

**KLİNİK OLARAK PNÖMONİ TESPİT EDİLEN KEÇİLERDE
SERUM AMİLOİD-A DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

Kadir DEMİRBAŞ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mustafa KABU

Tez No: 2019 – 014

Bu Proje AKÜ BAPK Birimi Tarafından Desteklenmiştir

Proje No: 16.SAĞ.BİL.22

2019-AFYONKARAHİSAR

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KLİNİK OLARAK PNÖMONİ TESPİT EDİLEN KEÇİLERDE SERUM
AMILOİD-A DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

Veteriner Hekim Kadir DEMİRBAŞ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Danışman
Doç. Dr. Mustafa KABU**

Tez No: 2019 - 014

2019 Afyonkarahisar

KABUL VE ONAY

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ İÇ
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13.06.2019



Prof. Dr. Kerem URAL

Jüri Başkanı



Prof. Dr. Turan CİVELEK

Üye



Doç. Dr. Mustafa KABU

Üye

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Kadir DEMİRBAŞ'ın
"Klinik Olarak Pnömoni Tespit Edilen Keçilerde Serum Amiloid-A (SAA)
Düzeylerinin Belirlenmesi" başlıklı tezi .../.../2019 günü saat Lisansüstü
Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca
değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Esmâ KOZAN

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Ülkemizde keçi yetiştiriciliği modern anlamdaki entansif işletmelerde ve aile tipi klasik işletmelerde yapılmaktadır. Son zamanlarda, keçi sütü ve ürünlerine olan talebin artmasıyla; süt ırkı keçiler için entansif işletmelerin kuruluşları hız kazanmıştır. Entansif ve aile tipi keçi işletmelerinde, en sık görülen problemlerin başında pnömoni gelmektedir. Buna bağlı olarak gerek oğlaklarda, gerekse ergin keçilerde ölümlerle sonuçlanan pnömoni vakalarında, ciddi ekonomik kayıplar oluşmaktadır. Ayrıca pnömonili keçilerde et verimi, süt verimi, döl verimi ve kıl verimi olarak da kayıplar oluşmakta; işletmelerin karlılığını etkilemektedir.

Farklı etkenlerin rol oynadığı pnömoni vakalarında, farklı tedavi şekilleri denenmektedir. Bununla beraber, tedavi etkinliğinin klinik olarak gözlenmesinin yanı sıra, pnömoniyeye bağlı oluşan inflamasyonun da hücresel anlamda denetlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Akut faz proteinlerin (AFP) önemli bir kısmı, beşeri hekimlikte ayrıntılı bir şekilde incelenmiş ve günümüzde hastalıkların teşhis, tedavi ve prognozunda rutin olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda AFP'lerin veteriner hekimlik alanında da önemli kullanım alanlarının olduğu bildirilmiştir. Veteriner hekimlikte farklı hastalıklarda araştırılan, bir AFP olan serum amiloid-A (SAA) nın, yangısal olayların farklı dönemlerinde kanda yüksek oranda bulunduğu bildirilmektedir. Pnömonili keçilerde serum amiloid-A (SAA) konsantrasyonunun belirlenmesinin teşhis, tedavi ve tedavinin etkinliğinin ortaya konulmasında etkili bir parametre olacağını düşünmekteyiz.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER	VI
TABLolar	VII
GRAFİKLER	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	X
1.GİRİŞ	1
1.1.Akut Faz Yanıt	3
1.1.1. Akut Faz Yanıtın Başlatılması	4
1.1.2. Akut Faz Yanıtın Sürdürülmesi	6
1.1.3. Akut Faz Yanıtın Sonlandırılması	9
1.2.1. Pozitif Akut Faz Proteinler	12
1.2.1.1.Sığırlara Spesifik Bazı AFP'ler	12
a)Haptogloblin	12
b)Serum Amiloid A	16
c)CRP	18
1.2.2.Negatif Akut Faz Proteinleri	20
a)Albumin	20
2.GEREÇ VE YÖNTEM	21
2.1.Hayvan Materyali ve Klinik Muayeneler	21
2.2.Örnekleme ve Kan Analizleri	22
2.2.1.Kan Örneklerinin Toplanması	22
2.2.2.Hematolojik Muayeneler	22
2.2.3.Biyokimyasal Muayeneler	22

2.2.4.Serum Amiloid A Ölçümü	23
2.2.5.İstatistik Analizler	23
3.BULGULAR	24
4.TARTIŞMA	26
5.SONUÇ	31
KAYNAKLAR	32
TEŞEKKÜR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFY	Akut Faz Yanıt
AFP	Akut Faz Protein
Hp	Haptoglobin
SAA	Serum Amiloid A
IL-1 β	Interlukin - 1 β
IL-6	Interleukin – 6
TNF- α	TumorNekrosisFaktor – α
IL – 8	Interleukin – 8
TP	Total Protein
Alb	Albumin
CRP	C-Reaktif Protein
Fb	Fibrinojen
α -2 M	α -2 Makroglobulin
MSAA3	Meme ile ilgili Serum Amiloid A
WBC	Lökosit
RBC	Eritrosit
Hct	Hematokrit
Hgb	Hemoglobin
MCV	Eritrosit Hacmi
MCHC	Eritrosit Ortalama Hemoglobin Yoğunluğu

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Akut Faz Yanıtın Mekanizması	8
Şekil 2. Haptoglobinin Biyolojik Fonksiyonları	15
Şekil 3. Serum Amiloid A'nın Görevleri	18

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 1: Farklı türlerde, yangısal reaksiyonlarda değişim gösteren Akut Faz Proteinleri	11
Tablo 2. Akut Faz Protein (AFP)'lerin Sınıflandırılması	12
Tablo 3. Pnömoni ve Kontrol Grubunun Hematolojik Parametrelerin (WBC, RBC, HGB, HCT,MCV,MCH ve MCH) Konsantrasyonları	25
Tablo 4. Pnömoni ve Kontrol Grubunun Serum Amiloid A Konsantrasyonları	25

