

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİĞİRLARIN BAZI YANGISAL HASTALIKLARINDA RENAL
AMİLOİDOZİSİN ARAŞTIRILMASI**

Özgül Mukaddes ELİTOK

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Bülent ELİTOK**

TEZ NO: 2006-001

2006-AFYONKARAHİSAR

III. ÖNSÖZ

Amiloidozis, yangısal hastalıklar ve tümörler gibi pek çok nedene bağlı olarak dokularda amiloid maddesinin birikmesi olgusudur. Karaciğer, dalak ve bağırsaklar amiloidozisten sıkça etkilenen organlar olmasına karşın, böbrek en fazla etkilenen organların başında gelmekte ve hastalığın seyri sırasında kronik böbrek yetersizliğinin semptomları gözlenmektedir. Böbreklerde amiloid maddesinin birikimi, idrara protein sızıntısına yol açarak böbrek nefronlarının yıkımı sonucu kronik böbrek yetmezliği ve üremiye neden olmaktadır. Amiloidoziste karşılaşılan en önemli klinik bulgular; protein kaybına bağlı canlı ağırlıkta azalma, uyuşukluk, anoreksi, kusma, artan susuzluk hissi, üremi ve poliüri gibi semptomlardır. Hasta hayvanların idrar muayenelerinde sürekli protein saptanması, kan testlerinde yüksek kan üre ve düşük protein düzeyleri elde edilmesi amiloidozis olgusunun varlığına işaret eden önemli bulgular olmasına karşın, kesin tanı böbrek biyopsisi ile alınan dokuların histopatolojik incelemeleri ile konabilir.

Amiloidozis geliştiren hayvanlarda hastalığın düzelmeye şansı düşük olup, hayvanın hayatta kalması dokuda biriken amiloid miktarına bağlıdır. Hastalığın etkili bir tedavisi olmayıp, altta yatan ve olguya sebep olan yangısal veya neoplastik etmenler saptanabilirse, bunların tedavi imkanları araştırılmalıdır. Kronik böbrek yetmezliği için destekleyici tedavi (düşük protein diyeti ve kusmanın engellenmesi için antiemetikler) uygulanmalı, ödemin geliştiği durumlarda diüretikler kullanılmalıdır. Ancak uygulanan semptomatik tedavilere rağmen hastalığın prognozu genellikle kötüdür.

Ülkemiz genelinde olduğu gibi Afyonkarahisar ve çevresinde de kültür ırkı inek yetiştiriciliği giderek yaygınlaşmaktadır. Yüksek süt verimli inek yetiştiriciliği hayvancılık ekonomisine önemli katkılar sağlarken, yetiştiricilerin bilinçsiz olması ve beslenme hataları yüzünden başta retiküloperitonitis travmatika olmak üzere mastitis, metritis ve pododermatitis gibi pek çok hastalıkla sıkça karşılaşılmaktadır. Anılan bu hastalıkların etiyolojilerinde sıklıkla bakteriyel ajanlar rol oynamakta, kronikleşen yangı sürecinde başta böbrekler olmak üzere çeşitli organ ve dokularda amiloid maddesinin birikimine yol açmaktadırlar. Mezbaha materyalinde amiloid

maddesinin varlığına yönelik az sayıda çalışma varsa da ülkemiz sığırlarında sık karşılaşılan hastalıklarda renal amiloidozisin araştırılmasına yönelik klinik çalışma mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı da; RPT, mastitis, metritis ve pododermatitis gibi saha koşullarında sıkça karşılaşılan hastalıkların seyri sırasında renal amiloidozisin görülme sıklığının saptayarak bu eksikliği gidermek, verimliliği olumsuz etkileyen olası nedenlerden birinin bütün boyutlarıyla ortaya koymak ve hem bilimsel hem de ekonomik açıdan yarar sağlamaktır.

Özgül Mukaddes ELİTOK

IV

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR DİZİNİ	V
TABLolar LİSTESİ	VI
RESİMLER LİSTESİ	VII
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. MATERYAL VE METOT	11
2. 1. Hayvan Materyali ve Klinik Tanı	11
2. 2. Hematolojik Muayeneler	12
2. 3. Kan Biyokimyasal Muayeneleri	12
2. 4. İdrar Analizleri	13
2. 5. Böbrek Biyopsisi ve Histopatolojik Muayeneler	13
2.6. İstatistiki Analizler	15
3. BULGULAR	15
3. 1. Klinik Bulgular	15
3. 2. Hematolojik Bulgular	17
3. 3. Kan Serum Biyokimyasal Bulguları	17
3. 4. İdrar Analiz Bulguları	19
3.5. Histopatolojik Bulgular	19
4. TARTIŞMA	24
5. SONUÇ	30
6. LİTERATÜR LİSTESİ	31
7. TABLolar	46
8 TEŞEKKÜR	51

KISALTMALAR DİZİNİ

AA:	Amiloid A
AB:	Albümin
AFP:	Akut faz protein
AFT:	Akut faz tepki
AL:	Amyloid light chain
ALP:	Alkalen fosfataz
Apo:	Apolipoprotein
AST:	Aspartat aminotransferaz
%B:	Bazofil yüzdesi
BSP:	Bromsulphathalein
CR:	Kongo red
%E:	Eozinofil yüzdesi
EDTA:	Etilenediaminetetraasetik asit
ELISA:	Enzyme-linked Immunosorbent Assays
GGT:	γ -Glutamil transferaz
Hb:	Hemoglobin
HDL:	High dansity lipoprotein
HE:	Hematoksilen eozin
Hp:	Haptoglobin
%L:	Lenfosit yüzdesi
%M:	Monosit yüzdesi
% N:	Nötrofil Yüzdesi
PCV:	Hematokrit değer
RNA:	Ribonükleik asit
RPT:	Retiküloperitonitis travmatika
SAA:	Serum amiloid A
SPSS:	Statistical Package of Social Science (Statistical Software)
TB:	Total bilirubin
TP:	Total protein

VI

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. RPT, mastitis, metritis ve pododermatitisli hayvanlarda fiziksel muayene bulguları

Tablo 2. RPT, mastitis, metritis ve pododermatitisli hayvanlarda hematolojik bulgular

Tablo 3. RPT, mastitis, metritis ve pododermatitisli hayvanlarda kan biyokimyasal muayene bulguları

Tablo 4. RPT, mastitis, metritis ve pododermatitisli hayvanlarda idrar muayene bulguları

Tablo 5. RPT, mastitis, metritis ve pododermatitisli hayvanlarda histopatolojik bulgular

VII

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Kronik glomerulonefritis: Atrofik glomerulus, bazal membranda kalınlaşma, periglomeruler lenfositik infiltrasyon, H-E, x 20.

Resim 2. Tubulonefrozis: Tubuluslarda şiddetli dejenerasyon ve nekroz, H-E, x 20.

Resim 3. Tubulonefrozis: Tubuluslarda şiddetli dejenerasyon ve nekroz, H-E, x 40.

Resim 4. Glomerulotubulonefrozis: Tubuluslarda dejenerasyon ve nekroz, atrofik dejenerasyonlu glomerulus, H-E, x 20.

Resim 5. Böbrekte amiloidozis: Glomeruluslarda amiloid birikimi, CR, x 20.

Resim 6. Böbrekte amiloidozis: Glomerulusda amiloid birikimi, CR, x 40.

ÖZET

Sığırların Bazı Yangısal Hastalıklarında Renal Amiloidozisin Araştırılması

Bu tezin amacı RPT, mastitis, metritis ve pododermatitis gibi yangısal hastalıklarda böbrek biyopsisi, SAA konsantrasyonları ve metabolik profil ile muhtemel amiloid birikimlerini saptamaktır. Bu çalışmada RPT'li (n=30), mastitisli (n=18), metritisli (n=11) ve pododermatitisli (n=23) 82 baş melez inekten böbrek biyopsileri alınarak CR boyama yapıldı ve yangı markerleri olarak SAA düzeyleri saptandı. Klinik bakıda sağlıklı 10 baş inek kontrol grubu olarak kullanıldı. RPT'li (n=2), mastitisli (n=2) ve pododermatitisli (n=1) 5 hayvanın (%6) böbrek biyopsilerinde dokuların CR boyamasıyla doğrulanan amiloid birikimleri saptandı ve bu hayvanların tümünün amiloidozise işaret eden klinik bulgular gösterdiği görüldü. Bu çalışmadan elde edilen histopatolojik sonuçlar kongofilik amiloid depozitlerinin tümünün glomeruluslarda olduğunu gösterdi. Amiloidozis saptanan ineklerde en önemli bulgu hipoproteinemi ve proteinürinin şekillendiği nefrotik sendromdu. Göze çarpan diğer klinikpatolojik anormallikler; yüksek serum üre ve kreatinin konsantrasyonları ile düşük idrar dansitesiydi. Amiloidozisli sığırlarda SAA ortalamasının ($66.2 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$) kontrol grubu ortalamasından önemli derecede yüksek ($p < 0.01$) olmasına rağmen, diğer gruplardaki SAA ortalamalarıyla karşılaştırıldıklarında istatistiki açıdan önemli farklılıklar saptanmadı. Bu çalışmanın sonuçları yüksek SAA düzeylerinin amiloid birikimlerinin oluşması için gerekli olduğu ve amiloidozis için riski teşkil eden hastalıklarda SAA konsantrasyonunun takibinin erken tanıya yardımcı olacağı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Sığır, böbrek, amiloidozis

SUMMARY

Investigation of Renal Amyloidosis in Some Inflammatory Diseases of Cattle

The aim of this thesis was to identify possible amyloid deposits in some inflammatory diseases such as traumatic reticuloperitonitis (TRP), mastitis, metritis and pododermatitis along with renal biopsy, SAA concentrations, and blood metabolic profile in cattle. Renal biopsies were dyed by Congo red (CR) stain, and SAA levels were determined as inflammatory marker in 82 cross-breed cow with TRP (n=30), mastitis (n=18), metritis (n=11), and pododermatitis (n=23). Ten clinically healthy cattle served as control group. In the renal biopsies of 5 (6%) animals from TRP (n=2), mastitis (n=2) and pododermatitis (n=1) demonstrated amyloid deposits, which were confirmed by CR staining on tissues obtained from kidney, and all of them showed clinical symptoms attributable to amyloidosis. The histopathologic results derived from the present study indicated that all the congophilic amyloid deposits were observed in glomerulus. In cattle with amyloid, the most important finding was a nephrotic-like syndrome, in that there were hypoproteinemia and proteinuria. Other consistent clinicopathologic abnormalities were high serum urea and creatinine concentrations, and low urine specific gravity. Mean SAA concentration ($66.2 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$) in cattle with amyloidosis was significantly higher than mean SAA concentration in control ($p < 0.01$), although no statistically significant differences were detected when compared the mean SAA concentration of the other groups of cattle. The results of the study concluded that increases in SAA levels were a necessary condition for the deposition of amyloid and monitoring of the SAA concentration in diseases that have risk for amyloidosis may be helpful in their early diagnosis.

Key Words: Cattle, kidney, amyloidosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlk kez 1854 yılında Virchow (1) tarafından tanımlanan amiloidozis, terim olarak farklı klinik semptomlara yol açan, vücudun farklı organ ve dokularında protein yapısındaki amiloid maddesinin patolojik olarak hücreler arasında birikmesiyle orta çıkan bir olguyu ifade etmektedir (2-5). Dokularda biriken bu amiloid birikimler kimyasal yapıları ne olursa olsun CR boyasına ilgi duyarlar ve HE ile boyandıklarında hiyalin birikintilerine benzer bir görünüm arz ederler (6-9). CR ile boyamada amiloid maddesi polarize ışıkta yeşil renkte özel bir görünüm (birefringence) arz eder ki, bu amiloid maddesini tanımlayan karakteristik bir bulgudur (10-13).

Elektron-mikroskopik incelemelerde, amiloid maddesinin dallara ayrılmayan, uzunluğu belirsiz, β -pleated sheet yapısındaki protein alt birimlerinin polimerizasyonu sonucu şekillenen ekstraselüler fibril birikimi olduğu saptanmıştır (14-20). Amiloid birikimleri yaygın bir şekilde organlara yerleşip, işlevlerinde bozukluğa yol açtıklarında veya kitlesel fokal forma (amiloidoma) dönüştüğünde önem arz ederler (21,22). Bu çözünmeyen fibrillar proteinler pankreas veya beyin gibi spesifik bölgelerde lokalize şekilde yerleşebileceği gibi, başta böbrekler olmak üzere karaciğer, dalak gibi hayati pek çok organda diffuz bir şekilde dağılım gösterebilirler (23-25). Semptomlar hastalığın geç döneminde ortaya çıkma eğiliminde olduğundan, organda önemli hasar oluşuncaya kadar çoğunlukla tanı konulmaz ve ölümlerle sonuçlanır (4,26-29). Yangının bu komplikasyonunun gelişmesinde neyin etkili olduğu tam olarak bilinmemekle beraber, uzun süreli tedaviler, genetik ve çevresel faktörlerin etkili olabileceği bildirilmektedir (3,4,30,31).

Amiloidozisin Sınıflandırılması

Tarihi gelişimi süresince amiloidozis farklı şekillerde sınıflandırılmış, kimi araştırmacılar (32-34) amiloid maddesinin lokalizasyonuna bağlı olarak sistemik ve lokalize olarak sınıflandırma yaparken, diğerleri (8,16,31,35,36) ise amiloidozisi primer ve sekonder olarak iki grupta değerlendirmişlerdir. Bu sınıflandırmalardan

sonucusu günümüzde daha yaygın bir şekilde kabul görmektedir (3,8,37,38). Bu sınıflandırmaya göre primer amiloidozis (immunglobulin ilişkili) plazma hücrelerinin diskrazileri sonucu dokularda immunglobulin zincir fragmanlarının birikimleri sonucu oluşmaktadır (37). AL tip amiloidozis olarak da bilinen bu amiloidozis tipi insanlarda yaygın olarak karşılaşılan bir tip olup, özellikle kalp, akciğerler, deri, dil, tiroid bezleri ve bağırsak gibi organlarda amiloid birikimleriyle karakterizedir. Primer amiloidozis (AL amiloidozis) sığırlarda nadiren görülmektedir (11,36,39).

Sekunder amiloidozis (AA amiloidozis) ise kronik yangısal hastalıkların seyri sırasında karaciğer tarafından sekrete edilen SAA parçalarının AA'ya dönüşerek organlarda birikmesi sonucu oluşmaktadır (30, 40-43). Sığırlarda oluşan amiloid türü AA amiloidozis olup, böbrekler başta olmak üzere karaciğer ve dalak gibi organlar yaygın olarak etkilenmektedir. Etkilenen organlarda genellikle hiperplazi olgusu gözlenmektedir (38,44).

Amiloid maddesinin böbrekler başta olmak üzere çeşitli organ ve dokularda birikme eğiliminde olmasında etkili faktörler henüz tanımlanamamakla birlikte, SAA'nın AA'ya çevrilmesinde etkili faktörlerin o bölgedeki makrofajlar tarafından salınarak hem SAA'nın sentezi hem de SAA'nın AA'ya dönüştürülmesinde etkili oldukları sanılmaktadır (30,45-48). Ancak karaciğer ve dalakta amiloid birikimleri sıklıkla çok sayıda fagositik hücrelerle birlikte bulunurken, böbreklerde aynı hücre sel kompozisyonun olmaması dikkat çekicidir. Amiloidozisli böbrek dokusunda yapılan histopatolojik incelemeler; AA proteinin glikosidatif değişime uğrayarak kendi başlarına böbreklerde amiloid çökelti yapabileceğini kanıtlamıştır (8,24,49). Bu durum amiloidozis olgusunun neden en fazla böbreklerde şekillendiğini açıklamaktadır.

Yukarıda bahsedilen sınıflandırmadan başka günümüzde yaygın olarak kabul gören başka bir sınıflandırma daha vardır. Bu sınıflandırma amiloid birikimini oluşturan fibrillerin yapısında bulunan amiloid protein türü ve bu proteinlerin kan serumundaki ön maddelerini (protein prekürsörleri) göz önünde bulundurarak yapılan sınıflandırmadır (47,50). Bu sınıflandırmada da bir önceki sınıflandırmada olduğu gibi iki sistemik amiloidozis formu tanımlanmaktadır: AL amiloid primer amiloidozisle, AA amiloid ise sekunder veya kronik yangısal ürünlerle birlikte ifade edilmektedir. İnsanlarda amloid olarak dokularda biriken ve çözülmeyen en az 20

farklı protein saptanmıştır (36,51,52). AL amiloid insanlarda en sık karşılaşılan tipi olup, plazma hücrelerinin sistemik neoplastik bir hastalığı olan multiple miyelom olgularında ve immunosit dizkraziste yaygın olarak görülmektedir. AL amiloidozis hayvanlarda çok nadiren görülmektedir (53,54). Myeloma ve ekstramedullar plasmasitomali köpek ve kedilerde AL amiloidozisin görüldüğünü bildiren birkaç çalışma mevcuttur (54-57). Hayvanlarda en az 8 farklı amiloid prekürsörü bildirilmişken, AA amiloidin en sık karşılaşılan amloid formu olduğu bildirilmektedir (17,31,49,58,59).

