



**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
VBY-YL-2015-0001**

**KÖPEKERDE OVARIHİSTEREKTOMİ OPERASYONU
SONRASI SERUM PROKALSİTONİN VE C-REAKTİF
PROTEİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Hasan Oğuz GÜRBÜZ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Pınar ALKIM ULUTAŞ**

AYDIN – 2015

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
VBY-YL-2015-0001**

**KÖPEKERDE OVARİHİSTEREKTOMİ OPERASYONU
SONRASI SERUM PROKALSİTONİN VE C-REAKTİF
PROTEİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Hasan Oğuz GÜRBÜZ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Pınar ALKIM ULUTAŞ**

AYDIN – 2015

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

Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans/Doktora Programı öğrencisi Hasan Oğuz GÜRBÜZ tarafından hazırlanan “**Köpekerde ovariohisterektomi operasyonu sonrası serum prokalsitonin ve C-reaktif protein düzeylerinin incelenmesi**” başlıklı tez, 04/12/2014 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

Ünvanı, Adı ve Soyadı :

Üniversitesi :

İmzası:

1-Prof.Dr. Funda KIRAL

Adnan Menderes Üniversitesi

2- Prof.Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ

Adnan Menderes Üniversitesi

3- Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ

Adnan Menderes Üniversitesi

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans Enstitü Yönetim Kurulunun..... Sayılı kararıylatarihinde onaylanmıştır.

Prof.Dr. Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Bakteriyel ve viral hastalıkların ayrımının yapılması ve yangının asıl nedenin tespit edilmesi, hastalıkların tedavilerinin daha etkin ve hızlı yapılmasını sağlar. Ayrıca gereksiz ilaç kullanımı ve özellikle de antibiyotik direncinin oluşmasını önlemede yardımcı olur. Bu amaçla güncel birçok araştırma ile C-reaktif protein (CRP) ve Prokalsitonin (PCT) üzerinde durulmuş ve PCT 'in infeksiyöz hastalıklara spesifik olup olmadığının belirlenmesi araştırılmıştır. Bu iki parametrenin karşılaştırıldığı ve birlikte değerlendirildiği insanlarda yapılmış çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, hayvanlarda sınırlı sayıda makale bulunmuş; bu nedenle bu çalışmanın yapılması planlanmıştır. Köpeklerde ovaryohisterektomi operasyonu sonrası iyileşme sürecinin izlenmesinde ve ortaya çıkabilecek postoperatif komplikasyonların belirlenmesinde CRP ve PCT gibi iki önemli belirtecin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmanın sonucunun veteriner klinisyenlere önemli veriler sağlayabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından; VTF-13041 numaralı ve 'Köpeklerde Ovariohisterektomi Operasyonu Sonrası Serum PCT ve CRP Düzeylerinin İncelenmesi' isimli proje kapsamında desteklenerek gerçekleştirilmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Akut Faz Yanıt.....	2
1.1.1. Akut Faz Yanıtın Başlatılması.....	2
1.1.2. Akut Faz Yanıtın Sürdürülmesi.....	3
1.1.3. Akut Faz Yanıtın Sonlandırılması.....	5
1.2. Akut Faz Proteinler.....	5
1.2.1. Akut Faz Proteinlerin Sınıflandırılması.....	6
1.2.2. C-Reaktif Protein (CRP).....	7
1.2.2.1. CRP'nin Yapısı ve Özellikleri.....	7
1.2.2.2. CRP'nin Klinik Önemi.....	8
1.3. Prokalsitonin.....	9
1.3.1. Prokalsitoninin Yapısı ve Özellikleri.....	9
1.3.2. Prokalsitoninin Klinik Önemi.....	10
1.3.3. CRP ve PCT Üzerine Yapılan Çalışmalar.....	13
1.4. Hemogram ve Önemi.....	14
1.5. Ovariyohisterektomi.....	16

2.GEREÇ VE YÖNTEM	18
2.1. Gereç	18
2.1.1. Deney Hayvan Materyali	18
2.1.2. Kullanılan Cihazlar	18
2.2. Yöntem	18
2.2.1. Operasyon	18
2.2.2.Serum ve Kan Örneklerinin Hazırlanması	19
2.2.3. Biyokimyasal Analizler	19
2.2.3.1. Serum PCT Düzeyinin Belirlenmesi	19
2.2.3.2. Serum CRP Düzeyinin Belirlenmesi	21
2.2.4. Hematolojik Analizler	23
2.2.5. İstatistiksel Değerlendirme	23
3. BULGULAR	24
4.TARTIŞMA	29
5. SONUÇ	34
ÖZET	35
SUMMARY	36
KAYNAKLAR	37
ÖZGEÇMİŞ	44
TEŞEKKÜRLER	45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFP: Akut Faz Protein

AFY: Akut faz yanıt

C 3: Kompleman 3

Cp: Seruloplazmin

CRP: C-reaktif protein

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Oranı

Hp: Haptoglobulin

IFN- γ : İnterferon- γ

IL-1: İnterlökin-1

IL-4: İnterlökin-4

IL-6: İnterlökin-6

IL-10: İnterlökin-10

KDa: Kilodalton

LPS: Lipopolisakkarit

mg/L: miligram/litre

ng/ml: nanogram/mililitre

OVH : Ovariyo histerektomi

PCT: Prokalsitonin

PO₂: Parsiyel oksijen basıncı

RBC: Eritrosit

SAA: Serum amiloid A

TNF- α : Tümör nekrosiz faktör- α

WBC: Lökosit

μ g/l: mikrogram/litre

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 1. 1. Yangısal durumlarda farklı türlerde AFP reaksiyonları.....	6
Çizelge 3.1. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1, 4 ve 7. günlerde ortalama CRP ve PCT düzeyleri.....	24
Çizelge 3.2. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1, 4 ve 7. günlerde ortalama WBC, RBC; Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri.....	24
Çizelge 3.3. Operasyon öncesi ve sonrası periyotta PCT, CRP ve WBC arasındaki ilişkinin r ve p değerleri.....	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Hepatositlerden AFP üretimin mekanizması.....	3
Şekil 1.2. Bire bir aynı olan ve her bir birimde iki adet kalsiyum atomu bulunan CRP'nin yapısı.....	8
Şekil 1.3. Fibrinojen, eritrosit sedimentasyon oranı (ESR) ve albümin ile kıyaslandığı zaman CRP'deki değişiklikler.....	9
Şekil 1.4. Gözlemsel ve rastgele kontrollü çalışmalardan elde edilmiş farklı enfeksiyonlardan PCT ile ilgili kanıtlanmış deliller.....	12
Şekil 3.1. Ortalama Serum PCT düzeyleri.....	25
Şekil 3.2. Ortalama serum CRP konsantrasyonları.....	25
Şekil 3.3. Ortalama kan WBC düzeyleri.....	26
Şekil 3.4. Ortalama kan RBC düzeyleri.....	26
Şekil 3.5. Ortalama kan Hemoglobin düzeyleri.....	27
Şekil 3.6. Ortalama hematokrit değerleri.....	27

1.GİRİŞ

Farklı etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların klinik bulguları benzerlik gösterebilir ve bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırt etmek zorlaşabilir. Travma, pankreatit, transplant reddi, vaskülit ve otoimmün hastalıklar gibi inflamatuvar durumlar da enfeksiyona benzer şekilde klinik semptomlar oluşturabilir. Ayrıca tedavi edilmemiş bakteriyel enfeksiyonlar ciddi komplikasyonlara neden olabileceği gibi, viral hastalıklar veya infeksiyöz olmayan nedenlerle oluşan inflamasyon tedavisinde antibiyotiklerin gereksiz yere kullanımı söz konusu olabilir. Bu durum aynı zamanda antibiyotiklere karşı direnç gelişimine, tedavi maliyetlerinin artmasına, toksisite ve alerjik reaksiyon gelişiminde risk artışına katkıda bulunabilir (Simon ve ark 2004). Pulmoner embolilerde d-dimerler, miyokard infarktüslerinde troponinler, akut kalp yetmezliklerinde natriüretik peptidler gibi tanısal önemi olan parametreler başarıyla kullanılsa da bakteriyel enfeksiyonların doğru ve zamanında tanısı halen sorun olarak devam etmektedir (Agnelli ve Becattini 2010). Çeşitli operasyonlardan sonra ortaya çıkan komplikasyonların erken belirlenmesi de hekimlikte hayati önem gösteren konulardan biridir. C-reaktif protein (CRP) veya beyaz kan hücreleri (WBC) gibi klasik yangı parametreleri, bakteriyel enfeksiyonlarda yeterli spesifiteye sahip değildirler (Muller ve ark 2007). Son yıllarda kullanım alanı genişlemiş olan PCT bakteriyel enfeksiyonların belirlenmesinde önemli bir belirteç olarak bildirilmiştir (Simon ve ark 2004, Chan ve ark 2004). Enfeksiyonların erken tanısı günümüzde klinisyenler için hala önemli bir sorun teşkil etmektedir. Genel olarak, her şüpheli enfeksiyon için antibiyotik kullanımı önerilmez çünkü bakteriyel direnç ile ilgili sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, bakteriyel enfeksiyonların özgül belirteçleri tanıda oldukça yararlı olmaktadır.

1.1. Akut Faz Yanıt

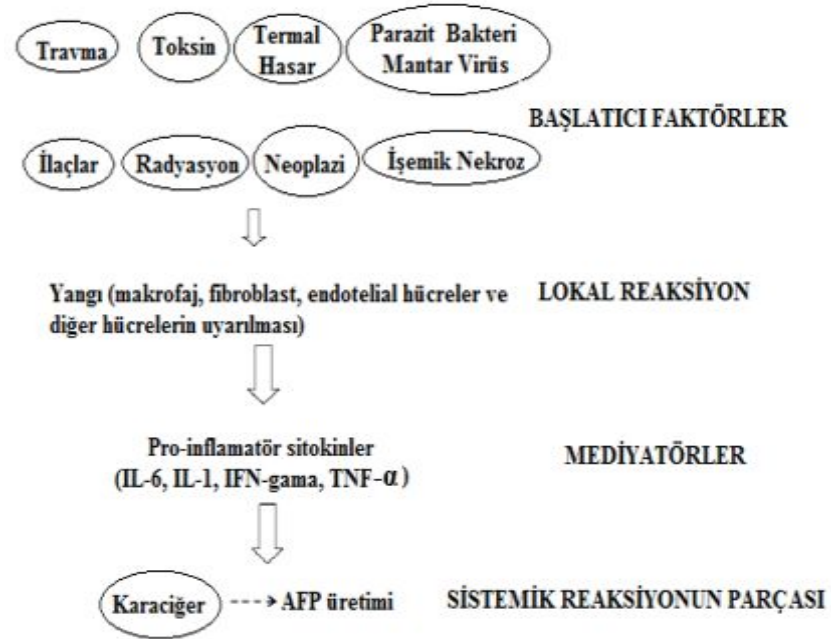
Akut faz yanıt (AFY) doğuştan gelen savunma sisteminin bir parçasıdır (Galezowski ve ark 2010). Enfeksiyon, doku hasarı, travma veya cerrahi operasyon, neoplastik büyüme veya immünolojik bozukluklara karşı şekillenen ya da hastalığın erken safhasındaki diğer mekanizmalara bağlı oluşabilecek herhangi bir doku hasarı sonrası oluşan non-spesifik bir immun reaksiyondur (Solter ve ark 1991, Tecles ve ark 2005, Ceron ve ark 2005, Serin ve Ulutaş 2010).

Akut faz yanıt doku hasarının sınırlandırılmasında, travma, enfeksiyon veya yangıyı takiben iyileştirmeyi uyaran doğal bir savunma mekanizmasıdır (McGrotty ve ark 2003, Habif 2005). AFY ile bir organın daha fazla hasara uğramasının engellenmesi, enfeksiyöz ajanın izolasyonu ve yok edilmesi, zararlı moleküllerin ve artıkların uzaklaştırılması ve organın normal fonksiyonlarına dönebilmesi için gerekli olan onarım sürecinin başlatılması sağlanmaktadır (Dinarello 1984, Baumann ve Gauldie 1994). Ortaya çıkan doku hasarından sonra fizyolojik hemostazın sağlanması ve yaşamın devamı için ilk koşul AFY olarak kabul edilmektedir (Dinarello 1984). Bir başka bakış açısıyla AFY, vücutta ortaya çıkan reaksiyonlarla ilişkili olarak bir dizi plazma proteinin konsantrasyonlarındaki değişimleri ifade etmektedir. AFY sırasında, serum Akut Faz Protein (AFP) konsantrasyonlarında değişiklikler gözlenir. AFP konsantrasyonları klinik belirtiler başlamadan önce değişir (Ceron ve ark 2005, Eckersall 2000, Solter ve ark 1991, Tecles ve ark 2005).

1.1.1. Akut faz Yanıtın Başlatılması

Doku makrofajları veya kandaki monosit hücreleri gibi mononükleer hücreler hasara uğrayan dokuda yangısal süreci başlatırlar. Bu hücreler; yangısal reaksiyonları başlatıcı faktörler olan; sitokinler, lipid mediatörler, vazoaktif aminler, komplement ve pıhtılaşma ürünleri, proteazlar, reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit gibi geniş spektrumlu yangısal mediatörleri salarak lokal ve sistemik yangısal reaksiyonları oluştururlar (Olson ve ark 1995). Yangı bölgesindeki ilk lokal reaksiyon, kapillar geçirgenlikteki artış ve yangı bölgesine lökosit infiltrasyonudur. Artan kapillar geçirgenlik ile dolaşımdan hasarlı dokuya proteinaz inhibitörleri, transport proteinler ve iyonlar gibi birçok farklı moleküllerin geçmektedir. Nötrofilik granülositler ve makrofajlar yabancı antijenlerin uzaklaştırılmasında önemli rol oynar (Olson ve ark 1995).

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



Şekil 1.1. Hepatositlerden AFP üretimin mekanizması. TNF- α :Tümör nekroz faktörü- α (Ceron ve ark 2005)

1.1.2. Akut Faz Yanıtın Sürdürülmesi

Akut faz yanıt sırasında, yangısal bulgular ile birlikte ateş, iştahsızlık, depresyon gibi semptomlarda ortaya çıkar. Bu bulguların ortaya çıkmasında hastanın endokrinolojik, metabolik, hematolojik ve biyokimyasal durumunda meydana gelen bazı değişiklikler ile hemostazı koruma mekanizması rol oynar.

