oluştururlar (Olson ve ark, 1995).

Sitokinler, aktive edilmiş olan hücreler tarafından oluşturulan hücre içi uyarım özelliğine sahip polipeptidlerdir. Birçok sitokinin; farklı kaynağı, çok sayıda hedefi ve fonksiyonları bulunmaktadır (Tsukada ve ark, 1994). Yangısal durumlarda salgılanan ve yangısal durumlara katılan sitokinler AFP sentezinde başrolü oynamaktadırlar (Şekil 2.1). Bu sitokinler arasında interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , tümör nekrozis faktör α (TNF- α),

interferon- γ (IF- γ), transforming growth faktör β ve muhtemelen IL-8 yer almaktadır (Kushner, 1993; Wigmore ve ark, 1997; Tai ve ark, 1997).



Şekil 2.1. Akut faz yanıtın başlatılması ve iç veya dış etmenlere bağlı olarak AFP sentezi (Murata ve ark, 2004).

Sitokinler yangısal durumlarda ortaya çıkan ateş ve lökositosis gibi temel semptomlardan da sorumludurlar. Yangı öncesi mediatörlerinin dolaşım konsantrasyonlarının artması (özellikle IL-6); karaciğerde albümin sentezinin azalmasına ve AFPlerin sentezinin artmasına yol açmaktadırlar (McDonald ve ark, 2001). Akut faz proteinlerin belirlenebilen etkileri arasında; komplement sisteminin aktivasyonu, koagülasyon, fibrinolizis ve nötrofil inhibisyonu yer almaktadır (Gabay ve Kushner, 1999). Sitokin uyarım ağında önemli noktalardan biri sitokinlerin hedef hücrelerde tek başına yeterli etkiyi oluşturmamasıdır. Bununla birlikte, sitokinlerin birlikte hareket etmesi sonucu hedef hücrelerde uyarıcı veya baskılayıcı etki gösterebilmektedir (Feldman ve ark, 1996; Gabay ve Kushner, 1999).

İnterleukin-6 birçok AFP üretiminin temel uyarıcıdır. Diğer sitokinler, daha çok AFP'lerin alt gruplarının üretimlerinin uyarılmasında rol almaktadırlar (Gauldie ve ark, 1987). İnterleukin-6 gen dizilimi çıkarılmış olan ratlarda AFP üretimi ciddi oranlarda azalmış olduğu bildirilmektedir (Jenning ve Elia, 1996). Ancak bakteriyel lipopolisakkaritlerin varlığında AFP üretimi devam etmektedir. Diğer taraftan birçok sitokin de diğer sitokinlerin ve sitokin reseptörlerinin üretimini uyarmaktadır. Örneğin; IL-1 β ; IL-6 üretiminde kilit rol oynarken, TNF α IL-1 üretimini uyaran temel faktör olarak değerlendirilmektedir (Feldman ve ark, 1996).

Sitokinler, kompleks bir iletişim ağıının temel komponentleridir. Bu mediatörlerin hedef hücre üzerindeki uyarıcı veya baskılayıcı özelliği de diğer sitokinler, hormonlar ve reseptörler tarafından düzenlenmektedir (Tablo 2.1) (Mandrup-Poulsen ve ark, 1995). Ancak farklı kompozisyonları sayesinde ilave etki, baskılayıcı etki veya sinerjistik etki gösterebilmektedirler (Mackiewicz ve ark, 1991). Bu yüzden, atların da arasında bulunduğu bazı hayvan modellerinde C reaktif protein (CRP) ve Serum amyloid-A (SAA) gibi AFP'lerin sentezini IL-6 ve IL-1 veya TNF α tarafından uyarılırken, fibrinojen (Fb) sentezinin uyarımı IL-6 tarafından sağlanıp, IL-1, TNF α ve büyüme faktörü β tarafından baskılanmaktadır (Eckersal, 2000).

Tablo 2.1. Yangısal durumlarda sentezlenen yangısal mediatörler (Robbins ve ark, 1999).

Orijin	Mediatörler	Kaynak
Selüler	İlk sentezlenen mediatörler	Histamin
		Mast hücreleri, trombositler, bazofiller
		Serotonin
		Trombositler
		Lizozomal enzimler
		Nötrofiller, makrofajlar
	İkincil sentezlenenler	Prostaglandinler
		Tüm lökositler, trombositler, endotelial hücreler
		Leukotrienler
		Tüm lökositler
		Trombosit aktivasyon faktörü
		Tüm lökositler, endotelial hücreler
		Aktive edilmiş oksijen türevleri
		Tüm lökositler
Karaciğer	Faktör XII (Hemagen faktör) aktivasyonu	Nitrik oksit
		Makrofajlar
	Komplement aktivasyonu	Sitokinler
		Makrofajlar, lenfositler, endotelial hücreler
		Kinin sistemi (bradikinin)
		Koagulasyon – fibrinolizis sistemi
		C _{3a}
		C _{3b}
		C _{5a}
		C _{5b}

Akut faz yanıt, klinik açıdan çoğunlukla ateşle karakterize bir dizi değişiklikleri ifade etmektedir. Genel kabul gören bir görüşe göre; AFY tarafından uyarılan ateş ve halsizlik durumu, fiziksel stres altındaki organizmaya yangısal durumla mücadele kapsamında önemli faydalar da sağlamaktadır. Birçok sitokin vücutta ateş oluşumunda rol almasına rağmen tek başlarına ateş oluşumu için yeterli olmamaktadırlar (Dinarello, 1997). AFY sürecinde ateş yanı sıra homeostazisin sağlanabilmesi için bir dizi değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler tek başına olabilecekleri gibi, birbirini tetikler tarzda veya birlikte hareket eder şekilde ortaya çıkabilmektedir (Dinarello, 1997).

Farklı hayvan türlerinden elde edilen sonuçlar farklılıklar gösterdiğinden dolayı AFY sürecinde hormonal etkileşimler halen tartışılmaktadır. Yangısal durumlarda açığa çıkan sitokinler hipotalamusu uyararak kortikotropin releasing hormon üretimini arttırmaktadır. Bu sayede böbrek üstü bezlerinden kortikotropin ve kortizol salınımı artış göstermektedir (Gabay ve Kushner, 1999). Yangısal uyarımlar neticesinde vücutta artış eğilimi gösteren diğer hormonlar arasında; adrenal kateşolaminler, glukagon, insülin, büyüme hormonu, aldosteron, vazopressin ve prolaktin yer almaktadır (Dinarello, 1984; Boosman ve ark, 1990). Buna karşın akut yangısal durumlarda renin, tiroksin ve gonadal steroidlerin konsantrasyonlarında azalmalar meydana geldiği rapor edilmektedir (Mandrup-Poulsen ve ark, 1995).

Akut faz yanıt esnasındaki temel metabolik değişiklikler protein katabolizmasında artış ve glukoneogenezistir. Gıda alımının azalmasının da bir sonucu olarak yeni proteinlerin sentezi için vücut kaslarındaki proteinler aminoasitlere yıkımlanır. Bu amino asitlerden lenfosit ve fibroblastların çoğalması ve hasarlı dokunun yenilenebilmesi için gereken kollojenler, hepatik AFP'ler ve immunoglobulinler sentezlenir. Açığa çıkan bu aminoasitler ayrıca glukoneogenezisde ve enerji üretiminde de kullanılmaktadırlar. Anabolik süreç dışında kas proteinlerinin katabolizması hasta hayvanda kilo kaybı ve negatif azot dengesi ile sonuçlanmaktadır. Böbrek, karaciğer ve beyin gibi bazı hayati organlar bu katabolizmadan korunmaktadırlar (Jenning ve Elia, 1996).

Akut faz yanıt sürecinde meydana gelen en önemli metabolik değişiklik, AFP'lerin karaciğerde sentezinin yüksek düzeyde artışıdır (Dinarello, 1997; Gruys ve ark, 2005).

Lökopeni ve nötrofiler serideki sola kayma AFY'nin başlangıcında en önemli bulgulardan biridir. Lökopeni, strese bağlı ortaya çıkan lenfosit azalmasından ve yangısal odağa nötrofil göçünden kaynaklanmaktadır. Olgun nötrofillerin yangısal bölgeye göçünden sonra dolaşıma geçen band nötrofiller belirgin bir sola kaymaya neden

olmaktadır (Jain, 1993). Olgun nötrofillerin dolaşımdaki sayılarının azalmasından hemen sonra kemik iliğinden granülopoezis uyarılmaktadır. Yangısal durumun ortaya çıkışından sonraki 1. veya 2. gününe denk gelen bu durum, kan tablosunda belirgin bir lökositozise neden olmaktadır.

Akut faz yanıt sürecinde serumda bazı iz element konsantrasyonlarında değişimlere rastlanabilmektedir (Gabay ve Kushner, 1999). Plazma çinko ve demir düzeylerinde azalmalar ortaya çıkarken bakır konsantrasyonunda artış görülebilmektedir (Zeidler ve ark, 1992). Gelişen iz element değişiklikleri çoğunlukla iyonların bağlandıkları plazma proteinlerinde meydana gelen konsantrasyon farklılıklarından kaynaklandığı rapor edilmektedir (Zeidler ve ark, 1992). Ayrıca plazma demir konsantrasyonlarındaki azalmanın önemli bir nedeni de IL-4 ve IL-13 gibi sitokinler tarafından demir elementinin apoferritin haline getirilerek makrofajlar içerisinde tutulmasından kaynaklanmaktadır (Van Miert, 1991). Bu sayede birçok bakteri için bir besin kaynağı olan demir elementinin kandaki konsantrasyonu düşük düzeylerde tutulabilmektedir.

Yangısal uyarım sonrasında mikroglia ve beyin zarlarındaki doku makrofajları uyarılarak TNF α ve siklooksijenaz (COX) tip 2 gibi sitokinlerin salınımı artar (Elmqvist ve ark, 1996). Merkezi sinir sistemini baskılamasına neden olabilen inflamatuvar etken, AFY sürecinde ateş, uyku hali ve depresyon ile kendini gösterebilmektedir. Yangı bölgesi sıklıkla ağrılıdır. Akut faz yanıt sürecindeki ağrı oluşumundan ise bradikinin ve vazoaaktif aminler sorumlu olarak görülmektedir (Baumann ve Gauldie, 1994).

Akut faz yanıtın lenfosit aktivitesi, nötrofillerin bakterisidal etkinliği ve makrofajların fagositik aktivitelerinde azalma gibi immun sistemi baskılayıcı etkinlikleri bulunmaktadır (Kushner, 1982).

Sistemik AFY sırasında ortaya çıkan karakteristik değişiklikler Tablo 2.2.'de toplu olarak verildi.

Tablo 2.2. Sistemik AFY sırasında ortaya çıkan karakteristik değişiklikler (Hirvonen, 2000).

Klinik Bulgular	Ateş	↑
	İştahsızlık	↑
Endokrinolojik Değişiklikler	ACTH ve kortizol	↑
	Adrenal katekolaminler	↑
	Glukagon ve insülin	↑
	Büyüme hormonu	↑
	Tiroksin	↓
	Gonadal steroidler	↓
Metabolik Değişiklikler	Protein Katabolizması	↑
	Glukoneogenesis	↑
	AFP'lerin Hepatik üretimi	↑
	Retikuloendotelial sistem	↑↓
Hematolojik ve biyokimyasal değişiklikler	Bakır (Cu)	↑
	Tronbosit fonksiyonları	↑
	Granülositler	↑
	Çinko (Zn) ve demir (Fe)	↓
	Lökositler	↓
Nörolojik Değişiklikler	Uyku hali	↑
	Vazoaktif Aminler (Ağrı)	↑
	Merkezi sinir sistemi	
	depresyonu	↓
İmmunolojik Değişiklikler	Lenfosit reaktivitesi	↓
	Nötrofillerin bakterisidal etkinliği	↓
	Makrofaj fagositozu	↓

Akut faz yanıtın sonlandırılması için glukokortikoidler, IL-4, IL-10 ve belirli pro-inflamatuvar sitokinler için reseptör antagonistleri gibi birçok yangısal mediyatörlere gereksinim duyulmaktadır (Baumann ve Gauldie, 1994). Akut faz yanıtın sonlanması ve organizmanın normal fonksiyonlarına geri dönebilmesi yangısal durumu oluşturan nedenin ortadan kalkması gereklidir. Her ne kadar AFP'ler kısa yarılanma ömürlerine sahip olsalar bile; yangısal durum kronik bir karakter kazandığında AFY da uzayabilmektedir (Baumann ve Gauldie, 1994). Bununla birlikte AFY'nin sonlandırılması özellikle açlık ve yetersiz beslenme gibi birtakım patofizyolojik faktörlerden de etkilenmektedir (Jenning ve Elia, 1996).

2.2. Akut Faz Proteinler

Birçok hastalık sürecinde meydana gelen yangısal durumların belirlenmesi ve takip edilmesi hekimliğin temel ilgi alanlarının başında yer almaktadır. Yangısal durumlarda, organizma sağlıklı haline kavuşabilmek amacıyla, humoral ve selüler savunma mekanizmalarını devreye sokmaktadır. Sistemik yangısal bir durumun erken dönemde ortaya konabilmesi etkin bir tedavi planının yapılabilmesindeki tek koşuldur. Yangı oluşumu ve yangısal durumun ortadan kaldırılması arasında oldukça hassas bir denge bulunmaktadır. Olası ölümcül durumların ortadan kaldırılabilmesi için bu hassas dengenin korunabilmesi gerekmektedir.

Klinik bulgu göstermeyen veya fark edilemeyen yangısal durumlar, gelişme ve/veya performans eksikliğine yol açabilecek subklinik enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Yangısal bir durumun fark edilmesinin daha da gecikmesi; sepsisle, çoklu organ yetmezlikleriyle ve hatta ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Bundan dolayı; son 20-30 yıldır, gerek insan hekimliğinde gerekse de veteriner hekimliğinde yangısal durumların erken biyo-belirteçlerinin araştırılmasına ağırlık verilmektedir (Pepys, 1981). Bu amaçla; yangısal sürecin ve derecesinin biyokimyasal yöntemlerle belirlenmesinde AFP'lerin düzeylerinin saptanmasına odaklanılmaktadır. Enfeksiyon veya doku hasarlarında, hastalığın altında yatan nedene ve şiddetine bağlı olarak AFP'lerin kan dolaşımındaki konsantrasyonları hızlı bir şekilde artış veya azalış göstermektedir. Diğer bir ifadeyle AFP'ler, yangısal bir uyarım sonrası plazmadaki konsantrasyonlarında %25 ve üzeri bir değişim gösteren proteinler olarak sınıflandırılmaktadır (Eckersal, 2000).

İnsan hekimliğinde uzun yıllardır AFP'ler; kardiyovasküler sorunlar, otoimmünite, organ transplantasyonları ve kanser gibi birçok hastalığın tanısında ve prognozunda kullanım alanı bulmuşlardır (Allen ve Kold, 1988; Cohen ve Bayston, 1990; Hulten ve ark, 1999a; Hulten ve Demmers, 2002; Pepys ve Hirschfield, 2003; Aziz ve ark, 2012; Andersen ve ark, 2014). Akut faz proteinler arasında ilk keşfedilen CRP'dir. 1930'lu yılların başında belirlenmiş olan CRP günümüz beşeri hekimliğinde birçok hastalığın teşhisinde, prognostik yaklaşımının belirlenmesinde ve tedavi etkinliğinin ortaya konmasında önemli bir belirteç olarak görülmektedir (Pepys, 1981). Veteriner hekimliğinde ise; AFP'lerle ilgili araştırmalara 1950'li yılların ortalarından beri rastlanıyor olmakla birlikte klinik uygulamalara yönelik çalışmalar 1990'lı yılların başlarından itibaren yaygınlık kazanmaktadır (Kent, 1992; Nunokawa ve ark, 1993; Pollock ve ark, 2005; Kao ve ark, 2006; Borges ve ark, 2007; Belgrave ve ark, 2013; Leclere ve ark, 2015).

Günümüzde birçok hayvan türünde AFY ve AFP'lerle ilgili bilimsel makaleler göze çarpmaktadır (Duthie ve ark, 1997; Hulten ve ark, 1999a; Eckersall ve ark, 2001; Glass ve ark, 2003; Vandenplas ve ark, 2005; Jacobsen ve ark, 2006a). Veteriner hekimlikte farklı türlerde ve değişik patolojilerde AFP'lerin düzeylerinin önemli farklılıklar gösterdiği ortaya konmuştur (Christou ve ark, 1989; Ceron ve ark, 2005; Cray ve ark, 2009). Çiftlik hayvanlarında sürü sağlığının belirlenmesinde kullanılabildiği gibi birçok farklı hayvanda prognostik yaklaşımın belirlenmesi amacıyla da kullanılabilmektedir (Hulten ve ark, 1997; Hulten ve ark, 1999a; Vandenplas ve ark, 2005; Ganheim ve ark, 2007). Veteriner Hekimliğinde, AFP'lerin önemleri hayvan türüne göre farklılıklar gösterebilmektedir (Tablo 2.3). Örneğin; CRP insan ve köpekler için oldukça büyük bir öneme sahipken, atlarda ve sığırlarda aynı önemi göstermemektedir. Bu açıdan, CRP günümüz beşeri hekimliğinde sistemik yangı ve enfeksiyonların izlenmesinde sıklıkla tercih edilen ve oldukça güvenilir bir indikatördür. Veteriner Hekimlikte de AFP'lerin sığırların mastitis (Eckersall ve ark, 2001) ve tropikal theileriosis (Glass ve ark, 2003), kedilerin feline enfeksiyöz peritonitisi (Duthie ve ark, 1997), köpeklerin babesiosis (Ulutaş ve ark, 2005), akut gastrik mukozal hasarları (Bayramlı ve Ulutaş, 2008) ve atların equine influenza (Hulten ve ark, 1999a) gibi birçok yangısal durumda arttığının rapor edilmesi yanında, subklinik yangısal durumların gözlemlenmesinde de faydalar sağlayabileceği bildirilmektedir (Eckersall, 2000). Akut faz proteinlerin düzeylerinin belirlenmesiyle subklinik enfeksiyonların erken dönemde ortaya konması sadece enfeksiyonların erken dönemlerde tedavisini mümkün kılmaz, aynı zamanda

hastalığın sürü içinde yayılmasını engeller ve tedavi giderlerini kayda değer oranlarda düşürebilir.

Tablo 2.3. Evcil hayvanlarda AFP'lerin önem düzeylerine göre sınıflandırılması (Murata ve ark, 2004).

	At	İnsan	Köpek	Sığır	Domuz	Kanatlı	Fare
Serum Amyloid-A	■	■	▲	▲-■	▲	▲	■
Haptoglobin	▲	▲	▲	■	▲	-	■
Fibrinojen	▲-●	▲	▲	▲	▲-●	●	▲
C-Reaktif Protein	▲	■	■	▲	▲	-	●
α1-Asit Glikoprotein	▲-●	■	▲	▲	▲	▲	■

(uyarım sonrası; ■: 10-100 kat artış, ▲: 2-10 kat artış, ●: <2 kat artış)

Akut faz proteinler, yangısal durumlara karşı çok önemli görevlere sahiptirler. Bu görevler arasında bazı patojenlerin opsonizasyonu, toksik materyallerin potansiyel etkinliğinin azaltılması ve yangısal durumların her aşamasında yangısal yanıtın regülasyonu yer almaktadır. Bu kapsamda; dokuda meydana gelebilecek hasarlara karşı genel bir savunma yanıtı olarak değerlendirilmektedirler (Gauldie ve ark, 1987).

Akut faz yanıt sırasında AFP'lerin serum konsantrasyonlarında belirgin bir değişim görülebilmektedir. Hepatositlerde ve periferel dokuda üretimleri artarak serum konsantrasyonları yükselen AFP'ler pozitif AFP'ler; buna karşın sentezi duran veya serum konsantrasyonları azalan AFP'ler ise negatif AFP'ler olarak tanımlanmaktadır (Petersen ve ark, 2004). Morley ve Kushner (1982), pozitif AFP'lerin serum konsantrasyonlarının bazı durumlarda bazal düzeylerinin 1000 kat fazlasına kadar ulaşabildiğini bildirmekte ve böylesi yüksek artışları hastalığın şiddeti, doku hasarının kapsamı ve örnekleme zamanıyla ilişkilendirmektedirler.

Akut faz proteinler; yangısal durumlarda kandaki konsantrasyonları artma veya azalma göstermesine göre pozitif ve negatif olmak üzere temelde iki ana başlık altında değerlendirilmektedirler. Pozitif AFP'ler de düşük, orta ve yüksek düzeyde öneme sahip AFP'ler olmak üzere üç ana başlık altında sınıflandırılmaktadırlar (Murata ve ark, 2004).

2.2.1. Negatif Akut Faz Proteinler

Yangısal uyarımlar sonrasında kandaki konsantrasyonları azalan proteinlere negatif AFP'ler adı verilmektedir. Albümin birçok türde en önemli negatif AFP'dir. Akut faz yanıt sürecinde, karaciğerde diğer AFP sentezinin yapılabilmesi için albümin sentezine bir süre ara verilmektedir. Bunun yanı sıra; transferrin, kortisol bağlayıcı globulin ve retinol bağlayıcı protein konsantrasyonları da düşme eğilimi göstermektedir (Gruys ve ark, 2005). Bu düşmenin temel nedeni bu proteinlere bağlanan serbest hormonların kullanımındaki artış olarak gösterilmektedir (Ingenbleek ve Young, 1994).

Yetersiz beslenme ve kronik enfeksiyonlarda pozitif AFP konsantrasyonundaki değişimler farklılıklar gösterebilirken, negatif AFP'lerin daha duyarlı indikatörler olabileceği rapor edilmektedir (Morlese ve ark, 1998; Stephensen, 1999). Dolaşım kanındaki protein düzeylerinin özellikle açlığa ve kas metabolizmasına bağlı olduğu gerçeği göz önüne alındığında; uzun süren açlık veya kronik yangısal durumlarda negatif AFP'lerin bağışıklıktaki görevleri ön plana çıkmaktadır (Reeds ve ark, 1994).

