



T.C.

BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KAŞEKTİK KEDİLERDE MYOSTATİN VE İRİSİN
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**Veteriner Hekim
Kübra Ayşe ERİŞ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Nuri MAMAK**

BURDUR-2025

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KAŞEKTİK KEDİLERDE MYOSTATİN VE İRİSİN
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Veteriner Hekim

Kübra Ayşe Eriş

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Nuri Mamak

BURDUR-2025

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Kübra Ayşe ERİŞ tarafından *Prof. Dr. Nuri MAMAK* yönetiminde hazırlanan “*Kaşıktık Kedilerde Myostatin ve İrisin Düzeylerinin İncelenmesi*” başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınavı Tarihi 20.01.2025

Prof. Dr. Mustafa KABU
Afyon Kocatepe Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi
Başkan

Prof. Dr. Nuri MAMAK
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi
Jüri

Prof. Dr. Ramazan YILDIZ
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi
Jüri

ONAY

Bu tez, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ... / ... / Tarih vesayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ramazan ADANIR
Müdür
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı tamamlama sürecinde beni destekleyen ve yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Nuri MAMAK’a en derin teşekkürlerimi sunarım. Kendisi, bilgi ve deneyimleriyle bana ilham vermiş, karşılaştığım zorlukları aşmamda yol gösterici olmuştur. Çalışma sürecinde göstermiş olduğu rehberlik bu çalışmanın şekillenmesinde büyük rol oynamıştır. Ayrıca bu süreçte her daim yanımda olan sevgisi, desteği ve sabrı ile beni motive eden aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



ETİK BEYAN

“Kaşektik Kedilerde Myostatin ve İrisin Düzeylerinin İncelenmesi” başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Nuri MAMAK danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Kübra Ayşe ERİŞ
20.01.2025



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TÜRKÇE ÖZET	x
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KAŞEKİ	2
2.1.1. Etyopatogenez	2
2.1.2. Klinik Bulgular ve Tanı	4
2.1.3. Kaşekside Metabolik Profil	8
2.1.3.1. CK	8
2.1.3.2. ALT	8
2.1.3.3. CRE	8
2.1.3.4. GLOB	8
2.1.3.5. N-terminus pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)	9
2.1.3.6. Gamma Glutamyl Transferase (GGT)	9
2.1.3.7. Kan Üre Nitrojen (BUN)	9
2.1.4. Kaşekside Karbonhidrat Metabolizması	10
2.1.5. Kaşekside Lipid Metabolizması	11
2.1.6. Kaşekside Protein Metabolizması	12
2.2. İNFLAMASYON	12
2.3. AKUT FAZ YANIT	13
2.3.1. Sitokinler ve Akut Faz Reaksiyon	14
2.3.2. Akut Faz Proteinler	14
2.3.2.1. Albumin	15
2.3.2.2. Feline Serum Amyloid A (FSAA)	16
2.4. SİTOKİNLER	16
2.5. MİYOKİNLER	17
2.5.1. İrisin	17
2.5.2. Myostatin	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Gereç	21
3.1.1. Canlı Hayvan Materyali	21
3.1.2. Kan Örneklerinin Alınması	21
3.1.3. Biyokimyasal Analizler	21
3.1.4. İstatistiksel Analizler	23
4. BULGULAR	24
4.1. Klinik Bulgular	24

5. TARTIşMA	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	35
KAYNAKLAR	
ÖZGEÇMİř	



ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Kaşekside şematik patofizyoloji	3
Şekil 2.2.	İnsanlarda kaşeksinin tanımında kullanılan kriterler	5
Şekil 2.3.	Kedilerde vücut kondisyon skoru skalası	7
Şekil 2.4.	Kedi serum albümininin çizimi	15
Şekil 2.5.	İrisinin üretim ve aksiyon mekanizması	18
Şekil 2.6.	Kaslarda Myostatin ve Activin yolağı	20
Şekil 3.1.	Kullanılan ELISA kitlerinin fotoğrafı	22
Şekil 4.1.	Üçlü gruplandırılan kedilerin CK değerleri	26
Şekil 4.2.	Üçlü gruplandırılan kedilerin ALB, GLOB, TP değerleri	27
Şekil 4.3.	Üçlü gruplandırılan kedilerin kan üre nitrojen (BUN) değerleri	27
Şekil 4.4.	Üçlü gruplandırılan kedilerin irisin ve myostatin değerleri	28

TABLÖLAR

Tablo 4.1.	Üçlü gruplandırılan kedilerin bazı biyokimyasal değerleri	25
Tablo 4.2.	İkili gruplandırılan kedilerin bazı biyokimyasal değerleri	25
Tablo 4.3.	Üçlü gruplandırılan kedilerin FSAA değerleri	26
Tablo 4.4.	İkili gruplandırılan kedilerin FSAA değerleri	26



SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
<	Küçüktür
>	Büyüktür
±	Artı-Eksi
ALT	Alanine Aminotransferase
ATP	Adenosine Triphosphate
AFY	Akut Faz Yanıt
ALB	Albumin
BUN	Kan Üre Nitrojen
CK	Creatine Kinase
CRE	Creatinin
CRP	C-Reactive Protein
EMT	Epithelial-to-mesenchymal transition
EPCRC	European Palliative Care Research Collaborative
FNDC	Fibronectin type III domain-containing protein 5
FIV	Feline Immunodeficiency Virus
FSAA	Feline Serum Amyloid A
GDF-8	Growth Differentiation Factor-8
GGT	Gamma Glutamyl Transferase
GLOB	Globulin
GLUT4	Glukoz Taşıyıcı Tip 4
HDL	High Density Lipoprotein
Hgb	Hemoglobin
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
IL-1	Interleukin-1
IL-2	Interleukin-2
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
NAFP	Negatif Akut Faz Proteini
NF-kB	Nuclear Factor Kappa B
NT-proBNP	N-terminus pro-B-type natriuretic peptide
PAFP	Pozitif Akut Faz Proteinleri
SAA	Serum Amyloid A
SAP	Serum Amyloid P
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WLGS	Weight Loss Grading System

ÖZET

Kaşektik Kedilerde İrisin ve Myostatin Düzeylerinin İncelenmesi

Kaşeksi enfeksiyon, kanser, kardiyak hastalıklar, kronik inflamasyon, böbrek hastalıkları gibi durumlarda ortaya çıkan kompleks metabolik bir sendromdur. Kaşekside inflamasyon ve sitokin adı verilen hormonlar hazırlayıcı ve ilerletici rol oynamaktadır. Literatür taramalarında; kaşektik kedilerde myostatin ve irisin düzeylerinin incelenmesi ve karşılaştırılması ile ilgili çalışmalara rastlanılmamıştır. Bu çalışmada, kaşeksi ve inflamasyon arasında önemli ilişki doğrultusunda kaşektik kedilerde myostatin ve irisin adı verilen myokin grubundaki sitokinlerin düzeylerinin belirlenmesi, pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar etkilerin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, 9-point system yöntemi kullanılarak sağlıklı ve kaşektik olarak sınıflandırılan kedilerde biyokimyasal parametreler ile beraber myostatin ve irisin düzeyleri incelenmiştir. Çalışmada; farklı yaş, ırk ve cinsiyette, 10 tanesi klinik olarak sağlıklı, 12'si kaşektik, 8'i ileri kaşektik olmak üzere toplamda 30 kediden alınan kan serumları kullanıldı. Alınan kan serumlarından biyokimyasal analiz yapılarak bazı enzimler, akut faz proteinleri ve myokin düzeyleri ölçüldü. Biyokimyasal analizler, veteriner biyokimya cihazı ve floresan immunokromotografi cihazında yapıldı. Myostatin ve irisin düzeylerinin incelenmesinde kedi spesifik ELISA kitleri kullanıldı. Yapılan çalışmada, kaşektik ve ileri kaşektik kedilerin Creatine Kinase, Albumin, Globulin, Kan Üre Nitrojen, Myostatin ve Feline Serum Amyloid A değerleri kontrol grubu kedilere göre istatistiksel olarak önemli bulundu. Bu çalışma sonucunda, kedilerde myostatinin metabolizmasının ve myostatinin etkinliğine karşı geliştirilebilecek tedavi seçeneklerinin araştırılmasının akabinde, kedilerde myostatinin ve antagonizmasının, kaşeksi sendromu için terapötik bir alternatif olabileceği fikrine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon, İrisin, Kaşeksi, Myokin, Myostatin

ABSTRACT

Investigations of Myostatin And Irisin Levels in Cats With Cachexia

Cachexia is a complex metabolic syndrome that occurs in conditions such as infection, cancer, cardiac diseases, chronic inflammation and kidney diseases. Inflammation and hormones called cytokines play a preparatory and progressive role in cachexia. In literature searches; No studies have been found regarding the examination and comparison of myostatin and irisin levels in cachectic cats. In line with the important relationship between cachexia and inflammation, this study aimed to determine the levels of myokine group cytokines called myostatin and irisin in cachectic cats and to examine their pro-inflammatory and anti-inflammatory effects. In the study, myostatin and irisin levels, along with biochemical parameters, were examined in cats classified as healthy and cachectic using the 9-point system method. In the study; Blood serums taken from a total of 30 cats of different ages, breeds and genders, 10 of which were clinically healthy, 12 of which were cachectic, and 8 of which were severely cachectic, were used. Biochemical analysis was performed on the blood serum taken and some enzymes, acute phase proteins and myokine levels were measured. Biochemical analyzes were performed on a veterinary biochemistry device and fluorescent immunochromatography device. Cat specific ELISA kits were used to examine myostatin and irisin levels. In the study, Creatine Kinase, Albumin, Globulin, Blood Urea Nitrogen, Myostatin and Feline Serum Amyloid A values of cachectic and severely cachectic cats were found to be statistically significant compared to the control group cats. As a result of this study, after investigating the metabolism of myostatin in cats and treatment options that can be developed against the effectiveness of myostatin, it was concluded that myostatin and its antagonism in cats could be a therapeutic alternative for cachexia syndrome.

Key words: Cachexia, Inflammation, Irisin, Myokine, Myostatin

1. GİRİŞ

Kaşeksi kronik sistemik inflamatuvar yanıtın klinik sonucu olarak ortaya çıkar. Her ne kadar kronik enfeksiyonlar ve malign durumlarla ilişkili tanımlansa da kaşektik bulgular birçok başka hastalıkta da görülür. Kaşeksinin sonucu çoğunlukla kötü kabul edilmektedir. Kaşeksinin fizyolojik ve metabolik yönetimi sitokinler tarafından yapılmaktadır. Kaşekside akut faz proteinlerinin sentezinin artmasıyla beraber önemli ölçüde kas kaybı görülür (Kotler, 2000). Kaşektik hastaların hayatta kalma süresi, kilo kaybı olmayan hastalara göre daha kısadır. Kaşekside katabolizma tek başına anoreksiyle tam olarak açıklanamaz ve besin ve kalori takviyeleriyle tek başına geri döndürülemezdir (Tisdale, 1997). Teori, besin alımının azalmasına değil sistemik inflamasyona dayanır (Solheim ve ark., 2014). Kaşeksinin patogenezi büyük ölçüde hastanın immun tepkisine bağlıdır. Inflamatuvar sitokinler, prokaşektik faktörler yeterli beslenme karşısında bile kas yıkımına neden olur (Onesti ve Guttridge, 2014).

Mekanizması açısından incelendiğinde, kaşeksinin çoğunlukla sitokinler olarak adlandırılan bir grup molekül tarafından regüle edildiği ve sitokinlerin güçlü etkilere sahip olduğu gözlenmiştir (Langstein ve Norton, 1991). İskelet kaslarında üretilen ve buradan salınan sitokinler “myokinler” olarak adlandırılır (Pedersen, 2011). Kaşekside iskelet kaslarının endokrin işlevleri olduğu görülmüştür. Kaşekside kas dokunun regülasyonunda önemli myokinlerden biri myostatindir. İrisin ise 2012 yılında keşfedilmiş bir myokindir. Egzersizle beraber iskelet kaslarından salınımı gerçekleşir. Kas dokunun enerji ve oksidatif metabolizmayı artırır (Manole ve ark., 2018).

Kaşekside bulguların sitokinlerin çeşitli organ ve metabolizmalar üstündeki etkilerinden kaynaklandığına olan ortak görüşün artması potansiyel tedavi seçeneklerini ortaya koymaktadır (Tsoli ve Robertson, 2013). Kaşeksi ve myostatin ilişkisi ile ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Ama önemli bir biyomarker ve terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir. Kaşeksi ile ilgisi ve tedaviye katkısı ile alakalı daha fazla araştırma yapılmasının önemli olduğu düşünülmektedir (Manole ve ark., 2018).

2. GENEL BİLGİLER

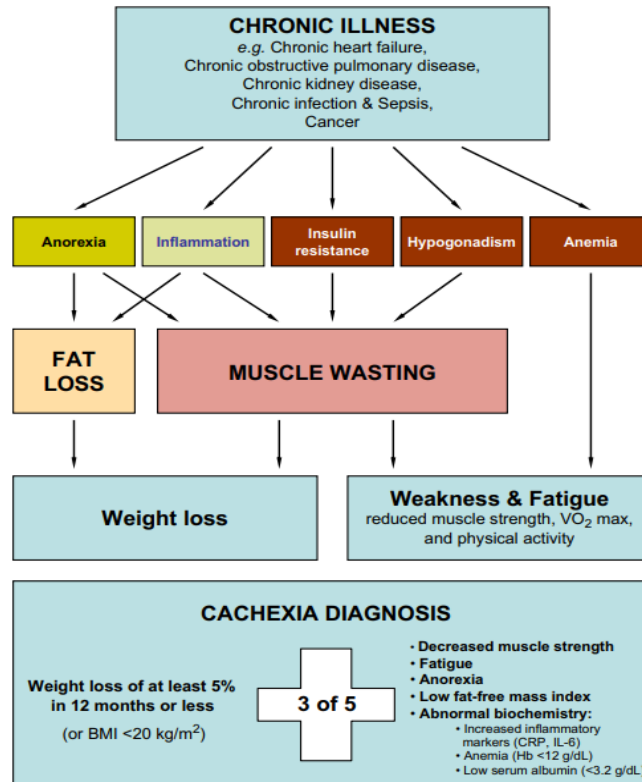
2.1. KAŞEKSI

İnsanlarda ve evcil hayvanlarda kanser, kalp hastalıkları, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara bağlı sepsis, böbrek yetmezlikleri, kronik akciğer hastalıkları gibi hastalıkların bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu kompleks sendrom öncelikli olarak vücut ağırlığı kaybı, anoreksi, inflamasyon, insülin direnci ile tanımlanır. Altta yatan hastalıkların kaşeksiye sebep olma mekanizmaları halen araştırılmaktadır ve belirli bazı bulgu ve durumlar kaşeksi adı altında toplanmıştır. (Evans ve ark., 2008).