AA amiloidozis köpek (57,60,61), kedi (62,63), at (64), sığır (4,25,31,58) ve kanatlı (65-67) olmak üzere pek çok evcil hayvan türünde saptanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda amiloidozisin bu tipinin Siberian tigers (*Panthera tigris altaica*) (68), Dorcas gazelle (*Gazella dorcas*) (69), mountain gazelle (*Gazella gazella*) (70) gibi pek çok yabani memeli hayvan türünde de oluştuğu bildirilmiştir. Bighorn sheep (*Ovis canadensis*) (71) ve Dall's sheep (*Ovis dalli*) (72) gibi yabani koyun türlerinde AA amiloidozis yaygın olarak gözlenirken, evcil koyun ve keçilerde nadir ve sporadik olarak saptanmıştır (73).

Renal Amiloidozisin Patogenezi

Renal amiloidozis çoğunlukla sekonder amiloidozis tipinde ve SAA proteininin ayrışma ürünlerinin dokulardaki birikimlerinin neden olduğu reaktif bir olgudur (38,40,42). SAA pek çok doku hasarına karşı tepki olarak karaciğer tarafından sentezlenen AFP'lerinden biridir (23,47,74). Yangısal uyarımlara maruz kalındığında SAA için messenger RNA'nın hepatik kopyalaması artarak, SAA düzeyini 100 kata kadar yükseltebilir. Herhangi bir reaksiyona girmemiş sirkülasyondaki SAA HDL'ye apolipoprotein SAA (ApoSAA) şeklinde bağlanmış durumdadır. Yangısal bir durumun varlığında HDL partikülünden apolipoprotein A1 (ApoA1) olarak ayrılır (48,75-78). Bu protein aynı zamanda nötrofiller için şemotaksik olup degranülasyonu, fagositozu ve bu hücrelerden mediyatörlerin (sitokinler) salınımını uyarır (45,77,79). Bu mediyatörler hem SAA'nın sentezi hem de SAA'nın AA'ya dönüştürülmesinde rol oynar ve fagositler tarafından salınırlar (80-83) ve başlıca 4 büyük kategoriye ayrılır: interleukin-6-type sitokinler, interleukin-1-type sitokinler, glukokortikoidler ve büyüme faktörleri.

Sekunder renal amiloidozisin oluşmasında kronik, purulent ve/veya nekrotize edici yangısal ürünler veya bazı tümörlere bağlı olarak SAA konsantrasyonunun uzun süre yüksek olması başlıca etmendur (77,81,84). Özellikle tümör oluşumlarında böbrek amiloid birikimleri dikkat çekicidir. Bunun nedeni tümör hücrelerinin sitokinler üretmesindedir (82,85,86). Purulent ve nekroza yol açan hastalıklar SAA ve diğler AFP'lerin düzeyinde artışa neden olurlar. SAA daha sonra büyük oranda ayrışır ve özellikle glomeruluslarda olmak üzere organlarda AA amiloid olarak birikirler. Glomeruluslarda biriken amiloid glomerular filtrasyon bariyerinde işlev bozukluğuna yol açar. Tubuler epitelial hücreler filtratta bulunan aşırı proteini rezorbsiyonda dejenerasyon nedeniyle yetersiz kalırlar ve bu amiloid nefrozis olarak adlandırılan makroskobik olarak renal kortekste miliar sarımsı renkte odakların görüldüğü kortikal miliar nefrozisle sonuçlanır. Histolojik olarak, CR pozitif boya alan pek çok dokuda eozinofilik bölgelerin varlığı ile karakterize ve polarize ışık altında karakteristik (birefringence) bir yapı gösterirler (7,10,14,87).

Klinik olarak sığırların akut, subakut ve kronik seyirli hastalıklarının seyri sırasında SAA konsantrasyonu artmaktadır (40,44,79,88,89). Ancak, hangi hastanın yangının bu komplikasyonunu geliştirmede risk altında olduğunu neyin belirlediğı bilinmemektedir. Kronik veya akut ve tekrarlayan, yangıda uzun süre SAA düzeylerinin yüksek kalması, onun indirgenmiş ürünlerinin (dokularda AA proteini) amiloid birikimlerine yol açtığı bilinmesiyle birlikte, yüksek SAA düzeylerinin her zaman amiloidozis oluşturacağını söylemek mümkün değildir (4,5,38).

Sığırlarda Renal Amiloidozisin Tanısı

Sığırlarda AA amiloidozis kronik hastalık olguların bir komplikasyonu olarak amiloid-A (AA) protein çökeltilerinin böbrekler başta olmak üzere çeşitli organlarda birikmesi sonucu oluşur. Sığırlarda böbreklerde görünmeden diğler organlarda görülen amiloid olgusuna hemen hiç rastlanmamıştır (32,33,90). Renal amiloid olgularında çökeltinin çoğunlukla glomeruluslarda, bir kısmının ise medullada olduğu bildirilmiştir (69,91,92). Medullar amiloid böbrek fonksiyonları üzerine glomerular çökeltiden daha az zarar verdiğinden klinik semptomları daha az belirgindir. Ancak amiloidozis sinsice ilerleyen ve spesifik klinik bulgular

göstermeyen bir hastalık olmasının yanı sıra, amiloidozise neden olan hastalıkların genelde subklinik seyir izliyor olması da, bu hastalığın tanısını güçleştirmektedir. Bu nedenle hastalığın tanısında tüm muayene bulguları birlikte değerlendirilmelidir (28,48,87,93).

1. Klinik Muayene Bulguları

Sığır böbrek amiloidozisi subkutan ödem, poliüri ve şiddetli ishal ile karakterize klinik semptomlar gösteren ergin sığırların patolojik bir bozukluğudur (25,28,29,42). Renal amiloidozis daha çok subklinik seyrettiği için çoğu vakalar otopside veya yapılan mezbahalarda çalışmalarında saptanır. Bu çalışmalardan birinde (53) renal amiloidosisin prevalansının %2,7 olduğunu göstermektedir. Amiloidozis uzun seyirli kronik enfeksiyonlar (tüberküloz gibi), kronik yangılar ve tümör gibi hastalıkların bir komplikasyonu olarak gelişir. Renal amilodiosisli hayvanların muayenelerinde mastitis veya pnömoni gibi bakteriyel etiyojiye sahip yangısal hastalıkların önemli ölçüde etkili oldukları bildirilmiştir (25,94-98). Sığırlarda renal amilodiosis oluşumu bildirilen klinik vakaların çoğu doğumdan sonraki iki hafta içinde görülmüştür. Bu hastalıktan mastitis daha çok süt ineklerinde doğumdan sonra görülmekle beraber, belirtiler non-spesifik olup, semptomlar daha çok böbrek yetersizliği veya nefrotik sendromun belirtilerini andırmaktadır (12,99,100). Hastalarda gözlenen klinik bulgular; anoreksi, inatçı sulu ishal, intermandibuler, gerdan ve vücudun alt kısımlarında ödemler, süt veriminde azalma, hızlı kilo kaybıdır. Daha az olarak da hayvanların aşırı su içme istekleri bildirilmiştir (57,98). İleri dönemlerde vücutta genel bir ödem, bitkinlik, dehidrasyon ve depresyon gibi semptomlar gözlenir. Hasta terminal devrede üremiktir, komatöz hale gelir. Üremi ağız boşluğu ve gastrointestinal kanalda lezyonların gelişmesine yol açar. Şiddetli zayıflama sonucu 1-2 hafta içinde ölüm görülür (4,27,87,101,102).

2. Hematolojik ve Kan Biyokimyası Bulguları

Amiloid nefrozlu hastalarda saptanan en önemli hematolojik bulgular eritrosit sayısında azalma ve total lökosit sayısında artıştır. Serum biyokimyasal ölçümlerinde ise düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin kaybı ile karakterize hipoproteinemi ve

hipoalbuminemi dikkat çekici bulgulardır. Ayrıca amiloidozis olgularında serum Ig düzeylerinde önemli artışlar şekillendiği, bunun da AA amiloidozisli hastaların altta yatan yangısal durumu yansıtan poliklonal hipergammaglobulinemi gösterme eğiliminde olmalarından kaynaklandığı bildirilmiştir (37,41,103,104).

Kan üre ve kreatinin konsantrasyonları artış ile AST, GGT, ALP enzim aktivitelerinde yükselme renal amiloidoziste saptanabilen diğer olgulardır (50,87,97,105).

Spesifik antiserumlar kullanılarak amiloid prekürsör proteinlerinin serum veya plazma düzeylerinin saptanması da tanı açısından oldukça yararlı sonuçlar verebilmektedir. Bu prekürsör proteinlerinden sığır böbrek amiloidozisinin etiolojisinde başlıca rolü oynayan SAA, uygun antiserumlar kullanılarak kolayca saptanabilmektedir (106,107). Sığırların renal amiloidozis olgularında serum SAA düzeylerinde artış olmakla birlikte, SAA düzeylerindeki bu artışlar mutlak suretle amiloid oluştuğu anlamına gelmez. Nitekim yüksek SAA düzeyine sahip ancak amiloid gelişmeyen pek çok olgu bildirilmiştir (108,109).

Bazen böbreklerde gelişen amloid maddesi nedeniyle renal tubular asidoz görülebilir. Bu olgularda gelişen nefrotik sendrom ile kötüleşen hastada amiloidozisin ilerlediğini düşündürebilir, fakat bu durum nefrotik sendrom sırasında bir komplikasyon olarak ortaya çıkan renal ven trombozundan da kaynaklanması olasıdır (98).

3. İdrar Analiz Bulguları

İdrarın biyokimyasal muayenesinde şiddetli proteinüri renal amiloidozisin en önemli bulgulardandır. AA amiloidozisin komplikasyonu olarak şekillenen proteinüri glomerular bir bozukluğu işaret etmekte, erken aşamada hafif proteinüri, daha sonraki aşamalarda ise ödem, hipoproteinemi ve kütleli proteinüri gibi açık semptomlar kompleksi ortaya çıkar (107,110-112). Yine kusma, letarji ve anoreksiyi takiben gelişen üremi karşılaşılabilecek diğer önemli bulgulardandır. Bu dönemde yapılan kan testlerinde kan üre düzeyinin yükselmiş, protein düzeyinin ise azalmış olduğu görülebilir. Poliüri dikkat çekicidir (34,87,113).

Böbrekte oluşan hasarın tespitinde idrar enzimleri (GGT, AST, ALP) ile idrarda protein, albümin, üre ve kreatinin konsantrasyonlarının ölçümü amiloid nedeniyle şekillenen böbrek hasarını belirlemede yardımcı parametrelerdir. Bu enzimlerden idrar GGT'si renal proksimal tubuler hasar ve nekrozunun erken tanısında oldukça yararlı sonuçlar vermektedir (114-117).

4. Histopatolojik Bulgular

Renal amiloidoziste kesin tanı böbrek biyopsisi veya otopside alınan doku örneklerinin histopatolojik muayenesinde amiloid birikimlerinin saptanması ile konur (10,87,91,98). Renal amiloidozis geliştiren hayvanların böbrek biyopsilerinden elde edilen örnekler HE ile boyandıklarında homojen bir yapı gösterdikleri saptanmıştır. CR ile boyamada ise amiloid maddesi polarize ışıkta yeşil renkte özel bir görünüm (birefringence) arz eder ki, bu amiloid maddesini tanımlayan karakteristik bir bulgudur (10,34,109). Böbreklerde erken birikimler mesangial olurken, geç olgularda glomeruluslarda olmakta ve glomerulusun parçalanmasına yol açabilmektedir. Bu durumu başka nedenlerden kaynaklanan glomerulosklerozdan ayırt etmek güç olup, CR boyamada amiloid birikimlerin saptanmasıyla ayrılabilir. CR boyama amiloid birikimlerinin saptanmasında yaygın şekilde kullanılan bir boyama metodu olup, amiloid birikimlerinin diğer glomerular fibrilar birikimlerden ayrılmasında, amiloidozisin sınıflandırılmasında ve erken tanısında günümüzde oldukça geçerli bir yöntemdir (7,9,109,110).

5. Renal Amiloidozisin Tanısında Kullanılan Diğer Teknikler

Renal amiloidozisin tanısında yukarıda anılanların dışında farklı muayene yöntemleri de bulunmaktadır. Ancak, bunların çoğu henüz rutinde yer almayan pahalı sistemlerdir. Bunlardan biri olan sonografi böbreğin boyutları hakkında önemli bilgiler vermesine karşın, renal amiloidoziste böbrek büyük, küçük veya normal boyutta olabilir. Computed tomografi (CT) tekniği yumuşak doku amiloid birikimlerinin saptanmasında yararlı olabilir. Fakat, bu teknik amiloid birikimlerinin

saptanmasında çok büyük hassasiyet göstermez. Eğer sonuçlar pozitif ise CT tekniği amiloid birikimlerinin ilerleyip ilerlemediğinin izlenmesinde yararlıdır (118-120).

İntravenöz piyelografi de yararlı bir test olmasına karşın, proteinüriyi önemli derecede artıracığından amiloidozis şüpheli renal yetersizlik geliştiren hastalarda uygulamadan kaçınılmalıdır (5).

Radiolabeled P-component gamma scanning ise total vücut amiloidi ve primer tedavi sonrası amiloid kitlenin varlığı hakkında bilgi veren bir tekniktir. Amiloid birikiminin en yoğun olarak şekillendiği böbrek, karaciğer, dalak ve adrenal bezler bu testle kolaylıkla taranabilmesine karşın, pahalı bir sistem olup şu anda sadece dünya çapında bazı gelişmiş merkezlerde uygulanabilmektedir (5,8,121).

Renal Amiloidozisin Tedavisi ve Prognozu

Bütün amiloidozis türlerinde olduğu gibi sekonder renal amiloidozis olgularında da prognoz zayıf olarak kabul edilir. Amiloidozis oluşumunun kontrolünde gerekli olan şey AFT'nin kontrol altına alınması, yani altta yatan sebebe yönelik sağaltım yapılmalıdır. Ne yazık ki, kronik olgularda bu hedefi tutturabilmek için gerekli veriler halen mevcut değildir. Bu yüzden tedavi çoğunlukla etkili olmamaktadır (3,25,100). Fakat destekleyici tedavi (piyelonefritisin eradikasyonu vs.) ile hastalık iyileşemese bile stabil durumunu koruyabileceği bildirilmektedir (8,93). Böbrek transplantasyonu yapılabilirse de ekonomik değildir ve mortalite oranının yüksek olduğu saptanmıştır (93,122).

Anılan Hastalıkların Renal Amiloidozisle İlişkisi

Yangısal hastalıklarda AA amiloidozisin prekürsör proteini SAA üzerine pek çok çalışma mevcut olmasına karşın, bu çalışmada kullanılan RPT, mastitis, metritis ve pododermatitisli hayvanlarda amiloidozisin oluşumu ile ilgili çalışma mevcut değildir. Amiloid birikimlerini oluşturan AA amiloid fibrilleri AFT sırasında kanda artan SAA'dan köken alır (123,124). AFT'nin farklı bozukluklar göz önüne alındığında bakteriyel hastalıklar, özellikle de purulent enfeksiyonlarda en yüksek olduğu gözlenmiştir. Mikrobiyal etiyojiye sahip kronik sub-klinik mastitisin sebep

olduğu ekonomik kayıplarıyla süt işletmelerinde sıkça rastlanan bir problemdir (123-125). Saha şartları altında, pek çok bakteri türü farklı derece ve süreçlerde sub-klinik mastitise neden olmaktadır. Winter *et al.* (126) koyunlarda *Staphylococcus epidermis* ile yaptığı deneysel çalışmada gelişen subklinik mastitis sırasında SAA düzeylerinin yükseldiğini saptarken, Grönlund *et al.* (124) *Staphylococcus aureus* ile yaptığı deneysel çalışmada inokulasyondan kısa bir süre sonra hayvanların çoğunda benzer seviyede SAA düzeyleri saptamıştır. Bu çalışmada kronik-subklinik mastitiste, Hp'nin değil SAA'nın önemli derecede artışı dikkat çekmiştir. Diğer bir çalışmada (127) ise tersi bulgular elde edildiği bildirilmiştir. Grönlund *et al.* (95) bu iki zıt durumu, bakteriyel virulanstaki değişikliklere bağlı olarak salınan sitokinlerin farklı miktarlarda ve/veya farklı kombinasyonlarda olmasına bağlanmıştır (95). Akut postpartum metritiste ise AFT değişken bir durumdadır (128).