ÖZET

Klinik Olarak Pnömoni Tespit Edilen Keçilerde Serum Amiloid-A Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Sunulan çalışmada 0-24 aylık 20 adet keçi kullanıldı. Keçilerin klinik, sistemik ve hematolojik muayeneleri yapıldıktan sonra onarlı iki gruba ayrıldı. Klinik olarak pnömoni teşhisi (n=10) konulan keçiler çalışma grubuna, sağlıklı keçiler ise kontrol (n=10) grubuna dahil edildi. Klinik muayene sırasında oskültasyon yapıldı. Vena jugularisten alınan kan örneklerinden hematolojik muayenede; Lökosit (WBC), Eritrosit (RBC), Hemogloblin (HGB), Hematokrit (HCT), Eritrosit Hacmi (MCV), Eritrosit Ortalama Hemogloblin Miktarı (MCH), Eritrosit Ortalama Hemogloblin Yoğunluğu (MCHC) konsantrasyonları ölçüldü. Kan örneklerinden elde edilen serumlarda biyokimyasal parametrelerden; Total Protein (TP), Albumin (ALB) parametreleri ölçüldü. Aynı serumlardan; Serum Amiloid-A (SAA) konsantrasyonu ölçüldü. Yapılan çalışma sonucunda pnömonili keçilerde WBC ve SAA konsantrasyonları, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan yüksek tespit edildi. RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, TP, ALB konsantrasyonlarında gruplar arasında bir fark tespit edilmedi. Sunulan çalışma sonuçları dikkate alındığında SAA'nın veteriner hekimlik alanında, hematolojik, biyokimyasal, ve klinik bulgularla beraber hastalığın prognozunun değerlendirilmesinde önemli bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Pnömoni, Keçi, Serum Amiloid-A

SUMMARY

Evaluation of Serum Amyloid-A Levels in Clinically Detected Pneumonia In Goats

In this study, 20 goats between the ages of 0-24 months were used. After clinical, systemic and haematological examinations, goats were divided into two groups. Clinically diagnosed with pneumonia (n=10) were study group whereas healthy goats (n=10) were formed as control group. Auscultation was performed in the clinical examination. Blood samples from Vena jugularis in haematological examination, White Blood Cell (WBC), Red Blood Cell (RBC), Hemoglobin (Hb), Hematocrit (Hct), Mean Corpuscular Volume (MCV), Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH); Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) concentrations were performed. In blood serum Total Protein (TP), Albumin (ALB), Serum Amyloid-A (SAA) concentrations were measured. As a result, the values of WBC and SAA are statistically higher in goats with pneumonia compared with the control group. As for RBC, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, TP, ALB concentrations, no statistically difference was found between two groups. As a result, we think SAA is a most valuable parameter to evaluate the course of the disease and prognosis along with hematologic, biochemical and clinical findings in the veterinary medicine.

Key words: Pneumonia, Goat, Serum Amyloid-A

1. GİRİŞ

Solunum yolu enfeksiyonları çiftlik hayvanlarında yaygın olarak görülmektedir. Ancak pnömonik pastörelloz, ruminantlarda solunum sistemi enfeksiyonlarında en sık görülen, geniş bir prevalans olan hastalıktır. Tipik olarak hastalık oldukça bulaşıcıdır ve sıklıkla ölümcüldür. Bu nedenle hayvancılık sektöründe çok ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Hastalığın yıkıcı etkisi, küçük ruminant yetiştiriciliğinde de belirgindir ve akut salgınlar nedeniyle meydana gelen büyük ölümlere de neden olmaktadır. Bununla beraber; çiftlik yönetimi açısından, hastalığın yoğun olduğu işletmelerde kemoterapötik ilaçların kullanımı ve aşılama programlarının yoğunlaştırılmasıyla hemen hemen her yıl önemli miktarda maddi gidere neden olmaktadır. (Boudreaux, 2004, Mohamed R.A. ve Abdelsalam E.B.2008 Davies et al., 1997; Daniel et al., 2006).

Keçilerde pnömoni, ülkemizde ve bütün dünyada her yaştaki keçilerde yaygın olarak görülen ve etiyolojisi kompleks bir hastalıktır. Belirli bölgelerde halkın önemli bir gelir kaynağını keçi yetiştiriciliği oluşturmakta et, süt, tiftik ve deri üretimi yönüyle de ülke ekonomisine büyük faydalar sağlamaktadır. Türkiye’de keçi varlık ve çeşitlilik bakımından büyük bir potansiyele sahip olmakla birlikte son yıllarda bu durumda azalma izlenmektedir. (TÜİK 2018)

Sahada rastgele toplanan, pnömonili keçilerin akciğerlerinde histolojik olarak farklı lezyon tipleri saptanabilmektedir. Bunlar nötrofil infiltrasyonları ve sıvı eksudasyonunun ön planda olduğu eksudatif lezyonlardan; epiteliyal hiperplazi, fibrozis ve lenfoid hiperplazinin bulunduğu proliferatif lezyonlara kadar değişen tiplerde ortaya çıkmaktadır. (Kahn CM, 2003, YAMAN M. ve ark 2006).

Küçük ruminatlarda akciğerlerin anatomik ve fizyolojik bakımından duyarlı olması, bu organda hastalıkların oluşmasında en önemli nedenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca küçükbaş hayvancılık yapılan işletmelerde bakım-besleme şartlarının

uygun olmaması da pnömonilere zemin hazırlamaktadır. Pnömoniler, akut ve kronik olarak şekillenmekte ve yüksek oranda ölümlere sebep olmaktadır. Hastalığın oluşumunda birçok faktör (transport, süttten kesme, kalabalık, yetersiz beslenme, ani iklim değışiklikleri gibi stres faktörleri ile çeşitli bakteriler, viruslar, mantar, parazit v.s.) etkilidir, özellikle pastörella etkenleri hastalığın şiddetlenmesine ve ölümcül seyretmesine neden olmaktadır. (Yates, W.D.G,1982, Frank, G.H 1989, Brogden KA 1998, Kahn CM, 2003, Odo BI, 2003, Özbey G, Muz A. 2004).