2.2.2. Pozitif Akut Faz Proteinler

Herhangi bir yangısal uyarım sonrası plazma konsantrasyonları değişik oranlarda artış gösteren proteinler pozitif AFP olarak isimlendirilmektedir (Kushner ve Mackiewicz, 1987). Hayvanlarda, pozitif AFP'ler arasında tür farklılıkları olmakla birlikte, genellikle artış düzeyine göre 3 ana grup altında incelenmektedirler (Tablo 2.3).

Akut faz proteinlerin plazmada ölçülen konsantrasyonları aslında üretim ve tüketim arasında farka işaret etmektedir. Yüksek düzeyde artış gösteren ve hızlı reaksiyon zamanına sahip AFP'ler tek bir yangısal uyarımdan sonraki 4-5 saat içinde ölçülebilir eşiği aşmaktadır (Gruys ve ark, 2005). Yangısal neden devam ettiğinde veya enfeksiyon kronik bir karakter kazandığında pozitif AFP konsantrasyonu hastalığın her aşamasında yüksek düzeylerde kalması nedeniyle güvenilir tanısal bir araç olduğu düşünülmektedir (Werling ve ark, 1996).

Birçok hayvan türünde önem sıralaması değişmekle birlikte CRP, SAA, haptoglobin (Hp), fibrinojen (Fb), α 1-asit glikoprotein (AGP) ve seruloplazmin (Cp) en önemli pozitif AFP'lerdir.

2.3. Atlarda Akut Faz Proteinler

At hekimliğinde sıklıkla ölçümü yapılan AFP'ler SAA, Hp ve Fb'dir (Crisman ve ark, 2008).

Atlar için yüksek düzeyde tanısal ve prognostik öneme sahip pozitif AFP'lerin aşağıdaki temel karakteristik özelliklere sahip olması gerekmektedir (Crisman ve ark, 2008):

- Sağlıklı atlarda plazma konsantrasyonu çok düşük düzeyde veya tespit edilebilir düzeylerin altında olmalı,
- Akut faz yanıt esnasında plazma konsantrasyonları 10 kat ve üzeri artış göstermeli,
- Yangısal durumun ortadan kalkmasıyla birlikte plazma konsantrasyonu hızla düşmeli,
- Nüks veya sekonder enfeksiyon gelişmesi durumlarında plazma konsantrasyonları tekrar yükselmelidir.

Atlarda yüksek düzeyde öneme sahip pozitif AFP kriterlerine uygun bir tek SAA bulunmaktadır.

Orta düzeyde tanısal ve prognostik öneme sahip pozitif AFP'lerin ise karakteristik özellikleri aşağıdaki gibi olmalıdır:

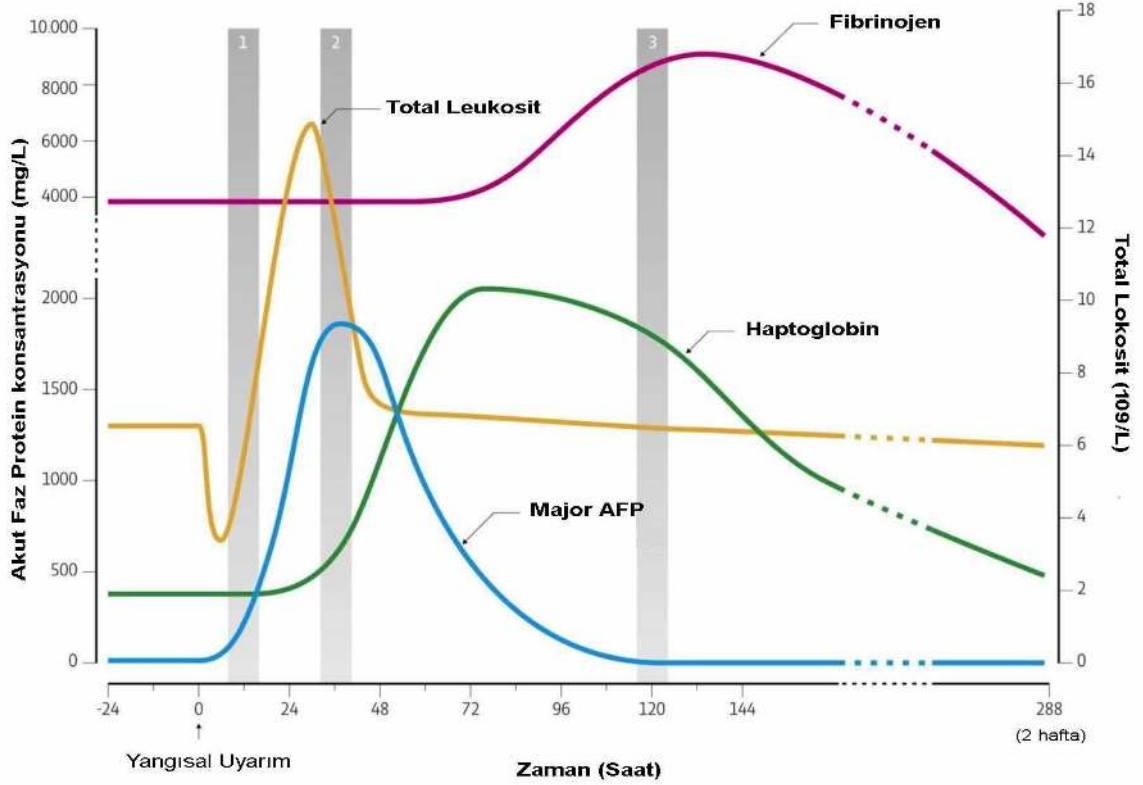
- Sağlıklı atların plazmasında her zaman mevcut olmalıdır.
- Akut faz yanıt esnasında plazma konsantrasyonları 1 ile 10 kat arasında artış göstermelidir.
- Yangısal durumlara yanıtı genellikle daha yavaş olmalıdır (artışı, pik düzeye ulaşması ve tekrar eski düzeylerine gerilemesi günler hatta haftalar sürebilmektedir).

Atlarda; Hp, Fb, AGP ve CRP orta düzeyde öneme sahip pozitif AFP'lerdir.

2.3.1. Serum Amyloid-A

Atlarda SAA doku hasarı, enfeksiyon veya yangısal durumları takiben plazmadaki konsantrasyonları hızla yükselen (100 kattan daha fazla) apolipoprotein yapısında bir AFP'dir (Hulten ve ark, 1999b). Akut faz yanıt esnasında temel olarak hepatositlerden

salgılanmaktadır. Yangısal uyarım, 12-16 saatlik bir süreçte SAA konsantrasyonunda bir artışa neden olmaktadır (Şekil 2.2) ve bu artış yangısal neden ortadan kalktıktan sonraki 48. saate kadar uzayabilmektedir (Hulten ve Demmers, 2002; Pollock ve ark, 2005; Scopetta ve ark, 2012).



Şekil 2.2. Atlarda AFP'lerin kinetiği (Kjelgaard-Hansen ve Jacobsen 2011). (Gri barlar hastalığın dönemlerini göstermektedir: 1-perakut dönemi, 2-akut dönemi, 3- yangısal faktörün ortadan kalkması).

Sağlıklı atlarda plazma SAA konsantrasyonunun 0,5-20,0 mg/L gibi dar bir aralıkta bulunduğu rapor edilmektedir (Hulten ve ark, 1997; Stoneham ve ark, 2001; Jacobsen ve ark, 2006b). Serum amyloid A, kısa yarılanma ömrü sayesinde tedavi girişiminin etkisinin değerlendirilmesinde oldukça yararlı olmaktadır. Tekrarlanan ölçümler aynı zamanda hastada tedavinin yönlendirilmesini ve prognostik yaklaşımın belirlenmesini daha kullanışlı kılmaktadır. Atlarda tanısal duyarlılığından (sensitivite %53 ve spesitife %94) ve kinetik özelliklerinden dolayı SAA, yangısal durumların ve doku hasarının

belirlenmesinde (Fb gibi orta düzeyde öneme sahip AFP'lerle kıyaslandığında) ideal bir AFP'dir (Belgrave ve ark, 2013).

Atlarda yangısal durum esnasında SAA'nın fizyolojik rolü henüz tam anlamıyla ortaya konamamıştır. Bununla birlikte temelde üç ana görevle ilişkilendirilebilmektedir. Bunlar; kolesterol molekülüne bağlanma, immuno-modülatör etki ve opsonizasyon'dur.

En temel fonksiyonlardan biri olan kolesterol molekülünü bağlama özelliğinden dolayı SAA, karaciğer katabolizması ve metabolitlerin sekresyonu için gereken kolesterolün periferik dokulardan karaciğere transportunu sağlamaktadır. Kolesterolü metabolize edebilen tek organın karaciğer olması nedeniyle bu durum hayati bir önem arz etmektedir (Banka ve ark, 1995). Sadece yangısal bölgelerde değil, aynı zamanda ölmekte olan hücrelerdeki kolesterolün karaciğere iletilmesinden de sorumlu olduğu bildirilmektedir (Banka ve ark, 1995). Bu sayede, SAA proteini damar içinde kolesterole bağlı tıkanıkların engellenmesi için bir savunma mekanizması olarak görev aldığına ilişkin raporlara rastlanmaktadır (Manley ve ark, 2006).

Serum amyloid A'nın bağışıklık hücreleri üzerindeki doğrudan etkileri arasında; hücrelerel göç etkinliğinin modülasyonu ve monosit ve nötrofillerin yangısal dokuya infiltrasyon ve adezyonunun düzenlenmesi yer almaktadır (Badolato ve ark, 1994). Ayrıca; SAA'nın lenfositlerin ve endotelial hücrelerin proliferasyonunun baskılanması, platelet agregasyonunun engellenmesi ve fagositoz yeteneğinin artırılması üzerinde de etkileri olduğu düşünülmektedir (Xu ve ark, 1995). Serum amyloid-A proteini aynı zamanda dokunun yeniden yapılanma aşamasında bağ dokusu yıkımının modülasyonundan, fagositlerin göçünün yönlendirilmesinden ve miyeloperoksidaz etkinliğinin baskılanmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (Xu ve ark, 1995).

Atlarda SAA'nın SAA₃ gibi bir dizi ekstrahepatik izoformları da belirlenmiştir (Hulten ve ark, 1997; McDonald ve ark, 2001; Jacobsen ve ark, 2006b). Serum amyloid-A₃ izoformu atların eklemlerinde (sinoviyal sıvıda) ve meme dokusunda (kolostrum) oluşturulduğu rapor edilmektedir (McDonald ve ark, 2001; Jacobsen ve ark, 2006b). Ekstrahepatik olarak üretilen SAA₃'ün yangısal durumlarda dokularda hasar oluşumuna karşı savunma rolü olabileceğinden de bahsedilmektedir. Meme dokusundan izole edilen M-SAA₃ analiz edildiğinde Gram (+) ve Gram (-) bakteriler üzerinde anti-bakteriyel etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur (McDonald ve ark, 2001; Molenaar ve ark, 2009). Meme dokusundaki SAA₃ ise emme dönemindeki yavruda koruyucu etkisi olmakla birlikte meme dokusunun kendisinin de korunmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

(McDonald ve ark, 2001). Diğer taraftan SAA, amyloidosisin patolojisinde rol oynayan amyloid-A'nın sentezlendiği temel proteindir (Uhlars ve Whitehead, 1999).

2.3.2. Haptoglobin

Atlarda AFY sürecinde sentezi artan haptoglobin yangısal uyarımdan sonra 24-72 saat sonrası 1 kat ile 10 kat arasında artış gösteren orta düzeyde öneme sahip pozitif bir AFP'dir (Oukacha ve ark, 2005). Ruminantlarda yüksek tanısal ve prognostik öneme sahip pozitif bir AFP olarak sınıflandırılan Hp, sığırlarda mastitis, pneumoni ve endokarditisler gibi hastalıkların ortaya konmasını ve şiddetinin belirlenmesini sağlayan oldukça etkin bir belirteçtir (Murata ve ark, 2004). Esas olarak hepatositler tarafından üretilmektedir. Temelde bir α_2 -globulin olan Hp'in ana fonksiyonu kandaki serbest hemoglobinle (Hb) oldukça sağlam bir kompleks oluşturarak demir kaybının engellenmesidir. Haptoglobin sentezi kandaki Hb konsantrasyonunun azalması sonucu uyarılmaktadır. Bu sayede dolaşımdaki serbest Hb, Hp ile tutularak demir kaybının engellenmesi yanı sıra serbest Hb'nin neden olabileceği oksidatif stresin de önüne geçebilmektedir. Haptoglobin-Hb kompleksi oldukça büyük bir moleküldür ve normalde böbrekten kolayca filtre edilebilen serbest Hb ve demir bu sayede vücutta tutulabilmektedir. Oluşan bu kompleks yapı hepatositler tarafından demir ve amino asitler şeklinde tekrar metabolize edilmektedir.

Her ne kadar Hp ile birçok fonksiyon ilişkilendirilmiş olsa da genel kanı bakteriyel gelişim için vazgeçilmez bir element olan demirin bakteriler tarafından kullanılabilirliğini azaltması olduğu düşünülmektedir. Bu bakış açısından Hp bakteriyostatik bir etkiye sahiptir. Haptoglobin aynı zamanda reaktif oksijen bileşiklerine karşı koruyucu etkiye ve granülosit kemotaksisini ve fagositozu baskılayıcı etkilere de sahip olduğu bildirilmektedir (Murata ve ark, 2004). Bir diğer önemli etkisi de angiogenezinin uyarılmasıyla doku iyileşmesine de yardımcı olabilmektedir (Cid ve ark, 1993).

2.3.3. Fibrinojen

Fibrinojen karaciğer tarafından sentezlenen bir plazma glikoproteinidir (Crisman ve ark, 2008). Fibrinojen yangısal uyarım sonrasında 24. saatten 72. saate kadar 1-10 kat arasında artış gösteren, orta düzeyde öneme sahip pozitif bir AFP'dir (Şekil 2.2)

(Kjelgaard-Hansen ve Jacobsen, 2011). Sağlıklı atlarda oldukça geniş bir referans aralığına (200-400 mg/dl; 2-4 mg/L) sahiptir (Wuijckhuise-Sjouke, 1984). Yangısal uyarım sonrası yanıt süresi oldukça uzun olmasından dolayı çok duyarlı bir AFP olarak değerlendirilmemektedir. Fibrinojenin bir çok fizyolojik özelliğinden bahsedilebilmektedir (Borges ve ark, 2007). En önemli fonksiyonları, doku iyileşmesi için fibrin oluşumuna öncülük etmek ve yangısal hücrelerin göçü için bir matriks oluşturmak yer almaktadır. Fibrinojen ayrıca fagositlerin hücre yüzeyine tutunarak hücre içi sinyal oluşturulmasından, fagositozdan ve antikor ilişkili sitotoksisiteden sorumludur (Andrews ve ark, 1994). Atlarda Fb uzun yıllardır yangısal durumların bir göstergesi olarak kullanılmış olmakla birlikte, plazma konsantrasyonu diğer AFP'lere göre daha yavaş yükseldiğinden dolayı klinik kullanımı günümüzde geri planda kalmaya başlamıştır. Ancak, Fb ölçümlerinin diğerlerine göre daha kolay ve ucuz olması nedeniyle veteriner hekimlikte uzun yıllar kullanılacağı düşünülmektedir.

2.4. Atlarda Akut Faz Proteinlerin Klinik Kullanımı

Atlarda AFP'ler üzerine yapılan çalışmalarda; viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda (Hulten ve ark, 1999a; Cohen ve ark, 2005), cerrahi müdahalelerde (Pollock ve ark, 2005), koliklerde (Vandenplas ve ark, 2005) ve deneysel artritlerde (Jacobsen ve ark, 2006a) plazma AFP konsantrasyonlarının yüksek düzeylerde artış eğiliminde olduğu bildirilmektedir. Yorucu egzersizler sonrasında, kalp krizlerinde ve doğumlarda ise orta düzeylerde değişimin olduğu rapor edilmektedir (Crisman ve ark, 2008). Her ne kadar aynı yangısal duruma sahip atlarda AFP konsantrasyonlarında benzer artışlara rastlanamamakla birlikte AFY sırasında birçok protein birlikte artış göstermektedir. Dolaşımdaki AFP konsantrasyonları; bir hayvanın sağlığının objektif olarak belirlenmesini, yangısal durumun altında yatan faktörün şiddetinin ortaya konmasını ve hastalıktan iyileşmenin gözlemlenmesini sağlayabilmektedir.

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, travma, hipovolemi ve hemorajiler vücuttaki sitokinleri aktifleştirerek sistemik yangısal yanıt oluşturabilmektedir (McKenzie ve Forr, 2001; Hulten ve Demmers, 2002; Jacobsen ve Andersen, 2007). At veteriner hekimlerinin karşılaştığı en önemli sorunlardan biri olan neonatal sepsisemi hızlı tanı gerektiren bir hastalıktır. Sağlıklı ve sepsisli yeni doğan taylarda SAA'nın konsantrasyonlarının ve tanısal amaçla kullanılabilirliğinin yapıldığı bir çok çalışma bulunmaktadır (Stoneham ve

ark, 2001; Hulten ve ark, 2002; Cohen ve ark, 2005). Bu çalışmalar; SAA'nın neonatal güçsüzlük, ishal ve sepsisemilerin birbirinden ayrımında oldukça yararlı olabildiğini ve yangısal durumların ortaya konmasında çok duyarlı bir indikatör olduğunu göstermektedir. Taylarda; farklı bakteriyel enfeksiyonlarda (Hulten ve Demmers, 2002), sepsisemide (Stoneham ve ark, 2001), lokal enfeksiyonlarda ve artritlerde (Jacobsen ve ark, 2006c) SAA konsantrasyonlarının artış gösterdiği bildirilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlarda oldukça yüksek SAA konsantrasyonları saptanırken viral hastalıklarda daha ılımlı bir artış olabildiği ortaya konmaktadır (Hulten ve ark, 1999a). Enfeksiyöz olmayan nedenlere bağlı ortaya çıkan neonatal güçsüzlüklerde (pasif transferin olmaması, erken doğum, doğumsal adaptasyon sendromu, mekonyumun çıkarılamaması) SAA konsantrasyonu artmayabildiği gibi hafif düzeyli artışlar da gösterebilmektedir (Chavatte ve ark, 1992; Stoneham ve ark, 2001; Hulten ve Demmers, 2002). Genel olarak, atlarda SAA düzeylerinin belirlenmesi, sistemik yangısal yanıtın enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerinin ayrımında yeterli olamayacağı, ancak her koşulda, yangısal durumların alışlagelmiş belirteçlerine (Fb, lökosit sayıları, vb.) kıyasla çok daha hızlı ve anlamlı veriler sunabileceği bildirilmektedir (Crisman ve ark, 2008).

Akut faz protein olarak Hp'in, her türlü yangısal durumlarda (enfeksiyon, stres, travma veya alerji gibi) plazma konsantrasyonu artış göstermektedir. Atlarda plazma Hp konsantrasyonları cerrahi müdahalelerden sonra (Kent ve Goodall, 1991), enfeksiyöz kökenli olmayan artritlerde (Hulten ve ark, 2002) ve laminitislerde (Fagliari ve ark, 1998) yüksek düzeylere ulaştığı rapor edilmektedir. Kolikli atlarda Hp düzeylerinde belirgin bir artışa rastlanmamıştır (Milne ve ark, 1991). Plazma Hp konsantrasyonu AFY dışında diğer faktörlerden de etkilenebilmektedir. Bu durumlardan en önemlisi kandaki serbest Hb düzeyindeki artış ile seyreden akut hemolitik sendromlardır (Kent ve Goodall, 1991). Böylesi durumlarda serbest Hp hızla tüketileceğinden dolayı nispi bir azalmaya neden olacaktır. Bu nedenle, plazma Hp konsantrasyonu atlarda intravasküler ve ekstrasvasküler hemolizlerde, enfeksiyonlarda ve yangısal durumlarda oldukça duyarlı bir indikatör olarak değerlendirilmektedir (Allen ve Archer, 1971).

Atlarda Fb uzun süredir birçok yangısal durumun teşhis ve izlenmesinde kullanılmaktadır. Atlarda sistemik yangısal hastalıklarda serum demir ve plazma Fb konsantrasyonlarındaki artışın kötü bir prognostik faktör olabileceği sonucuna varılmıştır (Borges ve ark, 2007). Ancak bu çalışmada, 2 aydan büyük hasta atlarda akut, subakut ve subkronik yangısal durumlarda demir düzeyindeki azalmanın daha etkin bir belirleyici

unsur olduğu bildirilmektedir. Atlarda Fb düzeylerinin belirlendiği çalışmalar genel olarak bu AFP'in mevcut hastalığın teşhisinde tam olarak yeterli olmadığına işaret etmektedir.

2.4.1. Koliklerde Akut Faz Proteinler

Sancılı atlarda; SAA konsantrasyonlarının yangısal ve yangısal olmayan nedenlere bağlı farklılıklar gösterebildiği rapor edilmektedir (Vandenplas ve ark, 2005; Pihl ve ark, 2013). Yangısal nedenlere bağlı şekillenen sancılarda (enteritis, peritonitis, kolitis veya abdominal apseler gibi) yangısal olmayan nedenlere bağlı gelişen sancılara (patolojik vaziyet değişiklikleri veya obstruksiyonlar gibi) göre belirgin bir şekilde yüksek SAA düzeyleri belirlenebilmektedir.

Atlarda yangısal olmayan nedenlerden ötürü şekillenen sancılarda akut, subakut ve kronik dönemlerde AFP düzeylerinin sağlıklı atlara kıyasla daha yüksek belirlendiği rapor edilmektedir (Copas ve ark, 2013). Aynı çalışmada, yangısal nedenlere bağlı gelişen sancıların, yangısal olmayan sancılarla benzer AFY oluşturduğu ve her iki durumun ayrımında SAA ve Fb'nin yeterli indikatörler olmadığı ifade edilmektedir. Vandenplas ve ark (2005) sancı neticesinde ölen atlarda sancıdan iyileşen atlara kıyasla çok daha yüksek düzeylerde SAA konsantrasyonlarına rastlanıldığını, SAA düzeylerinin düşük seyrettiği sancılı atların hayatta kalma oranlarının yüksek olduğunu, SAA konsantrasyonunun sancılı atlarda prognostik bir indikatör olarak değerlendirebilmek için yeterli düzeyde olmadığını rapor etmektedirler.