Eğer bir hayvan enfeksiyon, yangı, travma veya strese maruz kalırsa AFT oluşur. AFP'ler non-spesifik içsel immün komponentler olup, homeostazisin restorasyonu ve mikrobiyal büyümenin kısıtlanmasında rol oynarlar. AFP süt sığırlarının çeşitli yangısal durumlarının hassas bir markeri olduğu kanıtlanmış olup, AFP'lerin klinik muayene ve geleneksel hematolojik muayenelerden daha hassas olduğu görülmüştür (125,129,130).

Bu çalışmanın amacı; çoğunlukla subklinik izleyen ve saha koşullarında sıkça karşılaşılan RPT, mastitis, metritis ve pododermatitis gibi ineklerde sıkça karşılaşılan yangısal hastalıklarda renal amiloid olgusunun gelişip gelişmediğini klinik, hematolojik, kan biyokimyası, idrar ve histopatolojik muayeneler olmak üzere tüm yönleriyle ortaya koymaktır.

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Hayvan Materyali ve Klinik Tanı

Yaşları 5 ile 11 yıl arasında değişen otuz adet RPT'li, 18 adet mastitisli, 11 adet metritisli ve 23 adet (13 inek, 8 dana) pododermatitisli olmak üzere toplam 82 baş melez inek çalışmanın hastalık grubunu oluşturdu. Alınan anamnezden hastalık grubundaki hayvanların en az 12 günden beridir hasta oldukları öğrenildi. Anamnez ve laboratuvar bulguları ile hayvan sahiplerinin gözünden kaçan süreler de göz önüne

alındığında hastalıkların kronik seyirli oldukları kabul edildi. Hastalık gruplarının yanı sıra çalışmada 10 adet klinik bakıda sağlıklı melez inek ise kontrol grubu olarak kaydedildi. Böylece çalışma toplam 92 adet inekte sürdürüldü.

Çalışmanın materyalini oluşturan RPT, mastitis, metritis ve pododermatitisin tanısı klasik kaynaktaki (131) yöntemlere göre yapıldı. Hayvanların tümünde vücut sıcaklığı, solunum ve kalp frekansları ile rumen kontraksiyonları ölçülmesine ek olarak; mastitisin tanısı için CMT testi, metritisli hayvanlarda ise rektal ve vajinal muayene bulguları da değerlendirildi.

2.2. Hematolojik Muayeneler

Hematolojik muayeneler için hayvanların V. jugularis'lerinden EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı. Hematokrit değeri, eritrosit, total lökosit ve diferansiyel kan tablosu kan sayım cihazı kullanılarak ölçüldü (Sysmex, Germany).

2.3. Kan Biyokimyasal Muayeneleri

Kan biyokimyasal analizleri için Jugular venden vakumlu tüplere kan örnekleri alındı. Serum analizleri için tüplere alınan kanlar 3000 devirde 10 dakika santrifuj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar analizler yapılincaya kadar -20°C'de muhafaza edildi. Serum biyokimyasal parametrelerinden kreatinin; Jaffe metodu, total protein; biuret metodu, albümin; bromcreosol green metodu, üre; fearon reaksiyon metodu, glikoz; glikoz oksidaz reaksiyon metodu, AST; pridoksal fofatazsız modifiye IFCC metodu, GGT; süstrat olarak glutamilkarboksi nitroanilidin kullanılarak, ALP; substrat olarak para-nitrofenilfosfat kullanılarak ölçüldü. Bütün biokimyasal analizler Roche/Hitachi 917 Clinical Chemistry Analyzer cihazında Rosche Diagnostics'den (D-68298, Mannheim, Germany) sağlanan ticari kitler ve bu kitlerin prosedürlerine uygun olarak yapıldı.

Serum Amiloid A'nın ölçümü

SAA konsantrasyonları (ng/ml) ticari ELISA kiti (Biosource, Immunoassay Kit, Biosource Europe S.A., Belgium; Cat. No: KNA0012) kullanılarak ölçüldü. Serum örnekleri vortexde 5 dk. karıştırıldıktan sonra biotinylated anti SAA

monoclonal antibody (50 µL; diluted 1:100 in 1 x dilue buffer) ile birlikte SAA için spesifik bir monoclonal antibody ile kaplı 12 x 8 mikrotiter scribe serum örnekleri (50 µL; diluted 1:500) eklendi. Üzerine yapışmayan maddelerin uzaklaştırılması için komple yıkandıktan (yıkma suyu, 1 kısım yıkama tamponu 19 kısım distile suyun karışımından elde edildi) sonra platlar kaplandı ve 37 °C'de en az 1 saat inkubasyona bırakıldı. Her birine dilue 1:4000 (100 µL) streptavidin-horseradish peroksidase eklendi ve platlar oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dakika inkube edildi. Platlara sübatrat (100 µL) eklenerek tekrar oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dk bekletildi. Stok solüsyonu eklendi ve platlar 450 nm'de okundu.

2.4. İdrar Analizleri

İdrarın muayenesi amacıyla Combur 10 ticari test şeritleri kullanılarak başta protein olmak üzere kompozisyonundaki değişiklikler gözlemlendi. Oluşan renk değişiklikler hafif (++-), orta (+++) ve şiddetli (+++) şeklinde belirtildi.

İdrar sedimentinin mikroskopik incelenmesinde; irin, lökosit, ertitrosit, granül gibi patolojik ürünlerin varlığı araştırıldı ve elde edilen sonuçlar hafif (++-), orta (+++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi.

İdrarın dansitesi ise dansitometre kullanılarak ölçüldü. Alınan idrar örnekleri laboratuvarında 1200 devirde 10 dk. santrifüj edildikten sonra gerekli analizler yapıldı. İdrar kreatinin, total protein konsantrasyonları ile GGT, AST ve ALP enzim ölçümleri Roche/Hitachi 917 Clinical Chemistry Analyzer cihazında Rosche Diagnostics'den (D-68298, Mannheim, Germany) sağlanan ticari kitler ve bu kitlerin prosedürlerine uygun olarak yapıldı.

2.5. Böbrek Biyopsisi ve Histopatolojik Muayeneler

2.5.1. Böbrek Biyopsisinin Uygulanışı

Böbrek biyopsisi renal amiloidozisin ayırıcı ve kesin tanısı için oldukça yararlı sonuçlar veren bir uygulamadır. Renal amiloidozisin varlığına işaret eden bulguların (proteinüri, poliüri vs.) varlığında böbrek biyopsisi yapılarak böbrekte oluşan hasarın

niteliği ve niceliği hakkında önemli sonuçlar elde edilirken, hastalığın prognozu hakkında fikir sahibi olunabilmektedir.

Bu çalışmada böbrek biyopsi örnekleri perkutan biyopsi tekniği kullanılarak alındı (131). Bu metotta 14-gauge çapındaki Tru-cut biyopsi iğnesi kullanıldı. İğne içine dokuyu alacak şekilde tasarlanmış bir stile ile bunu dışardan saran bir dış aksam ve bu ikisinin bağlandığı plastik bir tutacaktan oluşmaktaydı. Hayvan %1'lik lidokain hidrokloridle (Jetocain) infiltrasyon tarzında lokal anesteziye alındı. Ağrının giderilmesinde çoğu zaman lokal anesteziye yeterli olmaktadır. Sağ tarafta son vertebranın kaudalinde ve bel omurlarının yaklaşık 15 cm aşağısında gerisinde deriye parmağın geçebileceği büyüklükte ensizyon yapılarak deri ve kas tabakası açıldı. İğnenin pozisyonu böbrek kapsulasına doğru olacak şekilde, stilesi kapalı olarak parmak rehberliğinde içeri sokulan iğne böbrek kapsulasına dayandırıldı. Bu sırada stile çabuk bir şekilde ileri itilerek böbreğin korteksine girildi. Stile içeri girdikten sonra, hiç kıvıldatılmadan üst aksam ve sap kısmı stilenin üzerinden kaydırılarak dış aksamca içeri doğru kesilen doku örneği stiledeki hazneye alındı. Böbrek örneği alınmış biopsi kanülü böbrekten çıkarıldı. Dışarı alınan iğnenin stilesi ileri itilerek açığa çıkan örnek kendi ağırlığının 10 katı kadar %10'luk formalin solüsyonu konan renkli şişelere alınarak histopatoloji laboratuvarına gönderildi.

2.5.2. Histopatolojik Muayeneler

Böbreklerden alınan ve % 10'luk nötral formalin solüsyonunda tespit edilen böbrek biyopsisi örnekleri daha sonra etanolle dehidre işlemine tabi tutuldu ve ksilolde şeffaflaştırılarak parafin bloklara alındı. Bu bloklardan 5-6 µm kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler HE yöntemiyle boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Amiloidozis demonstrasyonu için gerekli görülen biyopsi örneklerinden ilave kesitler yapılarak CR ile boyandı ve ışık mikroskopunda histopatolojik değişimler yönünden incelendi. CR boyama sonucunda amiloid birikimlerinin varlığı - (amiloid yok), + (hafif), ++ (orta) ve +++ (şiddetli) olarak belirlendi.

2.6. İstatistiki Analizler

Bu çalışmadaki istatistiki analizler IBM uyumlu bilgisayar ortamında paket program kullanılarak (SPSS version 11.0 for windows) Duncan Testi ile yapılmıştır. $p < 0.01$ eşiği istatistiki olarak önemli kabul edildi (132).

3. BULGULAR

Bu çalışmada kullanılan hayvanların yaş ortalamaları hastalık grubu için 7.7, kontrol için 7.5 yıl olarak hesaplandı ve yaş açısından gruplar arasında istatistiki açıdan önemli bir fark olmadığı saptandı ($p > 0.1$). Ayrıca hastalık ve kontrol gruplarındaki ineklerin en az 2 en fazla 7 kez doğum yaptıkları anamnez bulgularından elde edilmiştir.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular konunun bütünlüğü açısından; klinik, hematolojik, kan serumu biyokimyasal, idrar analiz ve histopatolojik bulguları başlıkları altında incelenmiştir.

1. Klinik Bulgular

Hastalık gruplarındaki hayvanlara ait klinik bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalık gruplarındaki hayvanlarda ortak semptom olarak; durgunluk, zayıflama, anoreksi, kusma, konjunktival anemi, rumen kontraksiyonlarında azalma, karın bölgesinde gerginlik, hayvanların bir kısmında (%13) ishal, bir kısmında poliüri (%16) ve polidipsi (%20) gözlemlendi. RPT grubundan 5, mastitis grubundan 6, metritis grubundan 4 ve pododermatitis grubundan 3 hayvanda yüksek solunum frekansı (>30 respirasyon/dk) ile birlikte taşikardi (>80 kalp vuruşu/dk) saptandı.

RPT'li toplam 30 hasta ineğin en erken 12 gün, en geç 2 aydan beridir iştahsız oldukları alınan anemnezden öğrenildi. İştahsız oldukları ve 12 günden bu yana hasta olduğu bildirilen 3 (%10) hayvan hastalığın süresi yönünden hastalığın subakut şeklini düşündürüyorsa da, hayvan sahiplerinin gözden kaçırdıkları süreler göz önüne alındığında bu hayvanların kronik RPT'li grupta değerlendirilmesine karar verildi. RPT'li grubu oluşturan sığırların 12'sinde (%40) sol açlık çukurluğunda

şişkinlik, 13'ünde (%43) inleme saptandı. Bu gruptaki hayvanların çoğunun daha önce tedavi gördüğü, 10 tanesinin (%33) gebe olduğu, 11'inin (%36) kısa bir süre önce doğum yaptıkları öğrenildi. Klinik muayenelerde ise; hayvanların 5'inde (%16) hafif dehidrasyon, 14'ünde (%46) sırtta kamburluk gözlemlendi. Ağrı deneyleri sonucunda; hastaların 16'sında (%53) (++-), 11'inde (%36) (++-), 3'ünde (%10) (+++) ve hayvanların tümünde (+++) ferreskop bulgularının pozitif olduğu saptandı.

Klinik bulguları dikkate alındığında kronik purulent mastitisli olarak değerlendirilen toplam 18 hayvanın anamnez bulgularından süt verimlerinin geçen yıla göre ortalama yaklaşık %75 azaldığı öğrenildi. İlk 12 (%66) hayvanda vücut sıcaklığı normal sınırlarda (37.5-39.2 °C) olmasına rağmen diğer 6 (%33) hayvanda vücut sıcaklığı çalışma sırasında yüksek (> 39.2 °C) olduğu saptandı.

Postpartum metritisli ineklerin 8'inde (%72) purulent veya mukopurulent vajinal akıntı görülürken, bu gruptaki beş inekte (%45) alınan anamnezden ayrıca retensiyon sekondinarum geçirdiği, 4 tanesinde (%36) yüksek ateş (>39.2 °C), üç tanesinde (%27) rektal palpasyonla da saptanabilen adhezyonların mevcut olduğu, perimetritis ile şiddetli bir şekilde enfekte oldukları belirlendi.

Pododermatitis grubunda topallık gösteren hayvanlarda aksayan ayakların tabanları tazyikli su ile yıkanarak, ökçelerinin birleştiği hat temizlenip kabuklar kaldırıldı. Bu gruptaki sığırların hepsinde tırnağın canlı dokudan ayrıldığı, drene edildiğinde 8 hayvanda (%34) irin aktığı görüldü. Ayrıca bu gruptaki sığırların tümünün topallık gösterdiği, lezyonun bulunduğu ayağın abduksiyon tarzında tutulduğu ve boynuzsu tırnağın derin katmanlarında renk değişiklikleri ile bölgenin derin palpasyonunda ağrı saptandı.

Histopatolojik muayeneler sonucunda amiloidozisli olduğu saptanan 5 sığırda (2 RPT'li, 2 mastitisli ve 1 pododermatitisli) gözlenen en önemli klinik bulgu poliüri olup, bu hayvanlarda ateşin de yüksek olduğu dikkat çekmekteydi.

2. Hematolojik Bulgular

RPT'li, mastitisli, metritisli ve pododermatitisli sığırların hematolojik muayene bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi; hastalık gruplarının total lökosit ve lenfosit ortalamaları yönünden kontrol grubuna göre yüksek ($p<0.01$), hematokrit ve nötrofil yüzdeleri açısından ise kontrol grubu hayvanlarından daha düşük ortalamalara sahip oldukları gözlemlendi. En yüksek total lökosit ortalaması mastitisli grupta (10.2 ± 1.2) gözlenirken, bu grupta diğer gruplara göre daha düşük eritrosit ortalaması (4.4 ± 1.1) ($p<0.01$) saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalık gruplarının daha düşük nötrofil ancak daha yüksek lenfosit ortalamalarına sahip oldukları dikkat çekmekteydi. Gruplar göz önüne alındığında lenfosit yüzdelerinin mastitis ve RPT'li gruplarda diğer gruplara göre daha yüksek ($p<0.01$), nötrofil yüzdesi oranının ise daha düşük ($p<0.01$) olduğu saptandı.

Histopatolojik muayeneler sonucunda renal amiloidozisli olduğu saptanan sığırlarda yüksek hematokrit (%52) ve lökositoz (14.1 ± 1.0) saptandı. Benzer artışlar (% PCV: 48; T. lökosit: 12.2 ± 1.1) histopatolojik olarak glomerular hasara sahip veya hem glomerular hem de tubuler lezyonlara sahip hayvanlarda da gözlemlendi. Yine bu gruptaki hayvanlarda eritrosit ortalamasının (4.3 ± 1.0) diğer gruplarla karşılaştırıldığında önemli derecede düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.01$).

3. Kan Serumı Biyokimyasal Bulguları

Anılan hastalık gruplarına ait kan serumu biyokimyasal bulguları Tablo 3'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında çalışmadaki hayvanların yüksek üre ve kreatinin, fakat düşük total protein ve albümin düzeyine sahip oldukları gözlemlendi. Tüm gruplar karşılaştırıldığında en önemli hipotalbümineminin mastitis (19.4 ± 1.6) ve RPT (22.4 ± 1.3) gruplarında olduğu ve hipoproteinemiyenin hipotalbüminemiden kaynaklandığı, total proteinden albümin miktarının çıkarılmasıyla geriye kalan miktarın globulin düzeyini ifade ettiği ve globulinin de

büyük bir oranını Ig'lerin oluşturduğu düşünülürse, hastalık gruplarının tümünde Ig düzeylerinde artış olduğunu söylemek mümkündür.