Pnömoni olgularında, akciğerdeki lezyonların tüm loblara yerleştiği bilinmekle beraber, genellikle apikal lobların daha çok etkilendiği kaydedilmiştir. Apikal loblarda pnömoni olgularına sıklıkla rastlanması bu loblarda bronşların kısa, solunumun yüzlek olmasına ve yer çekiminden dolayı da ödem ve eksudatın daha çok toplanmasına bağlanmıştır. (Yaman M. ve ark 2006, Topçuoğlu ve ark 2014)

Hastalıklar içerisinde hayvancılığı olumsuz yönde etkileyen faktörlerden biri olan enfeksiyöz etkenlere bağlı pnömoniler, yüksek ateş, iştahsızlık, seröz bir burun akıntısı, nabız ve solunum artışı ile başlayarak bazı vakalarda kendi kendine iyileşme göstererek, bazen de kronikleşerek verim kayıplarına veya ölümlere neden olmakta ve büyük maddi problemlere yol açmaktadır (Davies, D.H 1985, Momin M.A ve ark., 2011). Pnömoniler oğlaklarda daha sık görülmesine rağmen aynı zamanda yetişkin keçilerde de etkili olmaktadır. Hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan ajanlar akciğerin yangılanmasından sorumludur. Enfeksiyöz ajanlar arasında Pasteurella multocida ve Pasteurella haemolytica ile daha sık karşılaşılır. Akut pnömoniler salgın halinde seyrederek ve her yaşta keçiyi öldürebilir (Falade, 2002). Bu bakteriyel enfeksiyonlar sağlıklı keçilerin üst solunum yollarında gelişir. (Kahn CM, 2003).

Günümüzde küçük ruminantlarda pnömoniler daha çok entansif yetiştiricilik yapılan yerlerde görülmekte, özellikle de yol açtığı ölümler ve hayvanlarda gelişme geriliğine sebep olmasından dolayı önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Brogden KA, ve ark. 1998).

1.1.Akut Faz Yanıt

Akut faz yanıt (AFY) canlı vücudunda meydana gelen enfektif durumlar, yangısal reaksiyonlar, immunolojik problemler, travmatik veya neoplastik durumlardan sonra meydana gelen bir yanıttır ve bu yanıtın sistemik ve metabolik karakterli değişimlerle olduğu bildirilmiştir (Gruys ve ark., 1994; Petersen ve ark., 2004). Akut faz protein (AFP)'lerin çoğu, beşeri hekimlikte ayrıntılı şekilde incelenmiş ve günümüzde çoğu hastalığın tanı ve prognozunda rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. AFP'lerin hayvan sağlığında da önemli kullanım alanlarının olabileceği dikkate alınmaktadır. Bu gerçekler ışığında AFP'lerin hayvan türleri arasında farklı öneme sahip olmasından dolayı, bu alanda yeterince çalışma yapılamadığı, dolayısıyla AFP'lerin hayvan sağlığı alanında, rutin testler skalasında kullanılmadığı da bir gerçektir (Gökçe ve Bozukluhan, 2009; Eckersall ve Bell, 2010). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda Haptoglobin (Hp), Serum Amyloid A (SAA)'nın ruminantlarda önemli akut faz proteinleri arasında olduğu ve α_1 acid glycoprotein (AGP)'in ise orta derecede öneme sahip olduğu görülmüştür (Eckersall ve Bell, 2010; Ceciliani ve ark., 2012). AFP'lerin plazma konsantrasyonlarındaki oranları yangısal reaksiyonun şiddetine ve aktivitesine bağlı olup, AFP'lerin kan dolaşımdaki miktarlarının belirlenebilmesi mevcut yangısal reaksiyon hakkında bilgi verebilmektedir. Sığırlarda doğal yada deneysel olarak oluşturulan enfektif durumlarda, yangısal veya travmatik olaylardan sonra serum veya plazma Haptoglobin (Hp) konsantrasyonunun arttığı görülmüştür (Alsemgeest, 1994; Heegard ve ark., 2000; Fisher ve ark., 2001). Yapılan çalışmalarda sığırlardaki Hp oranlarının bakteriyel (Skinner ve ark., 1991) ve viral (Höfner ve ark., 1994) enjeksiyonların tanısında oldukça önemli bir değişken olduğu ve bu enfeksiyonlarda, Hp konsantrasyonunun büyük oranda arttığı bildirilmektedir. Bovine Viral Diarrhea (BVD), Mannheimia haemolytica enfeksiyonu, Pasteuralla multocida enfeksiyonu, mastitis, metritis, hepatik lipidoz gibi bir takım enfeksiyonlarda serum Hp oranlarındaki değişimlerin AFY'ta önemli bir parametre olabileceği bildirilmiştir (Petersen ve ark., 2004; Eckersall ve Bell, 2010).

Yapılan araştırmalarda AFY'nin; hastalıklarda, dokularda meydana gelen hasarın sınırlandırılmasında, travmatik olaylarda veya yangıdan sonra iyileşmenin hızlandırılmasında rol alabilen doğal bir savunma mekanizması olduğu ve klinik semptom olarak yüksek ateş ve iştahsızlık ile karakterize olduğu bildirilmiştir (McGrotty ve ark., 2003). Araştırmacılar, mikroorganizmalar veya travmatik olaylar sonucunda etkilenen doku ve organların çok sayıda AFY'ı başlattığını bildirmişlerdir. AFY'ta öncelikle Pro-inflamatör sitokinler salınır. Bunlar Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, Interferon (IFN)- α , IL-5, Tümör Nekrozis Faktör (TNF)- α , Interferon (IFN)- γ olarak tanımlanmıştır. Daha sonra vasküler sistem yoluyla yangısal reaksiyonlarda sorumlu hücrelerin aktive edildiği, bu reaksiyonun oluşması ile sitokin ve dolaşımdaki diğer yangısal mediatörlerin üretiminde artış olduğu bildirilmiştir. Yapılan bazı araştırmalarda; sitokinlerin, hipofiz bezinin adrenal bölgesini uyararak ve büyüme hormon üretimini azaltarak, genel bir reaksiyona neden olan, farklı hedef hücreler üzerindeki reseptörleri aktifleştirdiği ve bu aktivasyon sonucu yüksek ateş, iştahsızlık, kas hücrelerinde yıkımlanma, plazmada düşük ve yüksek dansiteli kolesterol (LDL ve HDL) konsantrasyonlarında azalma, lökositozis, Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) ve Glukokortikoid üretiminde artış, komplement sistem ve kan pıhtılaşma sisteminin aktive edilmesi, serum Ca (kalsiyum), Zn (çinko), Fe (demir), vitamin A ve alfa-tokoferol konsantrasyonlarında azalmayla beraber akut faz proteinleri olarak adlandırılan bazı plazma proteinlerde değişiklikler meydana geldiği bildirilmiştir (Dinarello, 1989; Gruys ve ark., 1994; Niewold ve ark., 2003; Kültürsay, 2003).