Kolikli atların peritoneal sıvılarındaki AFP konsantrasyonlarının ölçüldüğü bir çalışmada (Pihl ve ark, 2013), hem SAA (249,3 mg/L) hem de Hp (1885 mg/L) konsantrasyonlarının sağlıklı atlara göre oldukça yüksek belirlendiği bildirilmektedir. Söz konusu kolikli atların kandaki SAA konsantrasyonlarıyla periton sıvısındaki düzeyler arasında belirgin bir farklılık gözlemlenmezken; kan Hp konsantrasyonlarının periton sıvısındakinden anlamlı derecede düşük düzeylerde olduğu belirlenmiştir. kolikli atlarda özellikle periton sıvısından alınan örneklerde AFP konsantrasyonlarının belirlenmesi abdominal yangısal durumların ortaya konmasında değerli bir indikatör olabileceği kanısına varılmıştır.

Veteriner sağlık merkezine intikal ettiği haliyle serum ve periton sıvısı alınan sancılı atlarda AFP düzeylerinin; anatomik lokalizasyonuna, hastalık süresine ve hastalık prosesine göre değerlendirildiği bir çalışmada yangısal kökenli olmayan koliklerde ilk 5

saat içinde AFP düzeylerinin bazal seviyelerde belirlendiği ve istatistiksel bir farklılık göstermediği bildirilmektedir (Pihl ve ark, 2015). Ancak yangısal kökenli koliklerde ilk müdahale esnasında hafif düzeyde bir AFY belirlendiği ve bu durumun zamana bağlı arttığı ortaya konmaktadır. Yirmidört saat geçtikten sonra yangısal kökenli olan veya olmayan kolikler arasında AFY açısından ciddi bir farklılık olmadığı ve serum Hp konsantrasyonunun ilk 24 saatlik süreçte hastalığın süresiyle ilişkilendirilemeyeceği rapor edilmektedir.

2.4.2. Solunum Sistemi Hastalıklarında Akut Faz Proteinler

Atların solunum sistemi hastalıklarında özellikle de Equine İnfluenza ve *Rhodococcus equi* pneumonilerinde SAA konsantrasyonlarının değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır. Equine İnfluenzalılarda SAA konsantrasyonlarının klinik bulguların ortaya çıkmasından sonraki ilk 48 saat içinde yükselme eğilim gösterdiği ve komplike olmayan olgularda 11 ile 22 gün içinde tekrar bazal seviyelere gerilediği ortaya konmuştur (Chavatte ve ark, 1992; Stoneham ve ark, 2001; Hulten ve ark, 1999a). Söz konusu çalışmada, SAA düzeylerinin belirlenmesi enfeksiyon indikatörlerine veya nazal swap örneklemelerine göre daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. *Rhodococcus equi* pneumonisi olan taylarda yapılan farklı bir çalışmada, sağlıklı taylardaki SAA konsantrasyonları arasındaki farklılığın saptanması amaçlanmıştır (Cohen ve ark, 2005). Elde edilen sonuçlar; tekrarlayan SAA ölçümlerinin 1 aydan küçük taylarda *R. equi* enfeksiyonlarının ortaya konmasında yeterli olmadığını ortaya koymaktadır. Bu durum; hastalığın doğal süreciyle ilişkili olabileceği gibi, örnekleme aralığının geniş tutulmasına da dayandırılmıştır. *Rhodococcus equi* pneumonisi olan taylarda SAA'nın klinik kullanımıyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.

Plazma Fb konsantrasyonu *Rhodococcus equi* pneumonili taylarda hastalığın belirlenmesinde ve izlenmesinde kullanılmaktadır. Fibrinojen konsantrasyonu ve total lökosit sayısı ölçümlerinin hastalığın erken dönemlerde tespit edilebilmesini sağlayabileceği rapor edilmektedir (Giguere ve ark, 2003). Başka bir çalışmada (Hobo ve ark, 2007) *Streptococcus zooepidemicus* ile deneysel enfekte edilen atlarda gelişen pneumonilerin izlenmesinde klinik bulgularının değişimine SAA'nın Fb'den daha hızlı yanıt verdiğini bildirilmektedir.

Kusano ve ark (2008) safkan yarış atlarında öksürükle seyreden veya öksürük görülmeyen alt solunum sistemi hastalıklarında her iki durumda da belirgin bir AFY'nin şekillendiğini belirlemişlerdir ve sağlıklı atlara kıyasla önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenen SAA ve Fb'in, öksürük ile birlikte seyreden alt solunum sistemi hastalıklarında hastalığın erken döneminin göstergesi olabileceği kanısına varmışlardır.

Kornajlı atlarda da yangısal reaksiyonların geliştiği ve sistemik bir AFY oluştuğuna işaret eden çalışmalara da rastlanmaktadır. Lavoie-Lamoureux ve ark (2012) tarafından yapılan bir çalışmada yüksek SAA ve Hp konsantrasyonlarının kornajlı atlarda akut veya kronik dönemin bir göstergesi olabileceği düşünülürken SAA'nın tek başına yüksek olduğu durumların sadece akut dönemin bir göstergesi olabileceği sonucuna varılmıştır. Belirtilen çalışmada, kornaj hastalığının tanısından sonraki tüm dönemlerde SAA ve Hp düzeylerinin yüksek seyrettiği ve bu durumun güçlü bir yangısal göstergeye işaret ettiği belirtilmektedir (Lavoie-Lamoureux ve ark, 2012). Bununla birlikte kornajlı atlarda önemli düzeyde yangısal yanıtın gelişmediğine işaret eden çalışmalar da bulunmaktadır (Niedzwiedz ve ark, 2014). Kornajlı ve sağlıklı atlarda CRP, Fb ve Hp konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bu çalışmada her iki grupta da istatistiksel bir farklılığa rastlanmadığı ve bu AFP'lerin hastalığın erken dönemlerde belirlenmesi için yeterli olamayacağı sonucuna varılmıştır.

2.4.3. Travmalarda Akut Faz Proteinler

Atlarda, cerrahi travmalar sonrasında belirgin bir AFY oluşmaktadır (Jacobsen ve ark, 2005; Pollock ve ark, 2005; Jacobsen ve ark, 2009; Satue ve ark, 2013). Yapılan çalışmalar, travmaları takiben hızlı ve yüksek bir artış eğilimi gösteren SAA'nın, Hp ve Fb gibi diğer AFP'lere kıyasla, yangısal durumun belirlenmesinde daha duyarlı bir indikatör olduğuna işaret etmektedir (Satoh ve ark, 1995; Pollock ve ark, 2005). Serum Amyloid A konsantrasyonunun aygırlarda kastrasyon sonrası 2. ve 3. günlerdeki yükselmeyi takiben 4. ve 5. günlerde ikinci bir artış dalgası gösterdiği belirtilmektedir (Hulten ve ark, 1999b). Benzer bir durum deneysel herpes virüs enfeksiyonlu (EHV-1) kısraklarda da rapor edilmiştir (Pepys ve ark, 1989). Her iki çalışmada da, ikinci yükseliş eğiliminin SAA'nın bir karakteristiği olduğu ve hastalık tablosunun kötüye gittiğine işaret etmediği bildirilmektedir.

Kastre edilen atlarda operasyon sonrasında SAA ve Fb konsantrasyonları değerlendirildiğinde, farklı reaksiyon sürelerinde bir AFY'nın şekillendiği ve post-operatif 8. güne kadar takip edilen atlarda bu yükselmenin devam ettiği bildirilmektedir (Jacobsen ve ark, 2005). Fibrinojen ile kıyaslandığında; yanıt süresinin daha hızlı olması ve yangısal durumun ortadan kalkmasıyla birlikte çalışma sonunda bazal seviyelere yakın düzeylere gerilemesinden dolayı SAA'nın atlarda daha duyarlı bir belirteç olarak görüldüğü bildirilmektedir. Benzer şekilde; Aziz ve ark (2012) ovariektomi yapılan eşeklerde en yüksek Hp konsantrasyonlarının 5. günde tespit edildiğini ve 8. günden itibaren düşme eğilimine girdiğini belirtmektedirler.

Jacobsen ve ark (2009), birbirinden farklı üç cerrahi girişimde (artroskobik cerrahiler, nervus laringeus recurrens siniri neuropatisinin düzeltilmesi operasyonu ve laparoskopik ovariektomi) AFY yanıtı değerlendirmişler ve invaziv müdahalelerde SAA ve Fb konsantrasyonlarının yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Araştırmacılar bu durumun cerrahi girişimlerde, girişimin yoğunluğunun bir göstergesi olarak değerlendirilebileceği sonucuna ulaşmışlardır. Operasyonlardan sonra SAA konsantrasyonlarının düzenli takip edilmesi, uygulanacak olan tedavi tipine daha hızlı karar verilmesini sağlamaktadır. Bu sayede post operatif komplikasyonların daha az görülebileceği ve hayvanın refah düzeyinin arttırılacağı sonuçlarına ulaşılmıştır (Jacobsen ve ark, 2006a; Jacobsen ve ark, 2009).

2.4.4. Diğer Hastalıklarda Akut Faz Proteinler

Akut faz proteinler lokal veya sistemik yangısal durumlarda çabuk ve non-spesifik bir immun yanıt olarak salgılandıklarından dolayı birçok hastalık durumunda son 30 yıldan beri kapsamlı olarak araştırılmaktadır (Gruys ve ark, 2005; Borges ve ark, 2007; Jacobsen ve Andersen, 2007; Satue ve ark, 2013). Atlarda, AFP konsantrasyonlarındaki anlamlı artışlar lokal ve sistemik yangısal durumların ayırımında kullanılmaktadır. Çok yüksek SAA düzeyleriyle birlikte çok düşük Fe konsantrasyonları saptanan atlarda sistemik yangısal hastalıklardan şüphelenebileceği bildirilmektedir (Hooijberg ve ark, 2014). Buna karşın, tek başına Fb'in lokal veya sistemik hastalıkların ayırımında kullanılamayacağı sonucuna ulaşan çalışmalar da yer almaktadır (Borges ve ark, 2007; Corradini ve ark, 2014; Hooijberg ve ark, 2014).

Paraziter enfeksiyonlu genç atlardaki AFY'nın 24 hafta boyunca izlendiği deneysel bir çalışmada; miks-strongyle enfeksiyonunun orta düzeyde bir AFY oluşturduğu ve çalışma boyunca SAA düzeylerinin düşük seyrettiği, buna karşın Fb ve Hp konsantrasyonlarının yükseldiği bildirilmektedir (Andersen ve ark, 2014). Başka bir deneysel paraziter enfeksiyonda Fb konsantrasyonunun 9. günde en yüksek seviyelere ulaştığı ve çalışma boyunca başlangıç değerlerinden yüksek seyrettiği rapor edilmektedir (Hubert ve ark, 2004).

Atların eklem hastalıklarında SAA yanıtının hem serumda hem de sinoviyal sıvıda araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır (Jacobsen ve ark, 2006c). Sağlıklı atların serumunda ve sinoviyal sıvılarında SAA konsantrasyonları belirlenebilecek limitlerin altındadır. Buna karşın enfeksiyöz artritlerde ve tendovajinitislerde sinoviyal sıvıda ve kan serumunda belirgin olarak yüksek SAA konsantrasyonuna rastlanabilmektedir. Bu sonuçlarla SAA, eklem hastalığı olan atlarda oldukça kullanışlı bir biyolojik gösterge olarak değerlendirilmektedir. Deneysel (lipopolisakkaritle oluşturulan) artritli atlarda da SAA konsantrasyonu serumda ve sinoviyal sıvıda hızla artmış ve klinik iyileşme aşamalarında giderek azalma eğilimine girmiş olduğu bildirilmektedir (Jacobsen ve ark, 2006a).

Atlarda, eklem içi tekrarlayan amikasin uygulaması sonrasında gelişen aseptik artritlerde SAA reaksiyonunun ölçüldüğü bir çalışmada; aseptik artritlerde SAA düzeylerinde önemli bir artış saptanamamıştır (Sanchez Teran ve ark, 2012). Araştırmacılar bu bulguya dayanarak aseptik artritlerin septik olanlardan ayrımında synovial sıvıdaki SAA konsantrasyonlarının önemli bir biyo-belirteç olabileceğine işaret etmektedirler.

Atların en önemli kronik yangısal metabolik hastalıklarından biri olan laminitislerde de AFY değerlendirildiği çalışmada bulunmaktadır (Fagliari ve ark, 1998; Wray ve ark, 2013; Menziez-Gow ve ark, 2014). Çalışmalar; alimenter yolla laminitis oluşturulan atlarda serum proteinlerinin başlangıçtan sonraki ilk 4 saat içerisinde ölçülebilir düzeylere ulaştığı, klinik laminitislerde serum protein düzeylerinin belirlenmesinin hastalığın prognozunda oldukça değerli bir veri olabileceği ortaya konmaktadır (Fagliari ve ark 1998). Wray ve ark (2013), önceden laminitis geçirmiş (3 yıllık bir periyotta) atlardaki AFP konsantrasyonları ile sağlıklı atlar arasında istatistiksel bir farklılığa rastlamamışlardır. Laminitis geçmişi olan atlarla egzersizin AFP'ler üzerinde etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise; ilk gün egzersizlerinden sonra önemli

bir farklılık şekillendiği, ancak bu farklılığın 14. gün analizlerinde ortadan kalktığı saptanmıştır (Menzies-Gov ve ark, 2014).

Fiseal ve epifiseal osteomiyelitisli taylarda serum Fb konsantrasyonunun hastalığın belirlenmesinde güvenilir bir indikatör olup olamayacağının araştırıldığı bir çalışmada; taylarda yüksek Fb konsantrasyonunun (>900 mg/dl) osteomiyelit için önemli bir belirteç olduğuna işaret edilmektedir (Newquist ve Baxter, 2009).

Endometritisler ve meme tümörleri gibi reproduktif sistem hastalıklarında da AFP'lerin tanısız önemini araştıran çalışmalara rastlanmaktadır (Tecles ve ark, 2009; Christoffersen ve ark, 2010; Christoffersen ve ark, 2012). Deneysel endometritisli kısıraklarda sistemik AFY'nin değerlendirildiği bir çalışmada; sitokin yanıtı takiben çok kısa bir sürede SAA ve Fb düzeylerinin önemli oranlarda yükseldiği rapor edilmektedir (Christoffersen ve ark, 2010). Bu çalışmada, dikkat çeken önemli bir ayrıntı da dolaşım kanındaki AFP konsantrasyonlarının yükselmesinden saatler önce (inokulasyondan 3 saat sonra) tespit edilebilen lökopenidir. Serum amiloid A konsantrasyonları 96. saatten sonra düşme eğilimine girerken, Fb çalışmanın sonuna kadar yüksek seviyelerde kalmıştır.

Plasenta enfeksiyonu oluşturulan kısıraklarda SAA, Hp, Fb düzeylerinin ve WBC sayılarının değerlendirildiği bir çalışmada, enfeksiyon etkeninin verilmesini takiben kısa bir sürede AFY'nin şekillendiği ve tüm kısırakların 5 ile 25 gün aralığında abort yaptığı bildirilmektedir (Canisso ve ark, 2014). Çalışmada inokulasyon sonrası 1. günden itibaren yükselmeye başlayan SAA konsantrasyonunun 3. ve 7. günlerde iki kez pik değere ulaştığı, çalışma süresince Fb konsantrasyonunun yükselmediği ortaya konmuştur. Çalışmanın sonunda Fb konsantrasyonu ve total lökosit sayısının plasenta enfeksiyonlarının ortaya konmasında kullanışlı bir belirteç olamayacağı, buna karşın SAA ve Hp konsantrasyonlarındaki artışların hastalığın takip edilmesinde daha duyarlı olabileceği belirtilmektedir.

Henriksen ve ark (2009) ile Labelle ve ark (2011) atlarda korneal ülserleşme ile birlikte seyreden lokal veya sistemik etkili göz hastalıklarında gözde ve kan serumunda AFP düzeylerini araştırmışlardır. Her iki araştırmacı grubu da hypopionlu taylarda erişkin atlara kıyasla hem kan serumunda hem de vitreal sıvıda yüksek SAA düzeyleri belirlemişlerdir. Ayrıca, SAA proteininin kan-göz bariyerini geçemediğini ve erişkin atlarda üveitis gibi hastalıkların vitreal sıvıda bir AFY oluşturamayacağı ortaya konmuştur.

Deneysel *Strongylus vulgaris* larvası inokule edilen 28 atta Hp ve serum proteinleri düzeylerinin yüksek olduğu, ancak SAA konsantrasyonlarının değişmediği

bildirilmektedir (Andersen ve ark, 2014). Bu durum atlarda endoparaziter enfeksiyonların beklendiği şekilde bir AFY oluşturmadığını göstermektedir.

2.4.5. Akut Faz Protein Konsantrasyonlarını Etkileyen Diğer Faktörler

Atlarda yaş ve cinsiyetin AFP konsantrasyonları üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlara rastlanmaktadır. Genel kanı sağlıklı atlarda cinsiyetin AFP düzeyleri üzerine bir etkisinin olmadığı yönünde olsa da, yaş faktörünün AFP'ler üzerinde etkisi olabileceği son yıllarda tartışılmaya başlanmıştır (Satue ve ark, 2013; Gundasheva ve Georgieva, 2015). Yeni doğan taylarda doğumdan sonraki 72. saatten itibaren serum AFP düzeylerinde önemli artışlar belirlenmektedir (Satoh ve ark, 1995; Duggan ve ark, 2007). Doğum kanalından geçerken yavrunun maruz kaldığı travma ve doğum esnasında anneden salgılanan sitokinler temelde bu artışın nedenleri olarak görülmektedir. Bununla birlikte; Stoneham ve ark (2001) bu artışın kolostrumdaki immunglobulinlerin sindirilmesiyle de ilişkili olabileceğini ve 2 hafta süreyle bu yüksek düzeylerin korunduğunu ortaya koymuşlardır.

Bazı türlerde AFP'ler süttten ve kolostrumdan izole edilebilmektedirler (McDonald ve ark, 2001; Harada ve ark, 2002; Duggan ve ark, 2007; Hiss-Pesch ve ark, 2011). Kolostrumdaki SAA düzeyleri ile doğumdan 48 saat sonraki tay kan serumu SAA düzeylerinin birbiriyle yakın bir ilişki içinde olması; bu proteinin kolostrum aracılığıyla barsaklardan emilerek dolaşım kanına geçmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Satue ve ark, 2013). Buna karşın, bazı araştırmacılar da aynı dönemde sağlıklı taylarda SAA düzeylerinin ölçülebilir limitlerin altında olduğunu göstermişlerdir (Stoneham ve ark, 2001; Pollock ve ark, 2005). Çelişki arz eden bu araştırmalarda, SAA konsantrasyonlarının yaş faktörüne göre değişiminin daha fazla çalışmayla desteklenmesi gerekliliği vurgulanmaktadır.

Doğum öncesi dönem, gebelik ve östrus siklusu da atlarda AFP düzeyleri üzerinde etkisi olan diğer faktörler arasında yer almaktadır (Nunokawa ve ark, 1993; Satoh ve ark, 1995; Satue ve Calvo, 2010; Satue ve ark, 2010). Her ne kadar; kısırakların normal gebeliklerinde ve doğumda serum AFP konsantrasyonlarında farklılıklara işaret eden eden çalışmalara (Countinho da Silva ve ark, 2013) rastlansa da; gebeliklerinin son dönemleri düzenli takip edilen kısıraklarda SAA düzeylerinin normal aralıklarda seyrettiği (Canisso ve ark, 2014) ve doğumdan sadece 2 gün önce yükseliş eğilimine girdiğine işaret eden

alışmalar bulunmaktadır (Nunokawa ve ark, 1993; Satoh ve ark, 1995). Bu durum; tayın doğum kanalına girmesiyle birlikte doku hasarının başladığını ve doğumun yangısal bir olay olduğunu gösteren önemli bir kanıt olarak görülmektedir.

Akut faz protein konsantrasyonlarının yarış, efor ve egzersiz sonrası da değerlendirilmiştir (Cywinska ve ark, 2010; Fazio ve ark, 2010; Casella ve ark, 2012; Cywinska ve ark, 2012; Cywinska ve ark, 2013). Uzun mesafeli at yarışlarına katılacak olan 20 attan yarış öncesi ve sonrası SAA düzeylerinin belirlenmesi için kan örnekleri alınmıştır. Düzenleme komitesi tarafından yarışmaya girmesi uygun bulunmayan 12 atın % 66,6'sında SAA konsantrasyonlarının yüksek bulunduğu ve serum SAA konsantrasyonu 1000 mg/L'nin üzerinde belirlenen hiçbir atın yarışı tamamlayamadığı belirlenmiştir (Cywinska ve ark, 2010). Sonuç olarak araştırmacılar SAA konsantrasyonlarının atlarda zayıf kondüsyonun göstergesi olarak kullanılabileceğini ve yarışma öncesi değerlendirmelerin faydalı olabileceğini kanısına varmışlardır.

Kısa ve uzun mesafeli at yarışlarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada AFP düzeyleri, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle karşılaştırılmıştır (Cywinska ve ark, 2012). Atların koşu mesafesi ile ilişkili olmaksızın, yarışlar sonrasında hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde beklenen değişiklikler görülmüştür. Kısa mesafeli yarışlar sonrasında alınan kan örneklerinde serum AFP düzeylerinde herhangi bir değişim oluşmazken, uzun mesafeli yarışlar sonrasında SAA düzeylerinin beklendiği şekilde arttığı, CRP ve Hp konsantrasyonlarının ise yükselmediği belirlenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 2 Eylül 2009 tarih ve B.30.2.ADÜ.0.06.00.00/124-HEK/2009/54 sayılı iznine dayanarak gerçekleştirildi.