Kontrol grubu ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında serum GGT, ALP, AST düzeyleri ile üre ve kreatinin konsantrasyonları ortalamalarının RPT'li ve mastitisli gruplarda önemli derecede ($p<0.01$) yüksek olduğu gözlemlendi. Yine enzim aktiviteleri ile üre ve kreatinin konsantrasyonları arasında da pozitif bir korelasyon olduğu görüldü.

SAA konsantrasyonlarındaki artışın en fazla RPT (68.4 ± 1.6 $\mu\text{g/ml}$) ve mastitisli (63.3 ± 1.7 $\mu\text{g/ml}$) grupta olduğu, ancak hastalık gruplarındaki SAA düzeylerinin kontrol grubu ortalamasından istatistiki olarak önemli derecede ($p<0.01$) yüksek olduğu saptandı (Tablo 3). Ayrıca önemli bir bulgu olarak hayvanlar ferdi olarak incelendiğinde yüksek SAA düzeyi gösteren hayvanlarda ateşin de yüksek olduğu saptanmıştır.

Histopatolojik muayeneler sonucunda renal amiloidozis saptanan hayvanlarda ($n=5$) SAA düzeyinin (66.2 ± 3.1 $\mu\text{g/ml}$) kontrol grubu ortalaması (17.2 ± 1.3 $\mu\text{g/ml}$) ile karşılaştırıldığında yüksek değerler elde edilmesine karşın, diğer grup ortalamalarıyla aralarında istatistiki açıdan önemli bir fark kaydedilmemiştir ($p>0.1$). Amiloidozisli olduğu saptanan sığırlarda normal sınırların oldukça altında ($67-75$ g/L) altında protein düzeyi saptanırken (44.6 ± 3.1 g/L), serum kreatinin (436.3 ± 12.7) ve üre (18.4 ± 2.6) düzeylerinin yüksek olduğu gözlemlendi. Anılan bu değerler kontrol grubu ve hastalık gruplarının ortalamalarından istatistiki açıdan oldukça önemli farklılıklar göstermekteydi ($p<0.01$). Yine amiloidozisli oldukları saptanan hayvanlarda serum enzimleri GGT (64.2 ± 2.1), AST (214.4 ± 21.3) ve ALP (816.1 ± 44.2) ortalamalarının da istatistiki olarak hastalık grubu ortalamalarından önemli derecede yüksek ($p<0.01$) olduğu dikkat çekti. Ancak kan glikoz düzeyi ortalamasının (1.4 ± 0.3) renal amiloidozisli hayvanlarda diğer gruplara göre düşük düzeyde olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.01$).

4. İdrar Analiz Bulguları

İdrara analizlerine ait sonuçlar Tablo 4’de sunulmuştur.

İdrar sedimenti incelemeleri sonucunda epitel hücreler, granüler kastlar ve amorf mineraller saptandı. İdrarın dansitesi hastalık grubunu oluşturan sığırlarda 1.010-1.020 olarak ölçülürken, idrar dansitesinin en düşük olduğu grubun mastitisli ve RPT’li gruplar olduğu görüldü. Bütün gruplarda dip-strip analizlerinde proteinürinin görülmesi dikkat çekiciydi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalık gruplarının tümünde serumda olduğu gibi üriner kreatinin, protein konsantrasyonları ile üriner GGT, AST ve ALP düzeyinde istatitiki açıdan oldukça önemli ($p<0.01$) yüksek değerler elde edildi. Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında ise anılan parametreler açısından en önemli yüksek düzeylerin RPT’li ve mastitisli grupta şekillendiği saptandı.

Histopatolojik muayeneler sonucunda renal amiloidozisli olduğu saptanan sığırların ($n=5$) tümünün idrarlarında yüksek protein (24.4 ± 1.3) ve kreatinin konsantrasyonları (68.1 ± 4.3) ile yüksek idrar GGT (32.3 ± 2.8), AST (46.2 ± 3.1), ALP (220.4 ± 21.3) enzim düzeyleri saptanmış ve bu ortalamaların kontrol grubu ortalamalarında istatitiki açıdan önemli ($p<0.01$) derecede yüksek oldukları görüldü.

5. Histopatolojik Bulgular

Anılan hastalık gruplarına ait elde edilen histopatolojik bulgular Tablo 5 ve Resim 1-6’da gösterilmiştir.

Histopatolojik muayeneler sonucunda; hastalık gruplarının tümünde genel olarak şiddetleri değişen derecede kronik glomerulonefritis ayrıca tubulonefrozis ile ilgili histopatolojik değişimlere rastlandı. Yapılan histopatolojik kesitlerde CR ile boyanan doku örneklerinin ışık mikroskopuyla standart aydınlatma altındaki incelemelerde çalışmada kullanılan hayvanlardan RPT’li 2, mastitisli 2 ve pododermatitisli 1 olmak üzere toplam 5 hayvanda (%6) soluk kırmızı renkte renal amiloidozis saptandı. Bu hayvanlarda amiloid birikiminin glomeruluslarda olduğu ve

glomerulusların normal yapısını kaybettiği görüldü. Ayrıca tubuluslarda da dejeneratif ve nekrotik değişimlere de rastlandı.

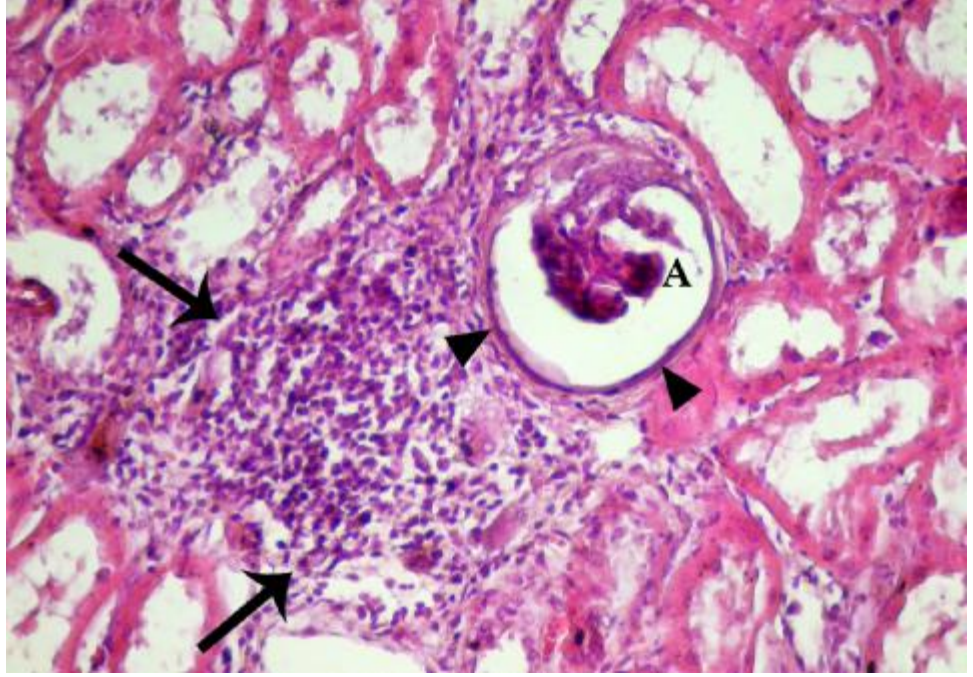
5.1. Histopatolojik İncelemelerinde Rastlanan Diğer Bulgular

Kronik glomerulonefritis

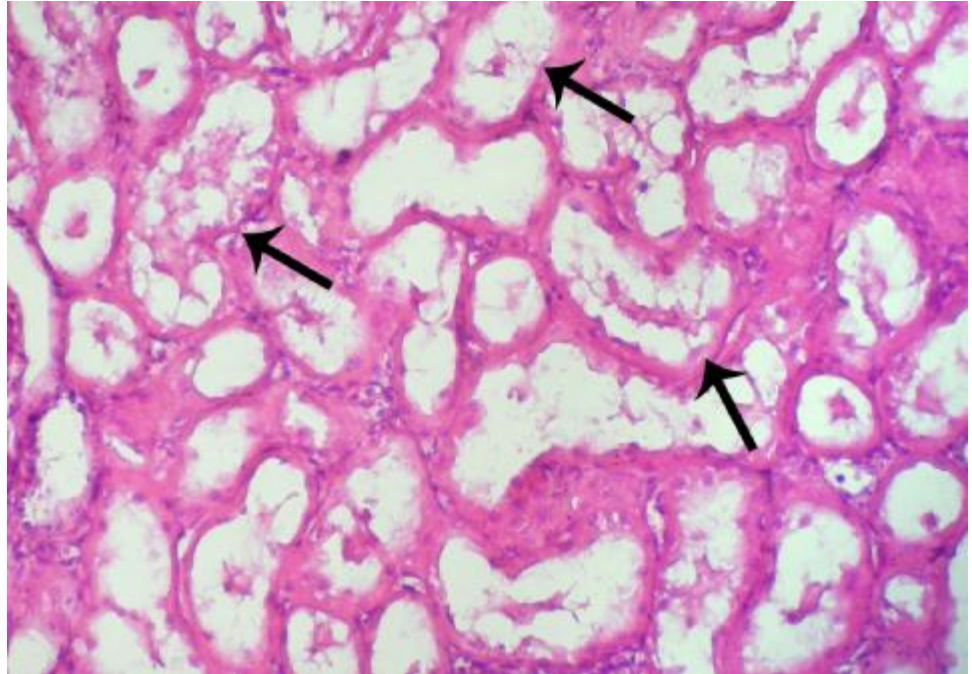
Yapılan histopatolojik kesitlerde bazı glomerulusların atrofik olduğu, tubuluslarda dejenerasyon ve nekrozun olduğu, dejenerasyon ve nekrozun olduğu tubulusların normal yapısını kaybettiği, tubulus epitel hücrelerinin lümene döküldüğü izlendi. Bazı glomerulusların bazal membranında belirgin olarak değişen derecelerde kalınlaşma olduğu özellikle gözlemlendi. Diğer önemli bir bulguda; mononükleer lenfosit infiltrasyonunun şekillenmesiydi. Bu infiltrasyonların özellikle periglomeruler yerleşimli oldukları dikkati çekti.

Nefrozis

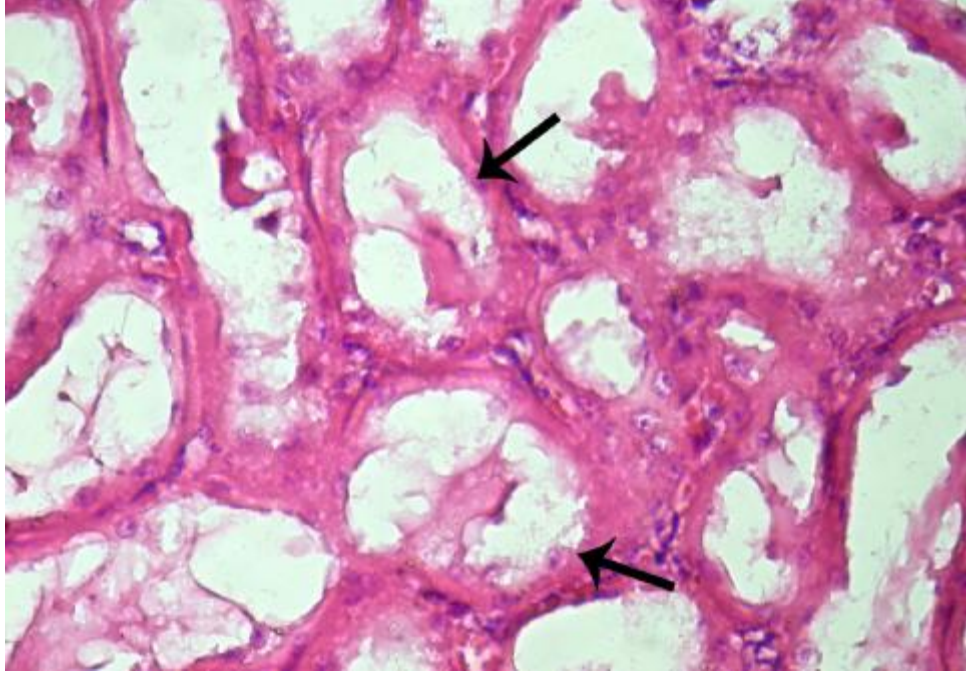
Yapılan histopatolojik kesitlerde nefrozis gözlemlendi. Şekillenen nefrozisin özellikle tubulonefrozis olduğu, gruplara göre şekillenen lezyonun şiddetinin değişiklik gösterdiği, bazı gruplarda tubuluslarda çok şiddetli dejenerasyon ve nekroz olduğu, bazı tubulusların dilate olduğu, tubulus epitel hücrelerinin tamamen gözden silindiği, ayrıca glomeruluslarda da şiddetli atrofi şekillendiği izlendi.



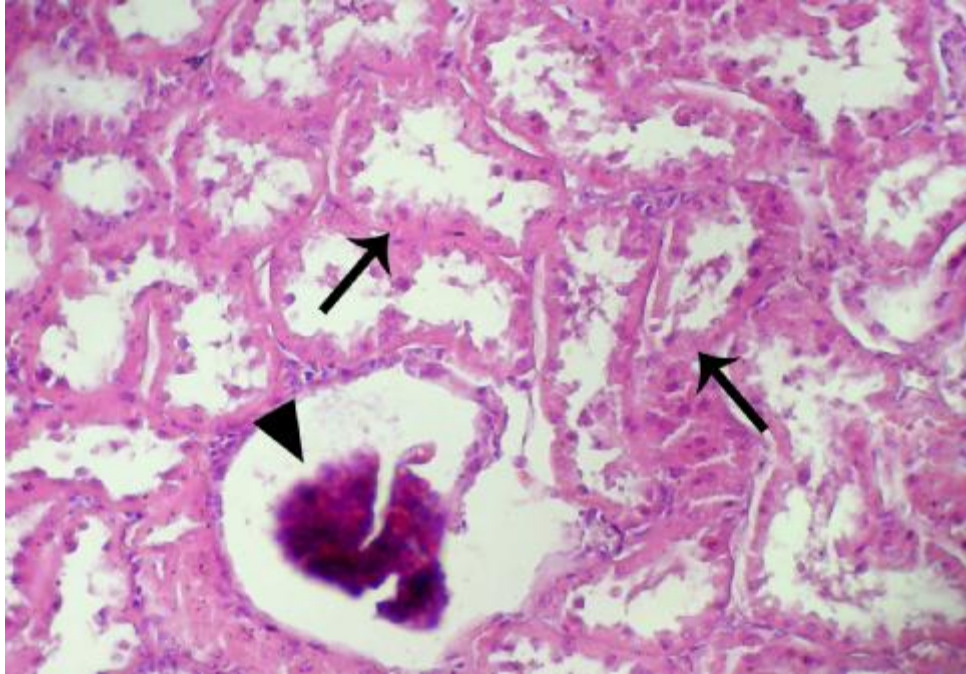
Resim 1. Kronik glomerulonefritis: Atrofik glomerulus (A), bazal membranda kalınlaşma (okbaşları), periglomeruler lenfohistiyositer infiltration (oklar), H-E, x 20.



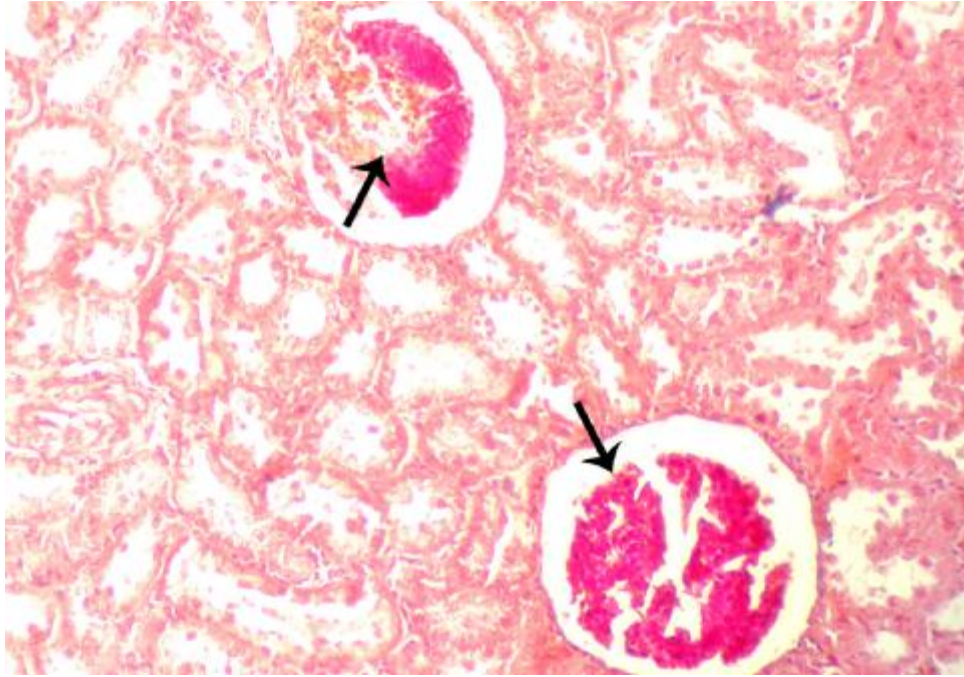
Resim 2. Tubulonefrozis: Tubulustarda şiddetli dejenerasyon ve nekroz (oklar), H-E, x 20.