1.1.1. Akut Faz Yanıtın Başlatılması

Yapılan bazı çalışmalarda hasar oluşun dokuda yangısal reaksiyonun genelde doku makrofajları ve kandaki monosit hücrelerince başlatıldığı bildirilmiştir. Bu mononükleer hücreler; sitokinler, lipid mediyatörler, vazoaktif aminler, komplement ve pıhtılaşma ürünleri, proteazlar, reaktif oksijen türleri ile nitrik oksit gibi geniş etki

alanına sahip yangısal mediatörleri salarak lokal ve sistemik yangısal reaksiyonları oluşturmaktadır (Olson ve ark., 1995; Eckersall ve Bell, 2010). Ay ve ark. (1998), dokuda meydana gelen hasarda AFP'lerin serumdaki değişimlerinin hızlı olduğunu ve bu proteinlerin oranlarının yükselmesinden önceki döneme Lag Fazı adı verildiğini belirterek, bu faz sırasında alınan serumun canlıda ve organ kültürlerinde AFP'ni uyarıma yeteneğini aktarabildiğini bildirmişlerdir.

Yapılan bazı araştırmalara göre; lokal olarak oluşan reaksiyonlar, kapillar geçirgenlikteki artışı ve yangı bölgesine lökosit infiltrasyonunu kapsamaktadır. Kapillar geçirgenlikteki artış, dolaşım ve doku hasarı arasında proteinaz inhibitörleri, transport proteinler ve iyonlar gibi çok sayıda farklı moleküllerin geçmesine izin vermektedir. Fagositozla görevli hücreler olan nötrofil granülositler ve makrofajlar yabancı antijenlerin bölgeden uzaklaştırılmasında önemli role sahiptir. Yangısal bölgeye lökosit infiltrasyonu olabilmesi için lökositlerin endotele adhezyonları gerekir. Lökositlerin endotele adhezyonundan sonra, diapedezis gerçekleşir ve yangısal bölgeye göçleri, farklı kemotaktik faktörlerin eşliğinde gerçekleştirildiği bildirilmiştir (Olson ve ark., 1995, Ceciliani ve ark., 2012).

Pozitif AFP'in çoğunun karaciğerden sentezi ve kan dolaşımına verilmesi proinflamator sitokinlerin uyarımı ile başlatılmaktadır (Ceron ve ark. 2005). Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) ve interferon- γ (IFN- γ) gibi pro-inflamatör sitokinlerin, sistemik yangısal reaksiyonun başlatılabilmesi için gereken en önemli maddeler oldukları bildirilmiştir (Baumann ve Gauldie, 1994; Murtaugh ve ark., 1996). Araştırmacılar, sitokinlerin farklı hücre türlerince üretilen multipotent polipeptidler olduğunu, üretimlerinin yangısal mediatörler tarafından başlatıldığını bildirmektedir. Oluşan lokal reaksiyon bölgelerinde bu sitokinlerin, fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi stromal hücreleri aktive ettiği ve sitokinlerin ikinci salınımına neden olduğu bildirilmiştir (Baumann ve Gauldie, 1994). İkinci salınımın ve bu erken sitokinlerin kan dolaşımında görülmesinin sistemik yangısal reaksiyonun başlatılmasına neden olduğunu belirtmişlerdir (Şekil 1).

1.1.2. Akut Faz Yanıtın Sürdürülmesi

AFY'nin klinik olarak; yangısal reaksiyon bulguları, yüksek ateş, iştahsızlık ve depresyon ile karakterizasyon gösterebileceği bildirilmiştir. Bu semptomların enfektif hayvanlardaki homeostatik kontrol mekanizmalarında meydana gelen değişimler sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir. (Cray, C ve ark. 2009) Bu değişimler;

a) Hormonal Değişimler:

AFY'nin oluştuğu süre içerisinde hormonlar arası etkileşimler araştırılmakta ve farklı hayvan türlerinde yapılan çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir (Hirvonen, 2000; Eckersall ve Bell, 2010). AFY'a bağlı olarak, insulin, prolaktin, aldosteron, kortizol, adrenal katekolaminler, glukagon, büyüme hormonu, vasopressin ve adreno-kortikotropik hormon serum düzeylerinde artış görülürken (Paape ve ark., 1974; Kushner, 1982; Boosman ve ark., 1990); AFY'nin akut döneminde tiroksin, gonadal steroidler ve renin serum düzeylerinde azalmaların oluştuğu bildirilmiştir (Mandrup-Poulsen ve ark., 1995). AFY'ta oluşan hormonal değişimlerin temel nedenleri tam olarak açıklanamamakla birlikte, bu değişimlerin vücuttaki enerji metabolizmasının aktivasyonu sonucunda oluşabileceği değerlendirilmektedir (Hirvonen, 2000).