3.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmanın hayvan materyalini, yetiştiricileri tarafından teşhis ve tedavi amacıyla Muğla Medika-Vet Hayvan Hastanesi polikliniklerine başvuru alan yaşları 6 aylık ile 23 yıl arasında değişen toplam 91 (10 adet sağlıklı ve 81 adet farklı hastalıkları bulunan; 70 safkan ve 21 melez; 44 dişi ve 47 erkek) at oluşturdu. Tüm atların eşkalleri, medikal geçmişleri, anamnez bilgileri, fiziksel muayene bulguları ve laboratuvar analiz sonuçları kayıt altına alındı. Daha önce herhangi bir tedavi protokolü uygulanmamış atlar çalışma gruplarına dahil edildi. Sağlıklı atlar, genel kontrol amacıyla muayenesine gidilen atlardan sahipleri bilgilendirilerek gönüllülük esasıyla sağlandı.

Çalışmada kullanılan atlar sağlıklı ve farklı hastalıklı grup olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Hasta grup tanı temelli altı grup altında değerlendirildi (Tablo 3.1). Klinik muayene sonucunda herhangi bir hastalık bulgusu göstermeyen ve derisinde veya dışkıında paraziter bir etkene rastlanmayan atlar sağlıklı olarak değerlendirildi. Altı aylıktan küçük taylar, eş zamanlı birden fazla hastalık belirlenen atlar, kolik bulguları gösteren ileri gebe kısıraklar ve dışkıında paraziter bir etkene rastlanan atlar çalışma grubuna dahil edilmedi.

Tablo 3.1. Sağlık durumlarına göre çalışma grupları ve hayvan sayıları.

Gruplar	Hastalık	n
1	Sağlıklı	10
2	Hasta	81
2.1.	Kolik	20
2.2.	Respiratorik Distres	10
2.3.	Travma	13
2.4.	Apse	6
2.5.	Kırık	7
2.6.	Diğer hastalıklar	25

Hastalıkların oluşturdukları yangının sistemik veya lokal olma durumuna göre aşağıda belirtilen kriterler doğrultunda 2 alt grup oluşturuldu (Tablo 3.3). Bu kriterler; ateş ($>38.0^{\circ}\text{C}$), nötrofili ($>6.6 \times 10^3$ hücre/ μl), nötropeni ($<2.7 \times 10^3$ hücre/ μl) ve/veya nötrofiler serideki bir sola kayma olarak belirlendi (Borges ve ark, 2007). İki veya daha fazla kriterin varlığında hastalık sistemik etkili olarak değerlendirildi.

Tablo 3.2. Yangısal duruma göre hayvan sayıları.

Gruplar	Yangısal durum	n
1	Lokal yangı	34
2	Sistemik yangı	47

Sistemik yangısal hastalığa sahip atlar, hastalık süresine göre 3 alt grupta değerlendirildi (Tablo 3.2). Hastalık ortaya çıktıktan sonraki ilk 24 saat süresinde yapılan değerlendirmeler akut, 24 saat ile 3 gün arasında yapılan değerlendirmeler subakut ve 3 gün ve sonrasında yapılan değerlendirmeler ise kronik olarak tanımlandı (Borges ve ark, 2007). Hastalık süresiyle ilgili ilişkili bilgiler verilen atlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tablo 3.3. Hastalık süresine göre gruplar ve hayvan sayıları.

Gruplar	Hastalık süresi	n
1	Akut	21
2	Subakut	12
3	Kronik	14

3.2. Laboratuvar Analizleri

Çalışmaya dahil edilen atlardan hastalığın tedavi girişiminde bulunmadan hemen önce *vena jugularis*'ten tekniğine uygun olarak steril bir şekilde antikoagülanlı (lityum heparin ve EDTA içeren) tüplere ve serum tüplerine toplam 20 ml kan örnekleri alındı. Total lökosit sayısı ve diferansiyel kan tablosu kan analiz cihazıyla (Abacus Junior Vet Hematology Analyzer, Macaristan) kan alma işlemini takiben en geç yarım saat içerisinde belirlendi. Serum ve plazma örneklerinin çıkarılabilmesi için alınan kan 3000 devirde 10 dk. santrifüj edildi. Serum ve plazma örnekleri AFP düzeylerinin analizleri yapılana kadar -20°C'de bekletildi.

Serum amyloid-A konsantrasyonları ticari test kitleriyle (Tridelta Development LTD. İrlanda / Cat no: TP-802) SAA spesifik monoklonal antikor teknolojisiyle ELISA reader cihazında (Anthos2010, Eugendorf, Avusturya), serum Hp konsantrasyonu ticari test kitleriyle (Tridelta Development LTD. İrlanda/ Cat no: TP-801) fotometrik olarak ELISA reader cihazında (Anthos2010, Eugendorf, Avusturya) ölçüldü.

Fibrinojen ölçümleri koagulometre cihazında (Teco Coatron M2, Almanya) "Hemostat Fibrinogen" test kitleri (Human Diagnostica, Almanya / Cat no: 32002) ile ölçüldü.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma sonucunda elde edilen sayısal verilerin değerlendirilmesinde gruplar arası ve gruplar içi karşılaştırmalar SPSS 18 (PASW Inc., Chicago. IL. USA) paket programı

kullanılarak analiz edildi. Standart sapmanın yüksek olduğu gruplarda, SAA ve Fb değerlerine normal dağılımın sağlanması amacıyla logaritmik transformasyon ($\log_{10}$) uygulanan veriler Student's t testi ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Sağlıklı grup ile farklı hastalıklı gruplar arasında fark tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA) ile değerlendirildi. Ortaya çıkan farklılığın hangi gruptan kaynaklandığının belirlenmesi amacıyla Tukey ve LSD çoklu karşılaştırma testlerinden yararlanıldı. Grup içi ve gruplar arası değişkenlerin aritmetik ortalamaları ($\bar{X}$) ve standart hataları ($S_{\bar{X}}$) hesaplandı. $P < 0,05$ değerindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Grup 7'deki bireysel hasta at sayılarının istatistiksel değerlendirme için yeterli olmamasından dolayı tek vakadan oluşan hastalıklarda ölçülen değerler doğrudan yazıldı. Birden çok atta belirlenen hastalıklarda ise WBC, SAA, Hp ve Fb düzeyleri minimum ($\chi - \min$), maksimum ($\chi - \max$) ve ortalamaları ($\bar{\chi}$) hesaplanarak gösterildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastalık Durumuna Bağlı Bulgular

On adet sağlıklı ve 81 adet farklı hastalıkları olan atların vücut sıcaklıkları, total lökosit sayıları, SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları ile istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 4.1’de gösterildi. Her iki grupta bireysel verilere dayalı dağılımlar Şekil 4.1-4.4’de sunuldu.

Hasta ve sağlıklı atlar arasında yapılan karşılaştırmada SAA ve Fb konsantrasyonları arasında istatistiksel anlamda önemli farklılıklar belirlendi (sırasıyla; $p<0,001$ ve $p<0,05$). Buna karşın, hasta atların Hp konsantrasyonu sağlıklı atlara göre yüksek olarak belirlenmiş olmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir farklılık göstermedi.

Hasta atlarda oluşturulan gruplardaki vücut sıcaklıkları, total lökosit sayıları, SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları ile istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 4.2, Şekil 4.5-4.8’de gösterildi. Grup 7’deki tek vakadan oluşan hastalıklarda ölçülen WBC sayıları ile SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları Tablo 4.3’te; birden çok vakadan oluşan hastalıklarda ise WBC sayıları ile SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları Tablo 4.4-4.7’de gösterildi.

Sağlıklı atlarla hasta atlardan oluşturulan alt gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; kolikli at grubunun (Grup 2.1) sağlıklı atlara (Grup 1) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde ($p=0,008$) yüksek SAA konsantrasyonlarına sahip olduğu saptandı. Kolikli atlarda sağlıklılara kıyasla daha yüksek plazma Hp ve Fb düzeyleri belirlenmesine rağmen istatistiksel bir fark bulunmadı (Tablo 4.2, Şekil 4.5-4.8).

Respiratorik distresli atlarda (Grup 2.2), SAA ($p<0,001$), Hp ($p=0,042$), Fb ($p=0,035$) konsantrasyonu ile WBC sayıları ($p=0,039$) sağlıklı atlara göre önemli düzeyde yüksekti (Tablo 4.2, Şekil 4.5-4.8).

Travmalı atlarla (Grup 2.3) sağlıklı atlar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede SAA konsantrasyonlarının önemli düzeyde ($p<0,001$) yüksekken, Fb ve Hp düzeyleri arasında istatistiksel bir farklılığa rastlanmadı. Tüm hasta atlar arasında en düşük Fb düzeyleri travmalı atlarda belirlendi (Tablo 4.2, Şekil 4.5-4.8).

Sağlıklı atlarla apseli atlar (Grup 2.4) karşılaştırıldığında belirgin farklılıklar gözlemlendi. Apseli atlarda SAA ($p<0,001$), Hp ($p=0,023$) ve Fb ($p=0,011$) konsantrasyonları sağlıklı atlara göre istatistiksel olarak yüksekti. Tüm hasta atlar

arasında en yüksek Hp düzeylerine apseli atlarda rastlandı (Tablo 4.2, Şekil 4.5-4.8). Kırığı olan atların (Grup 2.5), sağlıklı atlara göre SAA ($p<0,001$), Hp ($p=0,05$) ve Fb ($p=0,023$) konsantrasyonları istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulundu (Tablo 4.2, Şekil 4.5-4.8).

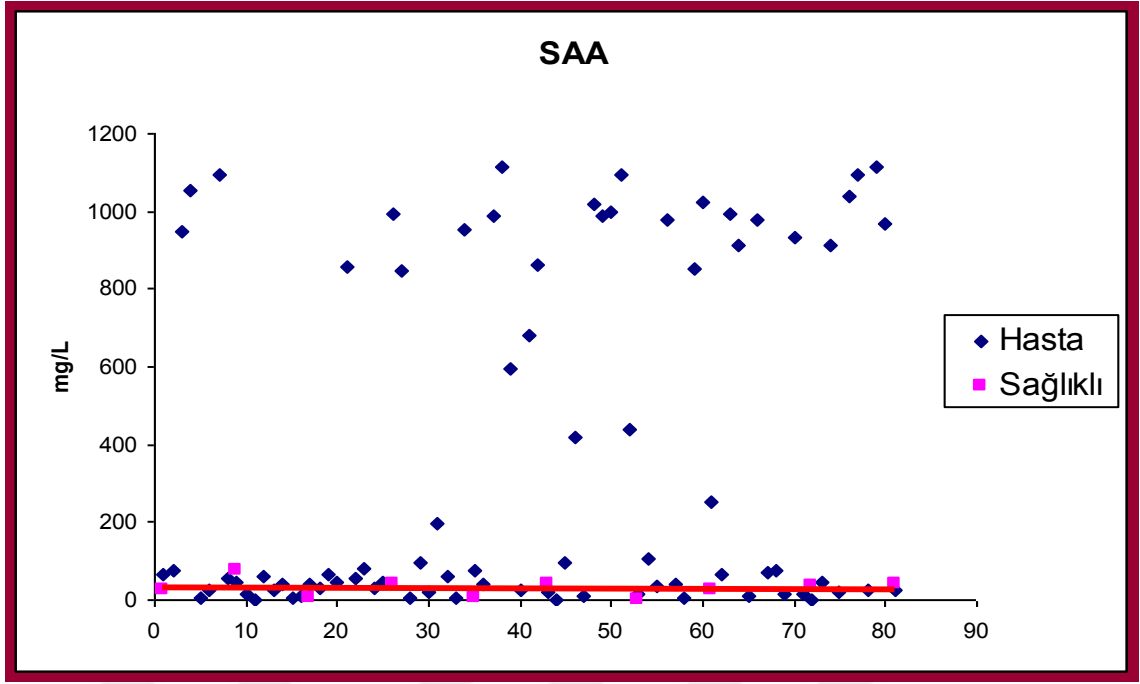
Sağlıklı atlar ile sınıflandırmaya girmeyen ve farklı bir hastalığı olan atlar (Grup 2.6) arasında yapılan karşılaştırmada yalnızca SAA konsantrasyonlarının istatistiksel olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo 4.2, Şekil 4.5-4.8).



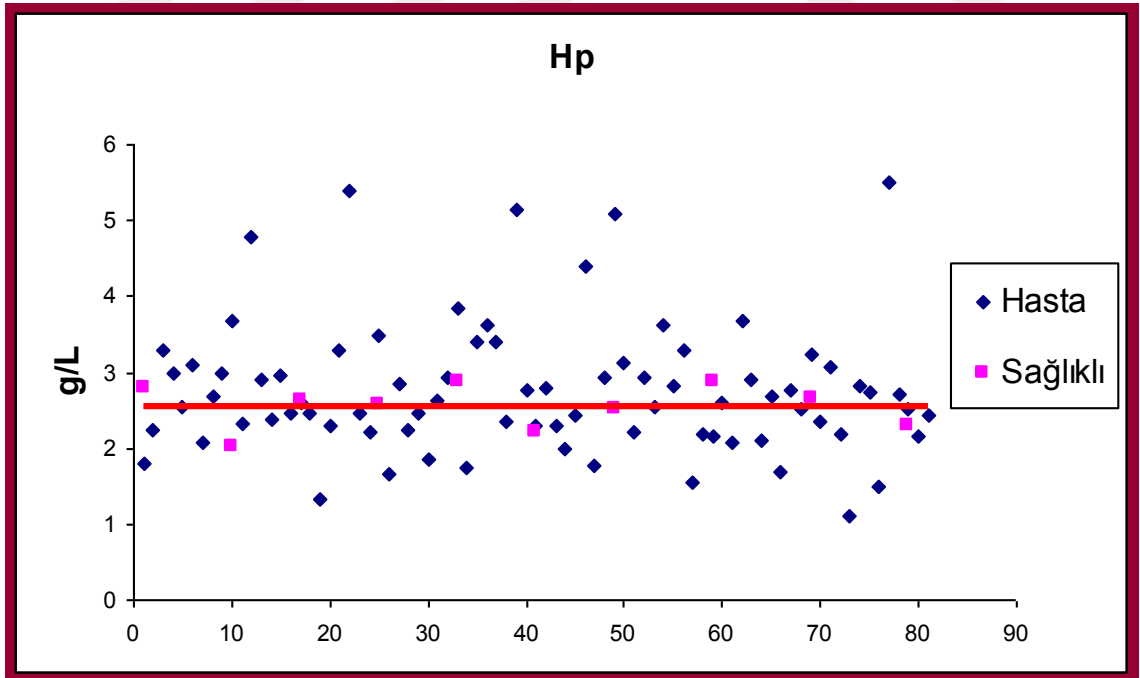
Tablo 4.1. Sağlıklı ve hasta atlarda vücut sıcaklıkları, WBC sayıları, SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları ($\bar{X} \pm \text{SEM}$).

	n	Vücut Sıcaklığı (°C)	WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	SAA (mg/L)	Hp (g/L)	Fb (mg/dl)
Sağlıklı	10	$37,12 \pm 0,26$	$8,727 \pm 0,694$	$29,43 \pm 7,30$	$2,55 \pm 0,16$	$119,37 \pm 41,81$
Hasta	81	$37,75 \pm 0,81$	$9,131 \pm 5,058$	$370,91 \pm 49,19^{***}$	$2,76 \pm 0,87$	$784,71 \pm 227,19^*$

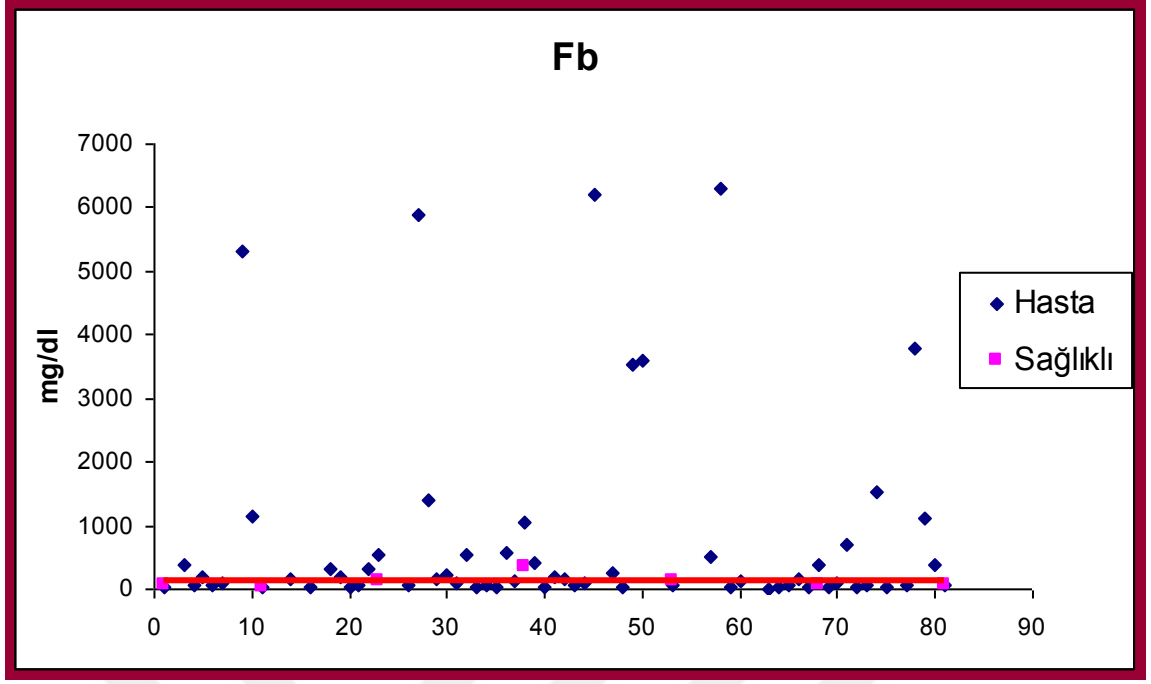
(*; $p < 0,05$) ve (**; $p < 0,001$).



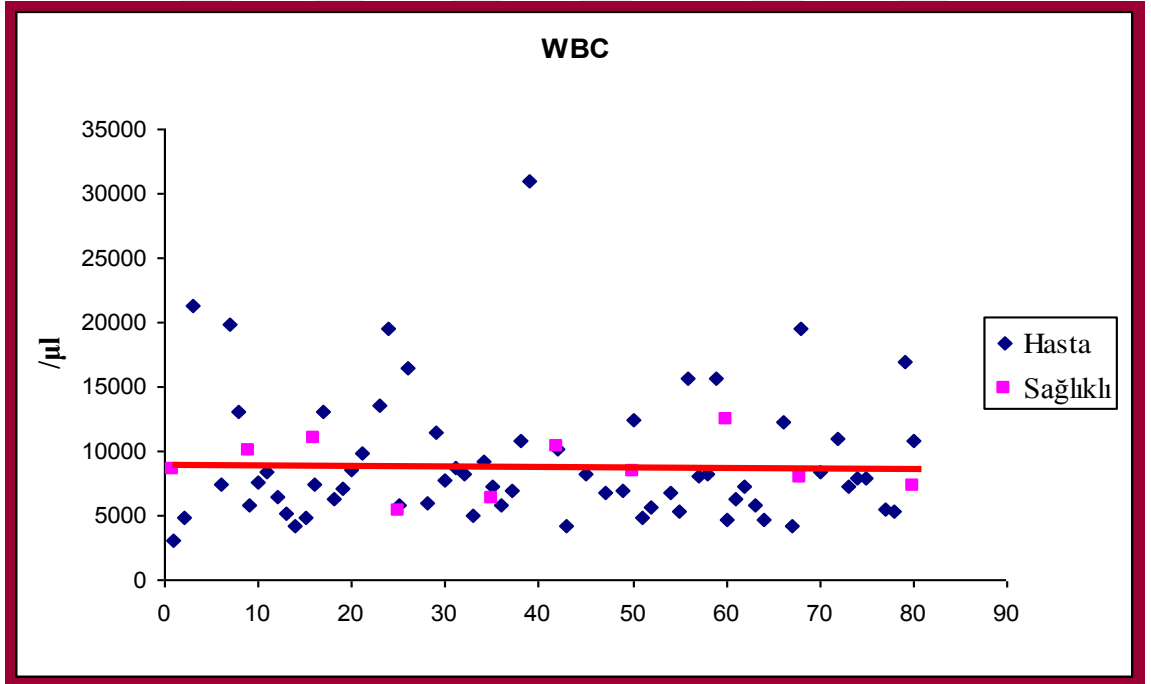
Şekil 4.1. Sağlıklı ve hasta atlarda SAA düzeylerinin dağılım grafiği (Kırmızı doğrusal çizgi sağlıklı atların SAA ortalamasını göstermektedir).



Şekil 4.2 Sağlıklı ve hasta atlarda Hp düzeylerinin dağılım grafiği (Kırmızı doğrusal çizgi sağlıklı atların Hp ortalamasını göstermektedir).



Şekil 4.3. Sağlıklı ve hasta atlarda Fb düzeylerinin dağılım grafiği (Kırmızı doğrusal çizgi sağlıklı atların Fb ortalamasını göstermektedir).



Şekil 4.4. Sağlıklı ve hasta atlarda WBC sayılarının dağılım grafiği (Kırmızı doğrusal çizgi sağlıklı atların WBC ortalamasını göstermektedir).