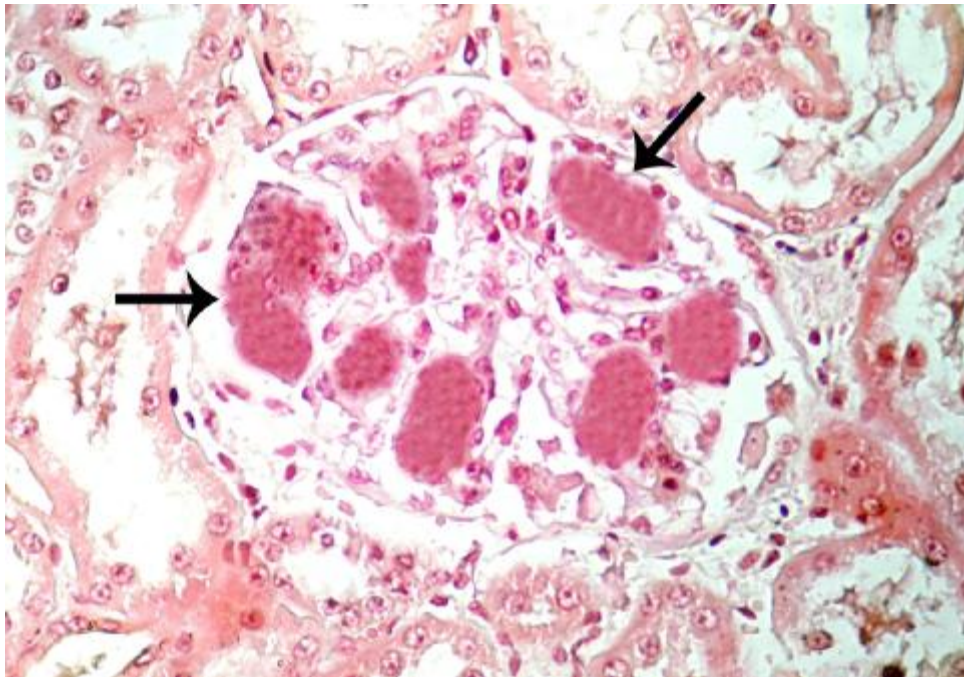
Resim 3. Tubulonefrozis: Tubuluslarda şiddetli dejenerasyon ve nekroz (oklar), H-E, x 40.



Resim 4. Glomerulotubulonefrozis: Tubuluslarda dejenerasyon ve nekroz (oklar), atrofik dejenere glomerulus (okbaşı), H-E, x 20.



Resim 5. Amiloidozis: Glomeruluslarda amiloid birikimi (oklar), CR, x 20



Resim 6. Amiloidozis: Glomerulusda amiloid birikimi (oklar), CR, x 40.

4. TARTIŞMA

Bu çalışma RPT, mastitis, metritis ve pododermatitis ile enfekte ineklerin kronik enfeksiyonları sırasında oluşan doğal immun tepkilerinin sonucu olarak renal amiloid oluşumunu araştıran bir çalışmadır. Yapılan literatür taramaları sonucunda anılan hastalıklarla ilgili çok sayıda SAA düzeylerinin ölçüldüğü çalışma (25,30,34,71,97) mevcut olmasına rağmen, bu hastalıkların seyri sırasında artan SAA'nın ayrışma ürünlerinin böbreklerde amiloid oluşumuna etkisini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanamadı.

Bu çalışmanın materyalini oluşturan hastalık grupları göz önüne alındığında etiyolojik olarak bakteriyel etkenlerin rol oynadığı bilinmektedir. Daha önce yapılan araştırmalarda (88,97) farklı olgular arasındaki AFT'nin, özellikle bakteriyel olgularda en yüksek seviyede olduğu bildirilmiştir. Ayrıca AFP'ler verdikleri cevap durumlarına göre farklı kategorilere ayrılmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar (46, 74) SAA'nın daha çok akut olguların iyi markeri olduğu bildirilmesine rağmen, bu çalışmada elde edilen veriler SAA düzeylerinin kronik olgularda da yüksek düzeylerde bulunabileceğini kanıtlamıştır. Benzer bulgular başka araştırmacılar (88,97) tarafından da bildirilmiştir.

Sığırlarda mastitis başta olmak üzere SAA düzeylerinin özellikle bakteriyel enfeksiyonlar (124,129) sırasında ve daha az olarak viral hastalıklarda tedricen artışlar görüldüğü bildirilmiştir (6,23,24,33). Ancak, SAA profiline bakarak AFT'nin sonlandığı veya devam ettiği anlamı çıkarılamaz. Bu problemden kaçınmak için klinik ve laboratuvar parametrelerini içeren pek çok tanısal değişkene de bakılmalıdır (84). Bu nedenle çalışmamızda klinik, hematolojik ve serum parametreleri ile böbrek biyopsisi ve idrar analizleri bir bütün olarak incelenmeye alınmıştır.

Sığırlarda amiloidozis olgularında canlı ağırlık kaybı, depresyon, dehidrasyon, poliüri ve polidipsi en sık karşılaşılan bulgulardır (3,4,58). Bu çalışmada da renal amiloidozis şekillenen sığırların tümünde benzer bulgular saptanmıştır. Ancak bu çalışmada amiloidozisli ineklerde saptanan poliüri, canlı ağırlık kaybı gibi klinik semptomlar hastalığa özgü olmayıp, AA amiloidozisin klinik tanısının konmasına yalnız başlarına yeterli olmamaktadır. Öte yandan renal

amiloidozis olgularında sıkça karşılaşıldığı bildirilen generalize veya ventral ödem olgusuna (58,73,133-135) bu çalışmadaki hastalıklı hayvanların hiç birinde rastlanmamıştır. Yine SAA düzeyleri ile klinik bulgular arasındaki ilişki de zayıf olup, sadece vücut sıcaklığı ile pozitif bir korelasyon söz konusuydu. Benzer bulgular başka bir çalışmada da elde edilmiştir (136).

Bilindiği üzere renal amiloid olgusu kronik yangı, enfeksiyon ve travmaların bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hastalığın akut veya kronikliğinin saptanması renal amiloid olgusunun değerlendirilmesinde önemli bir kriterdir. Bu çalışmada hastalığın akut veya kronik olduğunun değerlendirilmesinde SAA düzeyleri yanında hematolojik parametrelerin ölçümleri de göz önünde bulundurulmuştur. Yapılan çalışmalarda (40,137-140) AFP'lerin yangının varlığını ve seyriyi ortaya koymada lökosit ile bant ve segment nötrofil sayımına göre çok daha hassas olduğunu bildirilmiştir (88,97). Teorik olarak yangı durumlarında AFP düzeyleri total lökosit ve nötrofillerden çok önce yükselmeye başlar. Bu nedenle subklinik seyreden yangı ve enfeksiyonların erken tanısında AFP ölçümleri önemlidir (44,140-142). Bu çalışmada doğrudan Ig düzeylerinin ölçümleri yapılamamasına rağmen, total protein miktarından albümin miktarı çıkarıldığında geriye kalan miktarın globulin düzeyini verdiği ve globulin miktarının da büyük oranda Ig'lerden oluştuğu düşünüldüğünde, Ig düzeyinde saptanan artışlar olguların kronik seyirli olduğunu kanıtlamakta ve başka bir çalışmada (88) elde edilen verilerle paralellik arz etmektedir. Her ne kadar total lökosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranının diagnostik kapasitesinin düşük olduğu ve sığırların kronik hastalıklarının çoğunda total lökosit sayısı normal sınırlarda çıktığı bildirilmişse de (88,128), bu çalışmadan elde edilen veriler göz önüne alındığında, SAA düzeyleri ile lökosit sayımları arasında pozitif bir korelasyonun söz konusu olduğu görülmektedir. Yine bu çalışmada hastalık gruplarının tümünde düşük eritrosit düzeyine sahip oldukları gözlenmiştir. Bu bulgu kronik ve tekrarlayan yangısal ve enfeksiyöz olgular sırasında kemik iliğinden eritrosit üretiminin baskılandığını bildiren çalışmalarla uyum içerisindedir (82).

Renal amiloidozisin oluşum etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, SAA'nın ayrışma ürünlerinin uzun süre yüksek seviyede kalması sonucu böbreklerde birikmesiyle şekillendiği kabul edilmektedir (2,27,30,41). SAA'nın sığırlarda akut

olguların bir markeri olduğu ve akut dönemde yükseldiği kronik olgularda ise normal seviyeye indiği bildiren çok sayıda çalışma (98,100,143,144) olmasına rağmen, Horadgoda ve ark. (88) kronik olgularda da yüksek SAA düzeylerinin süregelen bir şekilde devam ettiğini ve amiloidozis oluşumuna katkı sağladığı bildirilmişlerdir. Bu çalışmada da RPT, mastitis, metritis ve pododermatitis gibi yangısal hastalıklar kronik seyirli olmasına rağmen SAA düzeylerinin yüksek olduğu görülmektedir. Bu bulgular kronik hastalıkların seyri sırasında yüksek süregelen SAA düzeylerini saptayan bu araştırmacıların (88,145) buldukları ile paralellik göstermektedir.

Yapılan çalışmalar (40,146-148) SAA düzeyleri ile bakteriyel enfeksiyonlar arasında önemli korelasyon olduğunu, viral hastalıklardan ziyade bakteriyel enfeksiyonlarda SAA düzeylerinin daha fazla arttığını bildirilmiştir. Çalışmanın materyalini oluşturan RPT, mastitis, metritis ve pododermatitis gibi yangısal hastalıkların etiyojilerinde bakteriyel ajanların oldukça önemli yer tutmaları, bu çalışmada yüksek SAA düzeylerinin elde edilmesini açıklayacağı kanısındayız. Mastitis, metritis ve pododermatitis olgularında en sık karşılaşılan etiyojistik mikroorganizmalar bakteriler olduğunu bildiren pek çok araştırma mevcuttur (58,124,131,148-152).

Çalışmada kullanılan hayvanların aynı zamanda metabolik stres altında oldukları, bu stresin de SAA artışında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Nitekim, yapılan çalışmalarda; farklı zeminlerde barındırılan ve video çekimi ile stres oluşturulan iki inek grubunda SAA'nın yükselmiş olduğu görülmüştür (51,153). Yine sığırlarda yüksek SAA düzeylerinin doğum stresi ile yakından ilgisinin bulunduğu bildirilmiştir (40). Nitekim bu çalışmada kullanılan hayvanlardan 45 tanesinin bir süre önce doğum yaptıkları anamnezden öğrenilmiştir.

Çalışmanın materyalini oluşturan amiloidozisli ve böbrek hasarı gelişen sığırların serum laboratuvar bulguları tipik ileri safhadaki böbrek yetersizliği (nefrotik sendrom) bulguları olup, yüksek kan serumu üre ve kreatinin konsantrasyonları saptanmıştır. Benzer bulgular amiloidozis şekillenen köpeklerde de elde edilmiştir (58,154). Dibartola *et al.* (57), amiloidozisli ineklerin sadece %50'sinde yüksek kreatinin düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmesine rağmen, bu çalışmada sunulan başta amiloidozisli olmak üzere böbrek hasarı gelişen hastalıklı hayvanların yüksek kreatinin ve üre düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Finco ve ark. (155), serum

kreatinin konsantrasyonlarının yüksek olmasının nefron kaybının bir refleksi olarak şekillendiğini bildirilmiştir. Bu çalışmada da histopatolojik bulgular incelendiğinde hastalıklı hayvanlarda aşırı bir nefron kaybının olduğu gözlenmektedir. Yine bu çalışmada saptanan yüksek üre düzeyleri kronik yangısal proseslerde görülen protein metabolizmasındaki artış ve gelişen böbrek yetersizliği ile açıklanabilir.

Bu çalışmada amiloidozisli sığırlarda protein düzeylerinde çok önemli değişiklikler saptanmıştır. Hipoproteinemi geliştiren sığırlarda bu durumun hipoalbuminemiden kaynaklandığı saptanmıştır. Hipoalbuminemi olgusu ise hastalık grubunu oluşturan hayvanlarda gözlenen ve histopatolojik olarak ortaya konulan glomerulopatiften kaynaklanması olasıdır. Nitekim albumin küçük moleküler ağırlığı nedeniyle glomerular filtrasyon bariyerini aşabilecek ilk proteindir (155-157). Ayrıca, olası hepatik AA amiloidozis nedeniyle albuminin hepatik deposiyonu fonksiyonuna bağlı da hipoalbumineminin oluşmasında etkili olabilir. Sığırlarda subklinik yangılara bağlı olarak SAA artışı ile albumin düzeyindeki azalma arasında bir ilişki daha önceki çalışmada (28) bildirilmiş ve bizim çalışmamızda da benzer bulgular elde edilmiştir. Benzer bir durum AA amiloidozisli Siamese kedilerinde de saptanmıştır (156). Hipoalbuminemiye rağmen, total Ig miktarının artış görülmesi, kronik infeksiyöz hastalıklar sırasında antijenik stimülasyona bağlı olarak yüksek gamma-globulin düzeylerindeki artıştan kaynaklanması olasıdır (157).

Bu çalışmada serum GGT aktivitesi araştırılmış ve renal amiloidozisli hayvanlarda önemli artışlar olduğu görülmüştür. GGT aktivitesindeki artışın AA amiloidozisli hayvanlarda böbrek hasarının spesifik bir habercisi olmadığı, pek çok böbrek ve karaciğer bozukluğu sırasında da GGT düzeyinin artabileceği bildirilmiştir (158). Nitekim GGT proksimal tubuler epitelyumda lokalize olan bir enzim olup, bu bölgelerde şekillenen hasarlarda kandaki düzeyleri yükselmektedir. Aynı durum ALP ve AST için de geçerli olmasına rağmen bu parametrelerin böbrek hastalıklarında artışlar gösterebileceği göz önüne alındığında, diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmesinin tanı açısından yararlı olabileceği bildirilmiştir (157).

İdrar örneklerindeki en önemli değişiklik glomerular filtrasyon bariyeri içindeki değişikliklere bağlı olarak gelişen glomerular işlev bozukluğu (155,159) nedeniyle olan ve spektrofotometrik ve test stribi ile saptanan proteinüri idi. Bu çalışmadaki sığırlarda glomeruluslarda AA amiloid birikimlerinin ve amiloid

dejenerasyonun açık bir şekilde saptanması, bu durumun da muhtemelen filtrasyon bariyerindeki işlev bozukluğuna yol açtığını kanıtlamaktadır. Bu çalışmadan elde edilen bulgular incelendiğinde, proteinüri ile seyreden sığır hastalıklarında renal AA amiloidozisin ayırıcı tanı açısından düşünülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Benzer bulgular diğer araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (58,155). İdrarda protein ve kreatinin düzeylerinin saptanması böbrek hasarının saptanmasında hassas, hızlı ve elverişli bir uygulama olup (155,159), nefrotik sendrom gelişen renal amiloidozis olgularının tanısında da değerli parametrelerdir. Bu çalışmadaki sığırlarda yüksek üriner protein ve kreatinin düzeylerinin saptanması, glomerular amiloidozisli köpeklerde yapılan çalışmalarda da gözlenmiştir (160).