2.1.1. Etyopatogenezi

Kaşeksi en önemli nedenleri arasında kanser, kalp yetmezliği, sepsis, akut veya kronik böbrek yetmezliği, kronik akciğer hastalığı, FIV, otoimmün hastalıklar gibi hastalıklar bulunmaktadır. Altta yatan bu kronik hastalıklar sonucunda metabolik dengenin bozulması, endokrin fonksiyonların aksaması ve değişmesi, immun sistem hücreleri ve habercilerin vücutta inflamasyon cevabını başlatması, insülin direnci oluşması kaşeksiye sebep olmaktadır. Genetik ve moleküler biyolojik özellikler predispozisyon oluşturmaktadır. Sağlıklı hayvanlarda yetersiz kalori alımı durumunda metabolizma birincil yakıt olarak yağ dokuyu kullanmaya adapte durumdadır. Kaşekside ise akut veya kronik hastalıkların sonucu olarak başta sitokinler olmak üzere inflamatuvar medyatörlerin artmasıyla karakterize metabolik aksamalar görülür. Metabolizma katabolik birincil enerji kaynağı olarak protein ve amino asit yapıları kullanır. Bu durum ölüme kadar gidebilen kilo kaybına neden olur kaşeksinin tanımlanmasında ve klinik teşhisinde ayırt edicidir (Freeman, 2012). Kaşeksinin patogenezi kas ve yağ kaybı, insülin direnci, inflamasyon, anoreksi, halsizlik ve depresyon baş roldedir. Kalıcı olarak artmış bazal metabolizma hızının alınan kalori ve protein miktarıyla dengelenememesiyle karakterize kompleks bir denklemdir. Bu anormal metabolik durumda sindirim sistemine bağlı faktörler, tümöral faktörler ve hormonal yanıt önemlidir. Tat alma duyusunun kaybı veya azalması, kusma, disfaji, mukozit ve kabızlık kaşeksiye yol açan genel sindirim sistemi faktörleridir. Diğer önemli faktörler arasında testosteron ve insülin benzeri büyüme faktörü-I eksikliği,

aşırı miyostatin ve aşırı glukokortikoidler bulunur (Ohnuma ve ark., 2022). İnterlökinler ve Tümör Nekrozis Faktör-Alfa gibi pro-inflamatuar medyatörler glukagon, kortizol, hipermetabolik ve katabolik aktiviteyi indükleyen kateşolaminleri artırarak anoreksiye sebep olmaktadır. Bu sendromda anabolik metabolizma medyatörü olan büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme hormonu faktör-1 (IGF-1), testosteron miktarında azalma olur. Ayrıca ghrelin miktarının azalması ile oreksijenik kapasite de azalmaktadır. Akabinde nöropeptid Y (NPY) sinyalinin baskılanması ve bu durumun kompanze edilememesiyle devamlı anoreksi ve kaşeksiyi indükleyen etkiler ortaya çıkarabilir. Pro-inflamatuar sitokinlerin çoğu kas dokunun yıkımlanmasına ve atrofisine sebep olurken bazıları yeni kas dokunun üretilmesini de inhibe eder. Pro-inflamatuar sitokinlerin sebep olduğu kas kaybına ek olarak kardiyak hastalıklarda kaşekside anjiyotensin-2, ubiquitin-proteasome yolağı aracılığıyla miyosit apoptozisine ve protein sentezinde belirgin azalmaya neden olur. Kaşekside yağ ve kas kütlelerinin kaybında endokrin pankreatik hormonlar ve insülin direncinin önemli rol oynadığı da görülmüştür (Honors ve Kinzig, 2012).



Şekil 2.1. Kaşekside şematik patofizyoloji (Evans ve ark., 2008)

2.1.2. Klinik Bulgular ve Tanı

Kaşeksi yaşa bağlı kas kaybı, beslenememe, malarbsorbsiyon ve hipertiroidizmden farklı olarak gelişen bir sendromdur ve klinik tanı yapılırken bu durumlardan ayrılmalıdır (Evans ve ark., 2008). Kaşekside en belirgin klinik bulguların başında yağ ve yağsız kütle kaybı gelmektedir. Yağsız kütle kaybının en çok iskelet kaslarında olduğu görülmüştür. Bu kayıp sırasında ekstraselüler sıvının hacmi korunur. İntraselüler potasyum miktarında azalma görülmüştür (Moore ve ark., 1963). Cinsiyetin kaybedilen dokunun kompozisyonuna etkisi vardır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda kadınlar %85 yağ %15 kas kütlesi kaybederken erkeklerde ikisinin oranının neredeyse eşit olduğu saptanmıştır (Kotler, 2000). Anoreksi ve dehidrasyon da makroskobik klinik bulgulardandır (Morley ve ark., 2006). Kas kaybının yanında belirgin kas gücü kaybı da görülür (Freeman, 2012). Kaşeksinin klinik bulgularla tanınının yapılması için 5 kriter belirlenmiştir. Tanının geçerli olması için en az 3 tanesinin olması gerekmektedir. Bunlar kas gücü kaybı, iştah kaybı, düşük yağ ve yağsız doku indeksi, bitkinlik ve anormal biyokimyasal değerlerdir. Bu biyokimyasal parametreler insanlar için bakıldığında yüksek CRP ve IL-6 değerleri elde edilmiştir. Hemoglobinin 12g/dL'nin altında çıktığı anemi ve 3.2 g/dL'nin altında serum albümin değeri de bu önemli biyokimyasal değerler içindedir (Evans ve ark., 2008). Yapılan bazı diğer çalışmalar sonucunda da serum albümin ve transferrin düzeyinde azalma, C-reaktif protein düzeyinde artış görülmüştür (Baker Rogers ve ark., 2023). Kaşeksinin karakteristik klinik bulgularının yanında inflamatuvar sitokinlere bağlı olarak gelişen farklı klinik durumlar da söz konusudur. Davranışsal klinik bulgularda uyku düzeni ve uyuma yerinin değişmesi, değişken bilinç seviyesi, depresif ruh hali görülmektedir. Fizyolojik bulgular artmış vücut sıcaklığı, dinlenme halinde tüketilen enerjinin artması, kortizol, epinefrin ve glukagonda artış, karaciğerde akut faz yanıtının artışı, iz elementlerin sekestrasyonu, gastrik boşalma ve bağırsak transit süresinin uzaması, kemik iliği baskılanması ve diürezis olarak sıralanabilir. Ayrıca negatif nitrojen dengesi, hipoalbuminemi, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, hipokolesterolemi ve düşük HDL değerleri de inflamatuvar yanıtı bağlı olarak ortaya çıkan sekonder kaşeksi bulgularıdır (Kotler, 2000). Farklı araştırmacılar insanlarda kaşeksinin klinik tanısında bazı kriterler üstünde ortak görüşlere sahip olmuş ve bu kriterleri tanımlamıştır. Fearon ve ark. (2011), yaptığı çalışmalar sonucu kabul ettikleri

ölçütler %10'un üstünde kilo kaybı, bazal metabolizmayı karşılayan miktardan az kalori alımı, sistemik inflamasyonla ilişkili CRP değerinde 10 mg/L ve üstünde artış görülmesidir. Evans ve ark. (2008) 'na göre aynı ölçütler bir sene içinde %5'in üstünde kilo kaybı ve altta yatan kronik bir hastalığın olması ya da Vücut kitle indeksi (VKİ)'nin 20'nin altında olmasıyla beraber verdiği 5 kriterden en az üçünün hastada bulunmasıdır. Bu kriterlerden ilki anormal biyokimyasal seviyelerdir. Bu parametreler ile kaşeksi pozitif diyebilmek için belirlenen değerler CRP > 5 mg/ L, Hgb < 12 g/dL, Albumin < 3,2 g/dL şeklindedir. Diğer 4 kriter tükenmişlik, azalmış kas gücü, anoreksi, yağsız kas kaybıdır. Avrupa Palyatif Bakım Araştırma İş birliği (EPCRC) ise son 6 ayda beslenme eksikliği ve açlık olmadan %5'in üstünde kilo kaybı ya da %2'nin üstünde kilo kaybına eşlik eden <20 VKİ ya da %2'nin üstünde kilo kaybıyla beraber sarkopeninin görülmesini kabul etmiştir (Sadeghi ve ark, 2018).

Weight loss of at least 5% in 12 months or less (or body mass index < 20 kg/m²) plus 3 of the 5 features:

1. Decreased muscle strength
2. Fatigue
3. Anorexia
4. Low fat-free mass index
5. Abnormal biochemistry
 - a. Increased inflammatory markers (C-reactive protein >5.0mg/dL, interleukin-6>4.0pg/mL)
 - b. Anemia (hemoglobin<12g/dL)
 - c. Low serum albumin concentration (<3.2g/dL)

Şekil 2.2. İnsanlarda kaşeksinin tanımında kullanılan kriterler (Freeman, 2012)

Kaşeksinin tanımlanmasında ve evrelendirilmesinde ayrıca 0'dan 4'e kadar değerlendirme yapılmaktadır. WLGS diye kısaltılan bu ölçümlendirme sisteminin adı "Weight Loss Grading System" diye literatüre geçmiştir. Bu evrelendirme yapılırken hastanın boy ve kilo ölçüm bilgileri ile elde edilen vücut kitle indeksi metrekare alana göre oranlanıp hesaplanmaktadır. Ek olarak, kilo kaybının yüzdesi, biliniyorsa hastalık öncesi evredeki sağlıklı kilosundan başlayarak veya bilinmiyorsa 1, 3 veya 6 ay gibi belirli bir süre boyunca ölçülünerek kilo değişikliği ile belirlenebilir. Literatürde genellikle kilo kaybı yüzdesi için %5, %10, %20 gibi yüzdelik ölçülendirmeler baz alınmaktadır. Vücut kitle indeksi için ise <17, <18,5 ve <20 değerler kabul edilmektedir. Bu ölçümler yapılırken ödem, asites ve tümöre bağlı fluktant oluşumlar

gibi komplikasyonlar dalgalandırmalar oluşturmaktadır. Kilo kaybı ve vücut kitle indeksi ölçülürken bu durumla alakalı dikkatli olunmalıdır (Dev, 2019).

Laflamme (1997) tarafından klinik ölçütlerle uygulanabilmesi için vücut kondisyon skorlanması yapılabilmesi adına 9 point system isimli bir ölçütlendirme geliştirilmiştir. Veteriner hekimlikte kaşeksinin tanısında toplam vücut ağırlığının kaybindan çok kas kütlesi kaybına odaklanılmıştır. Hayvanlarda kaşeksinin tanımlanmasında en çok kullanılan klinik yaklaşım vücut kondisyon skorunun değerlendirilmesidir. Kedilerde vücut kondisyon skorunun belirlenmesinde 9-point system olarak adlandırılan ölçüt kullanılabilir (Freeman ve ark., 2020).



TOO THIN	1	Ribs visible on shorthaired cats; no palpable fat; severe abdominal tuck; lumbar vertebrae and wings of ilia easily palpated.	]		1
	2	Ribs easily visible on shorthaired cats; lumbar vertebrae obvious with minimal muscle mass; pronounced abdominal tuck; no palpable fat.			1
	3	Ribs easily palpable with minimal fat covering; lumbar vertebrae obvious; obvious waist behind ribs; minimal abdominal fat.			3
	4	Ribs palpable with minimal fat covering; noticeable waist behind ribs; slight abdominal tuck; abdominal fat pad absent.			3
IDEAL	5	Well-proportioned; observe waist behind ribs; ribs palpable with slight fat covering; abdominal fat pad minimal.	]		5
					5
TOO HEAVY	6	Ribs palpable with slight excess fat covering; waist and abdominal fat pad distinguishable but not obvious; abdominal tuck absent.			
	7	Ribs not easily palpated with moderate fat covering; waist poorly discernible; obvious rounding of abdomen; moderate abdominal fat pad.			7
	8	Ribs not palpable with excess fat covering; waist absent; obvious rounding of abdomen with prominent abdominal fat pad; fat deposits present over lumbar area.			
	9	Ribs not palpable under heavy fat cover; heavy fat deposits over lumbar area, face and limbs; distention of abdomen with no waist; extensive abdominal fat deposits.			9

Şekil 2.3. Kedilerde vücut kondisyon skoru skalası (Freeman ve ark., 2011)

2.1.3. Kaşekside Metabolik Profil

2.1.3.1. Creatine Kinase (CK)

Creatine kinase beyin, iskelet kasları ve kalpte bulunur. 82 kDa ağırlığında bulunan kompakt bir enzimdir. Rhabdomyoliz, kalp hastalıkları, böbrek hastalıkları ve bazı ilaçların kullanımı ile beraber vücutta seviyeleri değişmektedir. Yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite ve vücut kas kütlesinden etkilenmektedir. Kas dokunun yıkımı ve myokard infarktüsü için tanı amacıyla kullanılmaktadır. İskelet kası yıkımlanmasını belirlemek adına önemli bir parametredir. (Aujla ve ark., 2024)

2.1.3.2. Alanin Aminotransferase (ALT)

Alanine aminotransferaz, sitoplazmada bulunan bir enzimdir. Karaciğer için spesifitesi yüksek ve hepatosit hasarını belirlemekte önemlidir. Fakat ciddi kas yıkımlarında da miktarı artabileceği için tamamen karaciğere spesifik değildir (Pratt ve ark., 1999). Serum ALT'nin artış miktarı hastalıklar için önemli ipuçları verir. Farklı miktarlarda artar ve ALT genelde üç farklı seviyede artış gösterir. Şiddetli artış (normal referans değerlerinden 15 kattan fazla), orta şiddette artış (normal referans değerlerinin 5-15 katı) ve hafif artış (5 katından az artış) şeklinde gruplandırılır (Green ve Flamm, 2002).