Tablo 4.2. Farklı hastalık gruplarında vücut sıcaklıkları, WBC sayıları, SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları ($X \pm SEM$).

	n	Vücut Isısı ($^{\circ}C$)	WBC ($\times 10^3/\mu l$)	SAA (mg/L)	Hp (g/L)	Fb (mg/dl)
Grup 1	10	$37,12 \pm 0,26$	$8,727 \pm 0,694$	$29,43 \pm 7,30^a$	$2,55 \pm 0,16$	$119,37 \pm 41,81^a$
Grup 2.1	20	$37,31 \pm 0,09$	$8,578 \pm 1,201$	$185,25 \pm 81,98^{**b}$	$2,69 \pm 0,16$	$554,71 \pm 375,14^a$
Grup 2.2	10	$38,54 \pm 0,24$	$11,002 \pm 1,577^*$	$293,51 \pm 118,92^{***b}$	$3,07 \pm 0,31^*$	$780,12 \pm 637,70^{*b}$
Grup 2.3	13	$37,29 \pm 0,19$	$9,854 \pm 2,441$	$417,21 \pm 125,25^{***c}$	$2,97 \pm 0,26$	$219,37 \pm 82,12^{a,c}$
Grup 2.4	6	$37,78 \pm 0,31$	$8,612 \pm 1,333$	$588,00 \pm 193,49^{***c,d}$	$3,29 \pm 1,23^*$	$3126,82 \pm 1498,14^{*d}$
Grup 2.5	7	$37,60 \pm 0,67$	$9,318 \pm 2,153$	$645,13 \pm 254,81^{***c,d}$	$3,06 \pm 0,61^*$	$1078,78 \pm 706,27^{*e}$
Grup 2.6	25	$37,85 \pm 0,16$	$8,483 \pm 0,945$	$420,49 \pm 89,41^{***c}$	$2,51 \pm 0,13$	$641,94 \pm 457,99^{b,f}$

(*; $p < 0,05$), (**; $p < 0,01$) ve (***; $p < 0,001$).

Tablo 4.3. Grup 2.6’da tek vakadan oluşan hastalıklarda WBC sayıları, SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları.

Hastalık	n	WBC (x10 ³ /μl)	SAA (mg/L)	Hp (g/L)	Fb (mg/dl)
Posterior üveitis	1	5690	438	2,93	-
Rhabdomyolizis	1	8100	40	1,55	513,83
Equine ataksi	1	8230	4,6	2,19	830,11
Abortus	1	15600	854	3,16	235,34
Septik Endometritis	1	4730	1022	4,20	316,85
Mikotik Dermatitis (<i>Candida spp.</i> izole)	1	7250	64	3,67	-
Mıh Değmesi	1	5840	995	2,90	216,38
<i>Theileria equi</i> enf.	1	4680	910	1,61	410,99
Keratokonjunktivitis	1	4210	70,6	2,77	125,53
Kronik fistül	1	17350	913	3,83	1523,31
Orchitis	1	10840	1040	1,50	-

-:ölçülmedi

Tablo 4.4. Grup 2.6’da birden fazla vakadan oluşan hastalıklarda SAA konsantrasyonları (mg/L).

Hastalık	n	X-Min	X-Max	X
Laminitis	3	13	980	365,78
Neoplazi	2	14	76	42,11
Artritis	3	9	1096	374,11
Alerjik Dermatit	2	21	253	137
Tetanoz	2	934	980	957
Tendinitis	2	0	45	22,5

Tablo 4.5. Grup 2.6’da birden fazla vakadan oluşan hastalıklarda Hp konsantrasyonları (g/L).

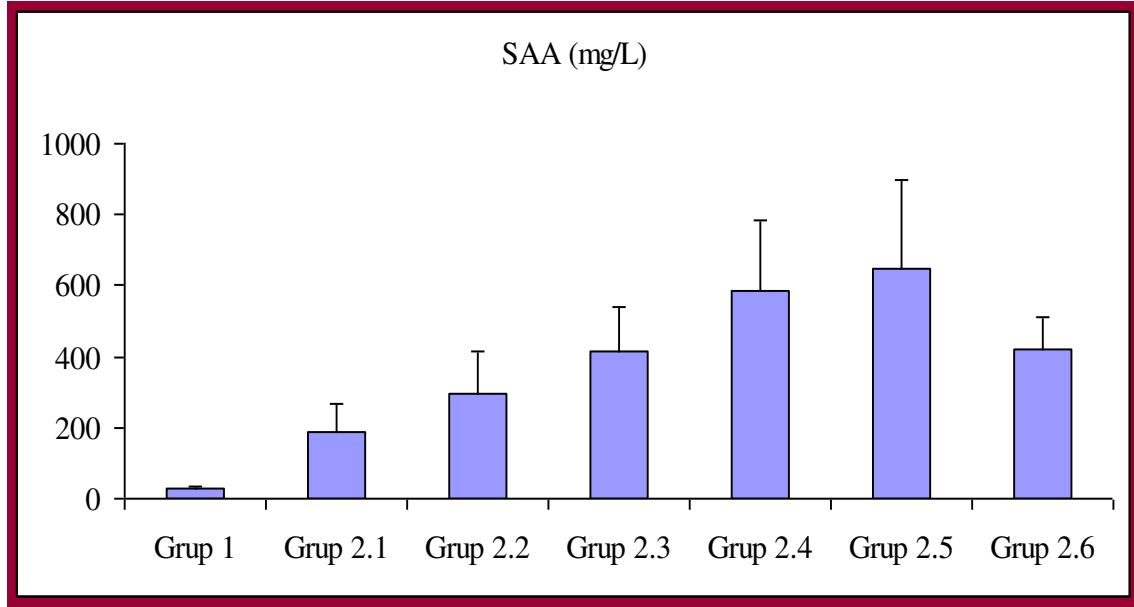
Hastalık	n	X-Min	X-Max	X
Laminitis	3	1,70	3,62	2,62
Neoplazi	2	2,52	3,06	2,80
Artritis	3	2,21	3,24	2,71
Alerjik Dermatit	2	2,06	2,75	2,41
Tetanoz	2	2,34	3,29	2,82
Tendinitis	2	1,11	2,19	1,65

Tablo 4.6. Grup 2.6’da birden fazla vakadan oluşan hastalıklarda Fb konsantrasyonları (mg/dl).

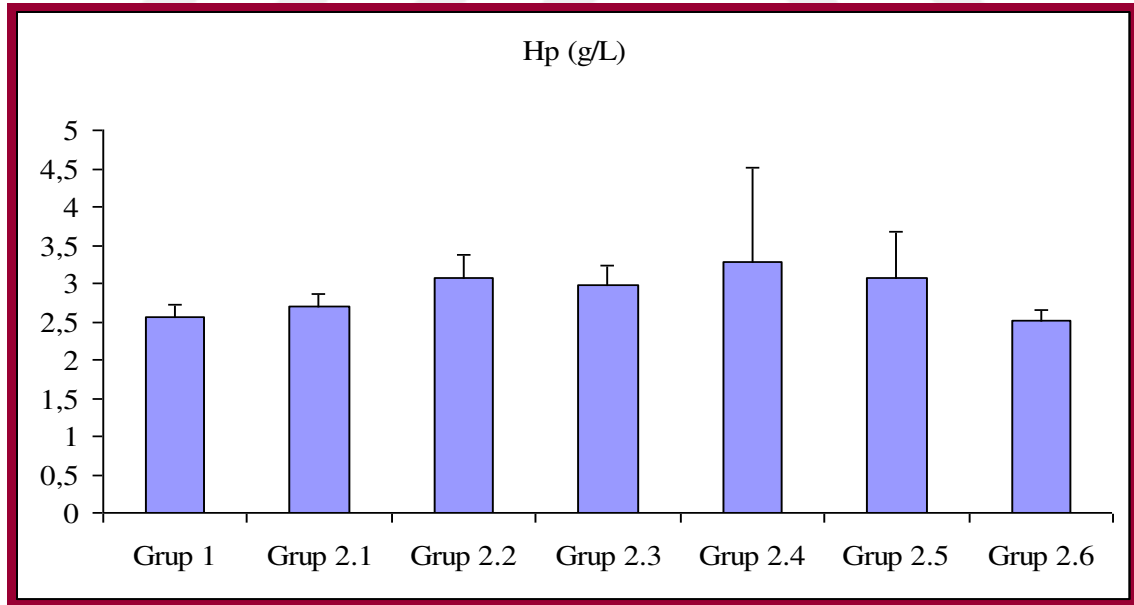
Hastalık	n	X-Min	X-Max	X
Laminitis	3	63,90	165,64	114,77
Neoplazi	2	70,50	380,55	225,53
Artritis	3	40,94	120,12	72,50
Alerjik Dermatit	2	43,10	96,47	69,79
Tetanoz	2	94,90	234,68	164,79
Tendinitis	2	32,96	48,06	40,51

Tablo 4.7. Grup 2.6’da birden fazla vakadan oluşan hastalıklarda WBC sayıları ($\times 10^3/\mu\text{l}$).

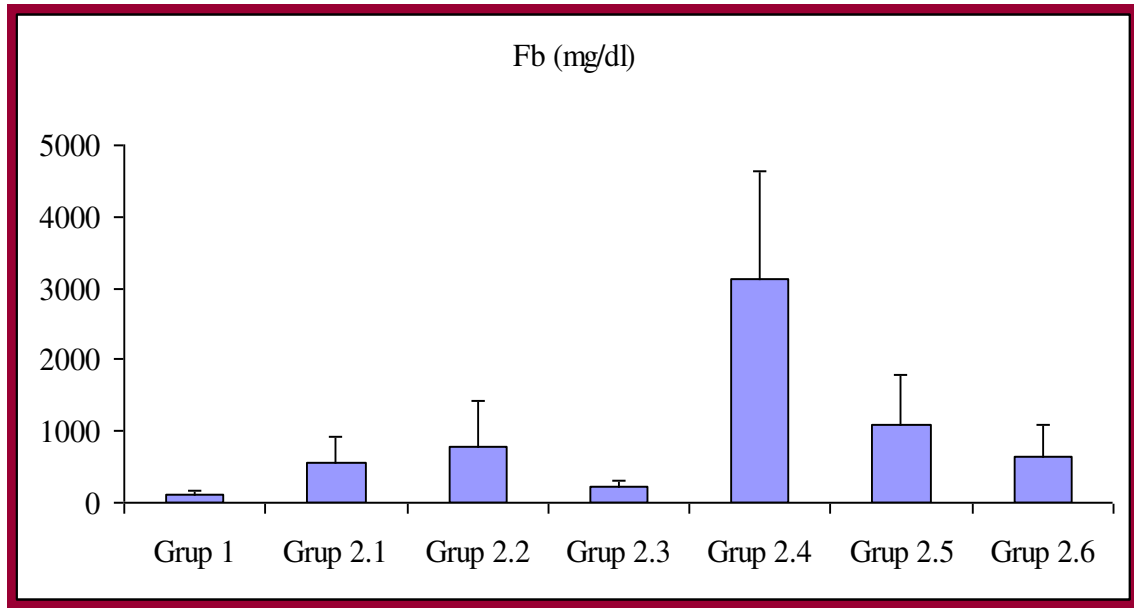
Hastalık	n	X-Min	X-Max	X
Laminitis	3	6850	12320	8827,5
Neoplazi	2	5320	9640	7766,6
Artritis	3	4790	9670	6796,6
Alerjik Dermatit	2	6310	7930	7120
Tetanoz	2	15600	19500	17550
Tendinitis	2	8640	10950	9705



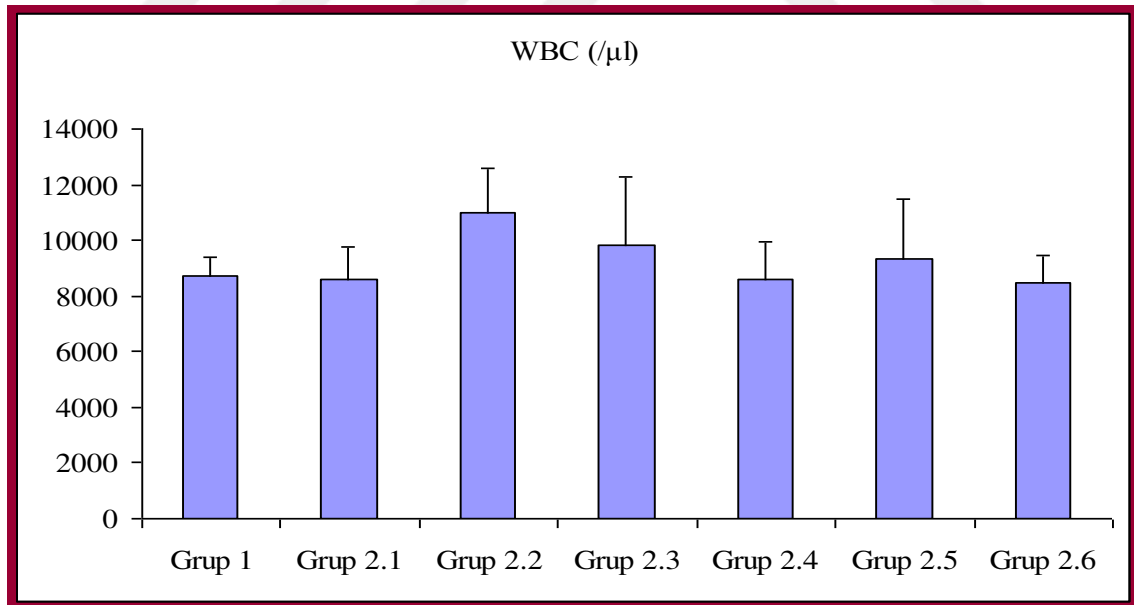
Şekil 4.5. Sağlıklı (Kontrol) gruba göre farklı hastalık gruplarında SAA konsantrasyonları. (Grup 1: Sağlıklı; Grup 2.1: Kolik; Grup 2.2: Respiratorik stres; Grup 2.3: Travma; Grup 2.4: Apse; Grup 2.5: Kırık; Grup 2.6: Diğer Hastalıklar).



Şekil 4.6. Sağlıklı (Kontrol) gruba göre farklı hastalık gruplarında Hp konsantrasyonları. (Grup 1: Sağlıklı; Grup 2.1: Kolik; Grup 2.2: Respiratorik stres; Grup 2.3: Travma; Grup 2.4: Apse; Grup 2.5: Kırık; Grup 2.6: Diğer Hastalıklar).



Şekil 4.7. Sağlıklı (Kontrol) gruba göre farklı hastalık gruplarında Fb konsantrasyonları. (Grup 1: Sağlıklı; Grup 2.1: Kolik; Grup 2.2: Respiratorik stres; Grup 2.3: Travma; Grup 2.4: Apse; Grup 2.5: Kırık; Grup 2.6: Diğer Hastalıklar).



Şekil 4.8. Sağlıklı (Kontrol) gruba göre farklı hastalık gruplarında total lökosit (WBC) sayıları. (Grup 1: Sağlıklı; Grup 2.1: Kolik; Grup 2.2: Respiratorik stres; Grup 2.3: Travma; Grup 2.4: Apse; Grup 2.5: Kırık; Grup 2.6: Diğer Hastalıklar).

4.2. Yangısal Duruma Bağlı Bulgular

Yangının lokalizasyon duruma göre oluşturulan gruplardaki vücut sıcaklıkları, total lökosit sayıları, SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları ile istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 4.9'da ve Şekil 4.13-4.16'da gösterildi.

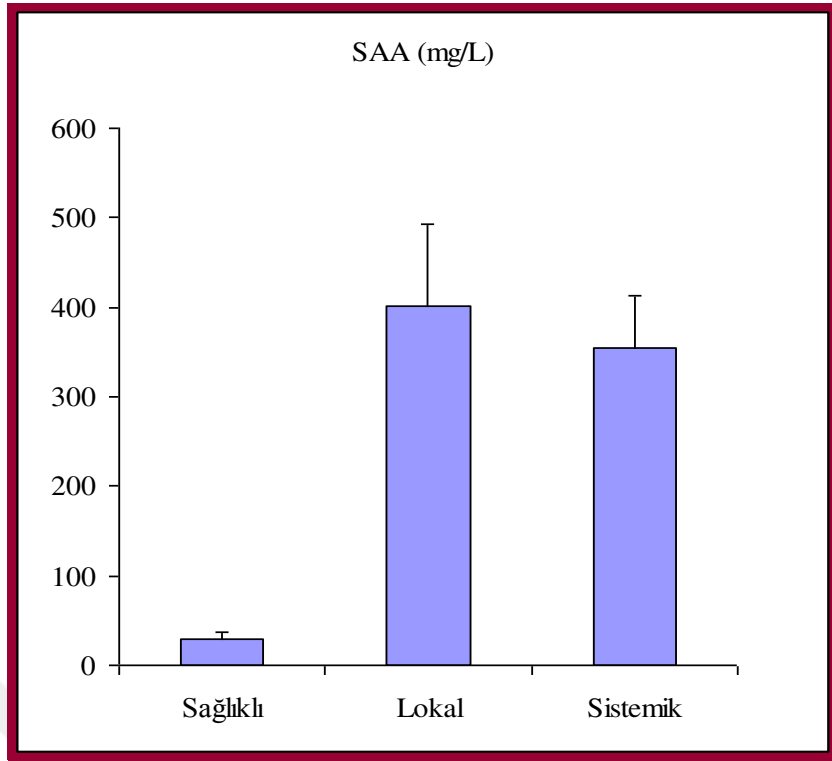
Sağlıklı grupla hastalığın lokalizasyonuna göre oluşturulan gruplar arasındaki karşılaştırmada; sağlıklı atlarda SAA ($p<0,001$) ve Fb ($p<0,01$) konsantrasyonlarında istatistiksel bir farklılık ortaya kondu. WBC sayısı sistemik yangısal durumlarda sağlıklı gruba kıyasla istatistiksel önemli ($p<0,01$) bulunurken, Hp konsantrasyonunda bir farklılık ortaya konmadı.

Hastalığın lokalizasyonuna göre hasta grubu sınıflandırıldığında lokal yangısal durumlarla sistemik yangısal durumlar arasında SAA ve Fb konsantrasyonlarında önemli bir farklılık belirlenmedi. Buna karşın total lökosit sayısı ise, sistemik etkili yangısal durumlarda lokal etkili yangısal duruma göre önemli ($p=0,006$) düzeyde yüksek olduğu belirlendi.

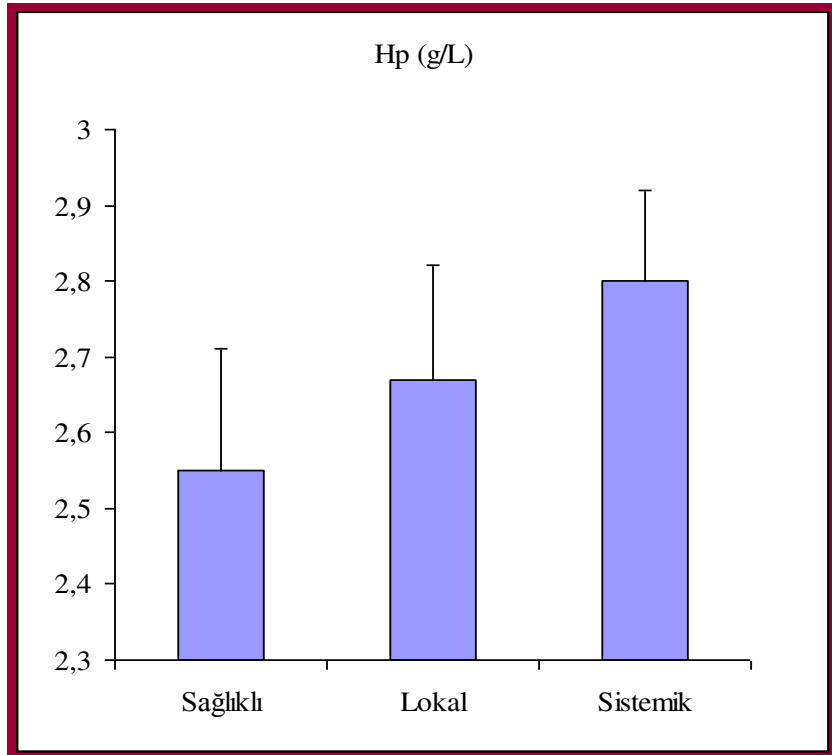
Tablo 4.8. Yangısal duruma göre vücut ısıları, WBC sayıları, SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları ($X \pm SEM$).

	n	Vücut Isısı (°C)	WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	SAA (mg/L)	Hp (g/L)	Fb (mg/dl)
Sağlıklı	10	$37,12 \pm 0,26$	$8,727 \pm 0,694^a$	$29,43 \pm 7,30^a$	$2,55 \pm 0,16$	$119,37 \pm 41,81^a$
Lokal Yangısal Hastalıklar	34	$37,52 \pm 0,15$	$7,857 \pm 0,623^a$	$401,37 \pm 90,76^{***b}$	$2,67 \pm 0,15$	$719,68 \pm 340,37^{**b}$
Sistemik Yangısal Hastalıklar	47	$37,85 \pm 0,12$	$9,813 \pm 0,883^{**b}$	$354,82 \pm 58,44^{***b}$	$2,80 \pm 0,12$	$829,21 \pm 307,13^{**b}$

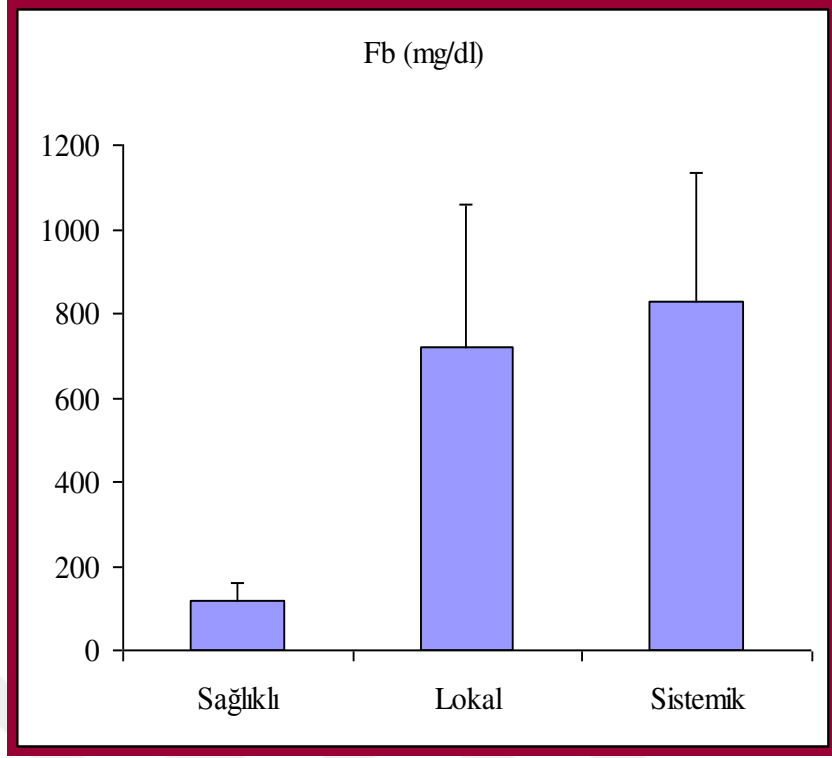
(*; $p < 0,05$), (**; $p < 0,01$) ve (***; $p < 0,001$).