Bu çalışmada ölçümleri yapılan enzimüri ile ilgili değişikliklerin serum biyokimyasal (155) ve hatta histopatolojiden (158) daha erken aşamada ortaya çıktığı bildirilmiştir. Nitekim üriner GGT'nin serum üre ve kreatinine göre renal hasarın saptanmasında daha erken değerlendirme sağlayan bir yöntem olduğu bildirilmiştir (161,162). Bu enzimin ineklerde tubular hasarın bir markeri olarak böbrek hastalıklarının erken tanısı ve prognozunda kullanılan çok önemli değerlendirmeler olduğu bildirilmiştir (155,161). GGT'nin üriner atılımının artması nefrozisin hassas bir indikatörü ve proksimal tubuler hasarın da iyi bir markeridir. Protein düzeyindeki artış ise, glomerular ve proksimal tubular dejenerasyonunu göstermektedir. Üriner ALP de tubullerden salgılandığından tubuler hasarda idrardaki seviyesi artar. Aslında ruminantlarda üriner ALP renal hasarın hassas bir indikatörüdür (116,157,161). Çalışmada idrarda mikroskopik olarak saptanan kastlar ve strip test sonuçları da bunu desteklemektedir. Bu bulgular, idrar enzim düzeylerinin renal amiloidozisin saptanmasında sığırlarda göz önünde bulundurulacak indikatörler olduğu, ancak bu ölçümlerin renal amiloidozise spesifik olmadığı, renal tubuler hasarın bir refleksi sonucu şekillendiği saptanmıştır.

Renal amiloidozisin saptanmasında daha spesifik ve diagnostik parametreler hali hazırda mevcuttur. Böbrek biyopsi ve alınan dokuların histopatolojik incelemeleri renal amiloidozisin saptanmasında oldukça önemli ve güvenilir sonuçlar vermektedir (131).

Sunulan bu çalışma daha önce belirtildiği gibi, sığırlarda anılan hastalıkların amiloid oluşumu üzerine karşılaştırmalı ilk çalışmadır. Her ne kadar

immunohistokimyasal metotlarla amiloidin aynı zamanda izotipleri de güvenli bir şekilde saptanabilmesine ve amiloidozis tipinin tayin edilebilmesine rağmen, ne yazık ki bu metodlar rutin tanı laboratuvarlarında kolayca yapılamamaktadır (9,17,25,119). Ancak amiloidozisin tipini saptamaya yönelik yapılan çalışmalar (4,58) sığırlarda primer amiloidozisin nadiren geliştiği ve sığırların çok büyük oranda sekonder amiloidozis geliştirdiklerini ortaya koymaktadır. Nitekim bu çalışmada kullanılan hayvanlarda SAA düzeylerindeki artışlar bu çalışmada saptanan amiloidozisin sekonder (AA) olduğunu büyük ölçüde kanıtlamaktadır. Bilindiği üzere SAA, sekonder amiloidozisin prekürsör proteindir. Nitekim, primer amiloidozisin daha çok immun sistemle ilgili hastalıklarda ve daha çok insanlarda şekillendiği yapılan çalışmalar sonucunda anlaşılmıştır (26). Bu çalışmada 5 hayvanda saptanan sekonder amiloidozis olgusu, daha önce sığırlarda (4,31,58,97), koyunlarda (149), gazellerde (69,70) ve diğer türlerde (66,67) de saptanmıştır. Sekonder amiloidozis sığır ve koyunlarda daha çok böbreklerde oluşurken (58,97), at, rat gibi hayvan türlerinde ise dalak, karaciğer, adrenal bezler ve gastrointestinal sistem organları öncelikli hedef organlardır (3,27,163,164). Türler arasında AA amiloidin doku dağılımına ait böyle bir farklılık kısmen amiloidojenik proteinler, kodepozit özelliğinde olan proteoglikanlar ev sahibi hayvan ait özelliklerin farklılıklarıyla açıklanabilir. Yine sığırlarda SAA izoformlarının fare, koyun, keçi ve insanlarda olduğu gibi multiple olması da organ seçiciliğini açıklamada etkili olabilir (11,58,164).

Bu çalışmada histopatolojik incelemeler amiloid birikimlerinin glomerulusta olduğunu göstermektedir. Nitekim sığırlarda amiloid birikiminin büyük oranda glomerulusların içinde, daha az oranda medullada lokalize olduğu bildirilmiştir (4,58,84). Tubullerdeki işemik nekrozis, sekonder glomerulosklerozis ve kortikal atrofi ile birlikte seyreden nefron sayısında azalmalara yol açar ve en sonunda da idrarı konsantre edebilme yeteneğinin kaybının görüldüğü kronik böbrek yetersizliğine ve böbrek fonksiyonlarında azalmaya neden olur (5,25,90,165,166).

Pek çok türde sistemik amiloidozis sporadik olarak oluşmakta ve tipik olarak kronik yangı, enfeksiyon ve neoplazmların sekonder bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmasına ve kesin nedeni bilinmemesine rağmen, sığırlarda amiloidozisin

yüksek prevalansta seyretmesinin şu faktörlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (4,48,49,79):

1) sığırlarda kronik hastalıkların yaygın olması nedeniyle AA amiloidozise eğilimli olmaları, 2) serum protein AA'nın prekürsörlerinin (SAA ve ApoSAA) üretim ve enzimatik ilerlemesi etki eden faktörlerin bu türe özgü karakteristik davranışlar göstermeleri, 3) ApoSAA prekürsör proteinlerinin amiloid oluşumuna katkısını sağlayan tür-spesifik yapısal özellikler göstermesi etkili olabilir.

5. SONUÇ

Sonuç olarak; bu çalışmada pratikte sıkça karşılaşılan RPT, mastitis, metritis ve pododermatitisli 82 hayvanda renal amiloid oluşumu açısından incelenmiş, özellikle mastitis, RPT ve pododermatitisli gruplarda glomerular amiloid birikimleri ve amiloidozis saptanmıştır. Konya'da yapılan bir mezbaha çalışmasında %4 oranında amiloid olgusuna rastlanmıştır. Bu çalışmada ise toplam hayvanların %6'sında (5 hayvanda) renal amiloidozis saptanmış ve Konya'da yapılan çalışmaya (161) göre daha yüksek bir oran bulunmuştur. Bunun nedeni mezbaha çalışmasında toplam hayvanlar içerisinde sağlıklı olarak kesilen hayvanlar nedeniyle oranın bizim çalışmamızdan düşük olduğu şeklinde açıklanabilir. Yapılan diğer bir çalışmada (53) ise renal amiloidozisin prevalansının düşük olduğunun (%2.7) bildirmesine rağmen, bu çalışma sonucunda 4 hastalık grubunun 3'ünde amiloidozis saptanması ve oranın (%6) bu çalışmaya göre yüksek olması, anılan bu hastalıklarda amiloid olgusunun özellikle ülkemiz hayvancılığı açısından göz ardı edilemeyecek kadar önemli olduğunu ortaya koymuştur. Kronik seyirli ve nefrotik sendrom (proteinüri vs.) geliştiren hayvanlarda ve/veya tanı konulamayan ve tedaviye cevap vermeyen böbrek hastalıklarının mutlaka amiloidozis açısından da tetkiklerinin yapılmasının prognoz ve tedavinin başarısı açısından oldukça yararlı olacağı ve gereksiz ekonomik kayıpların önüne geçebileceği kanısındayız.

6. LITERATÜR LİSTESİ

1. Virchow R. (1854) "Zur Cellulose-Frage." *Virchows Arch Pathol Anat.* 6: 416–426.
2. Falk RH., Skinner M. (2000) "The systemic amyloidoses: an overview". *Adv Int Med.* 45:107–137.
3. Glenner GG. (1980) "Amyloid and amyloidosis". *N Engl J Med.* 302:1283-1292
4. Gruys E. (2004) "Protein folding pathology in domestic animals" *J Zhejiang Univ Sci.* 5 (10):1226-1238
5. Gruys E. (1988) "Pathologische anatomie van nutszoogdieren. Deel X. Pathologie van het schaap en de geit, vervolg." *Dier-en-Arts.* 3:92-100.
6. Glenner GG. (1981) "The bases of the staining of amyloid fibers: their physicochemical nature and the mechanism of their dye-substrate interaction." *Prog Histochem Cytochem.* 13:1-37.
7. Linke RP., Gartner HV and Michels H. (1995) "High-sensitivity diagnosis of AA amyloidosis using Congo red and immunohistochemistry detects missed amyloid deposits." *J Histochem Cytochem.* 43:863-869
8. Maria M and Picken MD. (1996) "The Changing Concepts of Amyloid." *Arch Pathol Lab Med.* 125 (1): 38–43.
9. Puchtler H., Sweat E and Levine M. (1962) "On the binding of Congo red by amyloid." *J Histochem Cytochem.* 10:335-364,
10. Tan SY and Pepys MB. (1994) "Amyloidosis". *Histopathology.* 25: 403-414,
11. Van der Kaa CA., Ho1 PR., Huber J., Linke RP., Kooiker CJ and Gruys E. (1986) "Diagnosis of the type of amyloid in parafin wax embedded tissue sections using antisera against human and animal amyloid proteins." *Virchows Arch A.* 408:649-664.
12. Westermark P. (1995) "Diagnosing amyloidosis." *Scand J Rheumatol.* 24:327-9
13. Westermark P. Stenkvist B. (1973) "A new method for the diagnosis of systemic amyloidosis." *Arch Intern Med.* 132(4):522-523.
14. Cohen AS and Calkins E. (1959) "Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins." *Nature,* 183:1202–1203.

15. Cohen AS. (1966) "Preliminary chemical analysis of partially purified amyloid fibrils." *Lab Invest.* 15:66-83.
16. Glenner GG., Harada M and Isersky C. (1971) "Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analysis." *Science.* 172:1150–1151
17. Husby G and Natvig JB. (1974) "A serum component related to nonimmunoglobulin amyloid protein AS, a possible precursor of the fibrils." *J Clin Invest.* 53:1054–1061.
18. Lazo N.D and Downing DT. (1998) "Amyloid fibrils may be assembled from helical protofibrils." *Biochemistry.* 37:1731-1735.
19. Linke RP (1984) "Monoclonal antibodies against amyloid fibril protein AA." *J Histochem Cytochem.* 32:322-328.
20. Lipman RD., Gaillard ET., Harrison DE and Bronson RT. (1993) "Husbandry factors and the prevalence of age-related amyloidosis in mice." *Lab Animal Sci.* 43:439-444
21. Gardner DG., Dubielzig RR and McGee EV. (1994) "The so-called calcifying epithelial odontogenic tumour in dogs and cats (amyloid-producing odontogenic tumour)." *J Comp Pathol.* 111:221-230.
22. Taniyama H., Kitamura A., Kagawa Y., Hirayama K., Yoshino T and Kamiya S. (2000) "Localized amyloidosis in canine mammary tumors." *Vet Pathol.* 37:104-107.
23. Kisilevsky R and Boudreau L. (1983) "Kinetics of amyloid deposition, I: the effects of amyloid-enhancing factor and splenectomy." *Lab Invest.* 48:53–59.
24. Prelli E., Pras M and Frangione B.(1987) "Degradation and deposition of amyloid AA fibrils are tissue specific." *Biochem.* 26:8251-8256
25. Rebhun WC. (1995) "Diseases of Dairy Cattle." Philadelphia, Williams and Wilkins, pp. 113-116.
26. Bohle A., Wehrmann M., Eissele R., von Giese H., Mackensen Haen S and Muller C. (1993) "The long-term prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis." *Path Res Pract.* 189: 316–331

27. Gertz MA., Kyle RA. (1991) "Secondary systemic amyloidosis: Response and survival in 64 patients." *Medicine (Baltimore)*. 70(4):246-56.
28. Karreman HJ., Wentink GH and Wensing T. (2000) "Using serum amyloid A to screen dairy cows for sub-clinical inflammation." *Vet Q.* 22, 175-178.
29. Surian M, Broggi L, Ferrari L, Confalonieri R, Bertoli S, Busnach G, Antonacci A, Di Belgiojoso BG. (1979) "Morphological, immunohistological and clinical findings in renal amyloidosis: correlations with prognosis in 16 patients". *Boll Ist Sieroter Milan*. 31;58(2):158-68.
30. DiBartola SP and Benson MD. (1989) "The pathogenesis of reactive systemic amyloidosis." *J Vet Intern Med*. 3:31-41.
31. Hol PR., van Beuningen-Jansen EW and Gruys E. (1983) "Reaggregation of Bovine Amyloid Protein AA." In: Tribe, C.R., Bacon, P.A. (Eds.), *Amyloidosis* Ears. Wright and Sons, Bristol. pp: 158-163.
32. Gruys E. (1974) "Bovine renal amyloidosis. I. Incidence, macroscopical and microscopical features." *Tijdschr Diergeneeskd*. 15:99(14):715-28.
33. Gruys E. (1977) "Amyloidosis in the bovine kidney." *Vet Sci Commun*. 265-276.
34. Gruys E and Timmermans HJF. (1979) "Diagnosis of secondary amyloid in Bovine renal amyloidosis." *Vet Sci Commun*. 321-337.
35. Glenner GG., Eanes ED., Bladen HA., Linke RP and Termine J.D. (1974) "β-Pleated sheet fibrils. A comparison of native amyloid with synthetic protein fibrils". *J Histochem Cytochem*. 22:1141-1158.
36. Lachmann HJ., Booth DR., Booth SE., Bybee A., Gilbertson JA., Gillmore JD., Pepys MB and Hawkins PN. (2002) "Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis." *N Engl J Med*. 346: 1786-91.
37. Gallo G., Picken MM., Buxbaum J and Frangione B. (1989) "The spectrum of monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with immunocytic dyscrasias." *Semin Hematol*. 26:234-245
38. Zschiesche W and Jakob W. (1989) "Pathology of animal amyloidoses." *Pharmacol Ther*. 41:49-83,

39. Toyoda M., Ebihara Y., Kato H. and Kita S. (1993) "Tracheobronchial AL amyloidosis: histologic, immunohistochemical, ultrastructural, and immunoelectron microscopic observations." *Human Pathology*. 24: 970–976.
40. Alsemgeest SP., Kalsbeek HC., Wensing T., Koeman JP., van Ederen AM and Gruys E. 1994) "Concentrations of serum amyloid-A (SAA) and haptoglobin (HP) as parameters of inflammatory diseases in cattle." *Vet Q*. 6: 21-23.
41. Cunnane G. (2001) "Amyloid proteins in pathogenesis of AA amyloidosis." *Lancet*. 58:24-5.
42. Röcken C and Shakespeare A. (2002) "Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis." *Virchows Arch*. 440:111-22.
43. Odink J., Smeets JFM., Visser I.J.R., Sandman H and Snijders JMA. (1990) "Haematological and clinicochemical profiles of healthy swine and swine with inflammatory processes." *J Anim Sci*. 68:163-170.
44. Gollaher CJ and Bausserman LL. (1990) "Hepatic catabolism of serum amyloid A during an acute phase response and chronic inflammation". *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 194: 245-250.
45. Gruys E., Castano M. (1977) " Parallel intralysosomal amyloid fibrils, a possible result of phagocytosis." *Vet Pathol*. 14:407-19.
46. Ham D., Caouras V., Radzioch D and Gervais F. (1997) "Degradation of amyloid A precursor protein SAA by macrophage cell lines obtained from amyloid resistant and susceptible strains of mice". *Scandinavian Journal of Immunology*. 45: 354-360.
47. Husby G., Marhaug G., Downton B., Sletten K and Sipe J.D. (1994) "Serum amyloid A (SAA) biochemistry, genetics and the pathogenesis of AA amyloidosis." *Amyloid: Int J Exp Clin Invest*. 1:119-137.
48. Niewold, T.A., (1990) "Pathogenesis of AA-amyloidosis." PhD-thesis, Utrecht University, Utrecht.
49. Pepys MB., Booth DR., Hutchinson WL., Gallimore JR., Collins PM and Hohenester E. (1997) "Amyloid P component. A critical review". *Amyloid*. 4: 274-295.
50. Husby G. (1992) "Amyloidosis." *Semin Arthritis Rheum*. 22:67- 82,

51. Yamada M., Hatakeyama S and Tsukagoshi H. (1985) “Gastrointestinal amyloid deposition in AL (primary or myeloma-associated) and AA (secondary) amyloidosis: diagnostic value of gastric biopsy.” *Hum Pathol.* 16:1206-1211.
52. Westermark GT., Sletten K., Grubb A and Westermark P. (1990) “AA-Amyloidosis: tissue component-specific association of various protein AA subspecies and evidence of a fourth SAA gene product” *Am J Pathol.* 137:377-383.
53. Tojo K., Tokuda T., Hoshii Y., Fu X., Higuchi K., Matsui T., Kametani F and Ikeda S. (2005) “Unexpectedly high incidence of visceral AA-amyloidosis in slaughtered cattle in Japan”. *Amyloid.* 12 (2):103-108.
54. DiBartola SP., Tarr MJ and Benson MD. (1986) “Tissue distribution of amyloid deposits in Abyssinian cats with familial amyloidosis.” *J Comp Pathol.* 96:387-398.
55. Boyce JT., DiBartola SP., Chew DJ and Gasper PW.(1984) “Familial renal amyloidosis in Abyssinian cats.” *Vet Pathol.* 21:33-38.
56. DiBartola SP., Tarr MJ., Webb DM and Giger U. (1990) “Familial renal amyloidosis in Chinese Shar Pei dogs.” *J Am VetMed Assoc.* 197:483-487
57. DiBartola SP., Tarr MJ., Parker AT., Powers J.D. and Pultz, J.A. (1989) “Clinicopathologic findings in dogs with renal amyloidosis 59 cases (1976–1986)”. *J Am VetMed Assoc.* 195: 358–364.
58. Johnson R and Jamison K. (1984) “Amyloidosis in six dairy cows.” *J Am Vet Med Assoc.* 15;185(12):1538-43.
59. Levin M., Pras M and Franklin EC. (1973) “Immunologic studies of major nonimmunoglobulin protein of the amyloid I: Identification and partial characterization of a related serum component.” *J Exp Med.* 138:373–380.
60. Colbatzky E., Brunberg L, Linke RP., Geisel O and Hermanns W. (1991) “AA-like amyloidosis confined to arthritic joints in two dogs with rheumatoid arthritis.” *J Comp Pathol.* 105:331-343.
61. Johnson KH., Sletten K., Hayden DW., O’Brien TD., Rossow KD and Westermark P. (1995) “AA amyloidosis in Chinese Shar-pei dogs: Immunohistochemical and amino acid sequence analyses.” *Amyloid: Int J Exp Clin Invest.* 2:92-99
62. Clark L and Seawright AA. (1969) “Generalised amyloidosis in seven cats.” *Pathol Vet* 6:117-134.