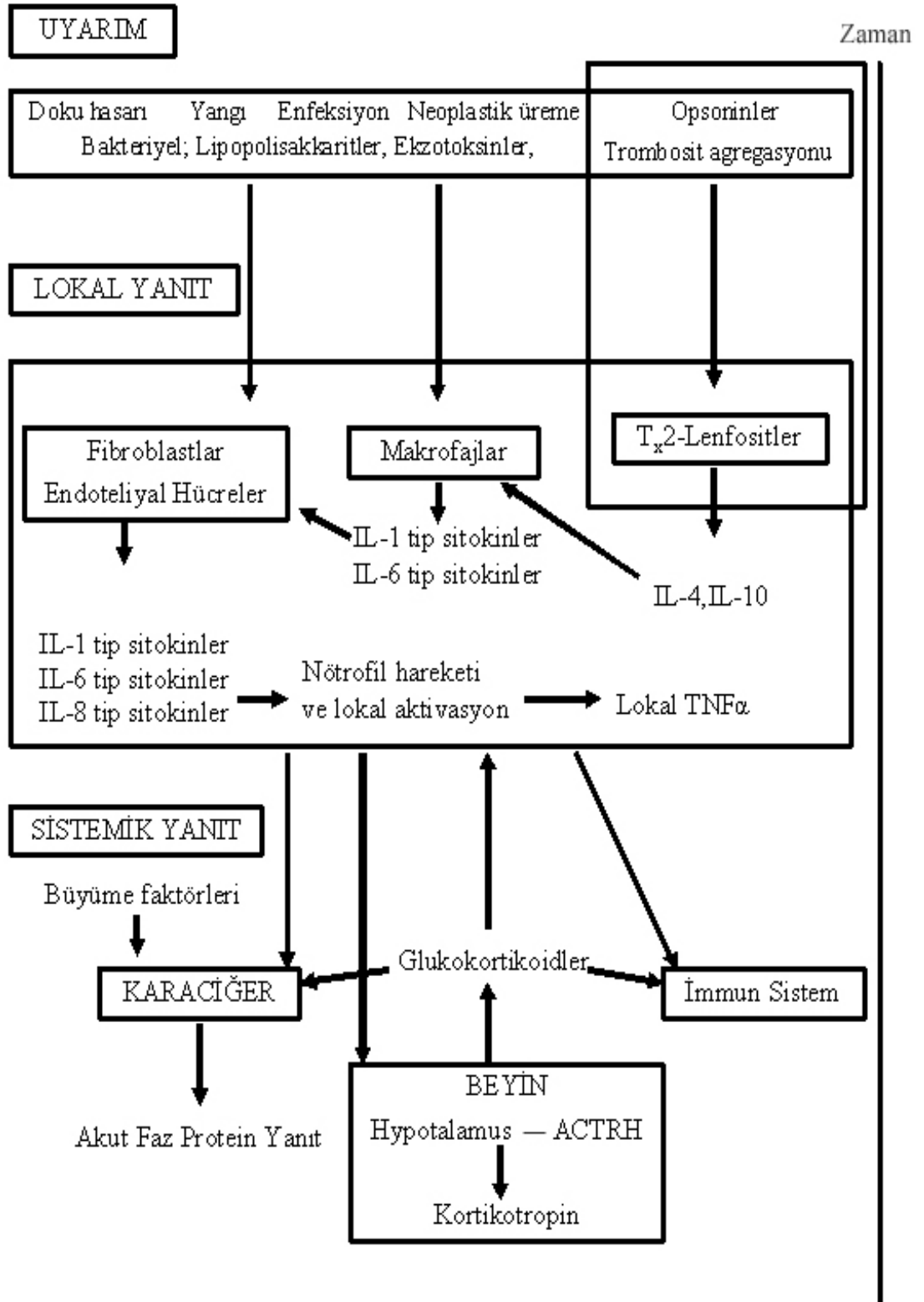
b) Metabolik Değişimler:

Yapılan bazı araştırmalarda; AFY sırasında meydana gelen temel metabolik değişimlerin protein katabolizmasındaki artış ve glukoneogenesis olduğu

bildirilmiştir. İştahsızlık sonucunda besin maddelerinin alımındaki azalmaya bağlı olarak kas proteinlerinin yeni protein sentezi için gereken aminoasitlere yıkımlandığı belirtilmektedir. Söz konusu aminoasitler, lenfosit ve fibroblastların proliferasyonu için ve AFP'lerin ve immunoglobulinlerin sentezi için gereklidir. Aminoasitler ayrıca glukoneogenezis ve enerji üretimi safhalarında da kullanılmaktadır. Anabolik süreç dışında kas proteinlerinin katabolizması sonucunda, enfektif hayvanlarda kilo kaybı ve negatif azot dengesine neden olmaktadır. Karaciğer, akciğer ve böbrek gibi bazı fonksiyonel organlar seçici olarak bu yıkımlanmadan korunmaktadırlar. Bu durumun nedeni olarak, söz konusu merkezi dokuların AFY sırasında artış gösteren retikuloendotelial sistemin önemli komponentleri arasında olması ile değerlendirilmektedir (Jennings ve Elia, 1996).

c) Hematolojik ve Biyokimyasal Değişimler:

Araştırmacılara göre AFY'nin akut dönemindeki en önemli semptomlarından bir tanesi lökopeni ve sola kaymadır. Lökopeniye sebep olarak da, strese bağlı oluşan lenfosit sayısındaki azalmadan ve yangısal bölgeye nötrofil göçünden kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Olgun nötrofillerin sayısının azaldığı durumda genç nötrofillerin kan dolaşımına geçtiği ve ciddi bir sola kaymaya neden olabileceği düşünülmektedir (Kidd, 1991; Jain, 1993). Erişkin nötrofillerin sayılarında meydana gelen azalmadan sonraki birkaç saat içinde, kemik iliğinden granülosit oluşumunun uyarıldığı, bu durumun akut yangının başlangıcından sonraki birinci veya ikinci günlerde meydana geldiği ve belirgin bir lökositoya sebep olduğu bildirilmektedir (Jain, 1993).



Şekil 1. Akut Faz Yanıtın Mekanizması (Petersen ve ark., 2004).

AFY sırasında kan serumunda bazı iz elementlerin düzeylerinde değişimler meydana geldiği saptanmıştır (Kushner, 1982).

Söz konusu iz elementlerden demir ve çinko oranlarında azalmalar meydana gelirken, plazma bakır düzeyinde artışlar görülmüştür (Lohuis ve ark., 1988; Otabe ve ark., 2000). Bu değişimlerin katyonların bağlanabildikleri plazma proteinlerinden kaynaklanan değişimlerden ve hücresele mekanizmalardaki değişimlerden kaynaklandığı bildirilmiştir (Otabe ve ark., 2000).

d) Nörolojik ve İmmunolojik Değişimler:

Santral sinir sistemi baskılanmasından dolayı, AFY sürecinde uyku hali görülebilmektedir. Yangısal alan çoğunlukla ağrılıdır. Vazoaktif aminlerin (Bradikinin) AFY'ta ağrıya neden olduğu belirtilmiştir (Baumann ve Gauldie, 1994).

AFY'nin lenfosit aktivasyonu, nötrofillerin bakterisid etkinliği ve makrofajların fagositik aktivitelerinde azalma gibi immün sistemi baskılayıcı aktivitelerin bulunduğu belirtilmektedir (Kohler ve Prokop, 1978; Kushner, 1982).