2.1.3.3. Creatinine (CRE)

Creatinine sıkça ölçülen bir klinik biyokimyasal bir parametredir. Glomeruler filtrasyon ve kas kütlesiyle alakalı bilgi verir. Kas metabolizmasının bir ürünüdür (Delanaye ve ark., 2017). Kaslarda creatine fosfatın non enzimatik hidrolizi sonucu son ürün olarak kana geçmektedir. (Turgut, 2000).

2.1.3.4. Globulin (GLOB)

Globulinler immunglobulinleri, akut faz proteinlerini ve komplement proteinlerini içeren heterojen bir protein grubudur. Tayini, direkt albümin ve serum total protein konsantrasyonu ölçülerek ve bulunan albümin değeri total protein değerinden çıkartılarak yapılır. Bu çıkarma işleminde bulunan sonuç globulin değerini

verir (Öztürk ve Mamak, 2024). Hiperglobulinemi dehidrasyon, enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, kanser ve akut glomerulonefritis için klinik öneme sahip bir parametredir (Feinstein ve Petersdorf, 1956).

2.1.3.5. N-terminus pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)

NT-proBNP 76 aminoasitten meydana gelen peptid yapıda bir moleküldür. BNP ile ilişkili peptidlerin ana kaynağı kardiyak miyositlerdir. Peptidlerin sentezlenmesi ve salgılanması için uyarıcı etki miyositlerin gerilmesiyle oluşur. Son zamanlarda kardiyak fibroblastların da BNP ilişkili proteinleri ürettiği görülmüştür. Fakat BNP ilişkili proteinler esas olarak ventriküler miyositlerden üretilmektedir (Hall, 2004). NT-proBNP, kalp yetmezliği şiddeti ve prognozunu değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir parametredir. Ayrıca yapılan çalışmalarda inflamasyonla NT-proBNP'nin belirgin şekilde arttığı görülmüştür (Jensen ve ark., 2010).

2.1.3.6. Gamma Glutamyl Transferase (GGT)

Gamma-glutamyltransferaz (GGT) enzim aktivitesi, hayvanlar, bitkiler, mayalar ve bakteriler dahil olmak üzere birçok canlı organizmada görülür. Uzun süreler yalnızca hücresel antioksidan sistemlerin bir üyesi ve hepatobiliyer hastalıkların klinik bir biyobelirteci olarak kabul edilmiştir. Daha güncel çalışmalar ise GGT'nin hücre içindeki ve hücrenin çevresindeki redoks dengesinin düzenlenmesinde kritik bir faktör olduğunu vurgulamıştır. Deneysel çalışmalar ile beraber ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, akciğer iltihabı, nöroinflamasyon ve kemik bozuklukları gibi birçok önemli hastalığın patogenezinde GGT'den de daha fazla bahsedilmeye başlanmıştır (Corti ve ark., 2020).

2.1.3.7. Kan Üre Nitrojen (BUN)

Kan üre nitrojen, protein metabolizmasının bir ürünüdür. Kalp yetmezliği için bilinen en eski biomarkerlerden biridir. Karaciğerde üretilir, kanda taşınır ve vücuttan atılımı böbreklerde gerçekleşir. Hasarlı böbrek dokusunda glomerular filtrasyon

hızının da düşmesiyle vücuttan atılamaz ve kanda BUN miktarı artar (Xue ve ark., 2014).

2.1.4. Kaşekside Karbonhidrat Metabolizması

Kaşekside enerji metabolizmasında görülen bazı belirgin bozukluklar vardır. Bu bozuklukların tümör hücrelerinin glukozu birincil enerji kaynağı olarak kullanmasından meydana geldiği düşünülmektedir. Karaciğer kaşekside enerji metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Hipoksi durumunda glukoz kullanan tümör hücreleri çok miktarda laktat üretir ve laktat tekrar glukoz üretilmesi için karaciğere gelir. Bu döngü Cori-Cycle olarak adlandırılır. Karaciğerde glukoz sentezlenmesinde kas dokunun yıkımlanmasıyla ortaya çıkan amino asitler kullanılmaktadır. Ayrıca alanine ve gliserol kullanılarak glukoz sentezi de artmıştır. Laktat kullanarak yapılan glukoneogenez laktat başına vücuttan 6 ATP kullanmaktadır. Bu durum hasta için ciddi bir enerji kaybına sebep olur. Karbonhidrat metabolizmasında görülen bu değişimlerin, özellikle kanser ve diğer hastalıkların vücuttan talep ettiği metabolik besinler ve enerjiyi karşılamak için olduğu ihtimali üzerinde durulmaktadır. Kaşeksi ile kilo kaybeden hastalarda hepatik glukoz üretiminin %40'a kadar arttığı görülmüştür. (Tisdale, 2000; Rohm ve ark., 2019). Kaşektik şartlar altında enerji harcanması mitokondride oksidatif fosforilasyon kapasitesinin azalmasıyla devam etmektedir. Hepatik trigliserid depolarının kullanımının azalması karaciğerde steatosise neden olmakta, karaciğerde artan lipogenezis sonucunda da hiperlipidemi meydana gelmektedir. Hepatik steatoz ise alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığının oluşmasına yol açmaktadır. Bu mekanizma ile meydana gelen yağlı karaciğer bozukluğu sarkopeni, kas kaybı ile bağlantılıdır. Karaciğerde oluşan hasar ve hastalık durumunda üre ve amonyak döngüsü bozulmakta ve kanda amonyak miktarı artmaktadır. Artan amonyak seviyeleri iskelet kaslarında otofajiye sebep olmakta ve myostatin miktarının artmasına yol açmaktadır. Bu metabolik bağlantı karaciğer ve enerji kaybı durumundaki kas kütlesi kaybı arasındaki ilişkinin güçlü olduğunu göstermektedir. (Khan ve ark., 2016; Rohm ve ark., 2019; Tisdale, 2000).

2.1.5. Kaşekside Lipid Metabolizması

Son yıllarda yapılan çalışmalar kaşeksinin gelişmesi ve ilerlemesinde yağ dokunun önemini ve işlevindeki değişiklikleri araştırmaya başlamıştır. Yağ dokunun vücutta önemli endokrin ve parakrin rol oynadığı, heterojen ve metabolik olarak aktif bir organ olduğu anlaşılmıştır (Rohm ve ark., 2019).

Kaşeksi vücutta kas kütlesi ve yağ dokunun tükenmesiyle karakterize multifaktöriyel bir sendromdur. Dinlenik halde dahi artmış enerji ihtiyacı ile karakterizedir. Yağ doku yüksek enerji depolanan bir rezervdir. Kaşekside artmış enerji ihtiyacını karşılayabilmek için lipoliz ile adipoz dokunun yıkımı gerçekleşmektedir. Kaşektik hastalarda yağ doku kaybının malnütrisyonndan daha çok lipolizin artmasıyla ilgisi vardır (Fang ve ark., 2023; Tisdale, 2000).

Sağlıklı memelilerde beyaz yağ doku vücutta en fazla bulunan yağ dokudur ve başlıca enerji rezervuarıdır. Deri altı yağ doku ve viseral yağ dokuyu içermektedir. Artmış enerji ihtiyacı sonucunda kateşolaminler ve natriüretik peptitler gibi lipolitik medyatörler ilgili adiposit reseptörlerine bağlanır ve sonucunda lipolitik süreç başlamış olur (Dalal, 2019).

Kahverengi yağ dokusu beyaz yağ dokunun aksine multilokuler lipid damlacıkları içerir ve ona kahverengi rengi veren mitokondriden zengindir. Yenidoğanlarda daha fazla bulunduğu ve yaş almakla beraber vücutta miktarının azaldığı bilinmektedir. Kahverengi yağ doku termojenik özelliktedir ve beyaz yağ dokunun aksine enerji üretmek yerine enerji tüketmektedir (Dalal, 2019).

Kaşekside kahverengi yağ dokusu ve artmış enerji ihtiyacı arasındaki ilişki uzun süredir araştırılmaktadır. Kolon kanseri karsinomu ile beraber kaşektik sendromlu olan fareler üstünde yapılan çalışmalarda kahverengi yağ dokusunun kanser ve kaşektik sendromlu olmayan farelere göre artmış olduğu görülmüştür. Kaşekside yağ metabolizmasıyla ilgili olarak enerji harcanmasının hızlanması ve kaşeksinin ilerlemesine katkıda bulunan, artmış termojenik aktivite ile ilişkili olarak beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönüştüğü anlaşılmıştır (Dalal, 2019).

Enerji ihtiyacını karşılamak haricinde doymamış yağ asitleri ve linoleik asit yıkımı kanser kaşeksisi durumunda tümör hücrelerini apoptik ölümden korumakta önemli rol alır. (Tisdale, 2000)

2.1.6. Kaşekside Protein Metabolizması

Kas kütlesi, protezin sentezi ve protein yıkımı arasındaki dengeyle korunmaktadır. Sağlıklı memelilerde protein sentezi ve yıkımı hemen hemen birbirine eşittir. Kaşeksi sendromuyla beraber protein sentezinde azalma ve protein yıkımında artma meydana gelir ve bu durumda vücut kas kütlesinde belirgin bir azalma meydana gelir. Protein sentezinin azalması ve amino asit alımının inhibe edilmesinin kas kütlesinde atrofiye katkıda bulunur. Ama protein yıkımının artması ve özellikle miyofibriler proteinler olan aktin ve miyozinin parçalanması daha önemli faktörlerdir. Azalan kas kütlesi kaşekside hayatta kalım süresinin kısalmasında majör faktördür. Hem protein sentezinin azalması hem de protein yıkımının artması negatif metabolik etkiler oluşturur. Akut faz proteinleri ve sitokinlerinin artması kas doku yıkımına ve kas üretiminde kullanılan proteinlerin azalmasına sebep olur. Protein yıkımının üç yolak ile meydana gelmektedir. Bunlar lizozomal (katepsinler), kalsiyum bağımlı proteazlar (calpains) ve ubiquitin-proteazom proteolitik yolağıdır. Birçok çalışma ubiquitin-proteazom proteolitik yolağının kaşekside yüksek öneme sahip olduğunu göstermiştir. (Tisdale, 2000; Tisdale, 2006).

2.2. İNFLAMASYON

Geçmişte inflamasyonun tanımı enfeksiyon ve immun sistemle alakalı yanıt olarak kısıtlı şekilde tanımlanmaktaydı. Ama yapılan çalışmalarla beraber inflamasyonun çok daha geniş bir yelpazesi olabileceğini ortaya koymuştur. Ve gün geçtikçe inflamasyona sebep olabilecek hastalıklar listesi genişlemektedir. Yangının oluşumunu incelemeye multidisipliner yaklaşmak gerekmektedir. Eskiden yangıya katılan hücreler, dokular ve proteinler, haberciler gibi moleküllerle tanımlanmaya çalışırken günümüzde yangıya yaklaşımda altta yatan moleküler biyoloji ve genetik faktörlerin de araştırılmasının önemli olduğu görüşü ortaya çıkmıştır. Bu faktörlerin hastanın yangının oluşum mekanizmasına etkisini ve yangının şiddetini

değiştirebilecek predispozisyon sağladığı düşünülmektedir (Punchard ve ark., 2004). Klasik yaklaşımda inflamasyon basitçe vücudun bir yaralanmadan sonra hasarlı dokuyu onarmak ve yenilerini üretmek için hücrel ve mikrovasküler yanıtı olarak tanımlanabilir (Schmid-Schonbein, 2006). Ama inflamasyon hasar gören doku ve hücreleri onarmak için verilen bir yanıt tanımlanmasına rağmen hasta için istenmeyen bir şekilde zararlı olabilir (Punchard ve ark., 2004). Klasik incelemelerde inflamatif süreç mikro dolaşımda damar geçirgenliği, dolaşımdaki farklı tipte hücrelerin hasarlı bölgeye migrasyonu, hücre apoptozisi ve yeni doku ile damarların oluşması, büyümesi olaylarını içermektedir (Schmid-Schonbein, 2006).

İnflamasyon 5 ana makroskobik belirti ile ilişkilendirilir. Bu 5 belirti acı-ağrı (dolor), ödem (tumor), kızarıklık (rubor), ısı artışı (calor) ve fonksiyon kaybıdır (functio laesa). 5 belirtiden ilk dördü Celcius tarafından, fonksiyon kaybı ise Galen tarafından tanımlanmış ve isimlendirilmiştir. Isı artışı, kızarıklık ve ödem, şişkinlik kan damarlarının geçirgenliğinin artmasıyla ortaya çıkmaktadır. Acı veya ağrı ise hasar gören doku ve immun hücrelerden açığa çıkan moleküller tarafından meydana gelmektedir. Hücreler arası mesajcılar veya sitokinler inflamasyonun çeşitli evrelerinden sorumlu olmaktadır ama temel başlatıcı tümör nekrozis faktörü kabul edilmektedir. Yangı sürecinde nötrofil, makrofajlar, eozinofil, bazofil, mast hücreleri, T lenfosit hücreleri, B lenfosit hücreleri, doğal katil hücreler ve benzeri bağışıklık sistemi hücreleri görev alır. İnflamasyonun oluşmasında ve baskılanmasında görevli çeşitli hormon benzeri medyatör grupları bulunmaktadır (Punchard ve ark., 2004).