63. Lucke VM and Hunt AC. (1965) “Interstitial nephropathy and papillary necrosis in the domestic cat.” *J Pathol Bacteriol.* 89:723-728,
64. Van Andel ACJ., Gruys E., Kroneman J and Veerkamp J (1988) “Amyloid in the horse: a report of nine cases.” *Equine Vet J.* 20:277-285.
65. Gonkowska MB., Koncicki A and Krasnodebska-Depta A. (2004) “Assessment of acute phase response in turkeys experimentally infected with *Escherichia coli* or haemorrhagic enteritis virus.” *Bull Vet Inst Pulawy.* 48:19-23.
66. Peperkamp NHMT., Landman WJM., Tooten PCJ., Ultee A., Voorhout WF and Gruys E. (1997) “Lightmicroscopic, immunohistochemical, and electronmicroscopic features of amyloid arthropathy in chickens.” *Vet Pathol.* 34:271-278.
67. Zschesche W and Linke RP. (1989) “Immunohistochemical characterization of spontaneous amyloidosis in captive birds as AA-type using monoclonal and polyclonal anti-AA antibodies against mammalian amyloid.” *Acta Histochem.* 86:45-50.
68. Schulze C., Brugmann M., Boer M., Brandt HP., Pohlenz J and Linke RP. (1998) “Generalized AA-amyloidosis in Siberian tigers (*Panthera tigris altaica*) with predominant renal medullary amyloid deposition” *Vet Pathol.* 35(1):70-4.
69. Rideout BA., Montali RJ., Wallace RS., Bush M., Phillips LG., Antonovych TT and Sabnis SG. (1989) “Renal medullary amyloidosis in Dorcas gazelles” *Vet Pathol.* 26 (2): 129-135.
70. Bush M., Smith EE and Custer RS. (1981) “Hematology and serum chemistry values for captive Dorcas gazelles: variations with sex, age and health status”. *J Wildl Dis.* 17(1):135-43.
71. Woolf A and Kradel DC. (1973) “Mortality in captive bighorn sheep. Clinical, hematological, and pathological observations.” *J Wildl Dis.* 9:12-17.
72. Kingston RS., Shih M and Snyder SP. (1982) “Secondary amyloidosis in Dall's sheep.” *J Wildl Dis.* 18:381-383
73. Mensua C., Carrasco L., Bautista MJ., Biescas E., Fernandez A., Murphy CL., Weiss DT., Solomon A and Lujan L. (2003) “Pathology of AA amyloidosis in domestic sheep and goats” *Vet Pathol.* 40(1):71-80.

74. Gruys E. (2002) "Acute Phase Proteins in Bovine Medicine." In: AVMA 2002 Convention Notes. Proceedings 2002 of the American Veterinary Medical Association. Nashville. 317-321.
75. Booth DR., Booth SE., Gillmore JD., Hawkins PN and Pepys MB. (1998) "SAA1 alleles as risk factors in reactive systemic amyloidosis." *Amyloid*. 5:262-265
76. Roertgen KE., Lund EM., O'Brien TD., Westermarck P., Hayden DW and Johnson KH., (1995) "Apolipoprotein A1-derived pulmonary vascular amyloid in aged dogs." *Am J Pathol*. 147:1311-1317.
77. Yamada T. (2005) "Inflammatory markers; C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA)" *Rinsho Byori*. 53(6):558-61.
78. Gruys E., Tooten PCJ and Kuijpers MHM. (1996) "Lung, ileum and heart are predilection sites for AApoAII amyloid deposition in CD-1 Swiss mice used for toxicity studies. Pulmonary amyloid indicates AApoAII." *Lab Anim*. 30:28-34.
79. Riollot C., Rainard P and Poutrel B. (2001) "Cell subpopulations and cytokine expression in cow milk in response to chronic *Staphylococcus aureus* infection." *J Dairy Sci*. 84: 1077-1084.
80. Gordon AH and Koy A. (1985) "The Acute Phase Response to Injury and Infection." *The Roles of Interleukin 1 and Other Mediators*. Elsevier, Amsterdam.
81. Gruys E., van Ederen AM., Alsemgeest SPM., Kalsbeek H.C and Wensing T. (1993) "Acute-phase protein values in blood of cattle as indicator of animals with pathological processes." *Arch Lebensmittelhyg*. 44:107-111.
82. Gruys E., Obwolo, M.J. and Toussaint MJM. (1994) "Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review." *Vet Bull*. 64: 1009-1018.
83. Gruys E., Toussaint MJM., Niewold TA and Koopmans SJ. (2005) "Acute phase reaction and acute phase proteins" *J Zhejiang Univ Sci*. 6(11):1045-1056.
84. Gruys E and Snel FWJ. (1994) "Animal models for reactive amyloidosis." *Bailliere's Clin Rheumatol*. 8:599-611.
85. Kushner I and Rzewnicki DL. (1994) "The acute phase response: general aspects." *Bailliere's Clin Rheumatol*. 8:513-530.

86. Moriguchi M., Terai C and Koseki Y. (2001) "Genotypes at SAA1 locus correlate with the clinical severity of AA-amyloidosis." *Amyloid: J Protein Folding Disord.* 8:115-120
87. Hui AN., Koss MN., Hochholzer L and Wehunt WD. (1986) "Amyloidosis presenting in the lower respiratory tract: Clinicopathologic, radiologic, immunohistochemical, and histochemical studies on 48 cases." *Arch Pathol Lab Med.* 110: 212–218.
88. Horadagoda A., Eckersall PD., Hodgson JC., Gibbs HA and Moon GM. (1994) "Immediate responses in serum TNF alpha and acute phase protein concentrations to infection with *Pasteurella haemolytica* A1 in calves." *Res Vet Sci.* 57(1):129-32.
89. Eckersall PD and Conner JG. (1988) "Bovine and canine acute phase proteins." *Vet Res Commun.* 12:169–178.
90. Kim DH., Ono K., Hasegawa A and Tomoda I. (1984) "Light and electron microscopic observations on bovine amyloid-laden kidneys." *Nippon Juigaku Zasshi.* 46(5):633-9.
91. Looi LM and Cheah PL. (1997) "Histomorphological patterns of renal amyloidosis: a correlation between histology and chemical type of amyloidosis". *Hum Pathol.* 28(7):847-49.
92. Hol PR and Gruys E. (1984) "Amyloid A proteins in different species". *Appl Pathol.* 2(6):316-27.
93. Pepys MB. (2001) "Pathogenesis, diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. In Dobson CM, Ellis RJ, Fersht AR, Eds. *Protein misfolding and disease.*" London: The Royal Society. pp- 203-211.
94. Röcken C., Shakespeare A. (2002) "Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis." *Virchows Arch.* 440:111-22.
95. Grönlund U., Sandgren HC and Karin Persson Waller KP. (2005) "Haptoglobin and serum amyloid A in milk from dairy cows with chronic sub-clinical mastitis" *Vet Res.* 36 :191-198
96. Ganheim C., Hulten C., Carlsson U., Kindahl H., Niskanen R and Waller KP. (2003) "The acute phase response in calves experimentally infected with bovine viral diarrhoea virus and/or *Mannheimia haemolytica*". *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 50(4):183-90.

97. Horadagoda NU and Eckersall PD. (1993) "Purification and quantitative measurement of bovine serum amyloid-A." *Res Vet Sci.* 55:317–325.
98. Shtrasburg S., Pras M., Brezniak N., Dolitzki M and Livneh A. (1999) "Pregnancy and amyloidogenesis: I. Offspring of amyloidotic mice are not predisposed to develop amyloidosis" *J Lab Clin Med.* 134 (2):168-72.
99. Shishkin AN and Shulutko TA. (1993) "The characteristics of the nephrotic syndrome in patients with renal amyloidosis" *Lik Sprava.* (5-6):80-3.
100. Wang SX., Zou WZ., Wang M., E J., Wang SH and Tang XY. (2003) "The clinicopathological features of early renal amyloidosis" *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 32 (2):120-3.
101. Boosman R., Niewold TA., Mutsaers CWAAM and Gruys E. (1989) "Serum amyloid A concentrations in cows given endotoxin as an acute-phase stimulant." *Am J Vet Res.* 50: 1690–1694.
102. Husby G. (1985) "Amyloidosis and rheumatoid arthritis". *Clinical and Exp Rheumatol.* 3: 173-180.
103. Buxbaum J and Gallo G. (1999) "Nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain, heavy chain, and light and heavy chain deposition diseases." *Hematol Oncol Clin North Am.* 13:1235–1248.
104. Gruys E and Castano M. (1977) "Parallel intralysosomal amyloid fibrils, a possible result of phagocytosis." *Vet Pathol.* 14(4):407-19.
105. Loeven KO. (1994) "Hepatic amyloidosis in two Chinese Shar Pei dogs." *J Am Vet Med Assoc.* 204:1212-1216
106. McAdam KP., Raynes JG., Alpers MP., Westermark GT and Westermark P. (1996) "Amyloidosis: a global problem common in Papua New Guinea." *PNG Med J.* 39(4):284-296.
107. Odabas AR., Cetinkaya R., Selcuk Y., Erman Z and Bilen H. (2002) "Clinical and biochemical outcome of renal amyloidosis. *Int J Clin Pract.* 56(5):342-344.
108. Gruys E., Vanederen AM., Alsemgeest SPM., Kalsbeek HC and Wensing T. (1993) "Acute-phase protein values in blood of cattle as indicator of animals with pathological processes." *Archiv Fur Lebensmittel Hygiene.* 44:107-107.
109. Sen S and Basdemir G. (2003) "Diagnosis of renal amyloidosis using Congo red fluorescence." *Pathol Int.* 53(8):534-8.

110. Joss N., McLaughlin K., Simpson K and Boulton JJM. (2000) "Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis." *QJM*. 93:535-542.
111. Vander LSJS., Niewold TA., Tooten PC., de Neijs BM and Gruys E. (1997) "Generalized AA-amyloidosis in Siamese and Oriental cats." *Vet Immunol Immunopathol*. 56(1-2):1-10.
112. Costero O., Rinon C., Gil F., Diaz C., Hevia C., Picazo ML and Martinez AJ. (2002) "Recurrence and spontaneous remission of nephrotic syndrome in secondary renal amyloidosis." *Nefrologia*. 22(5):482-5.
113. Vos JH and Gruys E. (1985) "Amyloid in canine mammary tumors." *Vet Pathol*. 22(4):347-54.
114. Hol PR., van Ederen AM., Snel FWJJ., Langeveld JPM., Veerkamp JH and Gruys E. (1985) "Activities of lysosomal enzymes and levels of serum amyloid A (SAA) in blood plasma of hamsters during casein induction of AA-amyloidosis." *Br J Exp Pathol*. 66:279-292.
115. Maruhn D., Bornhaard E and Paar D. (1987) "Urinary enzymes as markers for renal toxicology." *J Clin Chem Clin Biochem*. 25: 12: 875.
116. Gossett KA., Turnwald GH., Kearney MS., Greco DS and Cleghorn B. (1987) "Evaluation of gamma-glutamyl transpeptidase-to-creatinine ratio from spot samples of urine supernatant, as an indicator of urinary enzyme excretion in dogs." *Am J Vet Res*. 48 (3): 455-457.
117. Finco DR. (1989) "Kidney Function. In *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*." Academic Press, Inc., San Diego. Ed. J.J. Kaneko, 4th Edition. pp: 496-542.
118. Hawkins PN., Lavender JP and Pepys MB. (1990) "Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ¹²³I-labeled serum amyloid P component." *N Engl J Med*. 323: 508-13.
119. Hawkins PN. (2002) "Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis." *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 11: 649-55.
120. Cathcart ES and Elliott-Bryant R. (1999) "Diet, amyloid enhancing factor (AEF) and amyloidogenesis: an hypothesis". *Amyloid*. 6:107-113.

121. Latimer KS., Mahaffey EA and Prasse KW. (2003) "Duncan and Prasse's Veterinary Laboratory Medicine" Clinical Pathology, 4th ed. Ames, Iowa State Pres. : 68-77, 152-160, 166-167.
122. Doblies DM., Arquint A., Schaller P., Heegaard PMH., Hilbe M., Albini S., Abril C., Tobler K, Ehrensperger F., Peterhans E., Ackermann M and Metzler A. (2004) "Innate Immune Responses of Calves during Transient Infection with a Noncytopathic Strain of Bovine Viral Diarrhea Virus." Clin Diagn Lab Immunol. 11(2): 302–312.
123. Eckersall PD., Young F J., McComb C., Hogarth CJ., Safi S., Weber A., McDonald T., Nolan AM and Fitzpatrick JL. (2001) "Acute phase proteins in serum and milk from dairy cows with clinical mastitis." Vet. Rec. 148:35-41.
124. Grönlund U., Hulten C., Eckersall PD., Hogarth CJ and Waller KP. (2003) "Haptoglobin and serum amyloid A in milk and serum during acute and chronic experimentally induced Staphylococcus aureus mastitis," J Dairy Res. 70:379–386.
125. Hockett ME., Hopkins FM., Lewis MJ., Saxton AM., Dowlen HH., Oliver SP and Schrick FN. (2000) "Endocrine profiles of dairy cows following experimentally induced clinical mastitis during early lactation." Anim Reprod Sci. 58:241-251.
126. Winter P., Fuchs K and Walshe K. (1996) "Serum amyloid A in the serum and milk of ewes with mastitis induced experimentally with Staphylococcus epidermidis" Vet Rec. 152(18): 558-562
127. Nolan AM and Fitzpatrick JL. (2001) "Acute phase proteins in serum and milk from dairy cows with clinical mastitis." Vet Rec. 148: 35-41.
128. Hirvonen J. (2000) "Acute phase response in dairy cattle." Doctorate Thesis. Helsinki.
129. Hirvonen J., Eklund K., Teppo AM., Huszenicza G., Kulcsar M., Saloniemi H and Pyörala S. (1999) "Acute phase response in dairy cows with experimentally induced Escherichia coli mastitis." Acta Vet Scand. 40:35-46.
130. Hirvonen J., Pyörala S and Jousimies SH. (1996) "Acute phase response in heifers with experimentally induced mastitis." J Dairy Res .63: 351-360.
131. Blood DC and Radostits OM. (1997) "Veterinary Medicine". Seventh Edition. Bailliere Tindal , London.