1.1.3. Akut Faz Yanıtın Sonlandırılması

AFY'nin sonlandırılması için interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10), glukokortikoidler ve belirli pro-inflamatuar sitokinler için reseptör antagonistleri gibi çok sayıda yangısal mediatöre ihtiyaç duyulmaktadır. AFY sürecinin sonlanması, doku ve organların normal görevlerine dönebilmesinin 1-2 gün sürdüğü; akut yangının kronikleştiği durumda AFY'nin da uzayabileceği belirtilmektedir (Baumann

ve Gauldie, 1994). AFY sürecini etkileyen faktörler arasında beslenme bozuklukları ve birçok fizyolojik veya patofizyolojik olay yer almaktadır (Jennings ve Elia, 1996).

1.2. Akut Faz Proteinler

Yapılan çoğu araştırmalar sonucunda; proteinlerin canlı vücudunda çok sayıda fizyolojik olayda önemli roller oynadığı ve çok fazla sayı ve çeşitte bulunduğu, doku ve hücrelerin temel yapı taşı olduğu, enzim ve hormon gibi metabolizmada çok sayıdaki kimyasal reaksiyonu düzenlediği belirtilmiştir (Turgut, 2000; Tiftik, 1996). Protein sentezi genetik düzeyde kontrol edilmektedir, bu nedenle de bireyler ve türler arasında proteinler yapısı bakımından değişiklikler görülmektedir. Kan dolaşımında bulunan bazı proteinlerin düzeyleri, yangısal reaksiyonlar sırasında hızla yükselmekte veya düşmektedir. Bu artış ve azalışların yangının akut döneminde daha spesifik olduğu belirtilmektedir. Yapılan araştırmalara göre yangının akut döneminde bu spesifik değişikliği gösteren proteinlere akut faz protein (AFP) adı verilmektedir (Coşkun, 2008). AFY sürecinde karaciğer tarafından sentezlenen AFP'lerin bazılarının sentezi artmakta, bazılarının da sentezi düşmektedir. Kan dolaşımında konsantrasyonları azalanlar (retinol bağlanma proteini, albümin ve transferrin) Negatif AFP'ler, konsantrasyonu artanlar ise Pozitif AFP'ler (haptoglobin; Hp, alfa₁ asid glikoprotein; α_1 - AGP, serum amiloid-A; SAA ve C-reaktif protein; CRP) olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1) (Gökçe ve Bozukluhan, 2009). Yapılan araştırmalara göre; enfeksiyon varlığında, travmatik olaylar, cerrahi operasyonlar, yanıklar, doku infarktüsleri, immunolojik problemler gibi olgularda AFP'lerin kan dolaşımındaki düzeyleri de üretimi ve yıkımı arasındaki dengeye bağlı olarak değişim göstermektedir. AFP'lerinin düzeyleri yaş, cinsiyet ve genetik değişikliklerden etkilenmemekte ama özellikle enfeksiyon ve yangısal durumlarda hızlı bir şekilde konsantrasyonlarının arttığı belirtilmektedir (Kent, 1992; Alsemgeest ve ark.,1993; Hayes, 1994).

Tablo 1: Farklı türlerde, yangısal reaksiyonlarda değişim gösteren Akut Faz Proteinleri. (Ceron ve ark. 2005, Cray ve ark. 2009, Ceciliani ve ark 2012)

Tür	Major(>10 kat artış)	Moderate(>1-10 kat artış)
AT	SAA	Fb, Hp
KEDİ	AGP, SAA	Hp
KÖPEK	CRP, SAA	AGP, Cp, Hp
SİĞİR	Hp, SAA	AGP, CRP, Fb
KOYUN	Hp, SAA	AGP, CRP
KEÇİ	Hp, SAA	Fb
SİÇAN	AGP, α_2M	CRP, Fb, Hp
TAVŞAN	Hp, SAA	AGP, CRP, Fb
FARE	Hp, SAA, SAP	CRP, Fb
DOMUZ	Hp, SAA, MAFP	AGP
İNSAN	CRP, SAA	AGP, Hp, Fb
PRİMATLAR	CRP	α_2M, Fb, SAA
YUNUS	CRP	SAA, Hp
FOK	CRP	--
TAVUK	--	AGP, Cp, SAA, Tf

Tablo 2. Akut Faz Protein (AFP)'lerin Sınıflandırılması (Gökçe ve Bozukluhan, 2009).

Pozitif Akut Faz Proteinler	Negatif Akut Faz Proteinler
Haptoglobin (Hp)	Albumin (Alb)
Serum amiyloid A (SAA)	Transferin
C Reaktif Protein (CRP)	Prealbumin
Fibrinojen (Fb)	Retinol bağlanma proteini
Seruloplazmin (Cp)	
Alfa ₁ asit glikoprotein	
Proteaz inhibitörleri	
Inter alpha trypsin inhibitor heavy chain 4 (ITIH 4)	

1.2.1. Pozitif Akut Faz Proteinler

1.2.1.1 Sıgırlara Spesifik Bazı AFP'ler

a) Haptoglobin

Hemoglobin bağlayıcı bir α_2 -globulin protein olarak tanımlanan haptoglobin enfektif durumlarda, doku hasarına bağlı olarak ve yangısal reaksiyonlar sonucunda karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir (Young ve ark., 1996; Nakagawa, 1997; Petersen ve ark., 2002; Nazifi ve ark., 2008). Haptoglobin birçok araştırmacıya göre AFP olarak tanımlanmakla beraber akut, subakut ve kronik yangısal olaylarda

da kanda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Alsemgeest, 1994; Nazifi ve ark., 2008). Karaciğerden haptoglobin üretiminin glikokortikoidler ve sitokinlerin aracılığıyla uyarıldığı belirtilmektedir. Haptoglobinin esas fonksiyonu kanın hemolizi sırasında oluşan plazmadaki serbest hemoglobini bağlayarak vücudun demir kaybını önlemektir. Bununla birlikte serbest hemoglobinin böbrek tubülüslerinde çökmesine engel olmak da haptoglobinin fonksiyonları arasındadır (Higuchi ve ark., 1994; Petersen ve ark., 2002). Ayrıca plazmadaki proinflamator ve toksik olan serbest hemoglobinleri bağlayarak hemolizle ilişkili oksidatif hasarın azaltılması ve immun yanıtın düzenlenmesinde (immunmodulasyon) etkili olduğu bildirilmektedir. İmmunmodulasyonun monosit ve makrofajların CD11/CD18 reseptörlerine Hp'nin bağlanmasıyla oluştuğu düşünülmektedir. Hp bakterisid aktiviteye, fagositozis ve granülosit kemotaksisleriyle ilgili olarak inhibe edici özelliğe sahiptir. Ayrıca mast hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği, epidermal langerhans hücrelerinin spontan olgunlaşmasını engelleyebildiği veya T hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı bildirilmiştir (Niewold ve ark., 2003; Murata ve ark., 2004).