Akut faz yanıt sırasında görülen hormonal etkileşimler incelendiğinde farklı hayvan türlerinden elde edilen sonuçlar farklılıklar göstermektedir (Hirvonen 2000). AFY'a bağlı olarak adreno-kortikotropik hormon, kortizol, adrenal katekolaminler, glukagon, insulin, büyüme hormonu, aldosteron, vasopressin ve prolaktin hormonlarının serum konsantrasyonları artış gösterirken (Paape ve ark 1974, Kushner 1982, Boosman ve ark 1990), akut dönemde renin, tiroksin ve gonadal steroidlerin serum konsantrasyonlarında azalmalar şekillendiği rapor edilmiştir (Mandrup-Poulsen ve ark 1995). AFY esnasında görülen hormonal değişikliklerin nedeni tam olarak açıklanmamış olmasına rağmen, ana nedenin enerji metabolizmasında ortaya çıkan uyarılma olduğu düşünülmektedir (Hirvonen 2000).

Akut faz yanıt esnasında organizmada protein metabolizmasında artış görülür ve glukoneogenesis gerçekleşir. AFY sırasında doku yenilenmesi için gerekli kollajenlerin, immunglobulin ve hepatik glukoproteinlerin sentezi için gerekli aminoasit kaynağı olarak aynı zamanda lenfosit ve fibroblastların proliferasyonunda da rol oynamaları nedeniyle protein metabolizmasında artış şekillenir (Jennings ve Elia 1996). Aminoasitler ayrıca glukoneogenesis ve enerji üretimi için de kullanılmaktadır. Anabolik süreç dışında kas proteinlerinin katabolizması hasta hayvanda kilo kaybı ve negatif azot dengesi ile sonuçlanır. Böbrek, karaciğer ve akciğer gibi bazı merkezi organlar seçici olarak bu katabolizmadan korunmaktadırlar. Bunun nedeni tam olarak açık olmamakla birlikte, bu dokular akut faz yanıt sürecinde aktiviteleri sıklıkla artış gösteren retiküloendotelial sistemin önemli komponentleri olması ile ilişkilendirilmektedir (Jennings ve Elia 1996).

Akut faz yanıt, en erken ortaya çıkan bulgusu lökopeni ve sola kaymadır. Lökopeni, strese bağlı ortaya çıkan lenfosit azalmasından ve yangısal odağa nötrofil göçünden kaynaklanmaktadır. Erişkin nötrofillerin tükendiği noktada genç nötrofiller dolaşıma geçmekte ve belirgin bir sola kaymaya neden olmaktadır (Kidd 1991, Jain 1993). Erişkin nötrofillerin azalmasından sonraki birkaç saat içinde kemik iliğinden granülopöz uyarılmaktadır. Bu durum akut yangının başlangıcından sonraki 1 veya 2. günlere denk gelmekte ve belirgin bir lökositoya neden olmaktadır (Jain 1993).

Akut faz yanıt, metabolizmada ortaya çıkardığı diğer önemli bir biyokimyasal değişiklik ise serumda bazı iz element konsantrasyonlarında değişimlerdir (Kushner 1982). Çinko ve demir düzeyleri azalmalar gösterirken plazma bakır konsantrasyonunda artışlar gözlenebilmektedir (Lohuis ve ark 1988, Otabe ve ark 2000). Bu iyon

değişiklikleri katyonların bağlandıkları plazma proteinlerinde meydana gelen değişikliklerden, daha da önemlisi, hücrel mekanizmalardaki değişimlerden kaynaklanmaktadır (Otabe ve ark 2000).

Merkezi sinir sistemini baskılamasına bağlı olarak, AFY sırasında uyku hali gelişebilmektedir. Yangısal alan sıklıkla ağrılıdır. Bradikinin gibi vazoaaktif aminler akut faz yanıtta ağrı oluşumundan sorumludur (Baumann ve Gauldie 1994). Ayrıca AFY, lenfosit aktivitesi, nötrofillerin bakterisidal etkinliği ve makrofajların fagositik aktivitelerinde azalma gibi immun sistemi baskılayıcı etkilere de sahiptir (Kohler ve Prokop 1978, Kushner 1982).

1.1.3. Akut Faz Yanıtın Sonlandırılması

Akut faz yanıt'ın sonlandırılması glukokortikoidler, interlekin-4 (IL-4), interlekin-10 (IL-10) ve belirli proinflamatuvar sitokinler için reseptör antagonistleri gibi birçok yangısal mediatöre bağlıdır. AFY'nin sonlanması ve organizmanın normal fonksiyonlarına dönebilmesi 1-2 günü bulabilmektedir. Akut yangı kronikleştiği takdirde akut faz yanıt da uzayabilmektedir (Baumann ve Gauldie 1994).

1.2. Akut Faz Proteinler

Akut Faz Proteinler (AFP), enfeksiyon, yangı, doku hasarı, neoplazi veya parazitlerin neden olduğu stres durumlarında kandaki konsantrasyonu hızla değişen çoğu karaciğer kökenli glikoproteinlerdir (Ceron ve ark 2005, Galezowski ve ark 2010). AFP'ler yangısal durumlarda konsantrasyonlarında meydana gelen değişimlere göre artanlar pozitif; azalanlar negatif AFP'ler olarak sınıflandırılabilirler. Bu proteinler temelde sitokinlerin hepatositleri spesifik bir şekilde uyarmaları ile sentezlenir ve salınırlar.

Akut faz protein düzeylerinin ölçülmesi, organizmada yangıya bağlı oluşan değişikliklerin belirlenmesi; bakteriyel, paraziter, viral ya da travmatik durumların tanısı, ayırıcı tanısı, prognoz belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde kullanışlı parametreler olarak bildirilmektedir (Eckersal ve Bell 2010).

1.2.1. Akut Faz Proteinlerin Sınıflandırılması

C-reaktif protein (CRP), haptoglobulin (Hp), seruloplazmin (Cp), serum amiloid A (SAA), α -1 asit glikoprotein ve fibrinojen pozitif AFP'lerdir ve karaciğerdeki üretimlerinin artmasına bağlı olarak kandaki konsantrasyonları yükselir (Nakamura ve ark 2007, Galezowski ve ark 2010). Herhangi bir inflamatuvar uyarı sonucu kanda miktarları en az %25 düzeyinde artan AFP'ne pozitif AFP; diğer taraftan albümin ve transferrin negatif AFP'ler olarak bilinirler (Nakamura ve ark 2007, Galezowski ve ark 2010).

Türler arasında farklılıklar görülmesine rağmen plazma düzeyinde değişiklik görülen AFP'ler şu şekilde sınıflandırılabilirler:

1. Düzeyi % 50 artanlar: Seruloplazmin, kompleman 3 (C 3)
2. Düzeyi 2-4 kat artanlar: Haptoglobulin, fibrinojen, α -1 antitripsin, α -1asit glikoprotein
3. Düzeyi 100 kat artanlar: C-reaktif protein, Serum amiloid A
4. Düzeyi azalanlar: Transferrin, Albümin, Prealbümin

Çizelge 1. Yangısal durumlarda farklı türlerde AFP reaksiyonları (Peterson ve ark 2002).

	Köpek	İnsan	Sığır	Fare	Rat
CRP	III	III	0	I	II
SAA	III	III	II	III	0
Haptoglobulin	II	II	III	III	II
Fibrinojen	II	II	I	II	II
Albümin	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
α -1 Asit Glikoprotein	II	II	II	III	II

0: Değişiklik yok; I: %50 ile %100 arasında artış; II: %100 ile 10 kat arasında artış; III: 10 kattan fazla artış; NEG: Konsantrasyonda düşme.

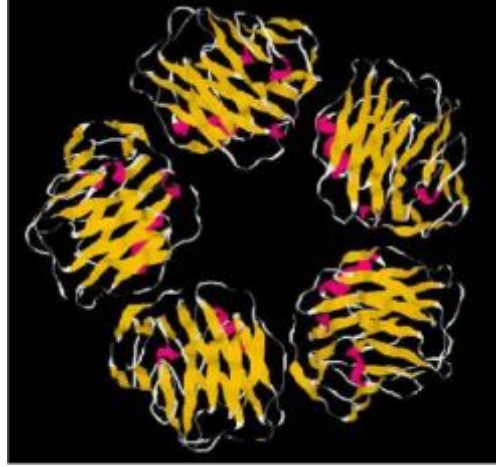
1.2.2. C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif protein (CRP) ilk kez Tillet ve Francis tarafından tanımlanmış ve pnömokok C polisakkaritine karşı sentez edildiği düşünülerek bu ad verilmiştir. Önceleri antikor sanılan bu proteinin, değişik yangısal durumlarda kanda ortaya çıkan bir protein olduğunun saptanması CRP' nin yangının çok spesifik ve duyarlı bir göstergesi olduğunu ortaya çıkarmıştır. Hepatositlerde depolanmadığından ilk uyarandan 6-10 saat sonra kanda CRP de görülmeye başlar ve 48 saat içinde en yüksek seviyeye ulaşır. Kısa sürede de normal değerlerine döner (Ishak ve Hassan 1989).

C-reaktif protein, karaciğerde IL-6' nın denetimi altında sentezlenir. CRP yangının nonspesifik bir göstergesi olmasının yanı sıra enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum bu protein düzeylerinde artışa yol açabilir. CRP' nin kemotaksis ve nötrofillerin yıkımlanmasını engellediği, yangısal cevabının düzenlenmesinde, otoimmunizasyonun önlenmesinde, hasarlı dokuların temizlenmesinde, toksik otojen maddelerin detoksifiye edilip uzaklaştırılmasında ve enfeksiyonlardan korunmada önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Mold ve ark 2002). CRP klasik akut faz proteindir ve yangısal süreçlerde genellikle şiddetli bir yükselme gösterir, normal değer 1000 katı gibi değerlere ulaşabilir. Periton sıvısı, plevral sıvı, perikardial sıvı ve sinoviyal sıvıda da yüksek miktarlarda bulunabilir (Ishak ve Hassan 1989). Klinik açıdan CRP düzeyi ölçümleri başlıca enfeksiyonların saptanması, başka hastalıklarla eş zamanlı seyreden enfeksiyonların tanısı ve komplikasyonların izlenmesi gibi üç önemli amaç için kullanılabilir (Ishak ve Hassan 1989).

1.2.2.1. CRP'nin Yapısı ve Özellikleri

1985 yılında insanlarda CRP' nin gen dizilimi belirlenmiş ve 1996 yılında Shrive ve arkadaşları tarafından protein yapısı ortaya konmuştur. İnsanlarda CRP non-glikozile ve toplam ağırlığı yaklaşık 120 kDa olan birbirinin aynı beş adet alt birimden oluşur (Şekil 2). Köpeklerde CRP 1970 yılında izole edilmiştir. Köpek CRP'nin moleküler ağırlığı 100–150 kDa olup glikolize yapıdadır (Paul ve ark 2011).



Şekil 1.2. Bire bir aynı olan ve her bir birimde iki adet kalsiyum atomu bulunan CRP'nin yapısı (Paul ve ark 2011).

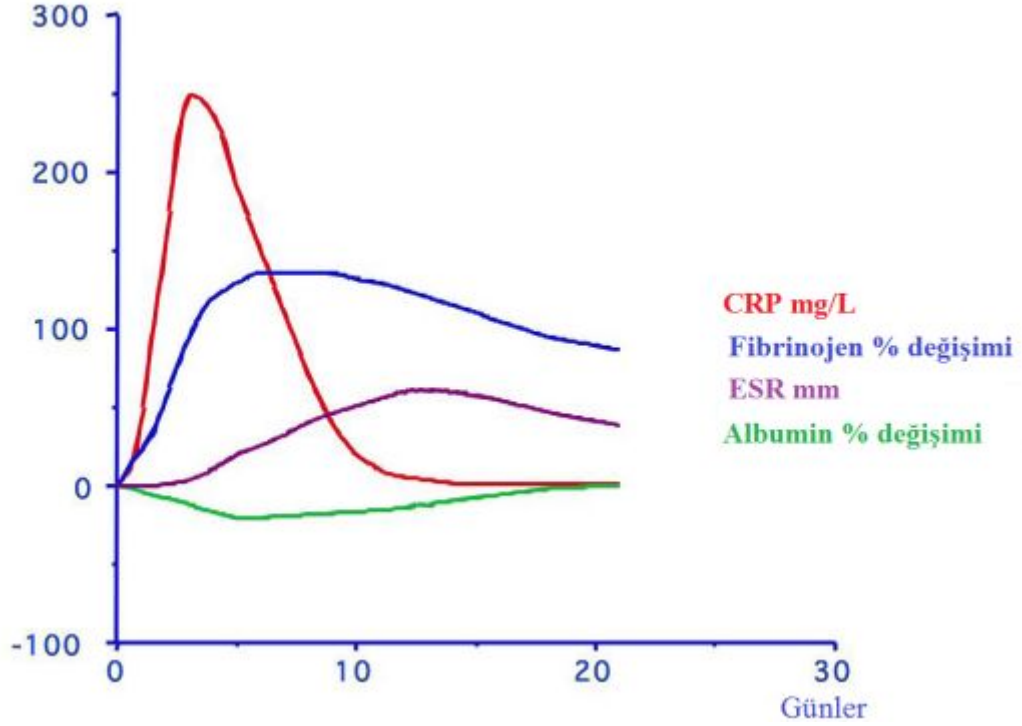
1.2.2.2. CRP'nin Klinik Önemi

Yangısal uyarıdan sonraki 24-48 saat içinde kandaki CRP konsantrasyonunun 100-1000 katına kadar artış göstermesi nedeniyle beşeri hekimlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Benzer şekilde köpeklerde de, akut faz yanıtın ortaya konması ve derecelendirilmesinde kullanılmaktadır (Conner ve Eckersal, Eckersal ve Bell 2010). Köpeklerde leptospirosis, babesiosis ve parvovirus enfeksiyonları gibi enfeksiyöz hastalıklarda, cerrahi travmalarda, lenfoma ve hemanjiosarkom gibi malign tümörlerde, piyometra, akut pankreatitis, glomerulonefritis ve yangısal hastalıklarda CRP konsantrasyonunun yükseldiği bilinmektedir (Paul ve ark 2011).

Yangısal uyarıdan sonra ortaya çıkan hızlı yanıt CRP'yi yangısal aktivitenin neredeyse gerçek zamanlı bir belirteç yapmaktadır. Bu nedenle CRP postoperatif komplikasyonların belirlenmesinde çok pratik ve faydalıdır. Postoperatif ikinci veya üçüncü günde CRP'nin pik seviyeye ulaşıp hemen ardından normale dönme eğilimi göstermesi başarılı ve komplikasyonsuz bir operasyon olduğunu gösterir ve bu durum antibiyotik kullanımına gerek olmadığı anlamına gelir (Paul ve ark 2011).