2.3. AKUT FAZ YANIT

Vücudun enfeksiyona, inflamasyona veya travmaya karşı çeşitli reaksiyonları topluca akut faz yanıt olarak adlandırılır. Akut faz yanıt lokal ve sistemik etkileri içeren karmaşık bir reaksiyondur. Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenlerde meydana gelen yangısal durum boyunca vücuttaki genel hasarı azaltmak, hastalık yapıcı enfeksiyöz organizmanın üremesini sınırlandırmak, zararlı madde ve molekülleri uzaklaştırmak, organ ve sistemlerin fizyolojik fonksiyonlarına dönebilmesi için gereken onarım sürecini sağlamak amacıyla meydana gelen birçok değişikliği kapsar. Endokrinolojik, hematolojik, immünolojik, metabolik ve nörolojik değişimler görülmektedir. Bu

değişimlerin belirtileri başlıca olarak ateş (pireksi), iştahsızlık ve depresyon, hormonal değişimler, lökositoz, serum iz element miktarlarının azalması, kas proteinlerinin yıkımlanmasının artmasına bağlı olarak açığa çıkan aminoasitlerin karaciğere taşınması, komplement ve koagülasyon profillerinin aktive olmasıyla karakterizedir. Hasarlı dokulardan pro-inflamatuar sitokinlerin salınmasıyla başlamaktadır. Vücudun içinde bulunduğu yangısal durumu belirten erken uyarı sistemi olarak kabul edilebilir. (Ceciliani ve ark., 2012; Jain ve ark., 2011).

2.3.1. Sitokinler ve Akut Faz Reaksiyon

Lökositler ve diğer vücut hücrelerinden salınan en az 15 farklı düşük moleküler ağırlığa sahip peptit yapılı medyatör bulunmaktadır. Bu moleküller sitokin olarak adlandırılır ve akut faz yanıtın tetiklenmesinde önemli rol oynarlar. Sitokinler pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar olarak iki gruba ayrılmıştır. Pro-inflamatuar olarak adlandırılan sitokinler bahsedilen akut faz yanıtın sorumludur. Ateş, kas ve protein yıkımı, kemik iliğinde beyaz kan hücresi öncüllerinin uyarılması ve aktive edilmesi, yangılı dokularda fibroblastların ve makrofajların gelişmesi gibi birçok yanıtı neden olurlar. Hepatik akut faz yanıtın başlamasında IL-1, IL-6 ve TNF-alpha anahtar rol oynamaktadır. IL-1, IL-6 ve TNF-alpha hepatositik reseptörleri aktive etmekte ve çeşitli akut faz proteinlerinin sentezlenmesini başlatmaktadır. IL-6, hepatositik birçok akut faz proteinin sentezlenmesini sağlayan majör sitokindir (Gruys ve ark., 2005).

2.3.2. Akut Faz Proteinler

Akut faz yanıt esnasında hasarlı dokulardan salınan pro-inflamatuar sitokinlerin uyarımıyla beraber karaciğerde üretilirler. Bu sitokinler başlıca olarak IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF-alpha'dır (Koj, 1996).

Akut faz proteinleri 24-48 saat içerisinde maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşmaktadır. Serum düzeyleri genellikle kronik yangısal durumlarda akut yangısal durumlara göre daha düşük seviyelerde ölçülmektedir. En önemli akut faz proteinleri CRP, serum amiloid P (SAP) ve serum amiloid A (SAA)'dır. CRP, SAP ve SAA gibi birçok akut faz proteini mikrobiyal hücre duvarlarına bağlanır

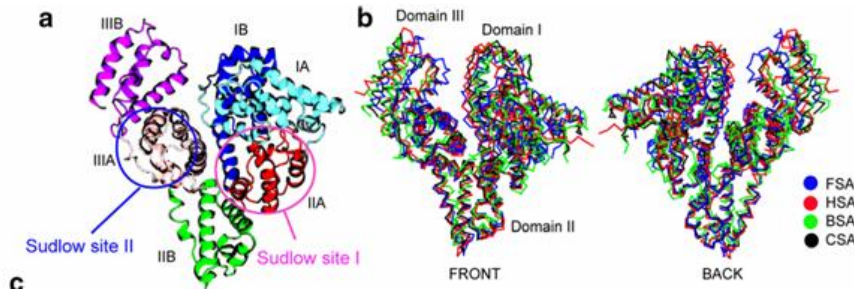
ve opsoninler olarak işlev görebilirler. Böylelikle komplementleri düzeltir ve hastalık yapıcı organizmaların ortadan kaldırılmasını teşvik ederler (Jain ve ark., 2011).

Akut faz yanıt (AFY) sırasında plazma proteinlerinin miktarlarında artma veya azalma görülebilmektedir. AFY esnasında vücutta miktarları azalan akut faz proteinleri negatif akut faz proteinleri (NAFP) olarak sınıflandırılmıştır. Serum çinko, demir, albümin, kortizol bağlayıcı globulin, transtiretin, ve retinol bağlayıcı protein önemli NAFP' lerdir. Bu NAFP' lerin miktarlarının azalmasıyla beraber onlara bağlanan hormon ve moleküller serbest kalmaktadır (Gruys ve ark., 2005).

Akut faz yanıt sırasında hepatositler tarafından salınan ve miktarları artan proteinler pozitif akut faz (PAFP) proteini adını almıştır. Pozitif akut faz proteinleri opsonizasyon, mikroorganizmaların ve artıklarının bağlanarak vücuttan uzaklaştırılması, doku artıklarının uzaklaştırılması, enzim nötralizasyonu, serbest radikaller ve hemoglobinin toplanması ve vücutta immun yanıtın düzenlenmesi gibi görevleri vardır (Gruys ve ark., 2005)

2.3.2.1 Albumin

Albumin dolaşımında en çok bulunan plazma proteinidir. Karaciğerde sentezlenir. Albumin konsantrasyonu uzun zamandan beri sağlık durumu ve hastalıkların teşhisinde önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır (Rosenoer ve ark., 1977). Fizyolojik ve metabolik olaylarda rol almaktadır. Birçok ilaç, metal iyonları ve besin maddelerinin taşınmasında görev alır. Bununla beraber terapötik amaçlarla kullanımı mevcuttur (Pongprayoon ve Japrun, 2021).



Şekil 2.4. Kedi serum albümininin çizimi (Pongprayoon ve Japrun, 2021)

2.3.2.2. Feline Serum Amyloid A (FSAA)

Serum amyloid A (SAA) proteinleri 50 yıl kadar önce izole edilip adlandırılmıştır. (Sack, 2018). FSAA kedilerde önemli bir inflamasyon belirticidir. Karaciğerde sentezlenir. SAA, fibriler yapıların ana komponenti olan amyloid A'nın serumda bulunan bir öncülüdür. İnflamatuar durumlarda insanlarda ve hayvanlarda serum düzeyleri 100 katına kadar artabilir. Yangısal durum gerçekleştiğinde, saatler içinde serum konsantrasyonlarının arttığı görülmüştür. Bu durum hastalığın ve yangısal reaksiyonun durumuyla ilgili önemli ipuçları vermektedir. Enfeksiyonlar, böbrek yetmezlikleri, kedilerde alt üriner sistem hastalıkları, travma, tümör ve neoplaziler, enteritis ve oral hastalıklarda belirgin düzeyde yüksek sonuçlar elde edilmiştir (Sasaki ve ark., 2003).

2.4. SİTOKİNLER

İmmun ve inflammatuar yanıtta katılan hücrelerin görevlendirilmesi ve etkinliklerinin artırılabilmesi için bazı alyuvar türleri ve doku hücrelerinden sentezlenen peptid veya glikoprotein yapıda maddeler sitokin olarak adlandırılır. Farklı çeşitlerde hücrelerde sentezlenebildikleri ve farklı çeşitlerde hücre ve dokularda etki gösterebildikleri için pleiotropik olarak tanımlanmışlardır. Sitokinler yapıcı hormonlara benzerler ama hormon kabul edilmezler. Otokrin, parakrin ve endokrin yollarla hedeflerine ulaşırlar. Ulaştıkları hedef doku ve organlarda etki gösterebilmek için reseptörlere ihtiyaç duyarlar. Görevlerine, yapılarına, üretildikleri doku tiplerine göre sınıflandırılmaktadırlar (Akdoğan ve Yöntem, 2018).

Kaşeksi ve sarcopenide inflamasyonda görevli başlıca pro-inflamatuar sitokinler ve interlökinler TNF, IL-1 ve IL-6'dır. Anoreksi, enerji metabolizmasında artış, vücut kitle indeksinde azalma primer sebep oldukları semptomlardır. TNF ve IL-6 aynı zamanda kalp kas hücrelerinde hipertrofi ve fibrozise sebep olur, negatif inotropik etki yapar. Bu durum altta yatan hastalığın ilerlemesine katkı sağlamaktadır. Mekanizma NF-kB yollarında aktivite artışı ile gerçekleşmektedir. Artmış kas proteolizisi, myoD geni ve myogenin regülasyonunda azalma, kas rejenerasyonunda

azalış ve kas hücrelerinin gelişmesi, başkalaşmasının engellenmesi ile meydana gelir (Hamid ve ark., 2009; Levine ve ark., 1990).

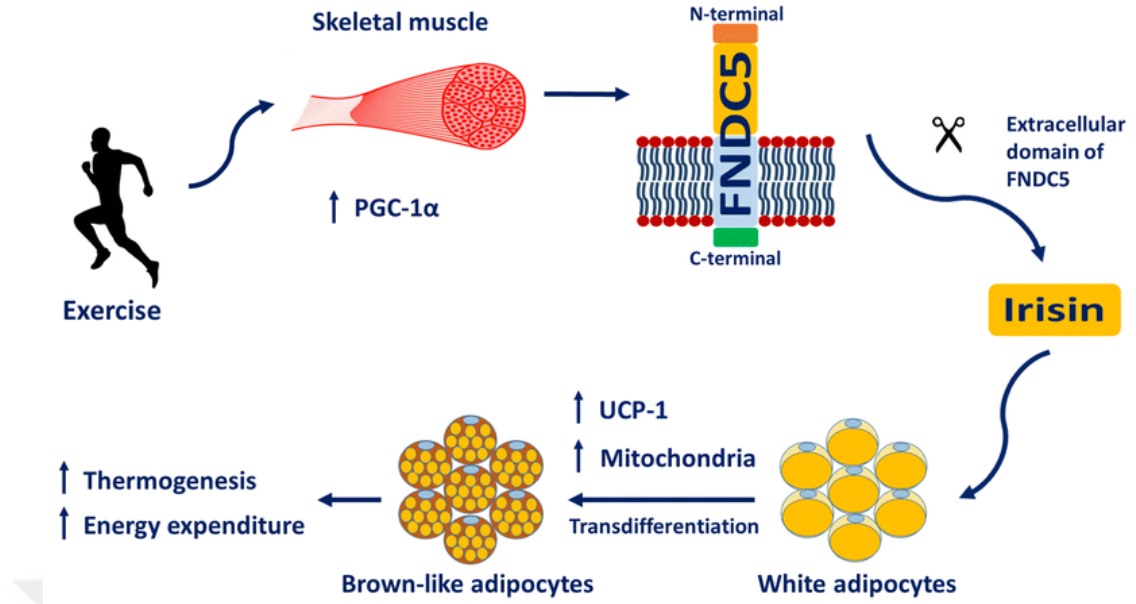
2.5. MİYOKİNLER

2010'lu yılların başında iskelet kaslarının hormon ve benzeri moleküller üretebilen endokrin bir organ gibi fonksiyon gördüğü keşfedilmiştir (Polyzos ve ark., 2013). İskelet kasları karaciğer, kemik doku, yağ doku ve diğer dokularla miyokinler adı verilen molekül grupları aracılığıyla iletişim kurar. Miyokinler iskelet kasları tarafından sentezlenen humoral ve hormon benzeri sitokinlerdir. Diğer dokulardan üretilen ve sitokin olarak adlandırılan medyatörler otokrin, parakrin ve endokrin yollarla görevlerini yerine getirirler (Kaji, 2016; Pedersen, 2011).

2.5.1 İrisin

İrisin adını antik Yunan mitolojisinde haberci olarak görev yapan Tanrıça Iris'ten alınmıştır. İrisin egzersiz bağlantılı peptit yapıda bir miyokin olarak ilk olarak 2012'de Harvard Üniversitesinde raporlanmıştır. İskelet kası ile enerji homeostazı ve metabolizmasını düzenleyen diğer organ ve dokular arasındaki iletişimi sağlayan yeni keşfedildikten bir miyokindir (Polyzos ve ark., 2013). 112 amino asit içeren polipeptit benzeri yapıda bir hormondur ve protein 5 (FNDC) içeren fibronektin tip III alanı olarak bilinen 196 amino asitten oluşan zar kapsayan bir proteinin, karboksi terminalinden üretilmektedir (Gizaw ve ark., 2017).

Başlıca perimisyum, endomisyum ve çekirdekli bölümleri olmak üzere en çok iskelet kası tarafından üretilmektedir. Bunun yanında yağ doku, pankreas, sebasöz bezler ve kalp kaslarında da sentezlenmektedir. Ayrıca irisin immunoreaksiyonuna testisler, salya bezleri, rektum, ovaryumlar, optik sinir, mide, nöronlar ve ter bezlerinde de rastlanmıştır (Munoz ve ark., 2018). Başlıca olarak miyokin olarak sınıflandırılmıştır ama bazı kaynaklarda adipokin olarak da bahsedilmektedir (Aslan ve Yardımcı, 2017).



PGC-1α: peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1α; FNDC5: fibronectin type III domain containing 5; UCP-1: uncoupling protein-1.

Şekil 2.5. İrisinin üretim ve aksiyon mekanizması (Buscemi ve ark., 2018)

İrisinin bilinen en önemli özelliği termogenezi regüle etmesidir. Beyaz yağ hücrelerini kahverengi yağ hücrelerine çevirir. Böylece enerji harcanmasını artırır ve ısı üretimine neden olur. İrisin egzersizle indüklenir ve koruyucu görev görmektedir (Aslan ve Yardımcı, 2017). Kontraksiyon sırasında kas hücrelerinden salgılanır. Myogenesis etkisi vardır ve iskelet kası kütlesini artırmaya yönelik uyarımlarda bulunur (Colaïanni ve ark., 2020; Reza ve ark., 2017).