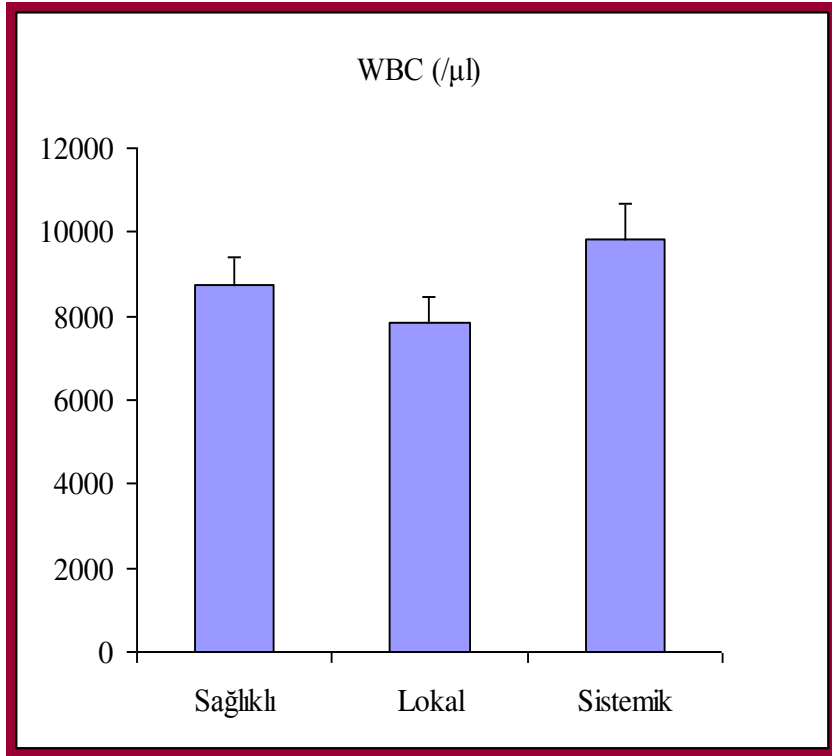
Şekil 4.9. Yangısal duruma bağlı SAA konsantrasyonu.



Şekil 4.10. Yangısal duruma bağlı Hp konsantrasyonu.



Şekil 4.11. Yangısal duruma bağlı Fb konsantrasyonu.



Şekil 4.12. Yangısal duruma bağlı WBC sayısı.

4.3. Hastalık Süresine Bağlı Bulgular

Hastalığın süresine göre oluşturulan gruplardaki vücut sıcaklıkları, WBC sayıları, SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları ile istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 4.8’de gösterildi. Hastalık gruplarında bireysel verilere dayalı dağılımlar Şekil 4.9-4.12’de sunuldu.

Hasta atlarda hastalığın dönemlerine göre yapılan karşılaştırmalarda; akut dönemle subakut dönem WBC sayısı ve Fb konsantrasyonlarında istatistiksel bir farklılık ortaya kondu. WBC sayısı akut dönemde subakut döneme göre yüksek ($p=0,003$) bulunurken, Fb konsantrasyonu subakut dönemde akut döneme göre önemli ($p<0,001$) düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Subakut dönemle akut dönem arasında SAA ve Hp konsantrasyonlarında istatistiksel anlamlı bir farklılığa rastlanmadı.

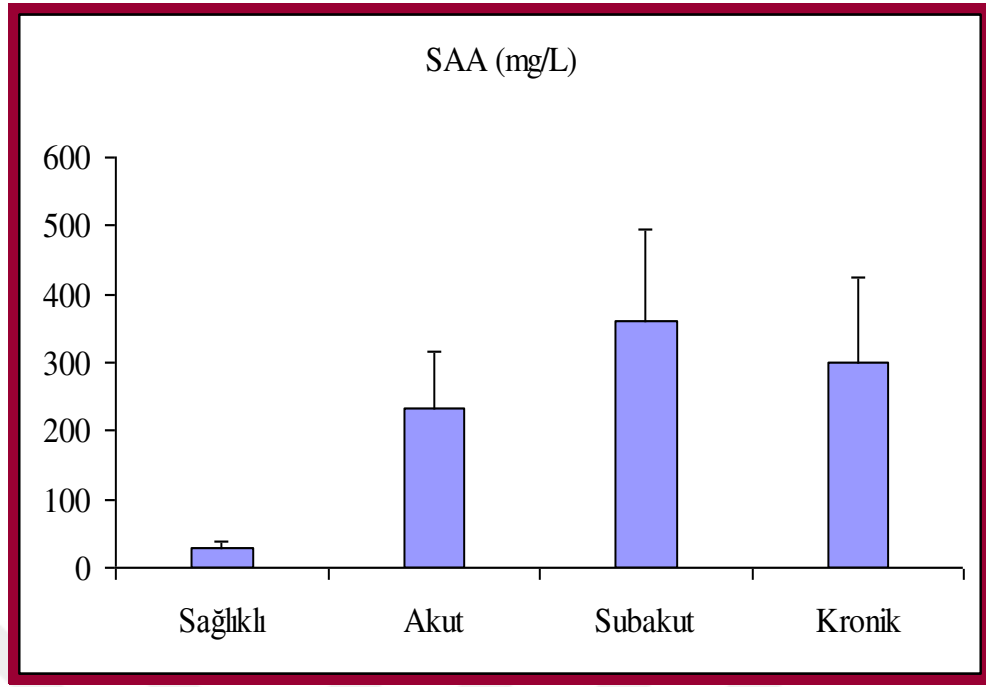
Akut dönemle kronik dönem arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede WBC, SAA, Hp ve Fb düzeylerinin tümünün kronik dönemde yüksek olmakla birlikte, sadece Hp ($p<0,05$) ve Fb ($p<0,001$) konsantrasyonundaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya kondu.

Subakut dönemle kronik dönem karşılaştırıldığında ise; WBC sayısı ($p=0,044$) ve Hp konsantrasyonunun ($p<0,037$) subakut dönem değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu, diğer parametrelerde ise bu gruplar arasındaki farkların istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı saptandı.

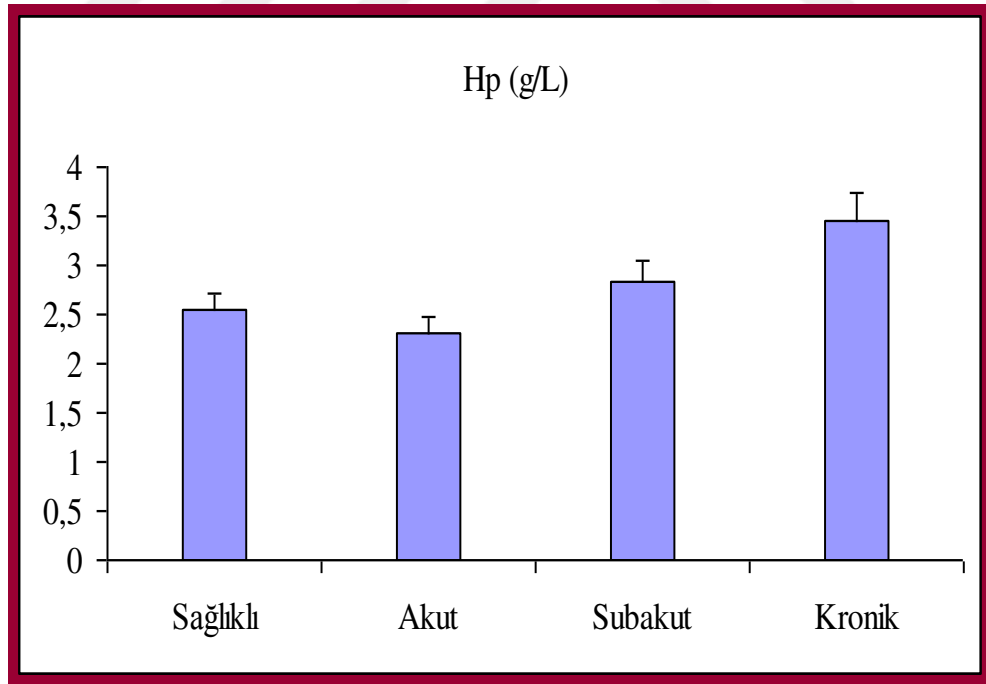
Tablo 4.9. Hastalık sürelerine vücut ısıları, WBC sayıları, SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları ($X \pm SEM$).

	n	Vücut Isısı (°C)	WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	SAA (mg/L)	Hp (g/L)	Fb (mg/dl)
Sağlıklı	10	$37,12 \pm 0,26$	$8,727 \pm 0,694^a$	$29,43 \pm 7,30^a$	$2,55 \pm 0,16^a$	$119,37 \pm 41,81^a$
Akut	21	$37,74 \pm 0,16$	$9,917 \pm 1,183^{*b}$	$234,55 \pm 80,27^{***b}$	$2,32 \pm 0,15^a$	$72,46 \pm 24,43^a$
Subakut	12	$37,62 \pm 0,21$	$8,562 \pm 0,809^a$	$359,06 \pm 135,88^{***b}$	$2,83 \pm 0,21^a$	$762,51 \pm 396,07^{***b}$
Kronik	14	$37,54 \pm 0,17$	$12,255 \pm 3,869^{*b}$	$299,29 \pm 124,86^{***b}$	$3,45 \pm 0,29^{*b}$	$1258,71 \pm 512,32^{***b}$

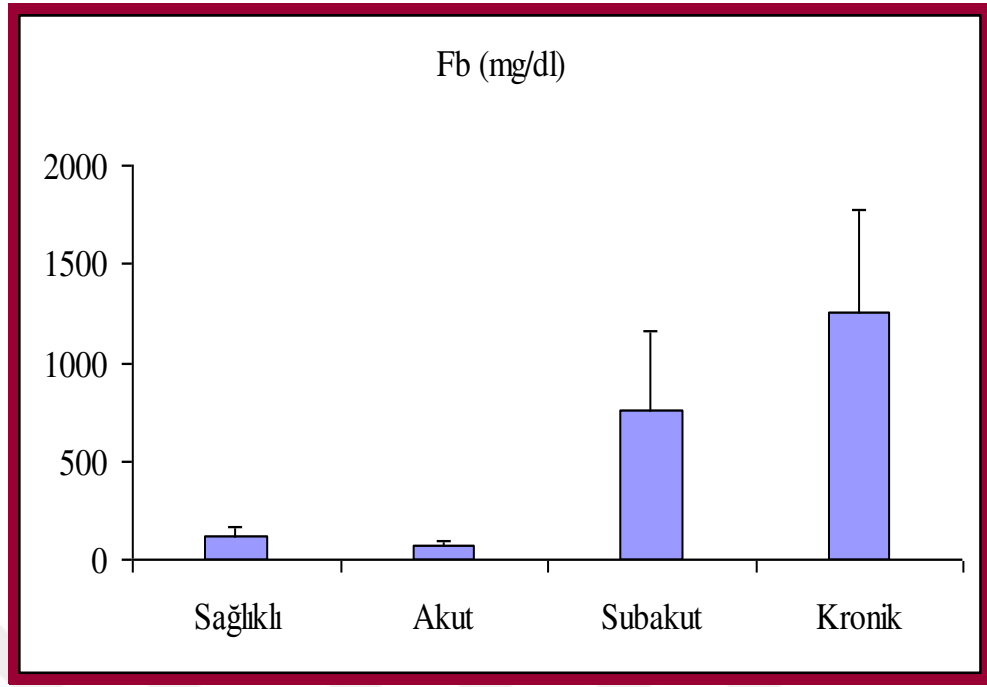
(*; $p < 0,05$), (**; $p < 0,01$) ve (***; $p < 0,001$).



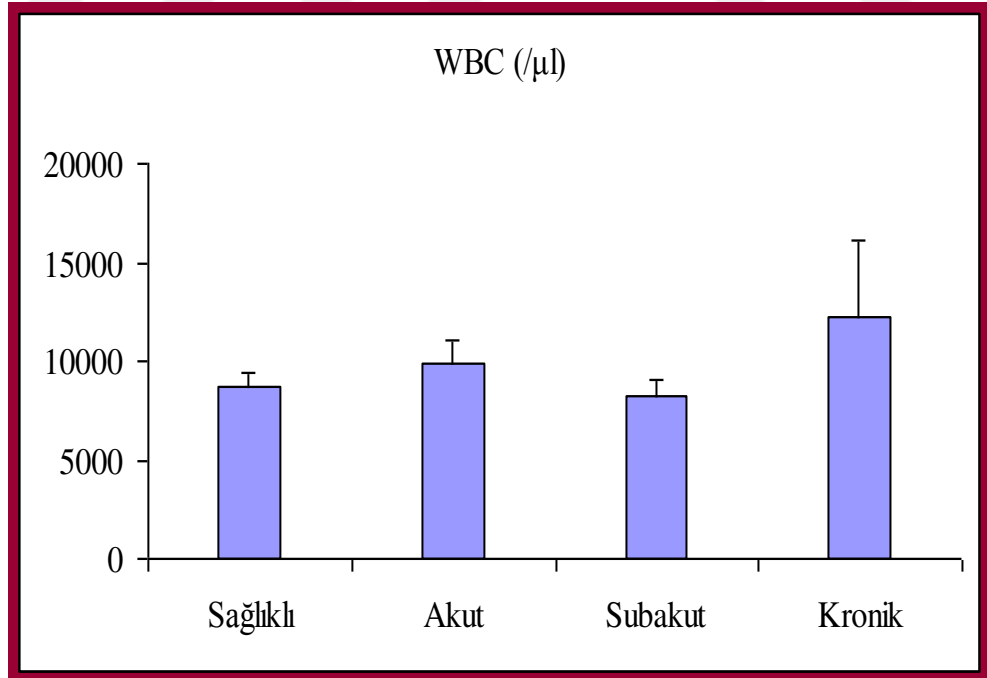
Şekil 4.13. Hastalık sürelerine göre SAA konsantrasyonu.



Şekil 4.14. Hastalık sürelerine göre Hp konsantrasyonu.



Şekil 4.15. Hastalık sürelerine göre Fb konsantrasyonu.



Şekil 4.16. Hastalık sürelerine göre WBC sayısı.

5. TARTIŞMA

Akut faz proteinler insan hekimliğinde ayrıntılı bir şekilde incelenen ve günümüzde hastalıkların tanı ve prognozunda rutin olarak kullanılan belirteçlerdir. Veteriner hekimlikte farklı hayvan türlerinde ve çeşitli patolojilerde AFP'lerin değerlendirildiği çalışmalar da her geçen gün artmaktadır. Akut faz proteinler özellikle hayvan sağlığının genel belirleyicisi olarak, tedaviye alınan yanıtın değerlendirilmesinde ve prognozun belirlenmesinde artan bir oranda kullanım alanı bulmaktadır. At hekimliğinde ise; yeterli araştırmanın yapılmamış olması, ticari test kitlerine ulaşılabilirliğin güçlüğü ve otoanalizörler için test validasyonunun geliştirilmemiş olması sebebiyle AFP'lerinin kullanımı sınırlı kalmıştır (Westerman ve ark, 2015). Bu çalışmada; farklı hastalık grupları, hastalık süreleri ve yangının lokal veya sistemik olması durumuna göre atlarda 3 pozitif AFP'in incelenerek literatürdeki boşluğun doldurulması ve atlarda AFP'lerin kullanılabilirliğinin değerlendirilmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

5.1. Hastalık Durumuna Bağlı Değişim

Atlarda enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenlere bağlı oluşan akut yangısal yanıtta serum AFP konsantrasyonlarında değişiklikler görülmektedir (Crisman 2008, Westerman ve ark, 2015). Akut faz proteinlerden SAA doğal veya deneysel yangısal durumlarda artan en duyarlı non-spesifik biyo-belirteçtir. Bu çalışmada da hastalık alt grubuna bakılmaksızın, hasta ile sağlıklı gruplar arasında SAA ve plazma Fb konsantrasyonlarında istatistiksel anlamlı farklılık belirlenirken sağlıklı gruba göre hasta gruptaki Hp konsantrasyonundaki yüksekliğin anlamlılık düzeyinde olmadığı belirlenmiştir (Tablo 4.1). Serum amiloid A ve Fb konsantrasyonunda önceki çalışmalara benzer şekilde yüksek düzeyde saptanması, atlarda yangısal duruma karşı bir protein yanıtın geliştiğini göstermektedir (Christoffersen ve ark, 2010; Copas ve ark, 2013; Andersen ve ark, 2014; Canisso, 2014). Haptoglobin konsantrasyonunda sağlıklı ve hastalar arasında istatistiksel bir farklılığa rastlanmaması ise AFP'lerinin farklı kinetik özelliklere sahip olması, Westerman ve ark (2015) belirttiği gibi Hp'in düzeyinde azalmaya neden olan hemoliz gibi durumlardan etkilenmesi, farklı hastalıkların oluşturduğu AFY'nin değişik olması, Hp

sentezini uyarıcı IL'lerin farklı olabilmesi ve bireysel yanıt farklılığı (Şekil 4.2) ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Kolik, atlarda sık karşılaşılan en önemli gastrointestinal hastalıklardan biridir. Endotoksemi, doku perfüzyonunda azalma, yangı, dissamine intravasküler koagülopati ve çoklu organ yetmezliği sonucu ölüme yol açabilmektedir (Vandenplas ve ark 2005, Groover ve ark 2006, Cesarini ve ark 2010). Koliğe neden olan birçok yangısal durumda AFY'nın oluştuğu ve kolikli atlarda serum AFP konsantrasyonlarının sağlıklı atlara göre önemli düzeyde yüksek olduğu bildirilmektedir (Eurell ve ark, 1993; Vandenplas ve ark, 2005; Watts ve ark, 2011; Copas ve ark, 2013; Westerman ve ark, 2016). Özellikle yangısal nedenlere bağlı gelişen koliklerde (enteritis, peritonitis, kolitis veya abdominal apse) AFP düzeylerinin daha yüksek seyrettiği, buna karşın yangısal olmayan nedenlere bağlı gelişen koliklerde (obstruksiyonlar, patolojik vaziyet değişiklikleri) daha düşük seviyelerde belirlenebildiği rapor edilmektedir (Vandenplas ve ark, 2005). Bu çalışmada da, koliklerin etiyolojik değerlendirilmesi yapılmamış olmakla birlikte; diğer araştırmacıların bulguları ile uyumlu bir şekilde, SAA konsantrasyonlarının kolikli atlarda önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi (Tablo 4.2). Fibrinojen ve Hp konsantrasyonlarının da yüksek olduğu, ancak aralarında istatistiksel bir önem görülmediği ortaya kondu. Bu durumun koliklerde klinik bulguların hızlı şekillenmesi sonucunda hasta ata müdahalenin erken olması ve at yetiştiricilerinin kolikli atları çabuk fark etmesi sonucu örneklemenin hızla yapılarak tedavi sürecinin ivedilikle başlatılmasına bağlı olarak AFP'lerinin (SAA, Hp ve Fb) kinetiğindeki farklılıklarla ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu yüzden SAA'ya göre göreceli olarak daha yavaş yanıt oluşturan Fb ve Hp gibi AFP'ler örneklem zamanında bazal seviyelerine yakın olduğu belirlendi.

Enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz solunum sistemi hastalıklarında AFP'ler artış gösterebilmektedir. Equine İnfluenza virüs, *Streptococcus zooepidemicus*, *Rhodococcus equi* enfeksiyonunun neden olduğu pnemonili atlarda AFP konsantrasyonlarının arttığı rapor edilmektedir (Hulten ve ark 1999a, Hulten ve ark 2002, Hobo ve ark 2007). Non-enfeksiyöz nedenlere bağlı gelişen solunum sistemi hastalıklarından kornajlı atlarla aynı ortamda tutulan sağlıklı atlar arasında SAA ve Hp konsantrasyonlarında anlamlı farklılıkların olduğu bildirilmektedir (Lavoie-Lamoureux ve ark 2012). Hulten ve ark (1999a); deneysel equine influenzalı atlarda SAA düzeylerinin ilk 48 saat içerisinde yükseldiği ve komplike olmayan vakalarda bu düzeylerin 22 güne kadar yüksek seyredebildiğini rapor etmektedir. *Rhodococcus equi* pnemonili taylarda (Cohen ve ark, 2005) SAA'nın tekrarlayan ölçümlerinin 1 aydan küçük taylarda enfeksiyonun ortaya konmasında yeterli olmadığı; bu

durumun, hastalığın doğal süreci ve örnekleme aralığı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmada da; diğer araştırmacıların bulgularıyla uyumlu bir şekilde SAA ($p<0,001$), Hp ($p<0,05$) ve Fb ($p<0,05$) konsantrasyonlarının sağlıklı atlara göre anlamlı düzeylerde yüksek olduğu belirlendi.