132. Düzgünes O., Kesici T ve Gürbüz F. (1983) "İstatistik Metotları." Ankara A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayınları.
133. Ylinen K., Riska CG and Honkanen E. (1992) "Outcome of patients with secondary amyloidosis in dialysis treatment." *Nephrol Dial Transplant.* 7:908.
134. Fernandez A., Mensua C., Biescas E. and Lujan L. (2003) "Clinicopathologic features in ovine AA amyloidosis." *Res Vet Sci.* 75:203-208.
135. Hazenberg BP., van RMH. (1994) "Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis." *Bailliere's Clin Rheumat.* 8: 661-690.
136. Glass EJ., Craigmile SC., Springbett A., Preston PM., Kirvar E., Wilkie GM., Eckersall PD., Hall FR and Brown CG. (2003) "The protozoan parasite, *Theileria annulata*, induces a distinct acute phase protein response in cattle that is associated with pathology." *Int J Parasitol.* 33(12):1409-18.
137. Baumann H and Gauldie J. (1994) "The acute phase response." *Immunol Today.* 15:74-80.
138. Conner JG., Eckersall PD., Wiseman LA., Bain R.K and Douglas TA. (1989) "Acute phase response in calves following infection with *P. haemolytica*, *Ostertagia ostertagia* and endotoxin administration." *Res Vet Sci.* 47:203-207.
139. De BFC., Mallya RK and Fagan EA.(1982) "Serum amyloid-A protein concentration in inflammatory disease and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis." *Lancet.* 2:231-234
140. Persson K., Larsson I and Hallen SC (1993) "Effects of certain inflammatory mediators on bovine neutrophil migration in vivo and in vitro." *Vet Immunol Immunopathol.* 3: 99-112.
141. Gruys E. (1995) "First workshop and clinic on neuropathology in geriatric dogs and cats." *Int J Exp Clin Invest.* 2:280-283.
142. Sasaki K., Ma Z., Khatlani TS., Okuda M., Inokuma H and Onishi T. (2003) "Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker." *J Vet Med Sci.* 65(4):545-8.
143. Van LMA and van RMH. (1994) "Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders." *Balliere's Clin Rheumatol.* 8: 531-552.
150. Virchow R. (1854) "Zur Cellulose-Frage." *Virchows Arch Pathol Anat.* 6: 416-426.

144. Boosman R., Niewold TA., Mutsaers CW and Gruys E. (1989) "Serum amyloid A concentrations in cows given endotoxin as an acute-phase stimulant." *Am J Vet Res.* 50(10):1690-1694.
145. Glass EJ., Craigmile SC., Springbett A., Presto, P.M., Kirvar E., Wilkie GM., Eckersall PD., Hall FR and Brown CG. (2003) "The protozoan parasite, *Theileria annulata*, induces a distinct acute phase protein response in cattle that is associated with pathology." *Int. J. Parasitol.* 33:1409-1418.
146. Ganheim C., Hulten C., Carlsson U., Kindahl H., Niskanen R and Waller KP. (2003) "The acute phase response in calves experimentally infected with bovine viral diarrhoea virus and/or *Mannheimia haemolytica*." *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 50:183-190.
147. Heegaard PM., Godson DL., Toussaint MJ., Toornhooj K., Larsen LE., Viuff B and Roonsholt L. (2000) "The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A (SAA) in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus." *Vet Immunol Immunopathol.* 77:151-159.
148. Williams EJ., Fischer DP., England GCW., Dobson H., Pfeiffe DU and Sheldon IM. (2005) "Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the inflammatory response to endometritis in cattle" *Theriogen.* 63:102–117.
149. Bonnett BN., Martin SW., Gannon VP., Miller RB and Etherington WG. (1991) "Endometrial biopsy in Holstein-Friesian dairy cows. III. Bacteriological analysis and correlations with histological findings," *Can J Vet Res.* 55:168–173
150. Boyce JT, DiBartola SP., Chew DJ and Gasper PW. (1984) "Familial renal amyloidosis in Abyssinian cats." *Vet Pathol.* 21:33-38,
151. Horadagoda A., Eckersall PD., Hodgson JC., Gibbs HA and Moon GM. (1994) "Immediate responses in serum TNF alpha and acute phase protein concentrations to infection with *Pasteurella haemolytica* A1 in calves." *Res Vet Sci.* 57(1):129-32.
152. Eckersall PD. (2000) "Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals." *Rev. Med. Vet.* 151:577-584.
153. Alsemgeest SPM., Lambooy IE., Wierenga HK., Dieleman SJ., Meerkerk B., van Ederen M and Niewold TA. (1995) "Influence of physical stress on the plasma

concentration of serum amyloid-A (SAA) and haptoglobin (Hp) in calves.” *Vet Q.* 17:9–12.

154. Loeven KO. (1994) “Hepatic amyloidosis in two Chinese Shar Pei dogs.” *J Am Vet Med Assoc* 204:1212-1216,

155. Finco DR. (2005) “Measurement of glomerular filtration rate via urinary clearance of inulin and plasma clearance of technetium Tc 99m pentetate and exogenous creatinine in dogs.” *Am J Vet Res.* 66(6):1046-55.

156. Godfrey DR and Day MJ. (1998) “Generalised amyloidosis in two Siamese cats: spontaneous liver haemorrhage and chronic renal failure.” *Journal of Small Animal Practice* 39 : 442–447.

157. Kaneko JJ. (1997) “Serum proteins and the dysproteinemias.” In: JJ Kaneko. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals (Fifth Edition)*, Academic Press, Inc., San Diego. pp:117–138.

158. Kramer JW and Hoffmann WE. (1997) “Clinical enzymology”. In: JJ. Kaneko. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals (Fifth Edition)* Academic Press, Inc., San Diego. pp: 303–326.

159. Lulich JP and Osborne CA. (1990) “Interpretation of urine protein–creatinine ratios in dogs with glomerular and nonglomerular disorders.” *Comp Cont Educ.* 121 :59–71.

160. Cook A and Cowgill LD. (1996) “Clinical and pathological features of protein-losing glomerular disease in the dog: a review of 137 cases (1985–1992).” *J Am Anim Hospital Assoc.* 32 : 313–322.

161. Yener Z ve Erer H. (2000) “Konya mezbahalarında kesilen sığırlarda böbrek lezyonları üzerinde patolojik incelemeler”. *SÜ Vet Bil Derg.*, 16 (2): 63-74.

162. Schepper J., De Cock I and Capiou E. (1989) “Urinary gamma-glutamyl transferase and the degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra.” *Res Vet Sci.* 46: 396–400.

163. Gruys E., Timmermans HJ and van Ederen AM. (1979) “Deposition of amyloid in the liver of hamsters: anenzyme-histochemical and electron-microscopical study.” *Lab Anim.* 13:1-9.

164. Strasburg S., Pras M., Brezniak N., Dolitzki M and Livneh A. (1999) "Pregnancy and amyloidogenesis: I. Offspring of amyloidotic mice are not predisposed to amyloidosis." *J Lab Clin Med.* 134:168-172.
165. Mehta SK., Cogan J., Reimold SC and De Lemos JA. (2003) "Primary systemic amyloidosis presenting with advanced heart failure." *Cardiol Rev.* 11:152-155.
166. Rasic S., Cengic M., Golemac S., Uncanin S and Karamehic J. (1996) "Clinical and histologic findings in patients with renal amyloidosis" *Med Arh.* 50(3-4):85-7.

7. TABLOLAR

Tablo. 1. RPT, mastitis, metritis ve pododermatitisli hayvanlarda fiziksel muayene bulguları

Parametre	Kontrol	RPT	Mastitis	Metritis	Pododermatitis
	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$
T (C°)	37.4±0.2 ^b	38.6±0.1 ^a	34.4±0.4 ^a	38.1±0.2 ^a	38.3±0.1 ^a
P (kalp vuruşu/dk)	66±2	68±4	71±6	72±4	70±3
R (resp/dk)	16±2	20±4	23±3	25±2	21±3
Rh (kont./5 dk)	9±3	5±2	6±2	5±1	6±2
Subkutan ödem	(---)	(---)	(---)	(---)	(---)
Zayıflık	(---)	(+++), n=30	(+++), n=16	(+++), n=11	(+++), n=23
İştahsızlık	(---)	(++-)	(++-)	(++-)	(++-)
Poliüri	(---)	(++-), n=5	(++-), n=5	(++-), n=1	(++-), n=1
Polidipsi	(---)	(++-), n=6	(++-), n=5	(++-), n=3	(++-), n=1
İshal	(---)	(+--), n=4	(+--), n=4	(+--), n=3	(+--), n=1
Dehidrasyon	(---)	(+--), n=5	(+--), n=5	(+--), n=3	(+--), n=2
Deri lezyonları	(---)	(---)	(---)	(---)	(---)
Asites	(---)	(---)	(---)	(---)	(---)
Topallık	(---)	(---)	(---)	(---)	(+++)
Dispne	(---)	(+--), n=24	(+--), n=6	(+--), n=5	(+--), n=12

*: Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler istatistikî açıdan önemli derecede farklılık arz etmektedir (p<0.01).

Tablo 2. RPT, mastitis, metritis ve pododermatitisi hayvanlarda hematolojik bulgular

Parametre	Kontrol	RPT	Mastitis	Metritis	Pododermatitisi
	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$
Eritrosit (x 10 ⁶ /mm ³)	7.2±1.0 ^a	4.8±1.2 ^c	4.4±1.1 ^d	5.2±1.0 ^b	5.1±1.4 ^b
Total lökosit (x 10 ³ /mm ³)	7.3±1.2 ^d	9.6±1.4 ^b	10.2±1.2 ^a	9.1±1.6 ^c	9.0±1.0 ^c
PVC (%)	32.2±2.4 ^a	30.4±3.2 ^b	30.6±2.0 ^b	30.8±2.6 ^b	30.2±1.8 ^b
Hb (g/dl)	8.2±0.4 ^a	6.6±0.2 ^b	6.6±0.6 ^b	6.8±0.2 ^b	6.8±0.0 ^b
% N	32±3 ^b	20±4 ^d	28±2 ^b	26±2 ^{bc}	24±4 ^c
%L	60±2 ^c	78±8 ^a	72±1 ^b	73±2 ^b	73±1 ^b
%E	6±3 ^a	2±0 ^b	0±0 ^c	1±0 ^c	3±0 ^b
%M	2±1 ^a	0±0 ^b	0±0 ^b	0±0 ^b	0±0 ^b
%B	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0

*: Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiki açıdan önemli derecede farklılık arz etmektedir (p<0.01).

Tablo 3. RPT, mastitis, metritis ve pododermatitisi hayvanlarda kan serumu biyokimyasal bulguları

Parametre	Kontrol	RPT	Mastitis	Metritis	Pododermatitis
	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	96.4 \pm 15.6 ^d	368.41 \pm 16.1 ^b	382.41 \pm 12.3 ^a	353.28 \pm 21.4 ^c	355.41 \pm 18.2 ^c
TP(g/L)	70 \pm 1.6 ^a	58.3 \pm 2.4 ^c	54.1 \pm 1.6 ^d	63.4 \pm 3.8 ^b	64.2 \pm 1.1 ^b
AB(g/L)	32.3 \pm 1.4 ^a	22.4 \pm 1.3 ^d	19.4 \pm 1.6 ^c	25.3 \pm 1.8 ^c	29.3 \pm 2.1 ^b
Üre (mmol/L)	8.5 \pm 0.8 ^d	16.8 \pm 1.4 ^a	14.6.4 \pm 1.1 ^b	11.2 \pm 1.8 ^c	11.4 \pm 1.3 ^c
AST (IU/L)	88.2 \pm 12.2 ^c	184.3 \pm 21.6 ^a	188.4 \pm 18.5 ^a	156.2 \pm 14.8 ^b	152.8 \pm 17.2 ^b
GGT (IU/L)	17.1 \pm 0.4 ^c	43.3 \pm 5.5 ^a	44.1 \pm 3.4 ^a	38.1 \pm 3.6 ^b	36.2 \pm 2.4 ^b
ALP (IU/L)	236.6 \pm 22.3 ^d	681.3 \pm 34.6 ^a	677.7 \pm 31.2 ^a	644.6 \pm 45.2 ^b	629.4 \pm 28.6 ^c
SAA ($\mu\text{g/ml}$)	17.2 \pm 1.3 ^b	68.4 \pm 1.6 ^a	68.3 \pm 1.7 ^a	66.4 \pm 2.0 ^a	66.2 \pm 1.8 ^a
Glikoz (mmol/L)	3.1 \pm 0.4 ^a	1.9 \pm 0.2 ^b	2.0 \pm 0.0 ^b	2.0 \pm 0.0 ^b	1.9 \pm 0.3 ^b

*: Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiki açıdan önemli derecede farklılık arz etmektedir ($p < 0.01$).

Tablo 4. RPT, mastitis, metritis ve pododermatitisli hayvanlarda idrar muayene bulguları

Parametre	Kontrol	RPT	Mastitis	Metritis	Pododermatitis
	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$
Renkte açılma	(---)	(+--)	(+--)	(+--)	(+--)
Miktarda artış	(---)	(+--)	(+--)	(+--)	(+--)
Epitel hücreleri	(---)	(+--)	(+--)	(+--)	(+--)
Granül, kast	(---)	(+--)	(+--)	(+--)	(+--)
Kristaller	(---)	(+--)	(+--)	(+--)	(+--)
Pyoüri	-	(+--)	(+--)	(+--)	(+--)
T. protein (g/L)	0.0 ^c	16.9 ± 1. ^{ab}	17.6 ± 1.3 ^a	15.4 ± 1.2 ^b	14.8 ± 1.3 ^b
Üre (mmol/L)	2.1 ± 0.3 ^d	6.6 ± 0.9 ^a	6.2 ± 0.5 ^b	6.0 ± 0.6 ^{bc}	5.8 ± 0.5 ^c
GGT (IU/L)	0.4 ± 0.01 ^d	18.6 ± 1.3 ^b	21.4 ± 2.0 ^a	13.1 ± 1.2 ^c	14.1 ± 1.1 ^c
ALP (IU/L)	0.1 ± 0.04 ^c	136.4 ± 12.6 ^a	126.3 ± 11.0 ^b	110.0 ± 14.1 ^c	100.8 ± 14.6 ^d
AST (IU/L)	0.4 ± 0.01 ^c	36.4 ± 1.3 ^a	38.3 ± 2.0 ^a	28.0 ± 1.1 ^b	26.3 ± 0.8 ^b
Kreatinin (µmol/L)	0.0 ^d	44.1 ± 4.3 ^b	48.4 ± 5.2 ^a	36.6 ± 6.0 ^c	37.1 ± 3.0 ^c
Kan (İ.S.)	-	(+--)	(+--)	(+--)	(+--)
Hb (İ.S.)	-	(+--)	(+--)	(+--)	(+--)
Keton (İ.S.)	-	(+--)	(+--)	(+--)	(+--)
Protein (İ.S.)	-	(+--)	(+--)	(+--)	(+--)
Dansite	1030	1010	1010	1020	1020

*: İ.S.: İdrar Stribi

** : Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler istatistikî açıdan önemli derecede farklılık arz etmektedir (p<0.01).

Tablo 5. RPT, mastitis, metritis ve pododermatitisli hayvanlarda histopatolojik bulgular

Parametre	Kontrol	RPT	Mastitis	Metritis	Pododermatitis
Glomerulotubulo nefrosis	-	18 (+++)	4 (+++)	5 (++)	13 (+++)
Tubuluslarda dejenerasyon ve nekroze	-	12 (+++)	4 (++++)	3 (+)	8 (++)
Glomeruluslarda atrofi ve dejenerasyon	-	9 (++)	14 (++)	1 (+)	7 (+)
Kronik glomerulonefritis	-	8 (++)	10 (+++)	1 (+)	3 (++)
Basal membranda kalınlaşma	-	2 (++)	10 (+)	3 (+)	4 (++)
Periglomerular lenfohistiyositer infiltrasyon	-	15 (++)	10 (+++)	6 (+)	8 (+++)
Tubulus epitel hücrelerinde dökülme	-	3 (++)	4 (+++)	1 (++)	2 (++)
Amiloidozis	-	2	2	(-)	1
Glomeruluslarda amiloid dejenerasyon	-	2 (+++)	2 (+++)	(-)	1 (+++)

* Tablo 5’de verilen rakamlar hayvan sayılarını, (+) ve (-) işaretlemeler ise şiddeti ifade etmektedir.

8. TEŞEKKÜR

Bu çalışma boyunca bana destek olan ve büyük emekleri geçen danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Bülent ELİTOK'a olmak üzere Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Personeli Yrd. Doç.Dr. Fatih M. BİRDANE, Yrd. Doç.Dr. Turan CİVELEK, Yrd. Doç.Dr. Abuzer ACAR ve Arş. Gör. Mustafa KABU'ya, ayrıca histopatolojik muayeneleri yaparak çalışmaya katkı sağlayan Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç.Dr. Özkan ÜNVER'e teşekkürü bir borç bilirim.