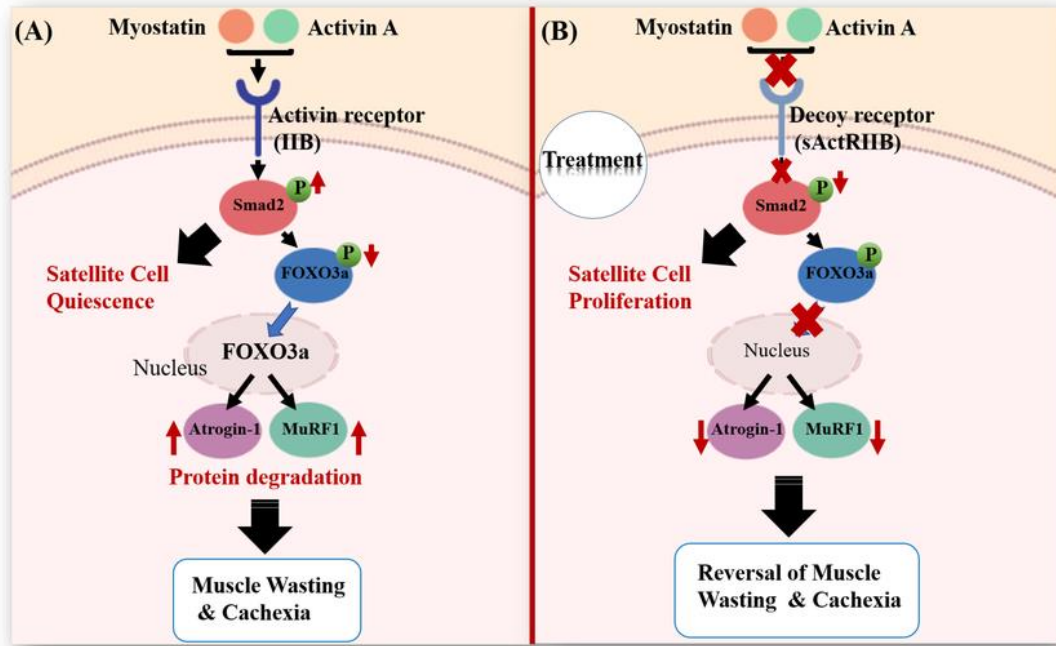
İrisinin vücutta birçok sistem üstünde etkileri vardır. Fareler üstünde yapılan çalışmalarda irisinin kemik iliği stromasında farklılaşmayı artırdığı, hücrelerin osteoblastlara dönüştürdüğü görülmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda irisinin kemik doku üstünde olumlu ve koruyucu etkisi olabileceği fikri güçlenmiştir. Ayrıca irisin, kas dokunun artırılması ve korunması ile ilgili olarak da olumlu sonuçlar vermiştir (Colaïanni ve ark., 2017). Çalışmalarda irisin ekspresyonunun diyabetle ve diğer sistemlerle ilişkisi tam olarak kesinleştirilememiş olmakla beraber esmer yağ dokusunu artıracılabileceği ve metabolik hastalıklar için potansiyel bir hedef olabileceği öngörülmektedir. Aynı şekilde kalp rahatsızlıkları, Alzheimer, Parkinson gibi

nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için de olasılık kabul edilmektedir (Novelle ve ark., 2013; Polyzos ve ark., 2013).

2.5.2. Myostatin

Myostatin ağırlıklı olarak iskelet kaslarından salgılanan ekstraselüler bir sitokindir ve kas kitlesinin negatif regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. 25 kDa ağırlığında bir moleküldür (Elkina ve ark., 2011). Myostatin (GDF-8) transforme edici büyüme faktörleri ailesinin bir üyesidir. İskelet kaslarının negatif bir regülatörüdür. Activin tip 2 reseptörlerine bağlanarak kas dokunun anabolik metabolizmasını kontrol eden Akt-TORC1'e giden sinyalleri inhibe eder (Trendelenburg ve ark., 2009). Yüksek miktarlarında kas atrofisi, düşük miktarlarda da kas hipertrofisi gerçekleşir. Myostatin fazla üretildiğinde adipoz dokudaki yıkımlanma ve kaslarda meydana getirdiği atrofi sebebiyle kaşeksi patogenezinde önemli bir potansiyel kabul edilir (Zimmers ve ark., 2002). Kemirgenler üstünde yapılan kanser kaşeksisi çalışmalarında, myostatin değerlerinin yükseldiği, kalıcı ve belirgin kas yıkımlarına sebep olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Bonetto ve ark., 2009; Costelli ve ark., 2008). Ayrıca kanser kaşeksisi hastalarında myostatin direkt olarak kas dokusunda da yüksek değerlerde saptanmıştır. Ama etkileri bununla sınırlı değildir, kemik doku üstünde de negatif etkilere yol açmaktadır. Myostatinin az olmasıyla osteojenite, kemik doku kütlesinin arttığı ve güçlü yapıda olması ilişkilendirilmiştir (Hamrick ve ark., 2007). Daha güncel olarak myostatinin osteoblastların gelişmesini ve farklılaşmasını inhibe ettiği görülmüştür (Qin ve ark., 2017). Ayrıca myostatinin inhibisyonunda kas gelişimi ve kas gücünün arttığı çalışmalar sonucunda görülmüştür (Zhang ve ark., 2011). Embriyogenezis sırasında myostatin, myoblastların farklılaşmasını ve çoğalmasını kontrol etmek için iskelet kaslarına münhasır şekilde belirli bir miktarda salınmaktadır. Ancak yetişkinlerde iskelet kası haricinde de kalp, yağ doku ve meme bezi gibi organlarda da saptanmıştır. Sağlıklı kalp dokuda myostatin sentezi düşüktür ve yalnızca purkinje liflerinde belirlenebilir, myositlerde bulunmaz. Koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada myokard enfarktüsü sonrasında hasarlı bölgede myostatin sentezinin arttığı görülmüştür. Ayrıca kalp yetmezliklerinde de myostatin seviyelerinin arttığı çalışma sonuçları yayınlanmıştır. (Elkina ve ark., 2011).

Myostatin propeptid ve antimyostatin antikorları ile yapılan deneyler, kas kütlesi üstünde olumlu etkiler göstermiştir. Activin type 2 reseptörleri tedavi için umut vaad edici bir hedef olarak görünmektedir. Bu reseptörlerin bloke edilmesi, kas kütlesinin artması ve restore olmasında belirgin fark göstermiştir. Bu bilgiler doğrultusunda myostatin ve reseptörlerini hedeflemek kaşeksi ve kas kaybı hastalıklarının tedavisinin geliştirilmesinde umut vericidir (Elkina ve ark., 2011).



Şekil 2.6. Kaslarda Myostatin ve Activin Yolağı (Farhang-Sardroodi ve Wilkie, 2020)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Canlı Hayvan Materyali

Çalışmada; Antalya ili ve çevresindeki 1-5 yaş aralığında, farklı yaş, ırk ve cinsiyette, 10 tanesi klinik olarak sağlıklı, 12'si kaşektik, 8'i ileri kaşektik olmak üzere toplamda 30 kediden alınan kan serumları kullanıldı. Çalışma grupları, kendi arasında deneme grubu (kaşektik) 20 adet ve kontrol grubu (sağlıklı) 10 adet olmak üzere toplam 30 adet hayvandan oluşturuldu. Kaşektik deneme grubu, kendi içinde kaşektik (n=12) ve ileri kaşektik (n=8) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya katılan kediler gruplandırılırken Laflamme'in (1997) 9 point system isimli vücut kondisyon skorum sistemi kullanılmıştır.

3.1.2. Kan Örneklerinin Alınması

Kedilerin Vena Jugularis'inden alınan kanlar, jelli serum tüplerine aktarıldı. Biyokimyasal ölçümler için jelli serum tüplerine aktarılan kanlar 20 dk bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serumlar ependorf tüplerine alınarak -80C'de muhafaza edildi.

3.1.3. Biyokimyasal Analizler

Çalışmaya dahil edilen tüm kedilerin serum örnekleri alınarak albümin (ALB), total protein (TP), alanin aminotransferaz (ALT), kan üre nitrojen (BUN), kreatin (CRE), Creatine Kinase (CK), gamma glutamiltransferaz (GGT) analizleri Fujifilm DRI-CHEM NX600 biyokimya cihazı kullanılarak yapılmıştır. Globulin (GLOB) değerleri total protein değerinden ALB değeri çıkarılarak cihaz tarafından otomatik hesaplanmıştır.

Çalışmada serum örneklerinde kedi spesifik ELISA test kitleri kullanılarak Irisin (Feline irisin CK-LAB KIT, katalog no: CK-bio-27566, Shangai Coon Koon Biotech Co., Ltd) ve Myostatin (Feline MSTN CK-LAB KIT, katalog no: CK-bio-

27563, Shangai Coon Koon Biotech Co., Ltd) analizleri üretici firmanın önerdiği prosedüre uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Kullanılan test kitlerinin sensitivitesi irisin için 0,1 µg/mL ve ölçüm aralığı 1 µg/mL- 20µg/mL'dir. Myostatin için sensitivite 1.0ng/mL ve ölçüm aralığı 3.12ng/mL-100ng/mL'dir.



Şekil 3.1. Kullanılan ELISA kitlerinin fotoğrafı

FSAA (Feline Serum Amyloid-A) değerleri FIC-H2 (katalog no: 10101, Shenzhen HSA Biotech Co., Ltd) floresan immunokromotografi cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Kullanılan test kitlerinin (Feline Serum Amyloid A katalog no: J1101, JZ Biotech Co. Ltd) ölçüm aralığı 2mg/L-200mg/L'dir.

NT-ProBNP değerleri FIC-H2 (katalog no: 10101, Shenzhen HSA Biotech Co., Ltd) floresan immunokromotografi cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Kullanılan test

kitlerinin (Feline N-terminal B-type Brain Natriuretic Peptide Precursor, katalog no: J1111, JZ Biotech Co. Ltd) ölçüm aralığı 150 pmol/L-1000 pmol/L'dir.

3.1.4. İstatiksel Analizler

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 istatistik programı (IBM Corp®, 2017, Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Parametrik veriler ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edildi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından post hoc Duncan testi ile değerlendirildi. FSAA verisi nonparametrik değer olduğu için Kruskal-Wallis (post hoc Tamhane's T2) ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Çalışmada kullanılan hasta kedilerin, klinik muayene bulgularında belirgin kilo kaybı, kas kütlesi kaybı, kuru ve mat kıl örtüsü, halsizlik, iştahsızlık, durgunluk ve dehidrasyon tespit edildi.

Yapılan çalışmada kaşektik ve ileri kaşektik kedilerin CPK, ALB, GLOB, BUN, Myostatin ve FSAA değerleri kontrol grubu kedilere göre istatistiksel olarak önemli yüksek bulunmuştur. Çalışmadaki hayvanlar kontrol grubu, kaşektik gruba ileri kaşektik hayvanlar da dahil edilip gruplandırıldığında CPK değeri kaşektik grupta kontrol grubuna göre önemli yükseliş göstermiştir. Hayvanlar 9-point system' e göre kontrol grubu, kaşektik ve ileri kaşektik olarak 3 grup halinde gruplandırıldığında; ileri kaşektik grubun CPK değerleri hem kaşektik hem de kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek çıkmıştır. İkili ve üçlü gruplandırma myostatin için yapıldığında kontrol grubu ve kaşektik grup arasında myostatin değerleri kaşektik grupta önemli derecede artmış şekilde görülmektedir. Kontrol grubu, kaşektik grup ve ileri kaşektik grup olarak karşılaştırıldığında ise hala kontrol grubuna göre anlamlı yükseliş görülmüştür. CPK, ALB, GLOB, BUN değerleri gruplandırılmalar arasında fark göstermemiş, kontrol grubuna göre anlamlı yükseliş göstermiştir. Üç grup arasında ölçülen GGT ve NT-proBNP değerleri arasında istatistiksel olarak önem tespit edilmediği için tabloda yer verilmemiştir.

Tablo 4.1. Üçlü gruplandırılan kedilerin bazı biyokimyasal değerleri

Parametre	Kontrol Grubu (n=10)	Kaşıktik Grup (n=12)	İleri Kaşıktik Grup (n=8)	P
	$(\bar{x} \pm S_{\bar{x}})$	$(\bar{x} \pm S_{\bar{x}})$	$(\bar{x} \pm S_{\bar{x}})$	
CK	183 $\pm$ 18,2 ^b	231 $\pm$ 30,3 ^b	746 $\pm$ 171,1 ^a	***
ALT	64,8 $\pm$ 4,2	65,7 $\pm$ 12,6	62 $\pm$ 5,8	NS
ALB	3,2 $\pm$ 0,1 ^a	2,6 $\pm$ 0,1 ^b	2,7 $\pm$ 0,1 ^b	**
GLOB	4 $\pm$ 3,7 ^b	4,6 $\pm$ 4,2 ^a	4,9 $\pm$ 4,4 ^a	**
TP	7,3 $\pm$ 0,2	7,2 $\pm$ 0,2	7,6 $\pm$ 0,2	NS
CRE	1,3 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,5	NS
BUN	25,7 $\pm$ 0,8 ^b	31,6 $\pm$ 10,4 ^b	71,1 $\pm$ 18,2 ^a	*
Irisin	15,6 $\pm$ 1,1	18,8 $\pm$ 1,2	17,1 $\pm$ 1,6	NS
Myostatin	60,5 $\pm$ 5,1 ^b	88 $\pm$ 6,1 ^a	102,8 $\pm$ 16,6 ^a	*

^{a,b}: Aynı satırdaki farklı harflere sahip değerler istatistiksel olarak farklıdır (P < 0,05).

NS: nonsignificant (P > 0.05). *: P < 0.05. **: P < 0.01. ***: P < 0.001

CPK: Creatine phosphokinase, ALT: Alanine aminotransferase, ALB: Albumin, GLOB: Globulin, TP: Total protein, CRE: Creatinine, BUN: Kan üre nitrojen

Tablo 4.2. İkili gruplandırılan kedilerin bazı biyokimyasal değerleri

Parametre	Kontrol Grubu (n=10)	Kaşıktik Grup (n=20)	P
	$(\bar{x} \pm S_{\bar{x}})$	$(\bar{x} \pm S_{\bar{x}})$	
CK	182,6 $\pm$ 18,2	437 $\pm$ 89,4	**
ALT	64,8 $\pm$ 4,2	64,2 $\pm$ 7,8	NS
ALB	3,2 $\pm$ 0,1	2,7 $\pm$ 0,1	**
GLOB	4 $\pm$ 0,1	4,7 $\pm$ 0,1	**
TP	7,3 $\pm$ 0,2	7,3 $\pm$ 0,1	NS
CRE	1,3 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,4	NS
BUN	25,7 $\pm$ 0,8	47,4 $\pm$ 10,3	*
Irisin	15,6 $\pm$ 1,1	18,1 $\pm$ 1	NS
Myostatin	60,5 $\pm$ 5,1	93,9 $\pm$ 7,5	**

^{a,b}: Aynı satırdaki farklı harflere sahip değerler istatistiksel olarak farklıdır (P < 0,05).