Köpeklerde bireysel değişiklikler görülmekle beraber normal CRP seviyesi 35 mg/L'den düşüktür. CRP seviyesindeki artış düzeyi yangının şiddeti ve yangısal sürecin süresine bağlıdır (Paul ve ark 2011). Eğer enfeksiyonun şiddeti hafifse, lokalize ise veya yangıya neden olacak aşamada değilse CRP seviyesindeki artış

belirgin olmayabilir. Bu gibi durumlarda genellikle antibiyotik tedavisi gerekmez fakat 12-24 saat sonra ikinci bir CRP testi yapılması tanısal değer taşır (Paul ve ark 2011). CRP'nin fonksiyonu yangı sırasında var olan veya açığa çıkan değişik hücre fragmanlarını, bakteri ve kromatin gibi molekülleri bağlamaktır (Paul ve ark 2011).



Şekil 1.3. Fibrinojen, eritrosit sedimentasyon oranı (ESR) ve albümin ile kıyaslandığı zaman CRP'deki değişiklikler çok daha hızlı bir yangısal cevap şeklindedir (Paul ve ark 2011).

Köpeklerde klinik değerlendirme amacıyla CRP' nin rutin ölçümlerinin yapıldığına dair belgeler 30 yıl öncesine kadar dayanmaktadır. Bu durum CRP'nin sistemik yangısal aktivite varlığını veya yokluğunu saptamada duyarlı ve spesifik bir marker olduğunun somut bir kanıtıdır (Kjelgaard-Hansen ve ark 2006).

1.3. Prokalsitonin

1.3.1. Prokalsitoninin yapısı ve özellikleri

Prokalsitonin (PCT), kalsitoninin prehormonu olup normalde hiperkalsemiye yanıt olarak tiroidin C hücreleri tarafından hücre içi aktivite sonrası üretilir (Chan ve ark 2004).

PCT, 116 amino asitten oluşan bir peptiddir ve kalsitonin ile aynı peptid dizisine sahiptir. Ancak PCT' in herhangi bir hormonal aktivitesinin olup olmadığı bilinmemektedir (Russwurm ve ark 1999, Meisner 2000, Becker ve ark 2004, Chan ve ark 2004). Buna ek olarak, PCT' nin nontirodial dokulardan ikincil ana ürün olarak da sentezlendiği düşünülmektedir (Schuttrumpf ve ark 2006). Moleküler ağırlığı 13 kDa'dır (Russwurm ve ark 1999).

Prokalsitonin'in enfeksiyonlar sırasında sentezlenmesi ve salgılanması ekstra-tiroidal olarak kabul edilir. Çünkü akciğer, karaciğer, pankreas, kolon ve diğer organlarda da üretilmektedir (Russwurm ve ark 2001, Müller ve ark 2001). Total tiroidoktomi yapılan hastalarda da ağır enfeksiyonlarda yüksek seviyede PCT sentezlendiği bildirilmiştir (Yücel 2008). Yangısal kökenli PCT` nin kökeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Gelişen bulguları içeren kaynaklar yangıdaki PCT` nin tiroid dışı olabileceğini, esas kaynağının makrofaj, monosit sistemleri, karaciğer parankimi, akciğerin ve bağırsağın norokrin hücrelerinin tiroid bezinin kendisinden daha fazla etkisi olduğunu gösterir. Bu hipotez, bakteriyel endotoksinlerin yangı öncesi sitokinlerle birlikte PCT sentezinin güçlü bir indükleyicisi olduğunu onaylar (Meisner 2000).

Serum PCT konsantrasyonu yangı sırasında artarken, kalsitonin konsantrasyonu referans değerlerde kalmaktadır (Becker ve ark 2004, Christ-Crain ve Muller 2005, Schuttrumpf ve ark 2006).

Prokalsitonin' in yarı ömrü 20-24 saattir. Sağlıklı bireylerde plazma konsantrasyonu ise tipik olarak 0,1µg/l. Böbreğin PCT `nin katabolize edilmesinde çok küçük bir rolü olduğundan PCT muhtemelen proteolitik yıkım sonucu katabolize edilmektedir (Meisner 2000).

1.3.2. Prokalsitoninin klinik önemi

Prokalsitonin' in bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste oldukça yeni ve giderek spesifikleşen bir yol gösterici olduğu, bu sebepten dolayı klinik uygulamalarda önemli bir diagnostik araç olduğu anlaşılmıştır. PCT ölçümlerinin diğer klinik çalışmalarda yoğun ve çeşitli tedavi edici müdahalelere yardımcı olabileceğini gösteren gelişmekte olan bulgular vardır. Lokalize bakteriyel veya organ bağımlı enfeksiyonlar ve kapsüllü apseler ılımlı bir PCT artışını tetiklerken, viral enfeksiyonlar, otoimmün bozukluklar ve kanserler PCT'nin plazma konsantrasyonunu önemli ölçüde değiştirmezler (Meisner 2000, Simon ve ark

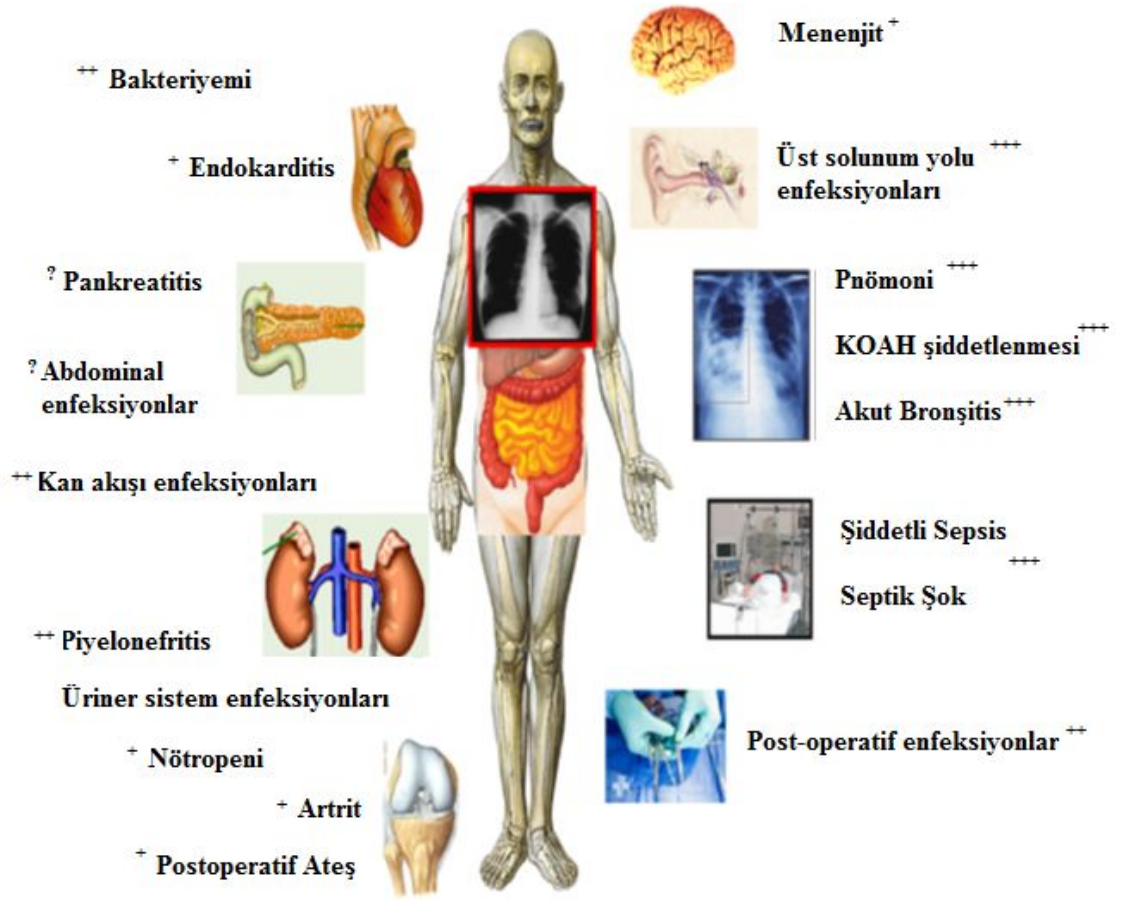
2004). Bu nedenle PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara özgü olduğu kabul edilmektedir (Simon ve ark 2004).

Prokalsitonin üretimi endotoksinlere veya bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak salınan mediatörler (IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü- α) ve bakteriyel enfeksiyonun yaygınlığı ve şiddetiyle güçlü bir korelasyona sahiptir (Gogos ve ark 2000). PCT artışı interferon (INF)- γ (viral enfeksiyonlara yanıt olarak salınan bir sitokin) tarafından azaltıldığı için PCT bakteriyel enfeksiyonlar için daha spesifik olup bakteriyel enfeksiyonların viral hastalıklardan ayrımında yardımcı olabilir (Christ-Crain ve Muller 2005, Schuetz ve ark 2009).

Serum PCT seviyesi normalde saptanmayacak kadar düşük düzeydedir (<0.05 ng/ml) (Chan ve ark 2004). Serum PCT seviyesinin $> 0,5$ ng/ml olması enfeksiyöz bir yangı şekillendiğinin göstergesi olarak enfeksiyöz yangıyı non-enfeksiyöz yangıdan ayırmada kullanılır (Eberhard ve ark 1997, Delèvaux ve ark 2003).

Prokalsitonin' in, kalp yetmezliği olan hastalarda bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında (Sandek ve ark 2004), alt solunum yolları bakteriyel enfeksiyonlarının tanısı ile antibiyotik kullanımını azaltmada (Christ-Crain ve ark 2004), septik şoklu hastalarda klinik sürecin değerlendirilmesi ve tanısında (Schröder ve ark 1999) ve çoklu travmalı hastalarda septik komplikasyonların erken tanısında CRP den daha iyi bir belirteç olduğu bildirilmiştir (Balcı ve ark 2009). İnvaziv bakteriyel hastalığı olan hastalarda serum PCT düzeyleri CRP düzeylerinden daha hızlı artış gösterir (Gilbert 2011).

Bu kanıtlara dayanarak, PCT tanı amaçlı olarak ve sistemik enfeksiyonlu hastalarda antibiyotik yönetimi için umut veren bir belirteç adayı olarak ileri sürülmüştür. Bazı enfeksiyon tiplerinde ve klinik durumlarda optimum PCT seviyeleri ortaya çıkarılmış olup güvenilirliği ve etkinliği rastgele-kontrollerle yapılan çalışmalarda ortaya konmasına karşın, enfeksiyonun diğer türleri için günümüzde sadece gözlemsel çalışmalar yapılmıştır (Şekil 1.4.). Böylece PCT kullanımının klinik faydası ve güvenilirliği tanımlanmamış olarak kalmıştır (Schuetz ve ark 2010).



Şekil 1.4. Gözlemsel ve rastgele kontrollü çalışmalardan elde edilmiş farklı enfeksiyonlardan PCT ile ilgili kanıtlanmış deliller. Bazı enfeksiyonlar sırasında, antibiyotik kararları için tedavi çalışmalarında PCT kullanılmasının fayda ve zararı araştırılmıştır (sağda), diğer enfeksiyonlar için sadece tanısal sonuçlar (gözlem) karışık sonuçlar olan çalışmalar (solda). (+) PCT lehine orta dereceli kanıt; (++) PCT lehine yeterli kanıt; (+++) PCT lehine güçlü kanıt; ? PCT kullanımı lehine hala tanımlanmamış (Schuetz ve ark 2010).

Prokalsitonin aynı zamanda tedaviye yanıtın izlenmesi için de kullanılabilir (Castelli ve ark 2006, Clec'h ve ark 2006, Shimetani ve ark 2004). Uyarım sonrası serumdaki seviyesi 6–12 saat içerisinde hızla artar ve enfeksiyonun konakçının immun sistemi tarafından kontrol altına alınması ya da antibiyotik tedavisi uygulanması durumunda dolaşımdaki PCT seviyesi günlük olarak yarıya iner (Becker 2004). Serum PCT konsantrasyonundaki düşüş genellikle, lökosit sayımını da içeren diğer çok kullanılan belirteçlerdeki düşüşten daha hızlı şekillenir (Castelli ve ark 2006, Clec'h ve ark 2006, Shimetani ve ark 2004).

Prokalsitonin konsantrasyonu bakteriyel yük (Schuetz ve ark 2007, van Nieuwkoop ve ark 2010) ve enfeksiyonun şiddeti ile ilişkilidir (Muller ve ark 2007, Christ-Crain ve ark 2006, Schuetz ve ark 2011). Dolayısıyla PCT' in prognoz açısından da etkileri vardır ve Toplum Kökenli Pnömoni (Community Acquired Pneumonia-CAP) (Schuetz ve ark 2011, Haeuptle ve ark 2009) hastalarında ve kritik sepsisli hastalarda ölümcül sonuçları öngörebilmektedir (Jensen ve ark 2006).

Prokalsitonin' in tek seferlik ölçümü bakteriyel enfeksiyonlarda tanı koyabilmek için yardımcı olurken, bakteriyel olmayan bozukluklarda (akut pankreatit, viral meningit, enfektif olmayan akut solunum yolu rahatsızlıkları, immunsupresif hastalarda bakteriyel olmayan ateş, akut organ uyumsuzluğu) ayırıcı tanıyı koyabilmek için yardımcı olmaktadır (Meisner 2000).

1.3.3. CRP ve PCT üzerine yapılan çalışmalar

Hastaneye yatış sonrası tedaviye yanıtı izlenen hastalarda özellikle sepsisli yeni doğan bebeklerde PCT' nin iyi bir gösterge olduğu ortaya konmuştur. Yarılanma ömrü, CRP'den (24 saat) (Husain ve Kim 2002) daha kısa olduğu için PCT (19 saat) tercih edilebilir (Monneret ve ark 1997). Bir diğer çalışmada PCT yarılanma ömrünün 24–25 saat olduğu bildirilmiştir (Maruna ve ark 2000). Bununla birlikte hasta takibinde PCT ve CRP'nin artma ve yarılanma ömrü göz önüne alınarak bakteriyel enfeksiyondan 24 saat sonra CRP' nin PCT yerine kullanılabileceği düşünülmektedir (Ece ve ark 2009).

Prokalsitonin düzeyindeki artış ile bakteriyel enfeksiyon arasında genel olarak bir korelasyon olsa da, lokal enfeksiyon (üriner yol gibi) veya bazı ağır sepsis vakalarında PCT' nin yanlış negatif sonuçlar verebileceği unutulmamalıdır. PCT' nin özellikle sepsiste duyarlılığı çok iyi olduğu belirtilmiştir (Monneret ve ark 1997).