Sağlıklı sığırlarda Hp konsantrasyonu düşük düzeyde iken AFY süresince oldukça yüksek oranlarda sentezlendiği için söz konusu hayvanlarda spesifik bir AFP olarak kabul görmektedir (Sekin ve ark., 1999; Nazifi ve ark., 2008). Alsemgeest (1993), sağlıklı sığırlarda kanda Hp saptayamadığını, fakat yangısal hastalıklar (Enteritis, Pnömoni, Pleuropnömoni, Peritonitis, Endokarditis, Apse, Abomazal Ülser, Travma, Endometritis, Myokarditis) bulunan 50 sığırdaki Haptoglobin düzeyini 57.2 ± 7.5 HbBC/100 ml olarak bildirmektedir. Koyunlarda yapılan farklı çalışmalar neticesinde Hp'nin bakteriyel enfeksiyonlarda (Skinner ve Roberts, 1994) ve dystocia (Güç doğum) olgularında (Scott ve ark., 1992) faydalı ve duyarlı bir indikatör olabileceği değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada paratüberkülozis, Actinomyces pyogenes enfeksiyonu, artrit, listeriosis, pastörellosis ve enteritiste Hp düzeylerinin yükseldiği ve koyunlarda Hp artışının akut enfeksiyon ve yangının belirlenmesinde duyarlı bir indikatör olabileceği belirtilmiştir (Skinner ve Roberts, 1994).

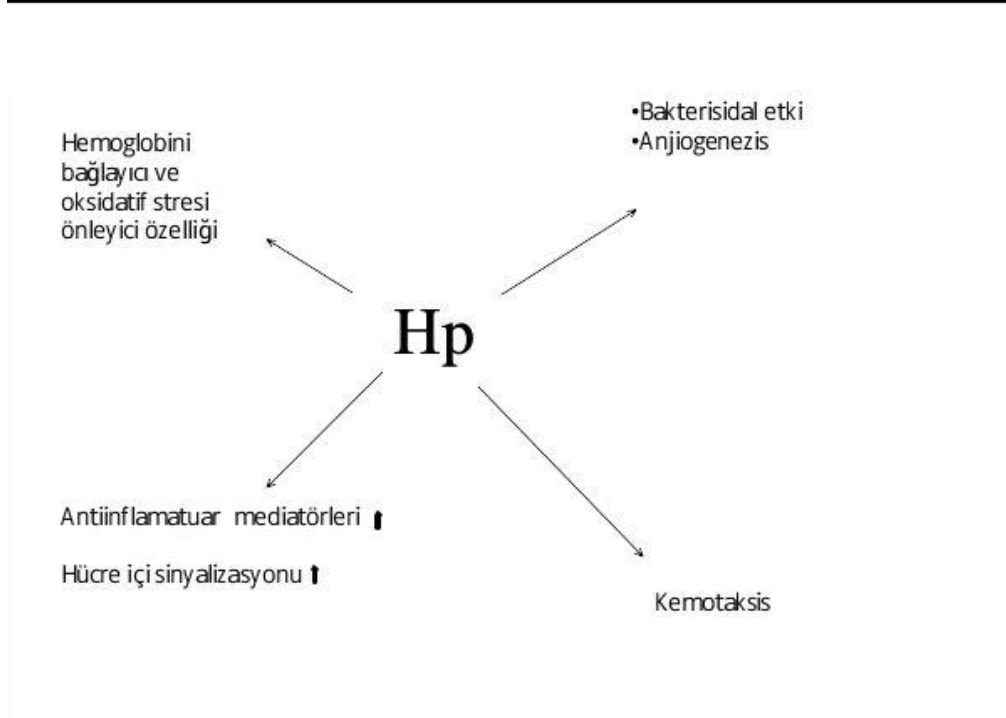
Makimura (1990) Hp düzeyinin 46 sağlıklı sığırdada 6.6 ± 1.0 mg/100 ml HbBC olduğunu, değişik yangısal hastalıklara (Travmatik Perikarditis, Mastitis, Pnemoni, Downer Cow, Hernia Diaframatika, Travmatik Hepatosplenitis) sahip 35 sığırdada 192.3 mg/ 100 ml HbBC'ye kadar yükseldiğini tespit etmiştir. Skinner (1991); Hp düzeylerinin sağlıklı sığırlarda 0.012 ± 0.005 g/L, hastalıklı olan (Mastitis, Endometritis, Retensiyo Sekundinarum) sığırlarda 0.76 - 1.12 g/L arasında değiştiğini belirtmiştir. Buzağılarda yapılan bir çalışmada, Hp seviyelerinin endotoksin uygulanmış hayvanlarda 69 ± 6.8 mg/100 ml⁻¹ ve deneysel Pastörella hemolitika enfeksiyonu oluşturulan hayvanlarda 100 ± 9.7 mg/100 ml⁻¹ olduğunu belirtmiştir (Conner ve ark., 1989).

Haptoglobinin Görevleri

1) Demir (Fe) Tutma ve Diğer Görevleri

Haptoglobinin birçok görevi yapılan çalışmalar sonucunda tespit edilmiştir. Ama en önemli görevi kandaki serbest Hb ile kararlı kompleksler oluşturarak kan dolaşımından uzaklaştırması yoluyla Fe kaybının önüne geçmesi olduğu belirlenmiştir (Isaac, 2008).

Haptoglobinin varlığının çoğu tek başına Hp ile değil, Hp-Hemoglobin (Hb) bileşikleri yolu ile olduğu belirlenmiştir. Haptoglobinin, kan dolaşımındaki serbest hemoglobinin başlıca filtreleyicisi olarak bildirilmiştir, bunun yanında ruminantlar haricindeki farklı canlı türlerinde yapılan Hp araştırmalarında ise lökositlerde doğal immunolojik reaksiyonların düzenlenmesinin doğrudan bakteriyostatik etki yoluyla gerçekleştiği belirlenmiştir (Şekil 2) (Ceciliani F ve ark., 2012).