NS: nonsignificant (P > 0.05). *: P < 0.05. **: P < 0.01. ***: P < 0.001

CPK: Creatine phosphokinase, ALT: Alanine aminotransferase, ALB: Albumin, GLOB: Globulin, TP: Total protein, CRE: Creatinine, BUN: Kan üre nitrojen

Tablo 4.3. Üçlü gruplandırılan kedilerin FSAA değerleri

Parametre	Kontrol Grubu (n=10)	Kaşektik Grup (n=12)	İleri Kaşektik Grup (n=8)
	Mean (min/max)	Mean (min/max)	Mean (min/max)
FSAA	49,8 (2,65/335) ^b	227 (18,9/567) ^a	244,9 (28,5/436) ^a

^{a,b}: Aynı satırdaki farklı harflere sahip değerler istatistiksel olarak farklıdır.

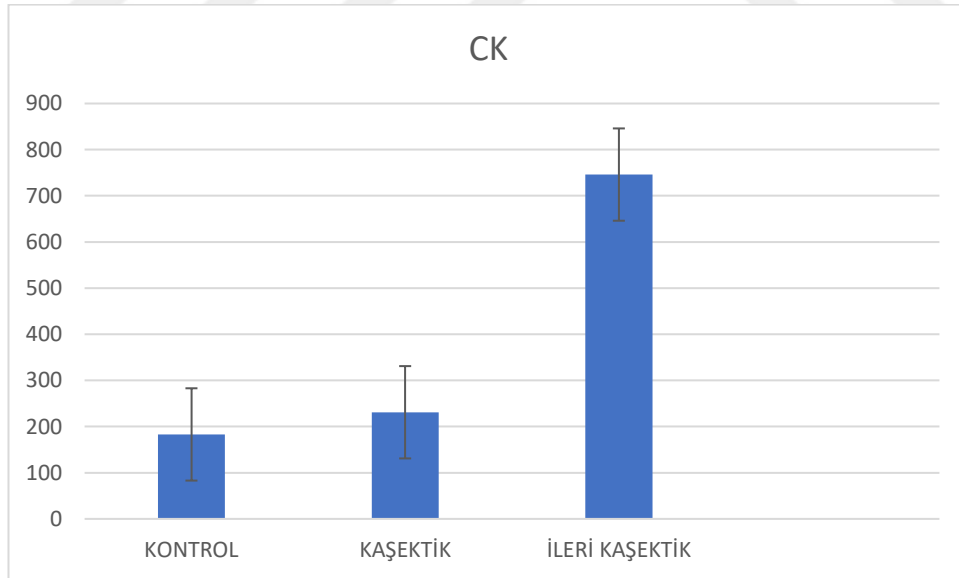
FSAA: Feline Serum Amyloid A

Tablo 4.4. İkili gruplandırılan kedilerin FSAA değerleri

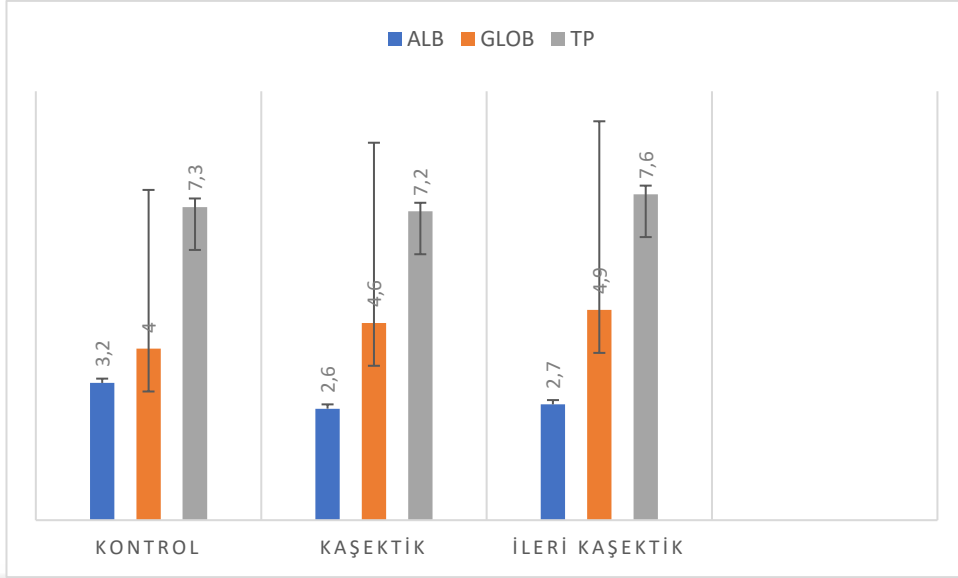
Parametre	Kontrol Grubu (n=10)	Kaşektik Grup (n=20)	P
	Mean (min/max)	Mean (min/max)	
FSAA	49,8 (2,65/335)	234 (18,95/567)	*

*: P < 0.05

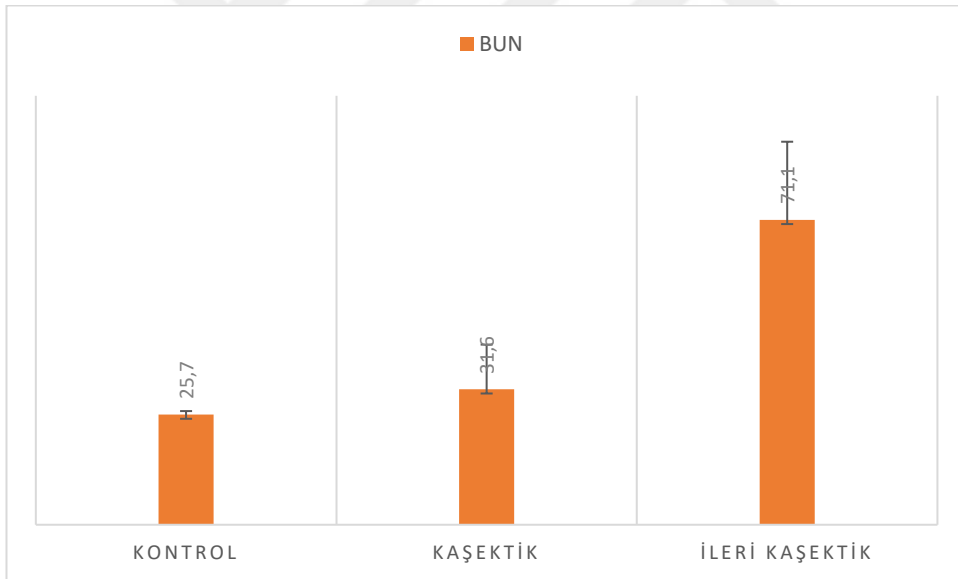
FSAA: Feline Serum Amyloid A



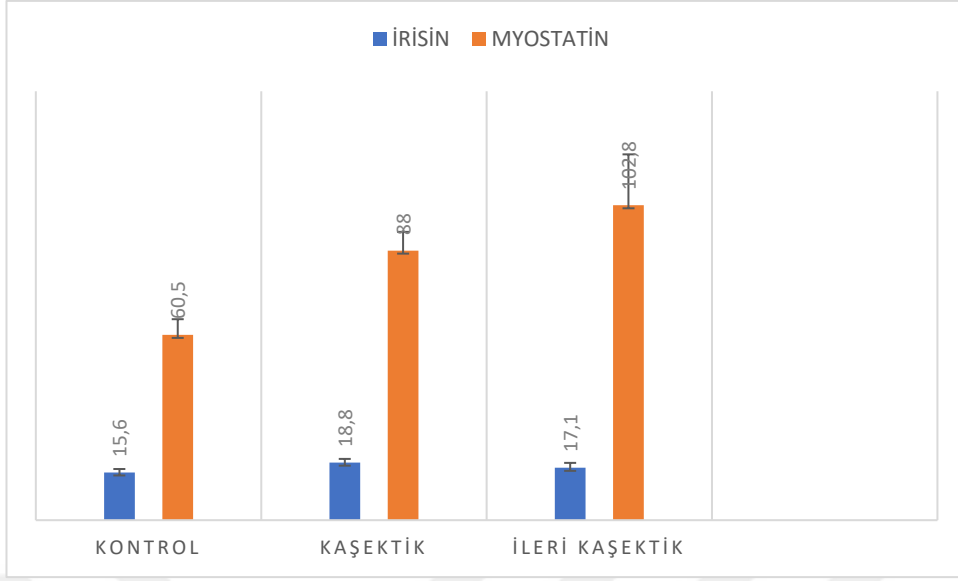
Şekil 4.1. Üçlü gruplandırılan kedilerin CK değerleri



Şekil 4.2. Üçlü gruplandırılan kedilerin ALB, GLOB, TP değerleri



Şekil 4.3. Üçlü gruplandırılan kedilerin kan üre nitrojen (BUN) değerleri



Şekil 4.4. Üçlü gruplandırılan kedilerin irisin ve myostatin değerleri

5. TARTIŞMA

İnsanlarda ve evcil hayvanlarda kanser, kalp hastalıkları, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara bağlı sepsis, böbrek yetmezlikleri, kronik akciğer hastalıkları gibi hastalıkların bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu kompleks sendrom öncelikli olarak vücut ağırlığı kaybı, anoreksi, inflamasyon, insülin direnci ile tanımlanır. Altta yatan hastalıkların kaşeksiye sebep olma mekanizmaları halen araştırılmaktadır ve belirli bazı bulgu ve durumlar kaşeksi adı altında toplanmıştır (Evans ve ark., 2008).

Kaşeksi en önemli nedenleri arasında kanser, kalp yetmezliği, sepsis, akut veya kronik böbrek yetmezliği, kronik akciğer hastalığı, FIV, otoimmün hastalıklar gibi hastalıklar bulunmaktadır. Altta yatan bu kronik hastalıklar sonucunda metabolik dengenin bozulması, endokrin fonksiyonların aksamaması ve değişmesi, immun sistem hücreleri ve habercilerin vücutta inflamasyon cevabını başlatması, insülin direnci oluşması kaşeksiye sebep olmaktadır. Genetik ve moleküler biyolojik özellikler predispozisyon oluşturmaktadır. Sağlıklı hayvanlarda yetersiz kalori alımı durumunda metabolizma birincil yakıt olarak yağ dokuyu kullanmaya adapte durumdadır. Kaşekside ise akut veya kronik hastalıkların sonucu olarak başta sitokinler olmak üzere inflamatuvar medyatörlerin artmasıyla karakterize metabolik aksamalar görülür. Metabolizma katabolik birincil enerji kaynağı olarak protein ve amino asit yapıları kullanır. Bu durum ölüme kadar gidebilen kilo kaybına neden olur kaşeksinin tanımlanmasında ve klinik teşhisinde ayırt edicidir (Freeman, 2012).

Kaşeksi vücutta birçok organı etkileyen, iç organlar ve sistemler arasındaki metabolizmayla yakından ilgilidir. Salgılanan inflamatuvar faktörler, dolaşımdaki proteinler ve metabolitler organlar arasında medyatör görevi görerek iletişimde bozukluklara sebep olmaktadır (Wang ve ark., 2024). Bu doğrultuda çalışmada çeşitli iç organlara ait fonksiyon enzimlerinin ölçümü yapılmış ve kaşektik kedilerde metabolizması hakkında fikir sahibi olunmaya çalışılmıştır.

Alanine aminotransferase başlıca olarak karaciğerde üretilen bir enzimdir. Klinisyen hekimler tarafından rutinde kullanılan, metabolik biyokimyasal profilin önemli bir parametresidir (Sherman, 1991). Serum alanine aminotransferase (ALT)

viral hastalıklar, hepatitis, muskuler distrofi ve diğer muskuler kayıplı hastalıklarda artış sergilemektedir. (Liu ve ark., 2014). Cornell üniversitesinde yapılan araştırmalar sonucunda sağlıklı kediler için ALT referans değerleri 27-127 U/I arasında belirlenmiştir (Stokol ve Erb, 1998). Yapılan bu çalışmada kontrol grubu, kaşektik grup ve ileri kaşektik grup arasında ALT düzeylerinde belirgin ve anlamlı bir değişim görülmemiştir.

Creatinine kas metabolizması ve glomerüler filtrasyon hızıyla ilgili bilgi veren bir parametredir (Delanaye ve ark., 2017). Yapılan bu çalışmada kontrol grubu, kaşektik grup ve ileri kaşektik grup arasında Creatinine değerleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Creatine kinase, iskelet kaslarında ve myokardiyumda fazla miktarda bulunan hücre içi bir enzimdir. Beyin ve diğer viseral dokularda daha az miktarlarda bulunur. Travma, cerrahi manipülasyonlar, çeşitli kas hastalıkları ve kas distrofilerinde serum CK seviyelerinde önemli artış gösterir. Başlıca kas dokuda olmak üzere hücre yapısının hipoksi veya diğer sebeplerle zarar görmesiyle beraber hücresel sitozolden sistemik dolaşıma salınır (Cabaniss, 1990). Sunulan bu çalışmada CK değerleri kaşektik grupta kontrol grubuna göre artış göstermiştir. İleri kaşektik grupta ise kaşektik ve kontrol grubuna göre belirgin bir artış söz konusudur. Kontrol grubu, kaşektik grup ve ileri kaşektik grup arasında değerlerde belirgin ($p<0,001$) farklılık görülmüştür. Bu çalışmada da Magal ve ark. (2010)'nın çalışmasında verilen sonuçlar gibi, iskelet kaslarının yıkımı ve CK düzeylerinin artışı arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Ayrıca, Von Haehling ve ark. (2017)'nin çalışmasında tip 1 ve tip 2 kalp kası lifleri arasındaki farklardan, tip 2 liflerin daha yüksek CK düzeylerine sahip olan atrofiye olmaya daha yatkın kas lifleri olduğundan bahsedilmiştir. Düşük fiziksel aktivite sonucunda, oksidatif kapasitesi daha yüksek tip 1 kas liflerinin tip 2 kas liflerine dönüştüğü görülmüştür. Bu bilgiler kaşektik hayvanlarda letharjik durumda fiziksel aktivitenin azaldığı ve iskelet kaslarıyla beraber kalp kası dokusunda atrofinin gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Albumin, dolaşımda en çok bulunan plazma proteinidir. Karaciğerde sentezlenir. Albumin konsantrasyonu uzun zamandan beri sağlık durumu ve

hastalıkların teşhisinde önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır (Rosenoer ve ark., 1977). Albumin aynı zamanda akut faz yanıtta serum düzeyleri azalan bir negatif akut faz proteinidir (Gruys ve ark., 2005). Sunulan bu çalışmada kontrol grubu, kaşektik grup ve ileri kaşektik grup arasında albümin değerleri belirgin seviyede farklı ölçülmüştür. Ölçülen albümin seviyeleri kaşektik grup ve ileri kaşektik grupta inflamasyonun varlığı ve seviyesiyle ilgili tutarlılık göstermektedir.