Prokalsitonin bakteriyel menenjitin erken tanısında kullanılabilir. Ayrıca bakteriyel olan ve olmayan menenjit ayrımında CRP' den daha yararlı olabilir (İbrahim ve ark 2011). PCT en çok çalışılan ve gelecek vaat eden sepsis belirtici olarak ortaya belirlenmiştir. Yoğun bakımda tanısallık ve prognostik amaçlar için; sepsiste PCT, CRP ve diğer geleneksel belirteçler ile karşılaştırıldığında daha iyi olduğu söylenebilir ama klinisyenlerin klinik kararlardan vazgeçmeleri için yeterli değildir (Kibe ve ark 2011). Fakat CRP ve PCT seviyeleri antimikrobiyal tedavi kararını vermede yönlendirici olabilir (Ece ve ark 2009).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, septik şok ve ciddi enfeksiyöz hastalıklar, nonenfeksiyöz yangılar ve neoplastik hastalıklar göz önüne alındığı zaman PCT seviyelerinde anlamlı derece yükselme tespit edilmiş ve tanısallık anlamında SAA ve CRP'den üstün olduğu görülmüştür (Castelli ve ark 2006, Clec'h ve ark 2006, Conner ve ark 1988). Buna ek olarak, viral enfeksiyonlar, otoimmün bozukluklar, neoplaziler ve cerrahi travmalarla PCT ekspresyonu düşük seviyede tespit edilmiştir (Christ-Crain ve ark 2004). Bu nedenle PCT, insanlarda enfeksiyöz bakteriyel hastalıkların, enfeksiyöz olmayan ve diğer yangısal ve neoplastik hastalıkların ayrımında spesifik bir AFP belirtici olarak kabul edilmektedir (Christ-Crain ve ark 2004).

Klinik çalışmalarda, PCT konsantrasyonu sepsisin şiddetini ve mortalitenin öngörülmesini yansıtmıştır (Al Nawas ve ark 1996, Lind ve ark 1995). Yapılan bir çalışmada, PCT' nin bir hayvan modeline intravenöz olarak uygulanmasını takiben mortalite oranında yükselme gözlemlenmiştir ve hayvanlar PCT antiserumu ile önceden tedavi edildiklerinde bu durum önlenmiştir (Nylen ve ark 1998). Bu bilgiler PCT' nin konakçı için oldukça zararlı olduğunu gösterir. Bu deneylerin aksine, in vitro çalışmalar PCT' nin antienflamatuar şekilde hareket edebileceğini göstermektedir. PCT insan kan hücreleri sirkülasyonu ile lipopolisakkaritleri (LPS) inhibe ederken, TNF- α ürünlerini tetikler (Monneret ve ark 2000).

1.4. Hemogram ve Önemi

Tam kan sayımı, hemogram ve farklı lökosit hücreleri sayımını içerir. Hemogram ise WBC sayılarını, eritrosit (RBC) ve platelet sayılarını, hemoglobin ve hematokrit düzeylerini de kapsar. Operasyon öncesi cerrahi risklerin belirlenebilmesi için tam kan sayımının yapılması gereklidir. Anestezi sonrası gelişebilecek mortalite ve morbidite riskini azaltmak için tam kan sayımı yardımcı olabilir. Ayrıca operasyon sırasında yetersiz

doku perfuzyonu ve işleme bağlı şekillenecek muhtemel enfeksiyöz yada enflamatuvar durumulardan kaynaklanacak komplikasyon risklerini tanımlamaya da yardımcı olabilir (Gay ve Parker 2003).

Lökosit sayısı enfeksiyöz, enflamatorik durumlar, kemik iliği değişiklikleri ve immün yetmezlik durumlarını göstermede yardımcı olur. Ayrıca total WBC sayısının, akut koroner sendromda muhtemel mortalite riskini gösterdiği rapor edilmiştir (Canon ve ark. 2001). Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri yukarıda belirtilen semptomlar yoksa operasyon öncesi hastada oksijen taşıma kapasitesinin göstergesi olarak kullanılabilir (Canon ve ark. 2001).

Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin referans değerleri, biyolojik ve analitik değişkenlere bağlı olarak önemli farklılıklar gösterir. Biyolojik değişkenlerden endojen faktörler olarak; yaş, cinsiyet, ırk, popülasyonun seçim kriterleri, ekzojen faktörler olarak da biyolojik ritim, bakım ve stresin referans değerleri için önemli olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan örnek alım tekniği, zamanı, hazırlanması, saklanması, analiz yöntemleri ve doğruluk hesaplama ve kontrolleri, analitik değişkenler kapsamında referans değerleri etkilenmektedir (Dereser 1989, Kaft ve Dürr 1997, Kuhl 1998, Lund 1998). Köpeklerde hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin referans değerlerinin, özellikle yaşa bağlı değişimleri birçok çalışmada ortaya konulmuş ve erişkin ile yavru köpekler arasında yaşla ilgili büyük farklılıklar öncelikle büyüme sürecine dayandırılmıştır (Chandler 1986, Kuhl 1998, Lund 1998). Lökogram tam kan sayımının önemli bir kısmıdır ve anemnez, klinik semptomlar ve fiziksel muayene ile birlikte değerlendirildiğinde önemli veriler sağlar. Lökogram, total lökosit sayısını (WBC) ve farklı lökosit sayılarını (nötrofiller, lenfositler, eozinofil, monosit ve bazofil) kapsar. Lökogramın yangının tanısını koymak ve prognozunu belirlemek gibi iki temel fonksiyonu vardır. Lökositoz, fizyolojik (stres, heyecan, egzersiz) ve patolojik olabileceği gibi lökopeni her zaman patolojik kabul edilir (Turgut, 2000). WBC, CRP ve vücut ısısı ile birlikte klasik yangı belirteci olarak klinik tanıda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak WBC sayıları özellikle lökopenik hastalarda dikkatli bir şekilde analiz edilmelidir. Bakteriyel enfeksiyonlarda bulgular ve semptomlar sıklıkla karakterisik olmayabilir buda lökogramın değerlendirilmesinde problemlere neden olabilmektedir (Mikula ve ark 2011).

Hemoglobinin ana fonksiyonu kana oksijen taşımak ve dokulardan karbondioksiti uzaklaştırmaktır. Hemoglobin hem ve globinden oluşmuş kompleks bir proteindir.

Olgunlaşmamış eritrositlerde üretilir. Hücre, dolaşımında olgunlaştığında sentezi durur. Bir eritrosit içinde yaklaşık 300 milyon hemoglobin molekülü bulunmaktadır. Hemoglobin gr/dl olarak ölçülür. Hem kısmı demir atomları ve kırmızı pigment porfirini içerir. Kanın kırmızı renginden hemoglobinin hem kısmı sorumludur. Eritrositler oksijen ile doyduğunda kırmızı renk parlaktır. Globin kısmı dört aminoasit zincirden oluşur. Dört aminoasit zincirinin her birine bir hem molekülü bağlanır. Böylece her hemoglobin molekülü 4 oksijen bağlayan 4 hem bölgesine sahiptir. Bir hemoglobin molekülü tam olarak oksijen ile doyduğunda dört oksijen içerir ve buna oksihemoglobin adı verilir. Oksijen saturasyonu kanda oksijen ile kombine olmuş hemoglobin miktarının ölçülmesidir ve plazmada çözünmüş oksijen miktarını gösteren parsiyel oksijen basıncı (PO₂) ile karıştırılmamalıdır. Hemoglobin aynı zamanda hücreler arası sıvı için bir tampon görevi de yapar ve kanda H⁺ iyonlarını yakalama yeteneğine sahiptir (George-Gay ve Parker 2001).

Hematokrit düzey, bir kan örneğindeki, total eritrosit hacminin tam kan hacmine oranıdır. Hematokrit, ayrılmış kan anlamına gelir. Otomatik hücre sayım cihazları santrifüj etmeden hematokrit düzeyi belirleyebilirler. %20 den düşük ve %60 dan yüksek değerler cerrahi girişim ve anestezi için risk faktörleridir. Eritrosit sayısındaki yükselme, sekonder olarak hiperglisemi yada hipernatremi ile ilişkili olabilir. Ayrıca WBC sayısındaki değişiklikler de hematokrit düzeyi etkileyebilir. Hemoglobin ve hematokrit düzeyler paralel seyreder ve hematokrit düzeyi hemoglobinin 3 katıdır. Bu ilişki eritrositin şekli ve büyüklüğündeki anormalliklerde veya hemoglobin sentezinde bozukluk olduğunda değişir. Eritrosit sayısı, hematokrit ve hemoglobin düzeyleri yakından ilişkilidir. Birindeki artış yada azalış diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmelidir (Gerge-Gay ve Parker 2001).

1.5. Ovariohisterektomi

Ovariohisterektomi (OVH), veteriner hekimlikte en sık yapılan operasyonlardan birisidir. OVH, uterus ve ovaryumların alınmasıyla gerçekleştirilen cerrahi sterilizasyon seçeneğidir. Östrus bulgularının oluşmaması, gebeliğin önlenmesi, vajinal prolapsus ve piyometra tedavisinde öncelikli olarak kullanılır (Dobrowski 2007). Köpeklerde cerrahi sterilizasyon teknikleri coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Amerikada standart teknik olarak ventral orta hat OVH uygulanırken İngiltere ve Avrupada lateral OVH uygulanmaktadır. Araştırmacılar tarafından bildirilen en yaygın komplikasyon

kanama olmakla birlikte, ovariohisterektomi sonrası gelişen komplikasyonlardan bazıları; hızlı gelişen postoperatif hipotansiyon ve hipotermi, sepsis, uretral tramva, vaginoperitoneal fistül oluşumu, yara gelişimi sonucu ortaya çıkan peritonitis riski gibi çeşitli durumlar olarak sıralanabilir. Ayrıca uzun sürede idrar tutamama gibi bazı komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir (Adin 2011). Teknikleri karşılaştırmak amacıyla yapılan retrospektif çalışmalar komplikasyonlar ile seçilen teknik arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesinde en önemli faktör operasyon sonrası köpeğin sağlık durumunun iyi takip edilmesidir. Köpeklerde AFP düzeylerinin arttığı pek çok enfeksiyöz ve enflamatuvar durumda gösterilmiştir (Martinez-Subiela 2003). Serum AFP konsantrasyonları, enflamasyonun ciddiyetinin göstergesidir ve klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce oluşan anormal hemostasisin erken belirlenmesini sağlayan belirteçlerdir (Dabrowski 2007). AFP konsantrasyonlarını belirlemek yangının erken tespit edilmesinde ve yangının şiddetinin belirlenmesinde önemlidir. CRP, köpeklerde de insanlarda olduğu gibi önemli bir AFP dir. Son yıllarda geliştirilen hassas ölçüm yöntemleri ile operasyon sonrası yangı varlığının tespitinde CRP düzeyinin izlenmesi aynı zamanda postoperatif iyileşmenin izlenmesinde kullanışlı olmaktadır (Dobrowski ve ark 2007, Serin ve Ulutaş 2010).

Bu çalışmada köpeklerde ovariohisterektomi operasyonu sonrası iyileşme sürecinin izlenmesinde ve ortaya çıkabilecek postoperatif komplikasyonların belirlenmesinde CRP ve PCT gibi iki önemli belirtecin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu iki parametrenin karşılaştırıldığı ve birlikte değerlendirildiği insanlarda yapılmış çeşitli çalışmalar olmasına rağmen köpeklerde operasyon sonrası incelendiği bir çalışmaya rastlanılmamış ve bu çalışmanın sonucunun veteriner klinisyenlere önemli veriler sağlayabileceği düşünülmüştür.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Deney Hayvan Materyali

Bu çalışmaya, Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 4.10.2012 tarih ve 2012/089 sayılı etik kurul onayı alınarak başlandı. Tüm hayvan deneyleri, Nisan – Mayıs 2013 tarihlerinde yapıldı. Çalışmada, yaşları 7 ay ile 24 ay arasında değişen ve farklı ırklardan oluşan toplam 13 yetişkin dişi köpek kullanıldı. Operasyon öncesi herhangi bir patolojik durumun var olup olmadığı, tüm köpeklerle klinik muayene, rutin hematolojik ve biyokimyasal testler yapılarak tespit edildi. Köpeklerle ad libitum su verilerek ve günde 2 kez besleme yapılarak benzer şartlar altında tutuldu. Tüm işlemler hayvan sahiplerinin onayı ile gerçekleştirildi.

2.1.2. Kullanılan Cihazlar

Bu çalışmada Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında bulunan -20°C Derin Dondurucu (Ariston), ELISA okuyucu (Optik İvymen System, İspanya); santrifüj (Nüve NF800R, Türkiye), ve otomatik pipetler (2-20 µl, 20-200 µl, 5-50 µl, 100-1000 µl) kullanıldı. Hematolojik ölçümler veteriner kalibrasyonlu kan sayım cihazında (Mindray BC-2800 VET, China) yapıldı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Operasyon

Ovariohisterektomi medial laparotomi işlemi uygulanarak yapıldı. Köpekler operasyon öncesi 24 saat aç bırakıldıktan sonra, kas içi 2 mg/kg ksilazin (Alfazin) ve 15 mg/kg ketamine hidroklorid (Alfamine) verilerek anestezide alındı. Anestezi sonrası abdominal bölge tıraşlanarak umbilikal bölgenin yaklaşık 3 cm kaudalinden 2 cm uzunluğunda ensizyon alanı oluşturuldu. Sırasıyla deri, derialtı, abdominal kaslar ve periton geçilerek karın boşluğuna ulaşıldı. Kanca yardımı ile kornu uterilere ulaşıp dışarı alındı ve ligamentum latum uteriler küt diseksiyonla ayrıldı ve daha sonra ligamentum ovarikalar koparıldı. Ovaryumların kranialinden arteria ovarikalar ligatüre edildi. Kornu uterilerin dışarı alınmasından sonra bifurkasyo uterinin 1-2 cm kaudalinden transfiksasyon ligatür uygulanarak kornu uteriler ve ovaryumlar tamamen alındı. Periton ve kaslar birlikte alınarak basit ayrı dikişle birleştirildi.

Derialtı dokusu yatay U dikişı ile birleştirildi ve son olarak deriye U dikişı uygulanarak operasyonlar sonlandırıldı. Operasyonlar sırasında herhangi bir anestezi komplikasyonu ve kanama oluşmadı.

2.2.2.Serum ve kan örneklerinin hazırlanması:

Tüm hayvanlardan operasyonun hemen öncesinde ve operasyon sonrası 1, 4, ve 7. günlerde serum ve plazma tüpleri kullanılarak vena sephanadan kanlar alındı. Antikoagulanlı (EDTA) kan örnekleri bekletilmeden veteriner kalibrasyonlu kan sayım cihazında hematolojik ölçümler yapıldı. Serum tüplerine alınan kan örnekleri, oda sıcaklığında 3000 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri analiz yapılınca kadar -20 °C’ de saklandı.