Atlarda cerrahi travmalar sonrasında ortaya çıkan yangısal durumun değerlendirilmesinde AFP'lerinin kullanılabileceği bildirilmektedir (Allen ve Kold, 1988; Pollock ve ark, 2005). Jacobsen ve ark (2009) cerrahi travmalar sonrasında AFP düzeylerinde önemli artışlar görüldüğünü ve cerrahi ensizyon hattının uzunluğu, girişimde bulunulan dokunun tipi ve oluşturulan doku hasarı düzeyinin yangısal yanıtın şiddetini doğrudan etkilediğini rapor etmektedir. Bu çalışmada da, post-travmatik atlarda SAA konsantrasyonları sağlıklı atlara göre önemli ($p<0,001$) düzeyde yüksek iken Hp ve Fb konsantrasyonlarındaki değişikliklerin istatistiksel bir anlamlılığa ulaşmadığı görüldü. Bu durum, travma sonrası hastaya müdahalenin hızlı gerçekleşmesi ve atlarda SAA'nın yangısal uyarımdan sonra ilk 4-6 saat içerisinde artmaya başlamasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Apseli atlarda AFP'lerin birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamakla birlikte; sınırlı sayıdaki çalışmada intra-abdominal apseli atlarda Fb düzeylerinin yükseldiği bildirilmektedir (Rumbaugh ve ark, 1978; Mair ve Sherlock, 2011). Mair ve Sherlock (2011), abdominal apseli atlarda Fb düzeylerinin yüksek seyrettiğini ve antibakteriyel tedavinin Fb seviyesinin normal seviyelere gerileyene kadar devam etmesinin uygun olacağını belirtmektedir. Atlarda, apselerin kronik seyirli olması ve bakteriyel kontaminasyonların hızlı şekillenmesi, yangısal durumların şiddetinin artmasına yol açmaktadır. Bu çalışmada; apseli atlarda SAA, Hp ve Fb konsantrasyonları sağlıklı atlara kıyasla önemli düzeylerde yüksek olduğu belirlendi (Tablo 4.2). Tüm gruplar içerisinde en yüksek Hp ve Fb düzeyleri apseli atlarda ortaya kondu. Bu durum, Hp ve Fb'in kinetik özelliklerini dikkate alındığında daha uzun bir AFY ile ilişkili kronik bir durumun varlığına işaret ettiği düşünüldü.

Atlarda kırık sonrası SAA ve Hp konsantrasyonlarının değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. İnsan hekimliğinde kalça kemiğinde meydana gelen kırık olguları sonrasında kırık şekillenen bölgede TNF- α , IL-6 ve IL-10 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasının arttığı ve hızlı bir AFY olduğu bildirilmektedir (Marino ve ark, 2015; Sedlar ve ark, 2015). Hayashi ve ark, (2001); köpeklerde kırık olgularında AFP düzeylerinin hasta köpeğin genel durumuyla doğrudan ilişkili olduğunu ve çok hasarlı kırıklarda yüksek AFP düzeyleri belirlendiğini rapor etmektedirler. Atlarda; Campbell ve

ark (1981), kırık olgularında bir AFP olan Fb konsantrasyonlarının yüksek olduğunu rapor ederken, Turlo ve ark (2015) kırık olgularında AFP'lerinden SAA konsantrasyonunda bir artışın olmadığını rapor etmektedirler. Bu çalışmada ise; kırık olgularında SAA, Hp ve Fb konsantrasyonlarının sağlıklı atlara göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Bu durum kırık olgularında kırık şekillenen bölgede oluşan hasarla ilişkili olarak yangısal bir sürecin geliştiğini düşündürdü. Ancak; Turlo ve ark (2005) çalışmasından farklı bir sonucun elde edilmesi oluşan kırığın yeri, şekli ve çevre dokulara verdiği hasara dayandırılmaktadır. Nitekim; Turlo ve ark (2015) kemiklerin kas dokuya göre daha az damarlaşmış olmasının, yangı bölgesine lökositlerin daha düşük oranlarda göç etmesine ve daha düşük sitokin yanıt oluşmasına neden olduğunu ve stres kırıklarında oluşan yangısal reaksiyona bağlı SAA konsantrasyonunun tendon ve kas hasarlarından daha düşük seyrettiğini bildirmektedir.

Serum pozitif AFP konsantrasyonlarındaki artış ve artışın derecesi yangının tipi, hastalığın seyri, hastalığın etiyolojisi ve AFP'in tipine göre farklılık göstermektedir (Petersen ve ark 2004). Özellikle pozitif AFP konsantrasyonlarındaki artışın düzeyi hastalıkların etiyolojisiyle yakından ilişkilidir (Jain ve ark, 2011). Bu çalışmada; yukarıdaki sınıflandırmaya girmeyen ve istatistiksel analiz için yeterli sayıya sahip olmayan hastalıklar (tetanoz, artrit, laminitis, tendinitis vb.) Grup 2.6 olarak sınıflandırıldı. Bu gruptaki hayvanlar ile sağlıklı atlar arasında bazı AFP konsantrasyonları arasında farklılıklar belirlendi. Ancak anatomik ve etiyo-patolojik olarak birbirinden çok farklı hastalıkların aynı grup altında değerlendirilmesi bu grubun tartışmasını sınırlandırmaktadır.

5.2. Yangısal Duruma Bağlı Değişim

Akut faz yanıt, doku yıkımının olduğu bölgelerde yangısal mediatörlerle 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 duruma geniş çaplı sistemik yanıtla karşılık vermektedir. Bu durum yangı bölgesinden uzak bir çok organ ve dokuda fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal değişiklikleri içermektedir. Akut faz proteinlerle ilgili yapılan birçok çalışmada, AFY'nin lokal veya sistemik bir etkiyi ayırt etmeksizin olduğu ve tüm vücutta sistemik bir yanıt

oluşturduğu rapor edilmektedir (Petersen ve ark 2004). Ülseratif keratitisi veya üveitisli ve sistemik bir hastalık bulgusu göstermeyen 10 at ile sistemik hastalığı bulunan 9 atta Fb ve SAA konsantrasyonları arasında istatistiksel bir farklılık bulunmazken, Hp sağlıklı atlara göre önemli düzeyde yüksek olduğu bildirilmektedir (Labelle ve ark 2011). Bu bulgular, lokal yangısal durumlarda da sistemik bir AFY'nin oluşabileceğine işaret etmektedir.

Hooijberg ve ark (2014) sistemik yangısal durumların lokal yangısal hastalıklara göre SAA konsantrasyonunda daha yüksek artışa neden olduğunu, Fb konsantrasyonları arasındaki farkın ise anlamlı olmadığını bildirmektedirler. Bu çalışmada, SAA ve Fb konsantrasyonlarının hem lokal hem de sistemik etkili yangısal durumlarda sağlıklı atlara göre artmış olduğu ancak, sistemik ve lokal yangısal durumlar arasında bir farklılığa rastlanmadığı belirlendi. Haptoglobinin konsantrasyonunun sistemik hastalıklarda lokal yangısal durumlara kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu ortaya kondu. Bu bulgular ışığında atlarda SAA ve Fb konsantrasyonundaki artışın yangısal durumun belirlenmesinde bir biyo-belirteç olarak kullanılabileceği ancak yangısal durumun şiddetinin belirlenmesinde bir algoritma oluşturulabilmesi için daha fazla örnekleme ihtiyacı duyulduğu kanısındayız.

5.3. Hastalık Süresine Bağlı Değişim

Akut faz yanıt; akut ve kronik yangısal durumların her ikisine birlikte tepki olarak meydana gelen, kompleks sistemik bir reaksiyondur. Bu yüzden bu iki hastalık evresini birbirinden ayırmak klinik açıdan oldukça önemlidir. Akut faz proteinlerinin konsantrasyonları AFY'ı takiben 24-48 saat içerisinde maksimum kan konsantrasyonuna ulaşmakta ve konsantrasyonlarında enfeksiyon veya yangının iyileşmesiyle örtüşen düşmeler görülmektedir. Tekrarlayan uyarımlar sonrasında AFY kronik hale geçebilmektedir. Yangı ya da enfeksiyon sırasında pozitif AFP konsantrasyonlarının normal değerlere kıyasla yüksek düzeyde kaldığı ve tanısal amaçla kullanılabileceği rapor edilmektedir (Petersen ve ark 2004, Gruy ve ark 2005). Bu yükselmenin AFP'lerin kinetikleri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar (Alserngest ve ark 1994, Horadagoda ve ark 1999), AFP'lerin akut ve kronik enfeksiyonların ayırımında kullanılabileceğini rapor etmektedirler. Bu çalışmada; akut, subakut ve kronik hastalık dönemlerindeki atların major AFP'i olan SAA konsantrasyonlarının sağlıklı atlara göre önemli düzeylerde yüksek olduğu belirlendi. Orta düzeyde öneme sahip olan Fb

konsantrasyonları subakut ve kronik dönemlerde sağlıklılara göre yüksekken, Hp konsantrasyonunun sadece kronik dönemde yüksek olduğu saptandı. Bu durumun yangısal uyarımla ilişkili olarak AFP'lerinin kinetiklerindeki farklılıklardan kaynaklandığı, Hp ve Fb konsantrasyonunun atlarda hastalıkların kronik evresini tanımlamada daha yararlı bir biyo-belirteç olabileceği sonucuna varıldı.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnsan hekimliğinde ve veteriner hekimlikte hastalığın rasyonel değerlendirilmesinde, yangısal durumun saptanması ve takip edilmesi en önemli noktalardan birini oluşturmaktadır. Yangısal durumlarda hücrel ve humoral bağışıklık birlikte çalışarak canlının hayatta kalmasını sağlamaktadır. Yangısal durumun erken dönemde belirlenmesi, etkin bir tedavi planı ortaya koyabilmek için vazgeçilmezdir. Akut faz proteinler insan hekimliğinde ayrıntılı bir şekilde incelenen ve günümüzde hastalıkların tanı ve prognozunda rutin olarak kullanılan belirteçlerdir. Veteriner hekimlikte farklı hayvan türlerinde ve çeşitli patolojilerde AFP'lerin değerlendirildiği çalışmalar da her geçen gün artmaktadır. At hekimliğinde; AFP'lerle yapılan çalışmaların sınırlı olması bu konu ile ilgili çalışmaları çekici kılmaktadır. Bu çalışmada da; hasta ve sağlıklı atlarda pozitif AFP konsantrasyonları araştırıldı. Bu çalışma:

- Hasta atlarda SAA ve Fb konsantrasyonlarının sağlıklı atlara göre yüksek olduğu,
- Hasta atlarda hastalığın döneminin belirlenmesinde AFP'lerin kullanılabileceği, Hp ve Fb konsantrasyonunun atlarda hastalıkların kronik evresini tanımlamada daha yararlı bir biyo-belirteç olabileceği,
- Atlarda, SAA ve Fb konsantrasyonundaki artışın yangısal durumun belirlenmesinde bir biyo-belirteç olarak kullanılabileceği ancak yangısal durumun (lokal / sistemik) belirlenmesinde yeterli olamayacağı ortaya kondu.
- Bu çalışma sağlıklı ve farklı hastalıklara sahip atlarda serum pozitif AFP konsantrasyonlarıyla ilgili sınırlı sayıdaki literatüre katkı sağlamak yanında, bu verilerin atların sağlık durumunun belirlenmesinde hastalıklarda ortaya çıkan yangı süreçlerinin tanı ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde kullanılabileceği ve gelecekte yapılacak çalışmalara referans olabileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- Allen B, Archer RK.** Haptoglobins in the horse. *Veterinary Record* 1971, 89, 106-109.
- Allen BV, Kold SE.** Fibrinogen response to surgical tissue trauma in horse. *Equine Veterinary Journal* 1988, 20, 441-443.
- Andersen UV, Reinemeyer CR, Toft N, Olsen SN, Jacobsen S, Niesen MK.** Physiologic and systemic acute phase inflammatory responses in young horses repeatedly infected with cyathostomins and *Strongylus vulgaris*. *Veterinary Parasitology* 2014, 201(1-2), 67-74.
- Andrews DA, Reagan WJ, DeNicola DB.** Plasma fibrinogen in recognizing equine inflammatory disease. *Compendiums in Continuing Education* 1994, 16, 1349-1356.
- Aziz DM, His-Pesch S, Mielenz B, Sauerwein H.** Haptoglobin baseline value in jennies and the effect of ovariectomy on its serum concentrations. *Animal Reproductive Science* 2012, 132(1-2), 83-87.
- 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.
- Banka CL, Yuan T, de Beer MC, Kindy M, Curtiss LK, de Beer FC.** Serum amyloid A (SAA): influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux. *Journal of Lipid Research* 1995, 36(5), 1058-1065.
- Baumann H, Gauldie J.** The acute phase response. *Immunology Today* 1994, 15, 74-80.
- Bayramlı G, Ulutaş B.** Acute phase protein response in dogs with experimentally induced gastric mucosal injury. *Veterinary Clinical Pathology* 2008, 37, 312-316.
- Belgrave RL, Dickey MM, Arheart KL, Cray C.** Assessment of serum amyloid A testing of horses and its clinical application in a specialized equine practice. *Journal of Veterinary Medical Association* 2013, 243, 113-119.
- Boosman R, Mutsaers CWAAM, Dieleman SJ.** Sympathico-adrenal effects of endotoxemia in cattle. *Veterinary Record* 1990, 127, 11-14.
- Borges AS, Divers TJ, Stokol T, Mohammed OH.** Serum iron and plasma fibrinogen concentrations as indicators of systemic inflammatory diseases in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007, 21, 489-494.

- Campbell MD, Bellamy JE, Searcy GP.** Determination of plasma fibrinogen concentration in the horse. *American Journal of Veterinary Research* 1981, 42(1), 100-104.
- Casella S, Fazio F, Gianetto C, Giusdice E, Piccone G.** Influence of transportation on serum concentrations of acute phase proteins in horse. *Research in Veterinary Science* 2012, 93, 914-917.
- Canisso IF, Ball BA, Cray C, Williams NM, Scoggin KE, Davolli GM, Squires EL, Troedsson MH.** Serum amyloid A and haptoglobin concentrations are increased in plasma of mares with ascending placentitis in the absence of changes in peripheral leukocyte counts or fibrinogen concentration. *American Journal of Reproductive Immunology* 2014, 72(4), 376-385.
- Ceron JJ, Eckersall PD, Martynez-Subiela S.** Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology* 2005, 34, 85–99.
- Cesarini C, Monreal L, Armengou L, Delgado MÁ, Ríos J, Jose-Cunilleras E.** Association of admission plasma D-dimer concentration with diagnosis and outcome in horses with colic. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010, 24(6): 1490-1497.
- Chavatte PM, Pepys MB, Roberts B.** Measurement of serum amyloid A concentrations as an aid to differential diagnosis of infection in newborn foals. *Equine Infectious Diseases VI: Proceedings of the Sixth International Conference* 1992, 33-38.
- Christoffersen M, Baagoe CD, Jacobsen S, Bojensen AM, Petersen MR, Lehn-Jensen H.** Evaluation of the systemic acute phase response and endometrial gene expression of serum amyloid A and pro- and anti-inflammatory cytokines in mares with experimentally induced endometritis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2010, 138, 95-105.
- Christoffersen M, Woodward E, Bojesen AM, Jacobsen S, Petersen MR, Troedsson MH, Lehn-Jensen H.** Inflammatory responses to induced infectious endometritis in mares resistant or susceptible to persistent endometritis. *Biomedical Center Veterinary Research* 2012, 29, 8:41.
- Christou NV, Tellado-Rodriguez J, Chartrand L, Giannas B, Kapadia B, Meakins J, Rode H, Gordon J.** Estimating mortality risk in preoperative patients using immunologic, nutritional, and acute-phase response variables. *Annals of Surgery* 1989, 210, 69–77.
- 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.

Cohen J, Bayston K. Lymphokines and the acute-phase response in clinical bone marrow transplantation. *Europea Cytokine Network* 1990, 1, 251–255.

Cohen ND, Chaffin MK., Vandenplas ML, Edwards RF, Nevill M, Moore JN, Martens RJ. Study of serum amyloid A concentrations as a means of achieving early diagnosis of *Rhodococcus equi* pneumonia. *Equine Veterinary Journal* 2005, 37, 212-216.

Copas VE, Durham AE, Stratford CH, McGorum BC, Waggett B, Pirie RS. In equine grass sickness, serum amyloid A and fibrinogen are elevated, and can aid differential diagnosis from non-inflammatory causes of colic. *Veterinary Record* 2013, 172, 395.

Corradini I, Armengou L, Viu J, Rodriguez-Pozo ML, Cesarini C, Jose-Cunileras E. Parallel testing of plasma iron and fibrinogen concentrations to detect systemic inflammation in hospitalized horses. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)* 2014, 24(4), 414-420.

Countinho da Silva MA, Canisso IF, Macpherson ML, Johnson AE, Divers TL. Serum amyloid A concentration in healthy periparturient mares and mares with ascending placentitis. *Equine Veterinary Journal* 2013, 45, 619-624.

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

Crisman MV, Scarratt WK, Zimmerman KL. Blood proteins and inflammation in the horse. The Veterinary Clinics of North America. *Equine Practice* 2008, 24, 285-297.

Cywinska A, Gorecka R, Szarska E, Witkowski L, Dziekan P, Schollenberger A. Serum amyloid A level as a potential indicator of the status of endurance horses. *Equine Veterinary Journal* 2010, 38, 23-27.

Cywinska A, Szarska E, Gorecka R, Witkowski L, Hecold M, Bereznowski A, Schollenberger A, Winnicka A. Acute phase protein concentrations after limited distance and long distance endurance rides in horses. *Research in Veterinary Science* 2012, 93(3), 1402-1406.

Cywinska A, Witkowski L, Szarska E, Schollenberg A, Winnicka A. Serum amyloid A (SAA) concentration after training session in Arabian race and endurance horses. *British Veterinary Medical Central Veterinary Research* 2013, 9, 91.

Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *The New England Journal of Medicine* 1984, 311, 1413-1418.

Dinarello CA. Fever: basic mechanisms and management. Cytokines as endogenous pyrogens. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, s 87-116.

- Duggan VE, Holyoak GR, MaCallister CG, Confer AW.** Influence of induction of parturition on the neonatal acute phase response in foals. *Theriogenology* 2007, 67(2), 372-381.
- 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.
- Eckersall PD.** Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Revue de Medicine Veterinaire* 2000, 151, 577-584.
- 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.
- Elmqvist JK, Scammell TE, Jacobson CD, Saper CB.** Distribution of Fos-like immunoreactivity in the rat brain following intravenous lipopolysaccharide administration. *Journal of Comparative Neurology* 1996, 371, 85-103.
- Eurell TE, Wilson DA, Baker GJ.** The effect of exploratory laparotomy on the serum and peritoneal haptoglobin concentrations of the pony. *Canadian Journal of Veterinary Research* 1993, 57, 42-44.
- Fagliari JJ, McClenahan D, Evanson OA, Weiss DJ.** Changes in plasma protein concentrations in ponies with experimentally induced alimentary laminitis. *American Journal of Veterinary Research* 1998, 59, 1234-1237.
- Fazio F, Assenza A, Tosto F, Casella S, Piccione G, Caola G.** Modifications of some acute phase proteins and the white blood cell count in thoroughbreds during training. *Veterinary Record* 2010, 167, 370-373.
- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN.** Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annual Review of Immunology* 1996, 14, 397-440.
- Finci A.** Cerrahi tedavi merkezleri. Türk kültüründe at ve çağdaş atıcılık. Resim Matbaacılık AŞ, İstanbul, 1995, s 347.
- Gabay C, Kushner I.** Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine* 1999, 340, 448-454.
- Ganheim C, Alenius S, Persson Waller K.** Acute phase proteins as indicators of calf herd health. *Veterinary Journal* 2007, 173, 645-651.

- Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H.** Interferon b2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1987, 84, 7251-7255.
- Giguere S, Hernandez J, Gaskin J, Miller C, Bowman JL.** Evaluation of white blood cell concentration, plasma fibrinogen concentration, and an agar gel immunodiffusion test for early identification of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. *Journal of Veterinary Medical Association* 2003, 222, 775-781.
- Glass EJ, Craigmile SC, Springbett A, Preston PM, Kirvar E, Wilkie GM, Eckersall PD, Hall FR, Brown CG.** The protozoan parasite, *Theileria annulata*, induces a distinct acute phase protein response in cattle that is associated with pathology. *International Journal of Parasitology* 2003, 33(12), 1409-1418.
- Groover ES, Woolums AR, Cole DJ, LeRoy BE.** Risk factors associated with renal insufficiency in horses with primary gastrointestinal disease: 26 cases (2000-2003). *Journal of American Veterinary Medical Association* 2006, 228(4), 572-577.
- Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ.** Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang Science* 2005, 6, 1045-1056.
- Gundasheva D, Georgieva T.** Changes in some acute phase response parameters after physical exercise in horses with booster vaccination against equine herpes virus 4/1 and equine influenza virus. *Veterinarija Zootechnika* 2015, 70(92), 22-28.
- Harada E, Araki Y, Furumura E, Takeuchi T, Sitizyo K, Yajima T, Kuwata T.** Characteristic transfer of colostrum-derived biologically active substances into cerebrospinal fluid via blood in natural suckling neonatal pigs. *Journal of Veterinary Medicine A Physiology and Pathology in Clinical Medicine* 2002, 49(7), 358-364.
- Hayashi S, Jinbo T, Iguchi K, Shimizu M, Shimada T, Nomura M, Ishida Y, Yamamoto S.** A comparison of the concentrations of C-reactive protein and alpha1-acid glycoprotein in the serum of young and adult dogs with acute inflammation. *Veterinary Research Communications* 2001, 25(2), 117-126.
- Henriksen M, Jacobsen S, Andersen PH.** Serum amyloid A (SAA) in equine serum and vitreous. *Veterinary Ophthalmology* 2009, 12(1), 6-7.
- Hirvonen J.** Acute phase response in dairy cattle. PhD Thesis 2000, University of Helsinki.