İnflamasyon ve endokrin sebeplerle gelişen protein kayıplı nefropatilerde, nefronların %66 ile %75 arasındaki fonksiyon kaybı durumunda azotemi geliştiği görülmüştür (Brunker, 2005). Ayrıca Ineson ve ark. (2019)'nın köpekler üzerinde yaptığı kardiyak kaşeksi çalışmasında kan üre nitrojen (BUN) seviyeleri ölçülmüş ve kaşektik hayvanlarda belirgin artışlar görülmüştür. Aynı çalışmada azoteminin kaşektik hayvanlarda risk faktörü olduğundan bahsedilmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar doğrultusunda bulunan BUN seviyelerinin, kaşektik ve ileri kaşektik gruptaki inflamasyon ve protein kaybıyla bağlantılı olabileceği fikrini desteklemiştir.

FSAA kedilerde önemli bir akut faz proteini ve inflamasyon belirtecidir. İnflamatuvar durumlarda insanlarda ve hayvanlarda serum düzeyleri 100 katına kadar artabilir. Yangısal durum gerçekleştiğinde, saatler içinde serum konsantrasyonlarının arttığı görülmüştür. Bu durum hastalığın ve yangısal reaksiyonun durumuyla ilgili önemli ipuçları vermektedir. Enfeksiyonlar, böbrek yetmezlikleri, kedilerde alt üriner sistem hastalıkları, travma, tümör ve neoplaziler, enteritis ve oral hastalıklarda belirgin düzeyde yüksek sonuçlar elde edilmiştir (Sasaki ve ark., 2003). Yapılan bu çalışmada FSAA ölçümlerinde kontrol grubu ile kaşektik grup ve ileri kaşektik grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur, bu bulgu kaşektik grup ve ileri kaşektik grubun inflamatuvar durumuyla açıklanabilir.

Serum total proteini, albümin ve globulinlerden oluşmaktadır. Total protein ölçümü vücutta birçok disfonksiyonda endikedir. Protein sentezi bozukluklarında, malnütrisyon, kronik karaciğer ve sindirim sistemi bozukluğu, sindirim sisteminden, deriden ve böbreklerden aşırı miktarda protein kaybında ise serum total protein seviyelerinin azaldığı görülmüştür (Karagül ve ark., 2000). Bu çalışmada kontrol

grubu, kaşektik grup ve ileri kaşektik grupta total protein seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Hiperglobulinemi; dehidrasyon, enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, kanser ve akut glomerulonefritis için klinik öneme sahip bir parametredir (Feinstein ve Petersdorf, 1956). Yapılan çalışmada kontrol grubu, kaşektik grup ve ileri kaşektik grubun globulin değerleri incelendiğinde kaşektik ve ileri kaşektik grupta kontrol grubuna göre anlamlı artışlar görülmüştür. Artmış globulin değerleri, kaşektik ve ileri kaşektik grupta ayrıca elde edilen, akut faz proteinleri olan FSAA ve albümin sonuçlarıyla beraber değerlendirildiğinde elde edilen değerler inflamasyonu fikrini desteklemektedir. Bu çalışmada ayrıca kaşektik ve ileri kaşektik grupta serum kan üre nitrojen seviyelerinde anlamlı artışlar görülmüştür. Feinstein ve Petersdorf (1956) çalışmasında bahsedildiği üzere hiperglobulinemi, akut glomerulonefritiste önemli bir klinik değerdir. Glomerulonefritis ise böbreklerin filtrasyon birimlerinin inflamasyonu ile tanımlanmaktadır (Anders ve ark., 2023). Çalışmada elde edilen artmış serum globulin ve kan üre nitrojen değerleri beraber ele alındığında inflamasyonla beraber glomerulonefritis geliştiği fikrini de destekler durumdadır.

Kaşeksi teorisi, besin alımının azalmasına değil sistemik inflamasyona dayanır (Solheim ve ark., 2014). Kaşeksinin patogenezi büyük ölçüde hastanın immun tepkisine bağlıdır. Inflamatuvar sitokinler, prokaşektik faktörler yeterli beslenme karşısında bile kas yıkımına neden olur (Onesti ve Guttridge, 2014). Kaşekside bulguların sitokinlerin çeşitli organ ve metabolizmalar üstündeki etkilerinden kaynaklandığına olan ortak görüşün artması, potansiyel tedavi seçenekleri ortaya koymaktadır (Tsoli ve Robertson, 2013).

Pinkowska ve ark. (2021)'nin yaptığı çalışmada, kanser kaşeksisi hastalarında irisnin meme, akciğer, gastrointestinal, üreme sistemi ve kemik kanserleri gibi birçok kanser hastalığında rolü araştırılmıştır. Gastrointestinal kanserlerde çelişkili sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çelişkili sonuçların muhtemel sebebi olarak irisnin doku özgüllüğünü ve daha çok çalışmanın yapılması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Kanser hastalarında serum iris düzeylerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Meme kanseri olan hastalarda iris düzeyleri artmış veya azalmış, böbrek kanseri hastalarda artış

göstermiş ve karaciğer kanseri hastalarında düzeyler sabit kalmıştır. Gözlenen farklılıklar irisinin farklı dokular tarafından salınmasına bağlı olabileceği ve seviyesinin lokal veya sistemik üretiminin bir sonucu olabileceği fikrini doğurmuştur. Ayrıca dolaşımdaki irisin izoformları ve irisin reseptörlerinin yapısı ve oluşumuyla alakalı farklılıklar gözlemlenebileceği düşünülmektedir. Yine de irisinin kanser hücrelerinin çoğalması, göçü ve invazivliği üzerinde inhibitör bir etkisi olduğu görülmüştür. İrisinin kanser hücresi metastazı için çok önemli olan Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) ile ilgili süreçler üstünde de inhibitör etkisi olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca yapılan diğer araştırmalar doğrultusunda irisinin kemik doku üstünde olumlu ve koruyucu etkisi olabileceği fikri güçlenmiştir. Ayrıca irisin aynı şekilde kas dokunun artırılması ve korunması ile ilgili olarak da olumlu sonuçlar vermiştir. (Colaïanni ve ark., 2017). Çalışmalarda irisin ekspresyonunun, diyabetle ve diğer sistemlerle ilişkisi tam olarak kesinleştirilememiş olmakla birlikte esmer yağ dokusunu artıracak ve metabolik hastalıklar için potansiyel bir hedef olabileceği öngörülmektedir. Aynı şekilde kalp rahatsızlıkları, Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için de olasılık kabul edilmektedir (Novelle ve ark., 2013; Polyzos ve ark., 2013). Yapılan bu çalışmada irisin ölçümlerinde kontrol grubu, kaşektik ve ileri kaşektik grup arasında değerlerde istatistiki olarak belirgin fark görülmemiştir. Test edilen hayvanlarda irisin sistemik dolaşımdan alınan kan serumundan test edilmiştir. İstatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmemesinin nedeni olarak egzersiz ve kas kontraksiyonu sonucunda üretilen ve salınan bir myokin olması ve test edilen hayvanların egzersiz düzeylerinin bilinmemesi, irisinin dokulara özgünlüğü, sistemik dolaşımdaki miktarı ile lokal miktarının farklı olmasından meydana gelebileceği düşünülmüştür. Bu bilgiler ışığında, yine de irisinin kas doku üstünde myoprotektif etkisi olduğu ve bu etkisinden dolayı kas kütlesi kaybı yaşayan kaşektik kedilerde terapötik amaçlarla kullanılıp kullanılamayacağı doku spesifik testler ile araştırılmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Kaşeksi, çeşitli sebeplerle adipoz ve kas dokunun ilerlemekte olan yıkımı ile wasting syndrome olarak da tanımlanmaktadır. Genellikle prognozu zayıftır. Kaşekside kas kütlesinin azalması bitkinlik, asteni, hareketsizlik ve devamında solunum sistemi kaslarının da tükenmesiyle beraber ölümle sonuçlanabilmektedir. Bu

ilerleyici kas kitlesi kaybının önemli yolaklarından biri de myostatinin miktarının artmasıdır. Farklı memeli hayvan modelleri üstünde yapılan in vivo çalışmalarda myostatinin kas kitlesinin regülasyonu ve inhibisyonu üstünde güçlü etkisi olduğu görülmüştür. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada myostatinin şiddetli kas kaybına neden olduğu ve oluş şeklinin insanlarda kaşeksiye benzediği anlaşılmıştır. Yine fareler üzerinde yapılan myostatin sentezi ile ilgili genetik çalışmalarda, myostatin sentezi durdurulmuş veya azaltılmış farelerde kas liflerinin sayısı ve boyutları artmıştır. Başka bir çalışmada ise Duchenne muscular dystrophy modeli ve sağlıklı iki fare myostatin antikorlu ile tedavi edilmiş ve her ikisinde de kas kütlesinin arttığı görülmüştür (Jespersen ve ark., 2006). Lee ve McPherron'ın (2001) çalışmasında da myostatinin in vivo olarak kas kütlesi artışında negatif etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Daha sonraki yıllarda Dschietzig (2014) myostatinin kaşeksinin majör bir etkeni olarak tanımlamıştır. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada sağlıklı grup ile kronik kalp yetmezliği olan ratlar arasında miyokardiyumda tespit edilen myostatin miktarı farkının, hasta olanlarda sağlıklı olanlara oranla 4 kat daha fazla olduğundan bahsetmiştir. Yapılan bu çalışmada kontrol grubu, kaşektik grup ve ileri kaşektik grubun ölçülen değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Kaşektik ve ileri kaşektik grupta ölçülen myostatin değerleri kaşeksiyle uyumludur. Dschietzig (2014) aynı çalışmasında myostatin antikorlarının ve ActRIIB inhibitörlerinin kullanımının kaşeksi tedavisinde terapötik bir yaklaşım olabileceğinden bahsetmiştir. Bahsedilen çalışmalar çoğu rodentler ile olmakla beraber sınırlı memeli türüyle çalışılmıştır. Bulunan sonuçların bu çalışmadaki kaşektik kedilerle uyumlu olmasıyla beraber, myostatin kediler için de kaşekside önemli bir faktör olarak düşünülmüştür. Yapılan bu çalışma sonucunda kedilerde myostatinin metabolizmasının ve myostatinin etkinliğine karşı geliştirilebilecek tedavi seçeneklerinin araştırılmasının akabinde, kedilerde myostatinin ve antagonizmasının, kaşeksi sendromu için terapötik bir alternatif olabileceği fikrine varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Yapılan bu çalışmadaki sonuçlar literatür bilgisiyle değerlendirildiğinde uyumlu olarak akut faz proteinleri olan FSAA ve albüminin kaşektik hayvanlarda belirgin değişimler gösterdiği tespit edildi.
2. İrisin adlı myokinin sonuçları ve literatür bilgisi doğrultusunda irisinin farklı dokulardan, lokal veya sistemik olarak farklı miktarlarda salgılanabileceği fikri ile irisin üzerinde daha fazla çalışma yapılmasının ihtiyacı görülmüştür.,
3. Creatine Kinase düzeyleri vücut kondisyon skorlaması yapılmış kaşektik ve ileri kaşektik kedilerde düşük kondisyonla orantılı olarak yükselmiş olup, kedilerde kardiyak sebeplerle ve kas kayıpları alakalı ilgili araştırmalar yapılmasının faydalı olabileceği düşünülmüştür.
4. Çalışmada araştırılan GGT ve NT-ProBNP ölçümleri anlamlı bulunmamış ve sonuçlar istatistiki olarak değerlendirilmeye alınmamıştır.
5. Kaşekside, globulin miktarının sağlıklı hayvanlara göre yükselmiş olduğu bulunmuştur.
6. Negatif akut faz proteini olan albüminin seviyeleri çalışmada, kaşektik hayvanlarda anlamlı şekilde daha düşük ölçülmüştür.
7. Kan üre nitrojen seviyesi kaşektik hayvanlarda sağlıklı hayvanlara göre daha yüksek bulunmuş ve kedilerde kaşekside böbrek fonksiyonlarının araştırılmaya açık olduğu fikrine varılmıştır.
8. Ölçülen feline spesifik myostatin değerleri kaşektik kedilerde sağlıklı kedilere göre belirgin artış göstermiştir. İnsanlar üstünde yapılan bilimsel çalışmalar incelenmiş olup kaşeksi ve myostatin arasında önemli ilişkiden bahsedildiği görülmüştür. Myostatin antagonizmasının kaşekside önemli bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür. Myostatinin üretimini ve etkilerini azaltacak tedavi seçeneklerinin araştırılmasının kedilerde kaşeksi sendromunu hafifletme veya geriletme ihtimali doğurabileceği fikri elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

Akdoğan M, Yöntem M (2018). Sitokinler. *OTSBD.*, **3(1)**, 36-45.

Anders HJ, Kitching AR, Leung N, Romagnani P (2023). Glomerulonephritis: immunopathogenesis and immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.*, **23**, 453–471.

Aslan NN, Yardımcı H (2017). Obezite Üzerine Etkili Yeni Bir Hormon: İrisin A New Hormone Effects on Obesity: Irisin. *GUSBD.*, **6(3)**, 176, 183.