2.2.3. Biyokimyasal Analizler:

2.2.3.1. Serum PCT Düzeyinin Belirlenmesi:

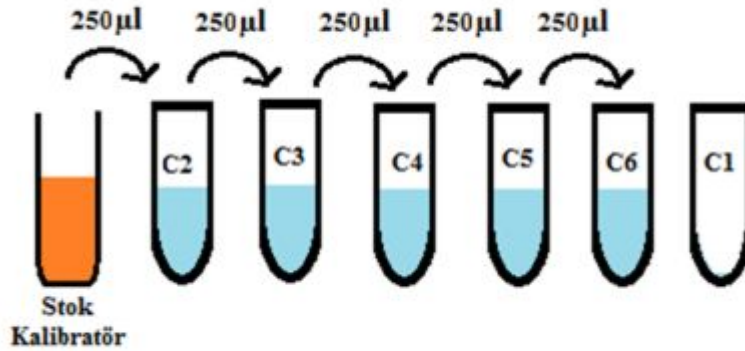
Prensip: Kantitatif sandviç enzim immunoasay tekniği ile çalışır. Mikroplate üzerinde PCT ye özel antikor mevcuttur. Standartlar ve örnekler pipetlenerek kuyucuklara konulur ve PCT hareketsiz antikor ile bağlanır. Bağlanmayan substratların uzaklaştırılmasından sonra kuyucuklara PCT ye özgü biotin-konjugat antikorlar eklenir. Yıkama yapıldıktan sonra, kuyucuklara avidin konjugat Horseradish Peroxidase (HRP) eklenir. Bağlanmamış avidin-enzim ayracı yıkanıp uzaklaştırıldıktan sonra kuyucuklara bir substrat solüsyonu eklenir ve başlangıç aşamasındaki bağlanmış PCT miktarıyla orantılı olarak renk değişikliği şekillenir. Renk değişimi durdurulur ve rengin yoğunluğu ölçülür.

Gerekli malzemeler:

1. 12 x 8 kaplı Mikroplate	1 adet (96 Kuyucuk)
2. Standart (Kurutularak dondurulmuş)	2 adet
3. Biotin-antikor (100 kat yoğunlaştırılmış)	1 x 120 µl
4. HRP-avidin (100 kat yoğunlaştırılmış)	1 x 120 µl
5. Biotin-antikor sulandırma solüsyonu	1 x 15 ml
6. HRP-avidin sulandırma solüsyonu	1 x 15 ml
7. Örnek sulandırma solüsyonu	1 x 50 ml
8. Yıkama solüsyonu (25 kat yoğunlaştırılmış)	1 x 20 ml
9. TMB substratı	1 x 10 ml
10. Durdurma solüsyonu	1 x 10 ml

Hazırlık:

1. Biotin-antikoru (1x) – Tüp açılmadan önce santrifüj edildi. Biotin-antikorunu 100 kat seyreltmek için 10 µl Biotin-antikoru + 990 µl biotin-antikor sulandırma solüsyonu kullanıldı.
2. HRP-avidin (1x) - Tüp açılmadan önce santrifüj edildi. HRP-avidini 100 kat seyreltmek için 10 µl HRP-avidin + 990 µl HRP-avidin sulandırma solüsyonu kullanıldı.
3. Yıkama solüsyonu (1x) – Konsantrasyon oda sıcaklığına getirildi. İçinde oluşan kristaller tamamen çözülünceye kadar karıştırıldı. 20 ml konsantre yıkama solüsyonu distile su ile seyreltilerek 500 ml yıkama solüsyonu (1x) hazırlandı.
4. Standart – Standart tüpü 6000 devirde 30 saniye santrifüj edildi. Standart 1.0 ml örnek sulandırma solüsyonu ile tekrar düzenlendi. Bu yeni solüsyondan 3000 pg/ml hazırlandı. Standart 15 dakika boyunca nazıkçe karıştırılarak sulandırılması sağlandı.
5. PCT kalibratörlerinin hazırlanması: 6 deney tüpü (P1-P6) işaretlendi. P2'den P6'ya kadar işaretlenen deney tüplerine 250 µl sulandırma solüsyonu eklendi. Stok standart örneğinden 250 µl alınarak P2 tüpüne eklendi. Daha sonra diğer tüplere 250'şer µl aktararak seri sulandırma yapıldı.



Tüp	Stok kalibratör	C2	C3	C4	C5	C6	C7
pg/mL	3000	1500	750	375	187.5	93.75	46.88

Testin yapılışı:

1. Tüm ayıraçlar ve serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi. Ölçümden önce buzlu çözülen örnekler tekrar santrifüj edildi.

2. Her bir kuyucuğa 100 µl standart solüsyonu ve örnek eklenerek üzeri yapıştırıcı bantla kaplandı. 37°C’de 2 saat inkübasyona bırakıldı.
 3. Her bir kuyucuktaki sıvı uzaklaştırıldı fakat yıkama yapılmadı.
 4. Kuyucuklara 100 µl Biotin-antikoru (1x) eklenerek yeniden yapıştırıcı bantlarla kaplandı. 37°C’de 1 saat inkübasyona bırakıldı.
 5. Kuyucuklar 3 kere aspire edildi ve yıkandı.
 6. Kuyucuklara 100 µl HRP-avidin (1x) eklenerek yeniden yapıştırıcı bantlarla kaplandı. 37°C’de 1 saat inkübasyona bırakıldı.
 7. Kuyucuklar 3 kere aspire edildi ve yıkandı.
 8. Tüm kuyucuklara 90 µl TMB substrat eklendi. 37°C’de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Işık almaması sağlandı.
 9. Kuyucuklara 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek nazikçe karıştırıldı.
 10. 450 nm’de ELISA okuyucuda okuma işlemi gerçekleştirildi.
- Hesaplanması: Bilgisayarda hazırlanan standart eğri ile 4 parametrelili logistik eğri (4-PL) denkleminde yararlanılarak örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.

2.2.3.2. Serum CRP Düzeyinin Belirlenmesi:

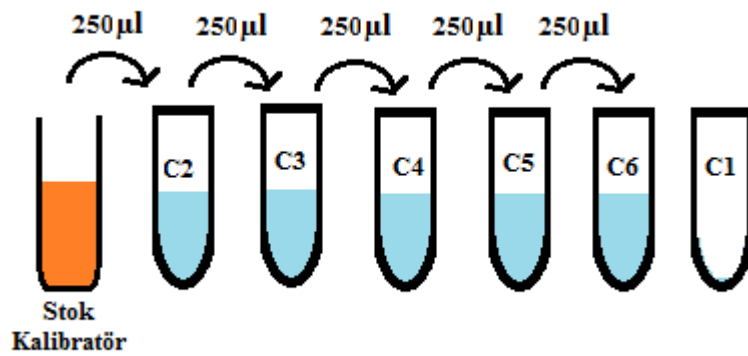
Prensip: Tridelta Phase Canine CRP kiti solid faz sandviç immunoassay prensibi ile çalışır. Örnekler ve bilinen miktarda CRP içeren kalibratörler kaplanmış kuyucuklara yüklenir. Yıkama işleminden sonra bağlanmamış materyal uzaklaştırılır, HRP ile işaretli anti-CRP antikorları her kuyucuğa eklenir. İkinci bir yıkama ve uzaklaştırma işlemi sonrasında TMB substrat solüsyonu eklenir. Oluşan rengin şiddeti, örnekteki CRP konsantrasyonu ile orantılıdır.

Ayır  lar:

1. Kaplı mikropate (1x96 Kuyucuk)
2. CRP kalibratörü (1x1.5 ml 120ng/mL)
3. Standart ve örnek sulandırma solüsyonu (1x50 mL 20x)
4. Anticanine CRP konjugatı (1x11 mL)
5. Yıkama solüsyonu (20x)
6. TMB substratı (1x11 mL)
7. Durdurma Solusyonu (1x11 mL)

Hazırlık:

1. Tüm ayır  lar ve serumlar oda ısısına getirildi.
2. Standart ve örnek sulandırma solüsyonu (20x) 1:20 sulandırılarak hazırlandı. Tüm serum örnekleri 1:500 oranında sulandırma solüsyonu eklenerek sulandırıldı.
3. CRP kalibratörlerinin hazırlanması: 6 deney tüpü (C1-C6) işaretlendi. C2 den C6'ya kadar işaretlenen deney tüplerine 250   L sulandırma solüsyonu eklendi. Stok kalibratör örneğinden 250   L alınarak C2 işaretli tüpe eklendi. Daha sonra diğ  r tüplere 250   er   L aktararak seri sulandırma yapıldı.



T��p No	Stok kalibratör	C2	C3	C4	C5	C6
ng/ml	120	60	30	15	7,5	0

Testin yapılışı:

1. 100 µL kalibratör ve sulandırılmış örnekler kuyucuklara eklendi.
2. Platelere üzeri kapatılarak 15 dakika 37⁰C de inkübasyona bırakıldı.
3. İnkübasyondan sonra yıkama işlemi gerçekleştirildi.
4. 100 µL konjugattan tüm kuyucuklara eklendi.
5. Platelere üzeri kapatılarak 15 dakika 37⁰C de inkübasyona bırakıldı.
6. Yıkama işlemi yapıldı.
7. TMB substratından 100 µL eklendi.
8. Üzeri kapatılarak 15 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
9. Tüm kuyucuklara 100µL durdurma solusyonu eklendi. Hafifçe karıştırıldı.
10. 450 nm de ELISA okuyucuda okuma işlemi gerçekleştirildi.

Hesaplanması:

Kalibratörlerin absorbanları kullanılarak çizilen standart grafiğine göre örneklerin konsantrasyonları hesaplandı ve sonuçlar sulandırma faktörü ile çarpıldı.

2.2.4. Hematolojik Analizler

Tam kanda hematokrit değeri, hemoglobin konsantrasyonu, eritrosit ve lökosit sayıları köpek için kalibrasyonu yapılmış, kan sayım cihazında (Mindray BC-2800 VET, China) belirlendi.

2.2.5. İstatistiksel Değerlendirme:

Operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan alım günlerinde köpeklere ait hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ortalamaları, standart hataları hesaplandı. Operasyon öncesi ve sonrası günlerde hematolojik (WBC, eritrosit, hemoglobin, hematokrit,) ve biyokimyasal (PCT, CRP) düzeylerinde tekrarlayan ölçümler one-way ANNOVA ve Duncan testleri kullanıldı. Olasılık değeri (p değeri) <0.05 anlamlı kabul edildi. Ortalama serum CRP, PCT ve kan WBC düzeyleri arasındaki ilişki Pearson's korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

3. BULGULAR

Çalışmada bulunan köpeklerin operasyon öncesi ve operasyon sonrası günlerdeki ortalama serum CRP ve PCT sonuçları çizelge 3.1 de, WBC, RBC, hematokrit ve hemoglobin düzeylerindeki değişiklikler Çizelge 3.2. de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1, 4 ve 7. günlerde ortalama CRP ve PCT düzeyleri.

	Günler				
Parametreler	0.gün X±Sx n=13	1.gün X±Sx n=13	4. gün X±Sx n=13	7. gün X±Sx n=13	
PCT (pg/mL)	12.33±3.80	21,99±2,47	16.78±3.71	12.49±2.52	ÖD
CRP (µg/mL)	4.47±1.07 ^a	43.90±5.49 ^b	9.02±1.37 ^a	8.84±1.68 ^a	***

a,b: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arası istatistiki fark önemli. ÖD: Önemli değil

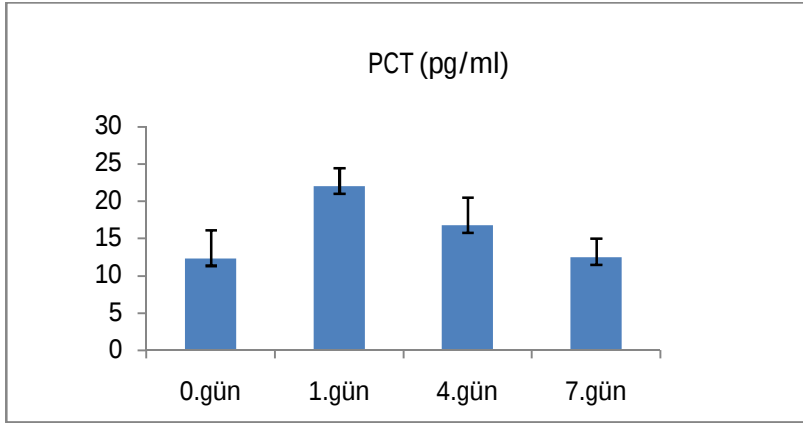
Çizelge 3.2. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1, 4 ve 7. günlerde ortalama WBC, RBC; Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri

	Günler				
Parametreler	0.gün X±Sx n=13	1.gün X±Sx n=13	4. gün X±Sx n=13	7. gün X±Sx n=13	
WBC (10 ⁹ /L)	17.90±2.55 ^b	30.11±2.36 ^a	16.50±1.58 ^b	14.89±1.23 ^b	***
RBC (10 ¹² /L)	6.11±0.20 ^a	6.10±0.31 ^a	6.88±0.24 ^a	7.0±0.24 ^a	ÖD
Hemoglobin (g/dL)	13.20±0.52 ^a	13.20±0.72 ^a	15.06±0.77 ^a	14.94±0.56 ^a	ÖD
Hematokrit (%)	41.86±1.52 ^a	41.70±2.10 ^a	47.33±2.09 ^a	47.95±1.79 ^a	ÖD

a,b: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arası istatistiki fark önemli. ÖD: Önemli değil

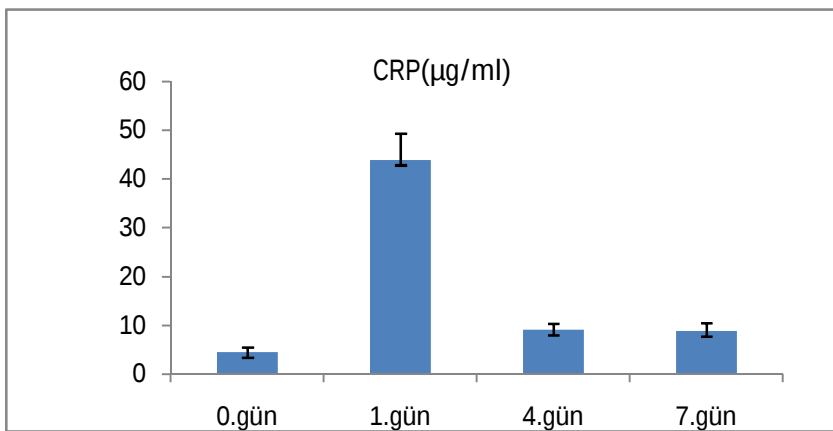
***:p<0.0

Ortalama serum PCT düzeyleri Çizelge 3.1. ve Şekil 3.1. de gösterilmiştir. Köpeklerde ovariyohisterektomi operasyonu öncesi ortalama PCT konsantrasyonları 12.33 ± 3.80 pg/mL iken operasyon sonrası 1. gün ortalama kan PCT konsantrasyonu $21,99 \pm 2,47$ pg/mL'ye yükselmiş ancak PCT konsantrasyonunda meydana gelen bu yükselme istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Operasyon sonrası 4. gün PCT konsantrasyonu 16.78 ± 3.71 pg/ml düzeyine inmiş 7. günde ise operasyon öncesi düzeye erişmiştir (12.49 ± 2.52 pg/mL).