- Hiss-Pesch S, Daniel F, Dunkelberg-Denk S, Mielenz M, Sauerwein H.** Transfer of maternal haptoglobin to suckling piglets. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2011, 144(1-2), 104-110.
- Hobo S, Niwa H, Anzai T.** Evaluation of serum amyloid A and surfactant protein D in sera for identification of the clinical condition of horses with bacterial pneumonia. *Journal of Veterinary Medical Science* 2007, 69, 827-830.
- 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.
- Hubert JD, Seahorn TL, Klei TR, Hosgood G, Horohov DW, Moore RM.** Clinical signs and hematologic, cytokine, and plasma nitric oxide alterations in response to *Strongylus vulgaris* infection in helminth-naïve ponies. *Canadian Journal of Veterinary Research* 2004, 68(3), 193-200.
- Hulten C, Sletten K, Foyen Bruun C, Marhaug G.** The acute phase serum amyloid A protein (SAA) in the horse: isolation and characterization of three isoforms. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1997, 57, 215-227.
- Hulten C, Sandgren B, Skioldebrand E, Klingeborn B, Marhaug G, Forsberg M.** The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker in equine influenza virus infection. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1999a, 40, 323-333.
- Hulten C, Tulamo RM, Suominen MM, Burvall K, Marhaug G, Forsberg M.** A non-competitive chemiluminescence enzyme immunoassay for the equine acute phase protein serum amyloid A (SAA)-a clinically useful inflammatory marker in the horse. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1999b, 68, 267-281.
- Hulten C, Demmers S.** Serum amyloid A (SAA) as an aid in the management of infectious disease in the foal: comparison with total leukocyte count, neutrophil count and fibrinogen. *Equine Veterinary Journal* 2002, 34, 693-698.
- Hulten C, Grolund U, Hirvonen J, Tulamo RM, Suominen MM, Marhaug G, Forsberg M.** Dynamics in serum of the inflammatory markers serum amyloid A (SAA), haptoglobin, fibrinogen and α_2 -globulins during induced non-infectious arthritis in the horse. *Equine Veterinary Journal* 2002, 34, 699-704.
- Ingenbleek M, Young V.** Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Annual Review of Nutrition* 1994, 14, 495-533.

- Jacobsen S, Jensen JC, Frei S, Jensen AL, Thoenen MB.** Use of serum amyloid A and other acute phase reactants to monitor the inflammatory response after castration in horses: a field study. *Equine Veterinary Journal* 2005, 37(6), 552-556.
- Jacobsen S, Niewold TA, Halling-Thomsen M, Nanni S, Olsen E, Lindegaard C, Andersen PH.** Serum amyloid A isoforms in serum and synovial fluid in horse with lipopolysaccharide-induced arthritis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2006a, 110, 325-330.
- Jacobsen S, Kjelgaard-Hansen M, Hagbard Petersen H, Jensen AL.** Evaluation of commercially available human serum amyloid A (SAA) turbidometric immunoassay for determination of equine serum amyloid A concentrations. *Veterinary Journal* 2006b, 155, 1184-1190.
- Jacobsen S, Thomsen MH, Nanni S.** Concentrations of serum amyloid A in serum and synovial fluid from healthy horses and horses with joint disease. *American Journal of Veterinary Research* 2006c, 67, 1738-1742.
- Jacobsen S, Andersen PH.** The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as a marker of inflammation in horses. *Equine Veterinary Journal* 2007, 39(1), 38-46.
- Jacobsen S, Nielsen JV, Kjelgaard-Hansen M, Toelboell T, Fjelborg J, Halling-Thomsen M, Martinussen T, Thoenen MB.** Acute phase response to surgery of varying intensity in horses: a preliminary study. *Veterinary Surgery* 2009, 38(6), 762-769.
- Jain NC.** Essentials of veterinary hematology. Inc. Lea & Febiger Philadelphia, 1993, s 349-380.
- 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.
- Kao PC, Shieh SC, Wu TJ.** Serum C-reactive protein as a marker for wellness assessment. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2006, 36, 163-169.
- Kent J.** Acute Phase Proteins: Their Use in Veterinary Diagnosis. *British Veterinary Journal* 1992, 148(4), 279-282.
- Kent JE, Goodall J.** Assessment of an immunoturbidimetric method for measuring equine serum haptoglobin concentrations. *Equine Veterinary Journal* 1991, 23, 59-66.
- Kjelgaard-Hansen M, Jacobsen S.** Assay validation and diagnostic applications of major acute-phase protein testing in companion animals. *Clinical Laboratory Medicine* 2011, 31, 51-70.

- Kusano K, Hobo S, Ode H, Ishikawa Y.** Tracheal endoscopic and cytological findings and blood examination results in thoroughbred racehorses suspected to have lower respiratory tract disease. *Journal of Equine Science* 2008, 19(4), 97-102.
- Kushner I.** The phenomenon of the acute phase response. *Annals of the New York Academy of Science* 1982, 389, 39-48.
- Kushner I, Mackiewicz A.** Acute phase proteins as disease markers. *Disease Markers* 1987, 5, 1-11.
- Kushner I.** Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspectives in Biology and Medicine* 1993, 36, 611-622.
- Labelle AL, Hamor RE, Macneill AL, Lascola KM, Breaux CB, Tolar EL.** Effects of ophthalmic disease on concentrations of plasma fibrinogen and serum amyloid A in the horse. *Equine Veterinary Journal* 2011, 43, 460-465.
- Lavoie-Lamoureux A, Leclere M, Lemos K, Wagner B, Lavoie JP.** Markers of systemic inflammation in horses with heaves. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2012, 26(6), 1419-1426.
- Leclere M, Lavoie-Lamoureux A, Lavoie JP.** Acute phase proteins in racehorses with inflammatory airway disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015, 29, 940-945.
- Mackiewicz A, Speroff T, Ganapathi MK, Kushner I.** Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines. *Journal of Immunology* 1991, 146, 3032-3037.
- Mair TS, Sherlock CE.** Surgical drainage and post operative lavage of large abdominal abscesses in six mature horses. *Equine Veterinary Journal Supplement* 2011, 39, 123-127.
- 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.
- Marino M, Palmieri G, Peruzzi M, Scuderi F, Bartoccioni E.** A study of inflammatory/necrosis biomarkers in the fracture of the femur treated with proximal femoral nail antirotation. *Mediators of Inflammation* 2015, 189864, 1-5.
- 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.

McKenzie HC, Forr MO. Equine neonatal sepsis: the pathophysiology of severe inflammation and infection. *Compendium of Continuing Education for Veterinarians Equine* 2001, 23, 661-672.

Menzies-Gow NJ, Wray H, Bailey SR, Harris PA, Elliott J. The effect of exercise on plasma concentrations of inflammatory markers in normal and previously laminitic ponies. *Equine Veterinary Journal* 2014, 46(3), 317-322.

Milne EM, Doxey DL, Kent JE, Pemberton A. Acute phase proteins in grass sickness (equine dysautonomia). *Research in Veterinary Science* 1991, 50, 273-278.

Molenaar AJ, Harris DP, Rajan GH, Pearson ML, Callaghan MR, Sommer L, Farr VC, Oden KE, Miles MC, Petrova RS, Good LL, Singh K, McLaren RD, Prosser CG, Kim KS, Wieliczko RJ, Dines MH, Johannessen KM, Grigor MR, Davis SR, Stelwagen K. The acute-phase protein serum amyloid A3 is expressed in the bovine mammary gland and plays a role in host defence. *Biomarkers* 2009, 14(1), 26-37.

Morlese JF, Forrester T, Jahoor F. Acute-phase protein response to infection in severe malnutrition. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 1998, 38, 112-117.

Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Annals of the New York Academy of Science* 1982, 389, 406-418.

Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Veterinary Journal* 2004, 168, 28-40.

Murray G, Munstermann S, Lam K. Benefits and challenges posed by the worldwide expansion of equestrian events – new standards for the population of competition horses and equine disease free zones (EDFZ) in countries. *World Organisation for Animal Health (OIE)*, s 1-7, 26-31 May 2013, Paris.

Newquist JM, Baxter GM. Evaluation of plasma fibrinogen concentration as an indicator of physeal or epiphyseal osteomyelitis in foals: 17 cases (2002-2007). *Journal of American Veterinary Medical Association* 2009, 235(4), 415-419.

Niedzwiedz A, Jaworski Z, Kubiak K. Circulating immune complexes and markers of systemic inflammation in RAO-affected horses. *Polish Journal of Veterinary Science* 2014, 17(4), 697-702.

Nunokawa Y, Fujinaga T, Taira T, Okumura M, Yamashita K, Tsunoda N, Hagio M. Evaluation of serum amyloid A protein as an acute-phase reactive protein in horses. *Journal of Veterinary Medical Science* 1993, 55(6), 1011-1016.

- Olson NC, Hellyer PW, Dodam JR.** Mediators and vascular effects in response to endotoxin. *British Veterinary Journal* 1995, 151, 489-522.
- Oukacha F, Bertrand P, Bustin J, Humblet M, Amory H, Godeau J.** Relationship between haptoglobin, fibrinogen and clinical status in horses. International Colloquium on Animal Acute Phase Proteins, s 13, March 2005, Dublin.
- Pepys MB.** C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981, 1(8221), 653-657.
- Pepys MB, Baltz ML, Tennent GA.** Serum amyloid A protein (SAA) in horses: Objective measurement of the acute phase response. *Equine Veterinary Journal* 1989, 21(2), 106-109.
- Pepys MB, Hirschfield GM.** C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation* 2003, 111, 1805–1812.
- Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PM.** Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research* 2004, 35, 163–187.
- Pihl TH, Andersen PH, Kjølgaard-Hansen M, Morck NB, Jacobsen S.** Serum amyloid A and haptoglobin concentrations in serum and peritoneal fluid of healthy horses and horses with acute abdominal pain. *Veterinary Clinical Pathology* 2013, 42, 177-183.
- Pihl TH, Scheepers E, Sanz A, Goddard A, Page P, Toft N, Andersen PH, Jacobsen S.** Influence of disease process and duration on acute phase proteins in serum and peritoneal fluid of horses with colic. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015, 29(2), 651-658.
- Pollock PJ, Prendergast M, Schumacher J, Bellenger CE.** Effects of surgery on the acute phase response in clinically normal and diseased horses. *Veterinary Record* 2005, 156, 538-542.
- Reeds PJ, Fjeld CR, Jahoor F.** Do the differences between the amino acid compositions of acute-phase and muscle proteins have a bearing on nitrogen loss in traumatic states? *Journal of Nutrition* 1994, 124, 906-910.
- Robbins CRS, Kumar V, Collins T.** Pathologic basis of disease. WB Saunders Company 1999:716-735.
- Rumbaugh GE, Smith BP, Carlson GP.** Internal abdominal abscesses in the horse: a study of 25 cases. *Journal of American Veterinary Medical Association* 1978, 172(3), 304-309.
- Sanchez Teran AF, Rubio-Martinez LM, Villarino NF, Sanz MG.** Effects of repeated intra-articular administration of amikacin on serum amyloid A, total protein and nucleated cell count in synovial fluid from healthy horses. *Equine Veterinary Journal Supplement* 2012, 44, 12-16.

- Satoh M, Fujinaga T, Okumura M, Hagio M.** Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for quantitative measurement of serum amyloid A protein in horses. *American Journal of Veterinary Research* 1995, 56(10), 1286-1291.
- Satue K, Calvo A.** Normal values of serum amyloid A, haptoglobin and C-reactive protein in Spanish purebred mares during estrous cycle. *Proceedings of the 16th Italian Association of Equine Veterinarians Congress*, s 263, 29-31 Ocak 2010, Carrara.
- Satue K, Calvo A, Montesinos P.** Normal values of serum amyloid A, haptoglobin and C-reactive protein in Spanish purebred mares during pregnancy. *Proceedings of the 12th International Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine*, s 549, 1-3 Eylül 2010, Dublin.
- Satue K, Calvo A, Gardon JC.** Factors influencing serum amyloid type A (SAA) concentrations in horses. *Open Journal of Veterinary Medicine* 2013, 3, 58-66.
- Schrödl W, Büchler R, Wendler S, Reinhold P, Muckova P, Reindl J, Rhode H.** Acute phase proteins as promising biomarkers: Perspectives and limitations for human and veterinary medicine. *Proteomics in Clinical Applications* 2016, (Baskıda).
- Scopetta F, Tartaglia M, Renzone G, Avellini L, Gaiti A, Scaloni A, Chiaradia E.** Plasma protein changes in horse after prolonged physical exercise: a proteomic study. *Journal of Proteomics* 2012, 75(14), 4494-4504.
- Sedlar M, Kvasnicka J, Krska Z, Tomankova T, Linhart A.** Early and subacute inflammatory response and long-term survival after hip trauma and surgery. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2015, 60(3), 431-436.
- Schrödl W, Büchler R, Wendler S, Reinhold P, Muckova P, Reindl J, Rhode H.** Acute phase proteins as promising biomarkers: Perspectives and limitations for human and veterinary medicine. *Proteomics in Clinical Applications* 2016 (Baskıda)
- Stephensen CB.** Burden of infection on growth failure. *Journal of Nutrition* 1999, 129, 167-192.
- Stoneham SC, Palmer L, Cash R, Rossdale PD.** Measurement of serum amyloid A in the neonatal foal using a latex agglutination immunoturbidimetric assay: determination of the normal range, variation with age and response to disease. *Equine Veterinary Journal* 2001, 33, 599-603.
- Tai H, Miyaoura C, Pilbeam CC, Tamura T, Ohsugi Y, Koishihara Y, Kubodera N, Kawaguchi H, Raisz LG, Suda T.** Transcriptional induction of cyclooxygenase-2 in osteoblasts is involved in interleukin-6-induced osteoclast formation. *Endocrinology* 1997, 138, 2372-2379.

Tecles F, Caldín M, Zanella A, Membiela F, Tvarijonaviciute A, Subiela SM, Cerón JJ. Serum acute phase protein concentrations in female dogs with mammary tumors. *Journal of Veterinary Diagnostic Investments* 2009, 21(2), 214-219.

Tsukada K, Takenoshita S, Nagamachi Y. Peritoneal interleukin-6, interleukin 8, and granulocyte elastase activity after elective abdominal surgery. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica* 1994, 102(11), 837-840.

Turlo A, Cywińska A, Czopowicz M, Witkowski L, Niedźwiedź A, Słowikowska M, Borowicz H, Jaśkiewicz A, Winnicka A. The effect of different types of musculoskeletal injuries on blood concentration of serum amyloid A in thoroughbred racehorses. *PlosOne* 2015, 10(10), 1-10.

Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute phase reactant. *European Journal of Biochemistry* 1999, 265, 501-523.

Ulutaş B, Bayramlı G, Ulutaş PA, Karagenc T. Serum concentration of some acute phase proteins in naturally occurring canine babesiosis: a preliminary study. *Veterinary Clinical Pathology* 2005, 34, 144-147.

Van Miert ASJPAM. Acute phase response and noncellular defense mechanism. *Fleming Veterinary Journal* 1991, 1, 69-91.

Vandenplas ML, Moore JN, Barton MH, Roussel AJ, Cohen ND. Concentration of serum amyloid A and lipopolysaccharide-binding protein in horses with colic. *American Journal of Veterinary Research* 2005, 66, 1509-1516.

Watts AE, Fubini SL, Todhunter RJ, Brooks MB. Comparison of plasma and peritoneal indices of fibrinolysis between foals and adult horses with and without colic. *American Journal of Veterinary Research* 2011, 72, 1535-1540.

Werling D, Sutter F, Arnold M, Kun G, Tooten PCJ, Gruys E. Characterisation of the acute phase response of heifers to a prolonged low dose infusion of lipopolysaccharide. *Research in Veterinary Science* 1996, 61, 252-257.

Westerman TL, Tornquist SJ, Foster CM, Poulsen KP. Evaluation of serum amyloid A and haptoglobin concentrations as prognostic indicators for horses with inflammatory disease examined at a tertiary care hospital. *American Journal of Veterinary Research* 2015, 76(10), 882-888.

Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, Lai PBS, Ross JA. Interleukin-8 can mediate acute phase protein production by isolated human hepatocytes. *American Journal of Physiology* 1997, 273, 720-726.

Wray H, Elliott J, Bailey SR, Harris PA, Menzies-Gow NJ. Plasma concentrations of inflammatory markers in previously laminitic ponies. *Equine Veterinary Journal* 2013, 45(5), 546-551.

Wuijckhuise-Sjouke LA, Plasma fibrinogen as a marker of the presence and severity of inflammation in horses and cattle. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 1984, 109, 869-872.

Xu L, Badolato R, Murphy WJ, Longo DL, Anver M, Hale S, Oppenheim JJ, Wang JM. A novel biologic function of serum amyloid A. Induction of T lymphocyte migration and adhesion. *Journal of Immunology* 1995, 155, 1184-1190.

Zeidler C, Kanz L, Hurkuck KL, Rittmann KL, Wildfang I, Kadoya T, Mikayama T, Souza L, Welte K. In vivo effects of interleukin- 6 on thrombopoiesis in healthy and irradiated primates. *Blood* 1992, 80, 2740-2745.



ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : BAYRAMLI Göksel
Uyruk : TC
Doğum Yeri ve Tarihi : Kırklareli, 28/12/1976
Telefon : 5412577073
E-mail : gbayramli@yahoo.com
Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim

<u>Derece</u>	<u>Kurum</u>	<u>Mezuniyet Tarihi</u>
Yüksek Lisans	Adnan Menderes Üniv.	Eylül 2003
Lisans	Adnan Menderes Üniv.	Ağustos 2001

Burslar ve Ödüller

İş Deneyimi

<u>Yıl</u>	<u>Yer/Kurum</u>	<u>Unvan</u>
2001-2008	ADÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD	Araş. Gör.
2008-	Medika-Vet Hayvan Hastanesi	Veteriner Hekim

Akademik Yayınlar

Ulutas B, Tan T, Ulutas PA, Bayramlı G. Haptoglobin and Serum Amyloid A Responses in Cattle Persistently Infected with Bovine Viral Diarrhea Virus. *Acta Scientiae Veterinariae* 2011, 39(3), 973.

Pasa S, Bayramlı G, Atasoy A, Karul A, Ertug S, Ozensoy Toz S. Evaluation of serum cystatin-C in dogs with visceral leishmaniasis. *Veterinary Research Communications* 2009, 33(6), 529-534.

Bayramlı G, Ulutas B. Acute phase protein response in dogs with experimentally induced gastric mucosal injury. *Veterinary Clinical Pathology* 2008, 37(3), 312-316.

Ulutas B, Bayramlı G, Karagenc T. First case of Anaplasma (Ehrlichia) platys infection in a dog in Turkey. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences* 2007, 31(4), 279-282.

Ulutas PA, Bayramlı G, Ulutas B, Kırıl F, Atasoy A. Oxidative stress and non-enzymatic antioxidant status in dogs with aspirin induced gastric mucosal injury. *Revue de Medecine Veterinaire* 2006, 157(8-9), 401-404.

Ulutas B, Sarierler M, Bayramlı G, Ocal K. Macroscopic findings of idiopathic congenital megaesophagus in a calf. *Veterinary Record* 2006, 158(1), 26-27.

Ulutas B, Voyvoda H, Bayramlı G, Karagenc T. Efficacy of topical administration of eprinomectin for treatment of ear mite infestation in six rabbits. *Veterinary Dermatology* 2005, 16(5), 334-337.

Voyvoda H, Ulutas B, Eren H, Karagenc T, Bayramlı G. Use of doramectin for treatment of sarcoptic mange in five Angora rabbits. *Veterinary Dermatology* 2005, 16(4), 285-288.

Ulutas B, Bayramlı G, Ulutas PA, Karagenc T. Serum concentration of some acute phase proteins in naturally occurring canine babesiosis: a preliminary study. *Veterinary Clinical Pathology* 2005, 34(2), 144-147.

Projeler

Paşa S, Ulutaş B, Sarierler M, Voyvoda H, Bayramlı G. Köpeklerde Meloxicam'ın gastroduodenal mukozaya etkisinin incelenmesi. Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu, VTF-02011, 09.12.2002, 03.01.2004

Bayramlı G, Ulutaş B. Köpeklerde deneysel akut gastrik yaralanmalarda akut faz cevap. Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu, SBF/0301, 03.10.2003, 03.10.2004

Bildiriler

Ulutaş B, Paşa S, Karagenc T, Bayramlı G. Atipik Babesiosisli iki köpekte klinik görünüm. V. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi Van. Sözlü.

Ulutaş B, Sarierler M, Bayramlı G, Öcal MK. Bir Buzağda Megaözefagus: Klinik, Laboratuvar, Radyografik ve Makroskopik Bulgular. V. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, Van, Poster.

Sarierler M, Ulutaş B, Yürekli Y, Bayramlı G, Erdoğan S. Sağlıklı Erişkin Köpeklerde 99mTc-Mebrofenin ile Hepatobilier Sintigrafi. V. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, Van, Poster.

Ulutaş B, Sarierler M, Yürekli Y, Bayramlı G, Erdoğan S. Sağlıklı Erişkin Köpeklerde 99mTc-DTPA ile Böbrek Sintigrafisi. V. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, Van, Poster.

Ulutaş B, Tan MT, Ulutaş PA, Bayramlı G. Serum Concentrations of Haptoglobulin and SAA in Cattle with Persistent Infected Bovine Viral Diarrhea Virus. The 12th Congress of Mediterranean Federation for Health and Production of Ruminants, 16-19 Eylül 2004, Military Museum&Cultural Center, İstanbul, Poster.

Karagenç T, Ulutaş B, Paşa S, Bayramlı G. Atipik Babesiosisli İki Köpekte Klinik Görünüm. V. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, Van, Poster.

Karagenç T, Ulutaş B, Ulutaş PA, Bayramlı G. The Acute Phase Protein Response in Cattle in Infected with Blood Parasites, The 12th Congress of Mediterranean Federation for Health and Production of Ruminants. 16-19 Eylül 2004, Military Museum&Cultural Center, İstanbul, Poster.

Ulutaş B, Voyvoda H, Bayramlı G, Karagenç T. Altı tavşanda kulak uyuzu enfestasyonunun tedavisinde eprinomektinin topikal uygulamasının etkinliği. VI. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, Poster, 14/06/2005.

Ulutaş B, Ulutaş PA, Bayramlı G, Atasoy A. Köpeklerde Bazı Klinik Faktörlerin Plazma Haptoglobin Konsantrasyonu Üzerine Etkileri, VII. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, Sözlü, 03/09/2007.

Paşa S, Voyvoda H, Bayramlı G, Atasoy A, Ertabaklar H, Toz SÖ. Visseral leishmaniosisli köpeklerde klinik, hematolojik bulgular ve sağaltımın etkinliği. VII. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, Poster, 03/09/2007.

Bayramlı G, Demirel Bayramlı BD. Bir kedide oral erosive lezyonlarda Simonsiella spp. Belirlenmesi. VIII. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 01-04 Temmuz 2009 Selçuk-İzmir.