Aujla RS, Zubair M, Patel R (2024). *Creatine Phosphokinase*. Treasure Isl Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546624/> (Erişim Tarihi: 07.02.2024)

Baker Rogers J, Syed K, Minter JF (2023). *Cachexia*. Florida. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262118/> (Erişim Tarihi: 07.02.2024)

Bonetto A, Penna F, Minero VG, Reffo P, Bonelli G, Baccino FM, Costelli P (2009). Deacetylase inhibitors modulate the myostatin/follistatin axis without improving cachexia in tumor-bearing mice. *Curr. Cancer Drug Target.*, **9(5)**, 608-616.

Brunker J (2005). Protein-losing nephropathy. *Compend. Contin. Educ. Vet.-North American Edition.*, **27(9)**, 686.

Buscemi S, Corleo D, Buscemi C, Giordano C (2018). Does iris(in) bring bad news or good news? *Eat Weight Disord.*, **23**.

Cabaniss CD (1990) *Creatine Kinase*. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW. (Eds) Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd ed. Boston: Butterworths, Chapter 32.

Ceciliani F, Ceron JJ, Eckersall PD, Sauerwein H (2012). Acute phase proteins in ruminants. *J. Proteomics.*, **75(14)**, 4207-4231.

Colaïanni G, Cinti S, Colucci S, Grano M (2017). Irisin and musculoskeletal health. *Ann. NY. Acad. Sci.*, **1402(1)**, 5-9.

Colaïanni G, Storlino G, Sanesi L, Colucci S, Grano M (2020). Myokines and osteokines in the pathogenesis of muscle and bone diseases. *Curr. Osteoporos Rep.*, **18**, 401-407.

Corti A, Belcastro E, Dominici S, Maellaro E, Pompella A (2020). The dark side of gamma-glutamyltransferase (GGT): Pathogenic effects of an ‘antioxidant’ enzyme. *Free Radic. Biol. Med.*, **160**, 807-819.

Costelli P, Muscaritoli M, Bonetto A, Penna F, Reffo P, Bossola M, Bonelli G, Doglietto GB, Baccino FM, Rossi Fanelli F (2008). Muscle myostatin signalling is enhanced in experimental cancer cachexia. *Eur. J. Clin. Invest.*, **38**, 531–538.

Dalal S. (2019) Lipid metabolism in cancer cachexia. *Ann. Palliat. Med.*, **(21)**, 13-23.

Delanaye P, Cavalier, E, Pottel H(2017). Serum creatinine: not so simple!. *Nephron.*, **136(4)**, 302-308.

Dev R (2019). Measuring cachexia—diagnostic criteria. *Ann. Palliat. Med.*, **8(2)**, 24–32.

Dschietzig TB (2014). Myostatin — From the Mighty Mouse to cardiovascular disease and cachexia. *Clin. Chim. Acta.*, **433**, 216–224.

Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer, J. (2011). The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.*, **2**, 143-151.

Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch W., Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Anker SD (2008). Cachexia: A new definition. *Clin. Nutr.*, **27(6)**, 793–799.

Fang R, Yan L, Liao Z (2023). Abnormal lipid metabolism in cancer-associated cachexia and potential therapy strategy, *Front. Oncol.*, **13**, 1123567.

Farhang-Sardroodi S, Wilkie KP (2020). Mathematical Model of Muscle Wasting in Cancer Cachexia. *J. Clin. Med.*, **28;9(7)**, 2029.

Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Baracos VE (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.*, **12(5)**, 489-495.

Feinstein AR, Petersdorf RG (1956). The clinical significance of hyperglobulinemia. I. Diagnostic implications. *Ann. Intern. Med.*, **44(5)**, 899-924

Freeman L, Becvarova I, Cave N, MacKay C, Nguyen P, Rama B, Takashima G, Tiffin R, Tsjimoto H, van Beukelen, P (2011). WSAVA Nutritional Assessment Guidelines. *J. Small Anim. Pract.*, **52**, 385-396.

Freeman LM (2012). Cachexia and sarcopenia: Emerging syndromes of importance in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **26(1)**, 3–17.

Freeman LM, Michel KE, Zanghi B M, Vester Boler BM, Fages J (2020). Usefulness of muscle condition score and ultrasonographic measurements for assessment of muscle mass in cats with cachexia and sarcopenia. *Am. J. Vet. Res.*, **81(3)**, 254-259

Gizaw M, Anandakumar P, Debela T (2017). A review on the role of irisin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *J. pharmacopunct.*, **20(4)**, 235.

Green RM, Flamm S (2002). AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology.*, **123(4)**, 1367-1384.

Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ (2005). Acute phase reaction and acute phase proteins. *J. Zhejiang Univ. Sci.*, **6(11)**, 1045-56.

Hall C (2004). Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur. J. Heart Fail.*, **6(3)**, 257-260.

Hamid T, Gu Y, Ortines RV (2009). Divergent tumor necrosis factor receptor-related remodeling responses in heart failure: Role of nuclear factor-kappaB and inflammatory activation. *Circ.*, **119**, 1386–1397.

Hamrick MW, Shi X, Zhang W, Pennington C, Thakore H, Haque M, Kang B, Isales CM, Fulzele S, Wenger KH (2007). Loss of myostatin (GDF8) function increases osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells but the osteogenic effect is ablated with unloading. *Bone*, **40**, 1544–53.

Honors MA, Kinzig KP (2012). The role of insulin resistance in the development of muscle wasting during cancer cachexia. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.*, **3(1)**, 5–11.

Ineson DL, Freeman, LM, Rush JE (2019). Clinical and laboratory findings and survival time associated with cardiac cachexia in dogs with congestive heart failure. *J. Vet. Intern. Med.*, **33(5)**, 1902-1908.

Jain S, Gautam V, Naseem S (2011). Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J. pharm. bioallied sci.*, **3(1)**, 118.

Jensen J, Ma LP, Fu MLX (2010) Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio. *Clin. Res. Cardiol.*, **99**, 445–452.

Jespersen J, Kjaer M, Schjerling P (2006). The possible role of myostatin in skeletal muscle atrophy and cachexia. *Scand. J. Med. Sci. Sports.*, **16(2)**, 74–82

Karagül H, Altındaş A, Fidancı R, Sel T (2000) *Klinik Biyokimya*. Cilt 45, 1. Baskı, Ankara: Medisan Yayınevi, s: 23-30.

Khan A, Ayub M, Khan WM (2016). Hyperammonemia is associated with increasing severity of both liver cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Int. J. Hepatol.*, **2016(1)**, 6741754.

Kaji H (2016). Effects of myokines on bone. *BoneKEy Rep.*, **5(826)**.

Koj, A (1996). Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1317(2)**, 84–94.

Kotler DP (2000). Cachexia. *Ann. Intern. Med.*, **133(8)**, 622-634.

Laflamme D (1997). Development and validation of a body condition score system for cats: a clinical tool. *Feline Pract.*, **25**, 13-18

Langstein HN, Norton JA (1991). Mechanisms of cancer cachexia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, **5(1)**, 103-123.

Lee SJ, McPherron AC (2001). Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, **98(16)**, 9306–9311.

Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M (1990). Elevated circulating levels oftumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, **323(4)**, 236–241.

Liu Z, Que S, Xu J, Peng T (2014). Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. *Int. J. Res. Med. Sci.*, **11(9)**, 925–935.

Magal M, Dumke CL, Urbiztondo ZG, Cavill MJ, Triplett NT, Quindry JC Epstein,Y (2010). Relationship between serum creatine kinase activity following exercise-induced muscle damage and muscle fibre composition. *J. SPORT SCI.*, **28(3)**, 257–266.

Manole E, Ceafalan LC, Popescu BO, Dumitru C, Bastian AE (2018). Myokines as possible therapeutic targets in cancer cachexia. *J. Immunol. Res.*, **2018(1)**, 8260742.

Moore FD, Olesen KH, McMurray JD, Parker HV, Ball MR, Boyden CM (1963). Body Composition in Health and Disease. *Calif. Med.*, **100(1)**, 84.

Morley JE, Thomas DR, Wilson MMG (2006). Cachexia: pathophysiology and clinical relevance1,2. *Am. J. Clin. Nutr.*, **83**, 735– 743.

Munoz IY, Camarillo Romero EDS, Garduno Garcia JJ (2018). Irisin a Novel Metabolic Biomarker: Present Knowledge and Future Directions. *Int. J. Endocrinol.*, **7816806**.

Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A, López M, Diéguez C (2013). Irisin, two years later. *Int. J. Endocrinol.*, **746281**, 1-8.

Ohnuma T, Ali MA, Adigun R (2022). *Anorexia and Cachexia*. Treasure Island. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430977/> (Erişim Tarihi: 02.01.2024)

Onesti JK, Denis Guttridge DC (2014). Inflammation Based Regulation od Cancer Cachexia, *Biomed. Res. Int.*, **2014(168407)**, 7.

Öztürk M, Mamak N (2024). *Importance and areas of use biomarkers in veterinary medicine clinical practice*. In: Kabu M, Tunç AC. (Eds) *Current Research and Treatmen in Animals*. Lyon France: Livre de Lyon, p: 1-23.

Pedersen BK (2011). Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav. Immun.*, **25(5)**, 811–816.

Pedersen BK (2011). Muscles and their myokines. *J. Exp. Biol.*, **214(2)**, 337–346.

Pinkowska A, Podhorska-Okolów M, Dzięgiel P, Nowińska K. (2021). The Role of Irisin in Cancer Disease. *Cells*, **10(6)**, 1479.

Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS (2013). Irisin: a renaissance in metabolism?. *Metabolism*, **62(8)**, 1037-1044.

Pongprayoon P, Japrun D (2021) Revealing the structural dynamics of feline serum albumin. *Struct. Chem.*, **32**, 69–77

Pratt DS, Kaplan MM (1999). Laboratory Tests. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. (Eds), Schiff's Diseases Of The Liver. 8th Ed. Vol 1 Philadelphia: Lippencott-Raven p: 204-244.

Punchard NA, Whelan CJ, Adcock I (2004). The journal of inflammation. *J. Inflamm. (London)*, **1(1)**, 1.

Qin Y, Peng Y, Zhao W, Pan J, Ksiezak-Reding H, Cardozo C, ... Qin W. (2017). Myostatin inhibits osteoblastic differentiation by suppressing osteocyte-derived exosomal microRNA-218: A novel mechanism in muscle-bone communication. *J. Biol. Chem.*, **292(26)**, 11021–11033.

Reza MM, Subramaniyam N, Sim CM, Ge X, Sathiakumar D, McFarlane C, Sharma M, Kambadur R (2017). Irisin is a pro-myogenic factor that induces skeletal muscle hypertrophy and rescues denervation-induced atrophy. *Nat. Commun.*, **8**, 1104.

Rohm M, Zeigerer A, Machado J, Herzig S. (2019). Energy metabolism in cachexia. *EMBO reports*, **20(4)**, e47258.

Rosenoer VM, Oratz M, Rothschild MA (1977). Albumin: Structure, function and uses. New York: Pergamon Press, p:

Sack, GH (2018). Serum amyloid A – a review. *Mol. Med.*, **24**, 46.

Sadeghi M, Keshavarz-Fathi M, Baracos, V, Arends J, Mahmoudi M, Rezaei N (2018). Cancer cachexia: Diagnosis, assessment, and treatment *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **127**, 91–104.

Sasaki K, Ma Z, Khatlani, TS, Okuda M, Inokuma, H, Onishi, T (2003). Evaluation of Feline Serum Amyloid A (SAA) as an Inflammatory Marker. *J. Vet. Med. Sci.*, **65(4)**, 545–548.

Schmid-Schönbein GW (2006). Analysis of inflammation. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **8**, 93–151.

Sherman KE (1991). Alanine Aminotransferase in Clinical Practice. *Arch. Intern. Med.*, **151(2)**, 260.

Solheim TS, Blum D, Fayers PM (2014). Weight loss, appetite loss and food intake in cancer patients with cancer cachexia: three peas in a pod?-analysis from a multicenter cross sectional study. *Acta Oncol.*, **53(4)**, 539–546.

Stokol T, Erb H (1998). The Apo-enzyme Content of Aminotransferases in Healthy and Diseased Domestic Animals. *Vet. Clin. Pathol.*, **27(3)**, 71–78.

Tisdale MJ (1997), Biology of Cachexia, *J. Natl. Cancer Inst.*, **89(23)**, 1763–1773.

Tisdale MJ (2000). Cachexia and Anorexia Workshop Metabolic Abnormalities in Cachexia and Anorexia. *J. Nutr.*, **16(10)**, 1013-1014.

Tisdale MJ. (2006). *Protein metabolism in cachexia.* In: Mantovani G (Eds), *Cachexia and Wasting: A Modern Approach*, Springer, p: 185-190.

Trendelenburg AU, Meyer A, Rohner D, Boyle J, Hatakeyama S, Glass DJ (2009) Myostatin reduces akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, **296**, 1258–1270.

Tsoli M., Robertson G. (2013). Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines, and metabolic mayhem. *Trends. Endocrinol. Metab.*, **24(4)**, 174-183.

Turgut K (2000) *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis.* 2. Baskı, Konya: Bahçıvanlar Basım ve Sanayi, s: 179-487

Von Haehling S, Ebner N, dos Santos MR, Springer J, Anker SD (2017). Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol.*, **14**, 323–341.

Wang Y, Dong Z, An Z, Jin W (2024). Cancer cachexia: Focus on cachexia factors and inter-organ communication. *Chin. Med. J.*, **137(1)**, 44-62.

Xue Y, Daniels LB, Maisel AS, Iqbal N (2014). *Cardiac Biomarkers.* In: Caplan M, Bradshaw R. (Eds) *Reference Module in Biomedical Sciences*, Elsevier.

Zhang L, Rajan V, Lin E, Hu Z, Han HQ, Zhou X, Song Y, Min, H, Wang X, Du J, Mitch WE (2011). Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. *FASEB J.*, **25(5)**, 1653–1663.

Zimmers TA, Davies MV, Koniaris LG, Haynes P, Esquela AF, Tomkinson KN, McPherron AC, Wolfman NM, Lee SJ (2002). Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science.*, **296**, 1486–1488.