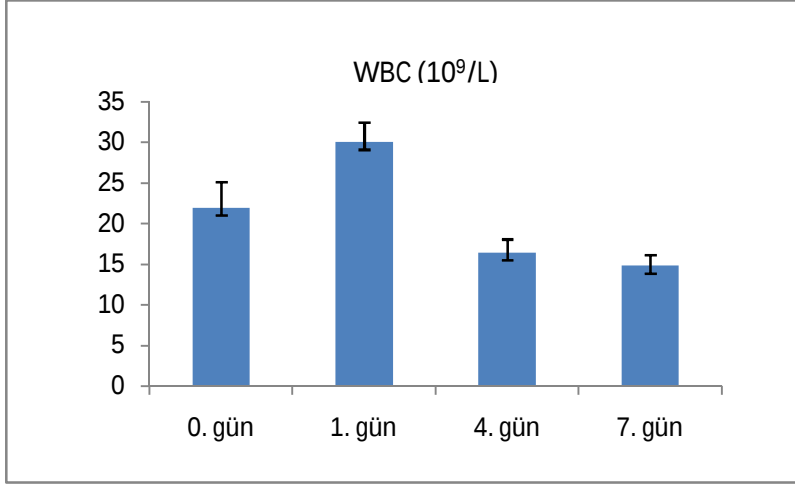
Şekil 3.1. Ortalama Serum PCT düzeyler ($X \pm SD$)

Ortalama serum CRP konsantrasyonları Çizelge 3.1. ve Şekil 3.2. de gösterilmiştir. Operasyon öncesi ortalama serum CRP konsantrasyonu 4.47 ± 1.07 µg/mL iken operasyonu takiben 1. gün ortalama serum konsantrasyonu 43.90 ± 5.49 µg/mL olarak bulunmuştur. Bu artış istatistiki olarak anlamlı ($p < 0,001$) olarak belirlenmiştir. Ancak CRP düzeyleri 4. ve 7. günlerde azalma eğilimine girmiş ve başlangıç ortalama CRP konsantrasyonu ile aralarında önemli bir fark olmadığı gözlenmiştir.



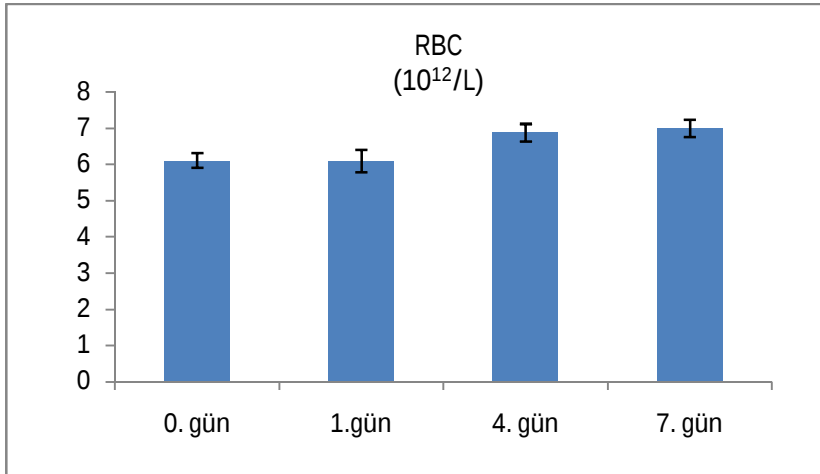
Şekil 3.2. Ortalama serum CRP konsantrasyonları

Ortalama kan WBC düzeyleri Çizelge 3.2. ve Şekil 3.3' de gösterilmiştir. Köpeklerde ovariohisterektomi operasyonu öncesi ortalama WBC düzeyi $17.90 \pm 2.55 \times 10^9/L$ den operasyon sonrası birinci günde $30.11 \pm 2.36 \times 10^9/L$ 'ya yükselmiş ve 4 ile 7. günlerde tekrar bazal seviyeye inmiştir. Operasyon sonrası 1. günde gözlenen artış diğer tüm kan alım günlerindeki ortalama WBC düzeyinden istatistiki olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p < 0.001$).



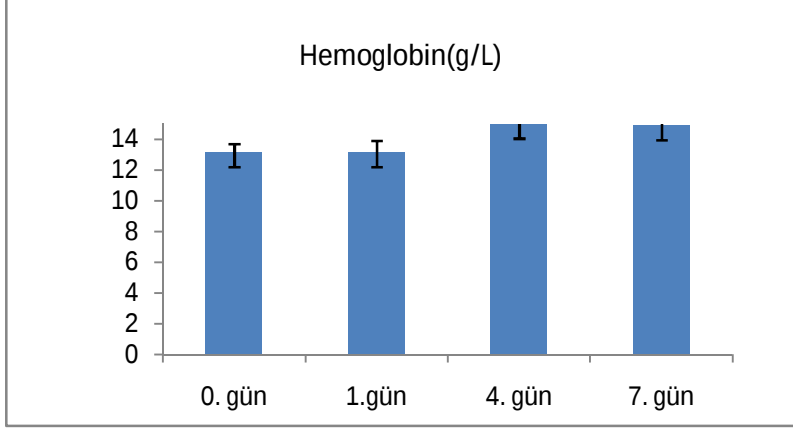
Şekil 3.3. Ortalama kan WBC düzeyleri.

Ortalama kan RBC düzeyleri Çizelge 3.2. ve Şekil 3.4' de gösterilmiştir. Köpeklerde RBC düzeyleri ovariohisterektomi operasyonu öncesi ve sonrası kan alım günlerinde istatistiki yönden anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.



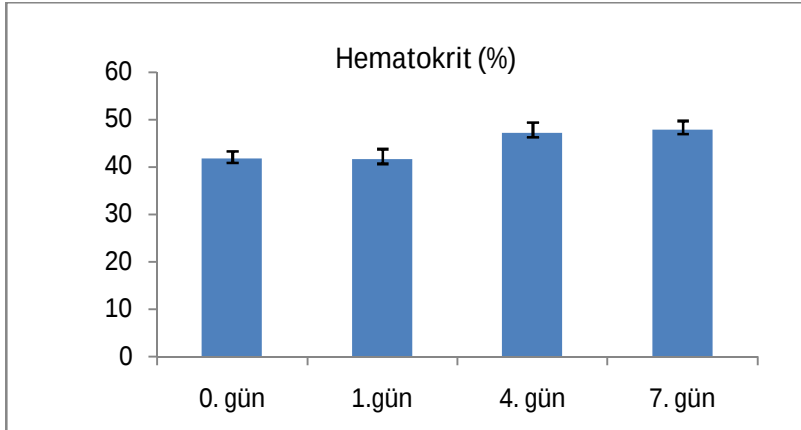
Şekil 3.4. Ortalama kan RBC düzeyleri

Ortalama kan Hemoglobin düzeyleri Çizelge 3.2. ve Şekil 3.5’ de gösterilmiştir. Köpeklerde Hemoglobin konsantrasyonları operasyondan önce ve sonra istatistiki yönden anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.



Şekil 3.5. Ortalama kan Hemoglobin düzeyleri

Ortalama hematokrit değerleri Çizelge 3.2. ve Şekil 3.6’ de gösterilmiştir. Köpeklerde hematokrit değerlerinde operasyondan öncesi ve sonrası kan alım günleri arasında herhangi bir değişiklik göstermemiştir.



Şekil 3.6. Ortalama hematokrit değerleri

Köpeklerde operasyon öncesi ve sonrası kan alım günlerinde ortalama serum CRP, PCT ve kan WBC düzeyleri arasında korelasyon analizi yapılmış ve sonuçlar Çizelge 3.3. de gösterilmiştir. Tüm kan alım günleri arasında ortalama serum CRP konsantrasyonları ile kan WBC düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon ($r=0,589$; $p< 0.001$) saptanmıştır. Ortalama serum PCT düzeyleri ile serum CRP ve kan WBC düzeyleri arasında istatistiki önemde bir korelasyon belirlenememiştir.

Çizelge 3.3. Operasyon öncesi ve sonrası periyotta PCT, CRP ve WBC arasındaki ilişkinin r ve p değerleri.

	PCT	CRP	WBC
PCT	1	r=0,244 0.115 NS	r=0.198 0.214 NS
CRP		1	r=0.589** 0.000 P<0.001
WBC			1

** : P<0.01 Korelasyon 0.001 düzeyinde önemli.

4. TARTIŞMA

Ovariohisterektomi evcil hayvan pratiğinde en sık yapılan cerrahi operasyonlardan birisidir. Cerrahi işlem farklı bölgelerde değişiklikler gösterebilmektedir. Amerika’da orta hat ovariohisterektomi standart olarak kullanılan bir teknik iken, Avrupada ve İngiltere de ise lateral ovariohisterektomi yöntemleri pratisyen veteriner hekimlerce tercih edilen yöntemlerdir. Köpeklerde sık yapılan bu operasyonun zaman zaman bazı komplikasyonları da gelişebilmektedir. Ancak yapılan retrospektif çalışmalarda seçilen cerrahi yöntem ile gelişen komplikasyonlar arasında bir ilişki belirlenememiştir (Adin 2011). Tüm araştırmacılar tarafından bildirilen en yaygın komplikasyon kanama olmakla birlikte, ovariohisterektomi sonrası gelişen komplikasyonlardan bazıları; hızlı gelişen postoperatif hipotansiyon ve hipotermi, sepsis, uretral travma, vaginoperitonal fistül oluşumu, yara gelişimi sonucu ortaya çıkan peritonitis riski gibi çeşitli durumlar olarak sıralanabilir. Ayrıca uzun sürede idrar tutamama gibi bazı komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir (Adin 2011). Ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesinde en önemli faktör operasyon sonrası köpeğin sağlık durumunun iyi takip edilmesidir.

Doku travmaları ve enfeksiyonu takiben ortaya çıkan hasarı düzeltmek için çeşitli mekanizmalar ortaya çıkar. Bu mekanizmalardan en önemlisi akut faz yanıtıdır (AFY) (Gruys ve ark. 2005, Eckersall ve Bell 2010). AFY sırasında sentezlenen ve kanda düzeyleri artan akut faz proteinlerinin (APP) uyarılara karşı duyarlılıkları, sentez hızları, molekül büyüklükleri, serum konsantrasyonları ve katabolizmaları büyük farklılıklar gösterir (Eckersall ve Bell 2010). APP düzeyleri anormal homestazinin belirlenmesinde ve erken tanısında kullanılan ve yangı sonrası hemen artış gösteren belirteçlerdir (Dabrowski ve ark 2007, Maciejczyk-Pencula ve ark. 2004). Tanı amaçlı ve AFP konsantrasyonlarındaki artışlar nonspesifik olmasına rağmen yangının tanısının konması ve izlenmesinde kullanışlı ve gerekli parametreler olarak kabul edilmektedir. Dolaşımdaki AFP konsantrasyonlarının belirlenmesi devam eden yangısal süreç ile ilgili bilgiler verir ve buna bağlı olarak farklı türlerde farklı durumlarda ve patolojilerde AFP konsantrasyonlarının belirlenmesi önem arz etmektedir (Orro ve ark. 2008). İnsanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda akut faz proteinlerinin düzeylerinin cerrahi travmanın şiddeti bağlı olarak ve ortaya çıkan sitokin cevapla ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Jacobsen ve ark. 2009). Köpeklerde ovariohisterektomi sonrası

prognostik belirteç olarak APP kullanımıyla ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmuştur (Serin ve Ulutaş 2010, Dabrowski ve ark. 2007).

CRP, insan ve köpeklerde majör AFP olarak rapor edilmiştir (Ceron ve ark. 2005, Eckersal ve Bell 2010). CRP sentez ve salgılanması IL-1, IL-6, TNF- α tarafından tetiklenir. Karaciğer fonksiyonları normal olan insanlarda serum CRP düzeyleri inflamatuvar aktivitenin iyi bir göstergesidir (Giffen ve ark. 2003). Köpeklerde serum CRP konsantrasyonu hastalığın ciddiyeti ile direkt ilişkili bir parametre olarak bildirilmiştir ve tedavi sürecinin başarısının izlenmesinde oldukça yararlı olduğu rapor edilmiştir (Griebssch ve ark. 2009, Vitanen ve ar. 2014). Aynı zamanda serum CRP konsantrasyonu erken postoperatif komplikasyonların izlenmesinde de kullanışlı olabileceği bildirilmiştir (Dabrowski ve ark. 2007). Bu çalışmada operasyon öncesi ortalama serum CRP düzeyi 4.47 ± 1.07 olarak belirlenmiş ve operasyondan sonraki ilk günde 43.90 ± 5.49 yükseldiği görülmüştür. Ovariohisterektomi operasyonu sonrası köpeklerdeki ortalama CRP düzeyinin yaklaşık 10 kat artmıştır. Ortalama serum CRP konsantrasyonu operasyon sonrası 4. ve 7. günlerde yavaşça azalmaya başlamıştır. Dabrowski ve ark. (2007) sağlıklı köpeklerde ovariohisterektomi operasyonu öncesi ortalama CRP düzeyinin $2.8 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ olarak belirlemiş operasyon sonrası 1. günde $103.8 \pm 65.2 \mu\text{g/mL}$ olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada operasyonla birlikte CRP düzeylerinde 30 katlık bir artış saptanırken, immün sistemin aktivasyonu ile CRP konsantrasyonunun arttığı ve dışı köpeklerde sağlık durumunun belirlenmesinde kullanılabileceği söylenmiştir. Bu çalışmayla ovariohisterektomi sonrası dönemde inflamatorik durumun izlenmesinde CRP konsantrasyonlarının belirleyici olacağı rapor edilmiştir. CRP ve diğer AFP lerdeki artış doku bütünlüğünün bozulması ve cerrahi travmaya bağlı olarak sentezlenen proinflamatorik sitokinlerin etkileri sonucu olduğu bildirilmiştir (Dabrowski ve ark. 2007). Serin ve Ulutaş (2010) ovariohisterektomi sonrası AFP düzeylerini inceledikleri çalışmalarında CRP düzeyinin operasyon sonrası 1. günde yaklaşık 14 kat arttığını bildirmişlerdir. Peritondaki cerrahi travma serozal yangı ile ilişkilidir peritoneal mezotelyal hücreler yangısal süreci organize eder. Bu hücreler IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin kaynağıdır. Proinflamatuvar sitokinler doku hasarında artarlar ve CRP konsantrasyonundaki artışla birlikte lokal yangıya neden olurlar (Maciejczyk-Pencula ve ark. 2004). Kjelgard-Hansen ve ark. (2013) köpeklerde, cerrahi travmanın derecesiyle CRP konsantrasyonu arasında bir ilişki olduğunu ve operasyon sonrası iyileşmenin izlenmesinde yangı belirteci olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada da CRP konsantrasyonunun diğer

alışmalardakine benzer şekilde operasyonla birlikte arttığı ve herhangi bir komplikasyon şekillenmediğinde tekrar normal düzeylere indiği belirlenmiştir.

Hematolojik parametrelerin referans değerleri biyolojik ve analitik olarak önemli farklılıklar gösterir. Yaş, cinsiyet, ırk, popülasyonun seçim özellikleri, biyolojik ritim, bakım ve stres bu değerleri etkilemektedir. Ayrıca rnek alım tekniği, zamanı, hazırlanması, analiz yöntemleri de hematolojik referans değerlerini etkilemektedir. Bu çalışmada incelenen hematolojik parametrelerin operasyon öncesi düzeyleri köpeklerde yapılmış çeşitli referans çalışmalarındaki değerler ile uyumlu bulunmuştur . Eritrosit, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri arasında operasyon öncesi ve sonrası kan alım günleri sonuçlarında herhangi bir fark belirlenememesine rağmen WBC düzeylerinde operasyon sonrası 4. günde istatistiki olarak anlamlı düzeyde artış göstermiş ve daha sonra 4. ve 7. günlerde normal fizyolojik sınırlara inmiştir. Lkositozis tablosu yangısal değişikliğin tipik bulgularındandır ve IL-1 e en duyarlı yanıtların başında gelen dolaşımdaki genç nötrofillerin sayısının artmasından kaynaklanır (Dinorello 1984). Akut yangıyı takiben kısa sürede lökosit sayısındaki artışın temel nedeni, hücrelerin nötrofil havuzundan dolaşıma verilmesi, uyarılan granulopoesis ile dolaşım kanındaki bant nötrofillerin artışıdır (Jain 1993). Benzer şekilde, insan, köpek ve atlarda yapılmış çeşitli çalışmalarda sitokinler, akut faz proteinleri ve WBC gibi diğer biyolojik belirteçlerin operasyon sonrası komplikasyonların gösterilmesinde kullanılabileceği önerilmiştir. Ayrıca operasyonun kısa ve uzun süreçteki sonuçlarının gözlenmesinde de kullanılabileceği rapor edilmiştir (Grande ve ark. 2002, Jacobsen ve ark. 2009, Kjelgard Hansen ve ark. 2013, Suter ve ark. 2002). Hematolojik ve biyokimyasal faktörler, iyileşmenin klinik olarak izlenmesinde kullanılabileceği gibi, erken belirlenmiş bir yangısal durumda yeterli tedavinin seçilmesine ve daha sonra tedavinin izlenmesine de yardım edebilir (Jacobsen ve ark. 2009).

CRP, konsantrasyonu, WBC sayısı ve vücut ısısı klinik tanıda en sık kullanılan ‘klasik’ yangı belirteçleridir. Bununla birlikte bu belirteçler karakteristik değildir ve bazı hastalarda bakteriyel infeksiyonların erken dönemlerinde belirlemek zor olabilmektedir (Mikula ve ark. 2011). İnsanlarda ve hayvanlarda yapılmış çeşitli çalışmalarda plazma PCT düzeylerinin ciddi infeksiyonlarda ve endotoksemilerde arttığı bildirilmiştir (Maciejczyk-Pencula ve ark. 2004, Mikula ve ark. 2011, Nahum ve ark. 2012). Son yıllarda sepsis belirtici olarak üzerinde çok sayıda çalışma yapılmış olan PCT, ağır enfeksiyonlarda tiroid dışı dokulardan da sentez edildiği ve dolaşımdaki seviyelerinde önemli artışlar ortaya çıktığı

gösterilmiştir (Yücel ve ark. 2008). PCT düzeyi inflamatuvar uyarıyı takiben 6-12 saat içinde dolaşım kanında yükselir ve 25-30 saat gibi uzun bir yarılanma ömrü vardır (Schuetz ve ark. 2011) Total tiroidektomi yapılan hastalarda bile ağır enfeksiyon sırasında yükseldiği belirlenmiştir (Yücel ve ark. 2008). Yapılan literatür çalışmalarında köpeklerde prokalsitoninin düzeyinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma bulunmuştur (Yılmaz ve ark. 2008, Kuzi ve ark. 2008, Giunti ve ark. 2010). Kuzi ve ark. (2008) farklı hastalıklı köpeklerde PCT düzeylerinin diagnostik ve prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca PCT nin mRNA ekspresyonunun arttığı ve köpeklerde PCT nin bir APP olarak kabul edilebileceği de bildirilmiştir. Ancak bu araştırmacılar PCT mRNA ekspresyonlarının enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz hastalıklarda farkının olmadığını da göstermişlerdir. Yılmaz ve ark.(2008) endotoksemi oluşturdukları köpeklerde cevap olarak PCT düzeylerine bakmışlar ve endotoksemiye takiben dolaşımdaki PCT düzeylerinde hızlı bir artış olduğunu göstermişlerdir. Yaptığımız çalışmada köpeklerde operasyon öncesi PCT düzeyleri 12.33 ± 3.80 pg/ml iken operasyonla birlikte hafif bir artış şekillendiği ancak bu artışın istatistiki olarak önemli olmadığı belirlenmiştir. Operasyon sonrası 4. ve 7. günlerde PCT düzeylerinin başlangıç seviyelerine indiği de tespit edilmiştir. Bunun nedeninin ovariohisterektomi operasyonu sonrası köpeklerde herhangi bir komplikasyonun gelişmemesiyle ilişkili olabileceği kanısına varılmıştır. Ayrıca aseptik cerrahi travmaların PCT konsantrasyonlarını değiştirmede ve dolayısıyla ovariohisterektomi operasyonunda iyileşme periyodunun izlenmesinde kullanılmasının sınırlı olacağı düşünülmüştür. Ayrıca yangısal süreçlerde, farklı türlerde farklı APP konsantrasyonlarının artmasından kaynaklanabileceği ve PCT'nin köpekler için majör bir APP olarak tanımlanmamış olmasıyla ilişkili olabileceği de göz önünde bulundurulmuştur.

Bu çalışmada ortalama CRP ve WBC düzeyleri arasında, operasyon öncesi ve sonrası kan alım günlerinde, pozitif korelasyon belirlenmiştir. Ancak ortalama PCT düzeyleri ile CRP ve WBC konsantrasyonları arasında istatistiki önemde bir korelasyon saptanamamıştır. PCT ve diğer parametreler arası bir korelasyon belirlenememesinin nedeninin operasyonu takip eden 7 gün boyunca hayvanlarda herhangi bir komplikasyonun gelişmemesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. PCT bakteriyel enfeksiyonlara ve sepsise duyarlı bir parametre olduğundan aseptik cerrahi travmayı takiben düzeylerinde anlamlı değişiklikler belirlenememiştir. WBC ve CRP ise yangı spesifik biyomarkerlerdir ve yangısal uyarıya kısa sürede yanıt veren belirteçler olarak kabul edilirler. Bu nedenle aseptik cerrahi girişimlerde ve

operasyon sonrası iyileşme sonrası periyodun izlenmesinde daha kullanışlı olacağı düşünülmüştür.

5. SONUÇ

Akut faz proteinlerinin (AFP) dolaşımdaki düzeylerinin artışı yangının büyüklüğü ve aktivitesi ile ilişkilidir. Bu nedenle bu proteinlerin konsantrasyonlarının belirlenmesi devam eden yangısal süreçler ile ilgili bilgi vermektedir. Yangı sonucu düzeyleri değişen bu parametrelerin belirlenmesi; tanı, monitorizasyon, tedavi süreci, operasyon sonrası iyileşmenin takibi ve genel sağlık taramalarında kullanılabilmektedir. Bu çalışmada köpeklerde önemli bir AFP olarak kabul edilen CRP ve hem akut faz proteini hem de sepsis belirteci olarak kabul edilen ve son yıllarda üzerinde çok fazla çalışma yapılmış olan PCT düzeylerinin ovariohisterektomi operasyonu sonrası düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca yangısal sürecin takip edilmesinde yaygın şekilde kullanılan hematolojik verilerde incelenerek iyileşme periyodunun izlenmesindeki önemleri ortaya konmak istenmiştir.

Bu çalışmanın verilerine dayanılarak;

1. Ovariohisterektomi operasyonu yapılan sağlıklı köpeklerde CRP ve WBC düzeylerinin operasyon ile birlikte önemli düzeyde arttığı, ancak PCT konsantrasyonundaki artışın istatistiki olarak önemli olmadığı,
2. Operasyon sonrası iyileşme sürecinin izlenmesinde WBC ve CRP düzeylerinin PCT konsantrasyonuna göre daha kullanışlı parametreler oldukları sonuçlarına varılmıştır.

Ayrıca köpeklerde PCT düzeylerinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma olduğu göz önünde bulundurularak bu çalışmadan elde edilen verilerin daha sonra yapılacak çalışmalarda referans olarak kullanılabileceği ve planlanacak yeni çalışmalarda bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsis üzerinde odaklanılması gerektiği sonucuna da varılabilir.

ÖZET

Köpekerde ovarihisterektomi operasyonu sonrası serum Prokalsitonin ve C-Reaktif Protein düzeylerinin incelenmesi

Bu çalışmada köpeklerde ovaryohisterektomi operasyonu sonrası iyileşme sürecinin izlenmesinde ve ortaya çıkabilecek postoperatif komplikasyonların belirlenmesinde CRP ve PCT gibi iki önemli belirtecin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu iki parametrenin karşılaştırıldığı ve birlikte değerlendirildiği insanlarda yapılmış çeşitli çalışmalar olmasına rağmen köpeklerde operasyon sonrası incelendiği bir çalışmaya rastlanılmamış ve bu çalışmanın sonucunun veteriner klinisyenlere önemli veriler sağlayabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada klinik olarak sağlıklı, 7-24 aylık yaşta, 13 dişi köpek kullanılmıştır. Ovaryohisterektomi operasyonu rutin medial laparotomi ile yapılmıştır. Kan örnekleri operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1, 4, 7. günlerde sefalik venden alınmıştır. CRP ve PCT analizleri köpek spesifik ELISA kitleri ile elde edilen serum örneklerinden çalışılmıştır. Hematolojik analizler veteriner kalibrasyonlu kan sayım cihazında ölçülmüştür. Tekrarlayan ölçümlerden elde edilen sonuçlar one-way ANOVA testi ile ve korelasyonlar Pearson testi ile değerlendirilmiştir.

Bu çalışmanın sonucunda PCT, CRP ve WBC düzeylerinde tüm hayvanlarda operasyon sonrası bir artış saptanmıştır. CRP konsantrasyonu ve WBC düzeyleri istatistiki olarak anlamlı ($p<0.001$) düzeyde artarken PCT düzeyindeki artış istatistiki olarak anlamlı bulunamamıştır. Serum CRP ve WBC düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon belirlenirken PCT ve diğer parametreler arasında bir ilişki belirlenememiştir.

Sonuç olarak, ovariyohisterektomi operasyonu sonrası CRP ve WBC düzeyleri hızla artmış ve daha sonra normal seviyelerine düşmüştür. CRP konsantrasyonları ve WBC düzeyleri operasyon sonrası iyileşmenin izlenmesi ve ortaya çıkabilecek komplikasyonların belirlenmesinde yardımcı olabilir. Bunun yanı sıra bu çalışma sonuçlarına bakılarak, aseptik cerrahi travmaların PCT düzeylerini etkilemediği ve spesifik bakteriyel enfeksiyonlara odaklanılmış köpek çalışmalarının yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Köpek, CRP, PCT, ovariyohisterktomi.

SUMMARY

Investigation of serum prokalsitonin and C-Reactive Protein levels in bitches after ovariohysterectomy.

This study was aimed to investigate two significant indicators CRP and PCT in evaluation of recovery period and possible post operative complications appeared after ovariohysterectomy operation. Although these two parameters were discussed and compared in several studies, trials subjecting post operative period is rare and result of the study is thought to serve significant knowledge to veterinarian clinicians.

13 adult clinically healthy female crossbreed dogs-aged between 7-24 months were used in the study. Ovariohysterectomy was performed via medial laparotomy by routine methods. Blood samples were collected from the cephalic vein at 1, 4 and 7 days postsurgery. Serum CRP concentrations were determined by use of a solid phase sandwich immunoassay kit; procalcitonin concentrations were measured using dog specific Procalcitonin kit and WBC levels were determined by using automatic blood counter.

Mean serum concentration of PCT, CRP and WBC levels were increased after surgery. CRP concentrations and WBC counts were increased significantly ($p < 0.001$) on first day after operation and decreased to basal values but PCT rise was not significant. Serum CRP level was correlated with WBC positively. Serum PCT level was not correlated with CRP and WBC levels.

As a result of this study, CRP and WBC levels increased rapidly and decreased to normal values in dogs with ovariohysterectomy. CRP and WBC may be help to determine the postoperative complications. Besides, aseptic surgical trauma did not affect the PCT levels in dogs and future studies needed to canine PCT response that focused on specific bacterial infections.

Key Words: Dog, CRP, PCT, ovariohysterectomy.

KAYNAKLAR

- Adin CA. Complications of ovariohysterectomy and orchiectomy in companion animals. *Veterinary Clin Small Animal* 2011; 1023-1039.
- Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine* 2010; 363:266-274.
- Al Nawas B, Krammer I, Shah PM: Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *European Journal of Medial Research*, 1996; 1:331–333.
- Baumann H, Gauldie J. The acute phase response, *Immunology Today* 1994; 15:7480
- Becker KL, Nylen ES, White JC. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004, 89:1512–1525.
- Boosman R, Mutsaers CWAAM, Dieleman SJ. Sympathicoadrenal effects of endotoxaemia in cattle. *Veterinary Record*, 1990; 127: 11-14.
- Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *American Journal of Cardiology* 2001; 87:636-639.
- Castelli GP, Pognani C, Cita M. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiology* 2000; 72:69–80.
- Cerón JJ, Eckersall PD, Martínez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology* 2005; 34:85–99.
- Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Critical Care* 2004; 8(1): 12-20.
- Chandler M.L. Pediatric normal blood values. In: R.W. Kirk (Hrsg): *Current Veterinary Therapy Small Animal Practise* X Verlag Saunders Co., Philadelphia, USA 1986, 981-984.
- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004, 363:600–607.
- Christ-Crain M, Müller B: Procalcitonin in bacterial infections: hype, hope, more or less? *Swiss Medical Weekly* 2005, 135:451–460.
- Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Müller B: Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2006; 174:84-93.

- Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, Cohen Y. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Critical Care Medicine* 2004; Vol. 32 No. 5.
- Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Critical Care Medicine* 2006; 34:102–107.
- Conner JG, Eckersall PD, Wiseman A, et al.: Bovine acute phase response following turpentine injection. *Research in Veterinary Science* 1988, 44:82–88.
- Delèvaux I, André M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Bègue RJ, Piette JC, Aumaître O. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003; 62: 337-40.
- Dereser R, *Blutchemische Referenzbereiche in der Labordiagnostik des Hundes*. München Univ Vet Med Fak, Dissertation 1989.
- Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *The New England Journal of Medicine* 1984; 311: 1413-1418
- Dabrowski R, Wawron W, Kostro K. Changes in CRP, SAA and haptoglobin produced in response to ovariohysterectomy in healthy bitches and those with pyometra. *Theriogenology*. 2007 Jan 15;67(2): 321-327.
- Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40: 1250-6.
- Ece F, Kılıçkan L, Aytaç J, İşsever H, Bayındır O. Solunum Yetmezliği ile Yoğun Bakıma Yatırılan KOAH Hastalarında Enfeksiyonu Değerlendirmede CRP ve Prokalsitoninin Etkisi. *The Archives of Lung* 2009; 10(1): 13-7.
- Eckersall PD. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Revue Med Vet de Medicine de Toulouse* 2000, 151:577–584.
- Eckersall PD, Bell R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Veterinary Journal* 2010; 185, 23-27.
- George-Gay B, Parker K. Understanding the Complete Blood Count With Differential *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2003; Vol 18, No 2 (April), 96-117
- Galezowski AM, Snead ECR, Kidney BA, Jackson ML. C-reactive protein as a prognostic indicator in dogs with acute abdomen syndrome. *Journal of Veterinary Diagnosis Investigation* 2010; 22:395.

- Giunti M, Peli A, Bottileni M, Zacchini S, Militerno G, Otto C. Evaluation of CALC-I gene (CALCA) expression in tissues of dogs with signs of the systemic inflammatory response syndrome. *Journal Of Veterinary Clinical Care Medicine*. 2010;20(5): 523-527.
- Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52 Supple 4: 346-50.
- Griebsch C, Arndt G, Raila J, Schweigert FJ, Kohn B. C-reactive protein concentration in dogs with primary immunemediatedhemolytic anemia *Veterinary Clinical Pathology*. 2009; 38(4): 421–425.
- Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A: Pro- versus antiinflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *Jurnal of Infectious Diseases* 2000; 181:176-180.
- Grande M, Tucci GF, Adorisio O. Systemic acute phase response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surgery Endoscopy* 2002; 16: 313–316.
- Gruys E, Toussaint JM, Niewold TA, Koopmans SJ Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University Science* 2005; 11: 1045-1056.
- Habif S İnflamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri, İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi 2005;43 (2): 55-65.
- Haeuptle J, Zaborsky R, Fiumefreddo R, Trampuz A, Steffen I, Frei R, Christ-Crain M, Muller B, Schuetz P: Prognostic value of procalcitonin in *Legionella pneumonia*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Disease* 2009, 28:55-60.
- Hirvonen J Acute phase response in dairy cattle. PhD Thesis. University of Helsinki 2000.
- İbrahim KA, Abdel-Wahab AA, İbrahim AS. Diagnostic value of serum procalcitonin levels in children with meningitis: a comparison with blood leukocyte count and C-reactive protein. *Jotnal of Pakistan Medicine Association* 2011; 61(4): 346-51.
- Ishak R, Hassan K, The erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, plasma fibrinogen and viscosity in chronic renal disease patients with infection, *Malaysian Journal of Pathology* 1989; 11: 29-31.
- Jacobsen S, Nielsen Jv, Kjelgaard-Hansen M, Toelboell T, Fjeldborg J, Halling-Thomsen M, Martinussen T, Thoefner Mb, Acute Phase Response to Surgery of Varying Intensity in Horses:A Preliminary Study. *Veterinary Surgery* 2009; 38:762–769.
- Jain NC. Essentials of veterinary hematology. Lea & Febiger records, Philadelphia. 1993; 1st edn: 349-380.
- Jennings G, Elia M. Changes in protein distribution in normal and protein deficient rats during an acute-phase “injury” respons. *British Journal of Nutrition* 1996; 76: 123-132.
- Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M: Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Critical Care Medicine* 2006, 34:2596-2602.

- Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *Journal of Antimicrobiology Chemother* 2011; 66, 2: 33-44.
- Kidd R. Interpreting neutrophil numbers. *Veterinary Medicine* 1991; 86: 975-982.
- Kjelgaard-Hensen M, Storm H, Mikklesen LF, Eriksen T, Jensen AL(2013) Canine serum C-reactive protein as a quantitative marker of the inflammatory stimulus of aseptic elective soft tissue surgery. *Veterinary Clinical Pathology* 2013; 42,3: 342-345.
- Kohler W, Prokop O. Relationship between haptoglobin and *Streptococcus pyogenes* T4 antigens. *Nature* 1978; 271:373.
- Kraft W, Dürr U.M.. *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. 4. Aufl., Verlag Schattauer Stuttgart, New York 1997.
- Kuhl S. Untersuchungen klinisch-chemischer und endokrinologischer Blutparameter bei Welpen der Rassen Beagle, Deutscher Schäferhund und Retriever in den ersten acht Lebenswochen. Hannover; Tierarztl. Hochschule, Dissertation 1998.
- Kushner I, Mackiewicz A. The acute phase response: an overview Acute phase proteins: molecular biology, biochemistry and clinical applications. CRC Press Boca Raton 1993; 3–19
- Kuzi S, Aroch I, Peleg K, Karnieli O, Klement E, Dank G. Canine procalcitonin Messenger RNA expression. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2008; 20:629-633.
- Lind L, Bucht E, Ljunghall S: Pronounced elevation in circulating calcitonin in critical care patients is related to the severity of illness and survival. *Intensive Care Medicine* 1995; 21:63–66.
- Lohuis JACM, Verheijden JHM, Burvenich C, Vanmiert ASJPAM. Pathophysiological effects of endotoxins in ruminants. 2. Metabolic aspects. *Veterinary Quarterly* 1988; 10(2): 117-125
- Lund C 1998. Untersuchungen des roten und weissen Blutbildes und der Thrombozytenzahl bei Hundewelpen der Rasse Beagle, Deutscher Schäferhund und Retriever in den ersten acht Lebenswochen. Hannover; Tierarztl. Hochschule, Dissertation
- Mikula T, Cianciara J, Wiercinska-Drapalo A. Is there any influence of deficit of procalcitonin results? *Human Immunology*, 2011; 1194-1197.
- Maciejczyk-Pencula M, Polak G, Kotarski J. Serum cortisol and acute phase protein concentrations after hysterectomy with and without peritoneal stures. *Obs-Gynecol*. 2004; 113: 240-244.
- Mandrup-Poulsen T, Nerup J, Reimers JJ, 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.
- Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiology Research* 2000; 49 Suppl 1: 57-61.

- McGrotty YL, Knottenbelt, Ramsey IK, Reid AWJ, Eckersall PD. Haptoglobin in a canine hospital population. *The Veterinary Record* 2003; 152: 562-564.
- Mold C, Rogriguez W, Rodic-Polic B, Du Clos TW. CRP mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc-gammaR. *Journal of Immunology* 2002; 169, 7019-7025.
- Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatric* 1997; 86(2): 209-12.
- Monneret G, Pachot A, Laroche B, et al: Procalcitonin and calcitonin gene-related peptide decrease LPS-induced tnf production by human circulating blood cells. *Cytokine* 2000; 12:762–764.
- Murtaugh M. P, Baarsch M. J, Zhou Y, Scamurra R. W, Lin G. Inflammatory cytokines in animal health and disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1996; 54: 45-55.
- Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2001; 86: 396-404.
- Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, Nusbaumer C, Tamm M, Christ-Crain M: Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infectious Disease* 2007, 7:10.
- Nahum E., Schiller O, Livni G, Bitan S, Ashkenazi S, Dagan O. Procalcitonin level as aid for the diagnosis of bacterial infections following pediatric cardiac surgery. *Journal of Critical Care*. 2012; 27: 220: 11-16.
- Nakamura M, Takahashi M, Ohno K, Koshino A, Nakashima K, Setuguchi A, Fujino Y, Tsujimoto H. C-Reactive Protein Concentration in Dogs with Various Diseases. *Journal of Veterinary Medicine Science* 2007; 70(2): 127-131.
- Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, et al: Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Critical Care Medicine* 1998; 26:1001–1006.
- Olson NC, Hellyer PW, Dodam JR. Mediators and vascular effects in response to endotoxin. *British Veterinary Journal* 1995; 151: 489-522.
- Orro T, Jacobsen S, LePage JP, Niewold T, Alasuutari S, Soveri T. Temporal changes in serum concentrations of acute phase proteins in newborn dairy calves. *The Veterinary Journal* 2008; 176: 182-187.
- Otabe K, Ito T, Sugimoto T, Yamamoto S. C-reactive protein (CRP) measurement in canine serum following experimentally-induced acute gastric mucosal injury. *Laboratory Animal*, 2000; 34(4): 434-438.
- Paape MJ, Schultze WD, Desjardins C, Miller RH. Plasma corticosteroid, circulating leucocyte and milk somatic cell responses to *Escherichia coli* endotoxin-induced mastitis. *Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine*. 1974; 3(2):183-197.

Paul C, Hansson LO, Seierstad SL, Kriz K. Canine C-reactive protein-a clinical guide. LifeAssays AB Lund, Sweden Article 2011, No: 40301-10.

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

Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. Veterinary Research 2004; 353: 1-25.

Russwurm S, Oberhoffer M, Zipfel PF, Reinhart K. Procalcitonin: a novel biochemical marker for the mediator-directed therapy of sepsis. Molecular Medicine Today 1999; 5: 286-7.

Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Wiederhold M, Lubner A, Zipfel PF, Deigner HP, Reinhart K. Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. Shock 2001; 16: 109-12

Sandek A, Springer J, Habedank D, Brunkhorst F, Anker SD. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in heart failure. Lancet 2004; 363 (9420): 600-7.

Schröder J, Staubach KH, Zabel P, Stüber F, Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. Langenbecks Archive Surgery 1999; 384 (1): 33-8.

Schuetz P, Mueller B, Trampuz A: Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. Infection 2007, 35:352-355.

Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B: Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections—hope or hype? Swiss Medical Weekly 2009, 139:318-326.

Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B: Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. Expert Review of Antimicrobial Therapy 2010, 8:575-587.

Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B: Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. European Respiratory Journal 2011, 37:384-392.

Schütttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berković D, Trümper L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. Clinical Infectious Diseases 2006; 43:468–473.

Serin G. ve P.A.Ulutas. Measurement of serum acute phase proteins to monitor postoperative recovery in anoestrous bitches after ovariohysterectomy" Veterinary Record 2010; 166: 1 : 20-22.

Shimmetani N, Shimmetani K, Mori M: Clinical evaluation of the measurement of serum procalcitonin: comparative study of procalcitonin and serum amyloid A protein in patients with high and low concentrations of serum C-reactive protein. Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation 2004, 64:469–474.

Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Disease* 2004;39:206–17.

Solter PF, Hoffmann WE, Hungerford LL, et al.: 1991, Haptoglobin and ceruloplasmin as determinants of inflammation in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1991;52:1738–1742.

Suter M, Martinet O, Spertini F. Reduced acute phase response after laparoscopic total extraperitoneal bilateral hernia repair compared to open repair with the Stoppa procedure. *Surgical Endoscopy* 2002; 16: 1214–1219.

Tecles F, Spiranelli E, Bonfanti U, et al.: Preliminary studies of serum acute-phase protein concentrations in hematologic and neoplastic diseases of the dog. *Jornal of Veterinary Internal Medicine* 2005, 19:865–870.

Turgut K. Veteriner Klinik Labrotuvar Teşhis, Genişletilmiş 2. Baskı, Bahçivanlar Basımevi, Konya, 2000; 89-90.

Van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, Koster T, Wattel-Louis GH, Delfos NM, Ablij HC, Leyten EM, van Dissel JT: Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Critical Care* 2010, 14:R206.

Viitanen SJ, Laurila HP, Lilja-Maula LI, Melamies MA, Rantala M, Rajamäki MM.. Serum C-Reactive Protein as a Diagnostic Biomarker in Dogs with Bacterial Respiratory Diseases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2014; 28:84–91

Yılmaz Z, Ilcol YÖ, Ulus İH. Endotoxin increases plasma leptin and ghrelin levels in dogs. *Critical Care Medicine* 2008, 36,3, 828-833.

Yücel T, Gönüllü D, Güçlü S, Şit M, Adaleti R, Tetikkurt S, Özcan A, Köksoy FN. Normobarik oksijen tedavisinin deneysel peritonitin tedavisindeki yeri ve tedavinin izlenmesinde rektal ateş, lökosit, CRP ve prokalsitoninin etkinliği. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derdisi* 2008; 14(1): 14-20.

ÖZGEÇMİŞ

20.04.1986 tarihinde Antalya'nın Gündoğmuş ilçesinde doğdum. 2000 yılında Korkuteli Fatih İlköğretim Okulu'dan mezun oldum. 2004 yılında Antalya Anadolu Lisesi'nden mezun oldum. 2005 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne girmeye hak kazandım. 2011 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden mezun oldum. 2011 yılında ADÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladım.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana hep destek olan, güleryüzü, sabrı, sahip olduğu bilgi birikimi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ hocama, tez çalışmalarım sırasında fikirleriyle bana yol gösteren ve güleryüzleri ve benzersiz kişilikleri ile her zaman destek aldığım Biyokimya Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Funda KIRAL'a ve Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Ayşegül Bildik ve Yrd. Doç. Dr. Serap ÜNÜBOL AYPAK hocalarıma tüm katkılarından dolayı teşekkür ederim.