Şekil. 2 Haptoglobinin Biyolojik Fonksiyonları (Ceciliani ve ark., 2012).

2) Hemoglobini Bağlama ve Oksidatif Hasardan Koruma

Haptoglobinin kan dolaşımındaki hemoglobini bağlayarak; vücuttaki demirin dengelenmesinde antioksidan olarak görev aldığı belirtilmiştir (Lim ve ark., 1998). Bu yolla da hemoglobin'in ve albumin'in haptoglobine olan oksidatif hasarında azalma neticelendiği belirtilmiştir (Buehler ve ark., 2009). Çünkü hemoglobin ve albumin başta böbrekler olmak üzere dokularda ve lipitlerde (Melamed ve ark., 2001) heme halkasının serbest dönüşümünü önler (Bunn ve Jandl., 1968; Ceciliani ve ark., 2012). Haptoglobin, Hb'deki nitrik oksiti (NO) hızla ve geri dönüşümsüz olarak bağlar, NO'yi temizler ve biyoyararlanımını düşürmektedir (Rother ve ark., 2005). Intravasküler hemoliz sırasında, haptoglobin bileşikleri glomeruler filtrasyondan geçemez, çünkü boyutları büyüktür (Ceciliani ve ark., 2012).

3) Haptoglobinin Yangı Önleyici Etkisi

Haptoglobin monosit veya makrofajların reseptörleri olan CD11b-CD18 ile etkileşime girerek yangısal odaklardaki nötrofillerin desteklenmesini sağlar; doğal immun yanıt sırasında haptoglobin bu yolla yangı önleyici etki gösterir. Haptoglobin yangısal reaksiyonları çeşitli yollarla azaltmaktadır. Monosit ve makrofajların CD163 reseptörüne Hp-Hb kompleksinin bağlanması ve indüklenabilen heme oksijenaz-1 (HO¹) ve interleukin-10 (IL-10) gibi yangı önleyici mediatörlerin salınımının aktive edilmesiyle oluştuğu belirtilmektedir (Schaer ve ark., 2006; Philippidis ve ark., 2004). Bu mekanizma ile bir antienflamatuvar yanıt aktive edilmiş olur. Hemoglobin-Hp kompleksinin hücre yüzeyinde bulunan CD-163 reseptörlerine bağlanmasıyla immünmodülatör etkisinin oluşması; Ca mobilizasyonu ile sonuçlanan hücre içi sinyalizasyonun tetiklenmesi ve yangı önleyici diğer etkilerden dolayı zordur (Ceciliani ve ark., 2012).

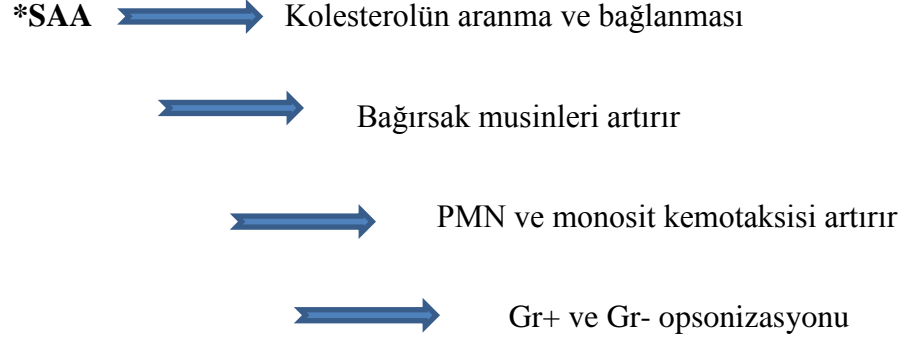
Yapılan çalışmalara göre Hp'in, birbirinden bağımsız iki Hp bağlanma bölgesi yoluyla nötrofillerin yüzeyine doğrudan bağlanabildiği belirtilmiştir. Nötrofil aktivitesinin ise lipoksijenaz'ın ve sikloksijenaz'ın inhibisyonu sonucunda baskılandığı belirtilmiştir (Saeed ve ark., 2007). Araştırmalara göre haptoglobinin serbest hemoglobine bağlanmasıyla; E.coli gibi demire ihtiyaç duyan bakteriler için demiri kullanılmayacak hale getirdiği görülmektedir (Eaton ve ark., 1982; Ceciliani ve ark., 2012).

b) Serum Amiloid A

Araştırmalara göre Serum Amiloid A'nın (SAA), plazmada yüksek dansiteli lipoprotein fraksiyonlu bir AFP olduğu bildirilmiştir, bundan dolayı apolipoprotein olarak da adlandırılmaktadır (Urieli-Shoval ve ark., 2000; Niewold ve ark., 2003;

Murata ve ark., 2004; Ceron ve ark., 2005). Atlarda üç, insan ve farede dört, sığırlarda ise yedi değişik izoformu saptanmıştır (Petersen ve ark., 2004). Yangısal reaksiyonlara bağlı olarak mikroorganizmalara karşı etkinliği tam olarak aydınlatılamamıştır. Yangıda endotoksinlerin detoksifikasyonu, lenfosit ve endotelial hücre proliferasyonu, trombositlerin kümeleşmesini ve ekstraselüler matriks proteinlere T-lenfosit adhezyonlarını inhibe etmek gibi görevlere sahip olduğu belirtilmiştir (Murata ve ark., 2004). Ayrıca AFP olarak, yüksek yoğunlukta lipoprotein-kolesterol taşınımını etkilediği düşünülmektedir. Dokularda yangısal hücreleri uyarır, lökositlerin oksidasyon sonucu yapı kaybetmesini engeller, immun yanıtı yönetir. SAA'nın tip 1 ve tip 2 gibi bir çok alt türü mevcut olmakla birlikte yangısal reaksiyonlarda bu iki tipin ortaya çıktığı bildirilmiştir (Ceciliani ve ark., 2012). TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi proinflamator mediatörlerin uyarımına bağlı olarak, intestinal epitel hücreleri SAA'yı sentezlerler. SAA'nın endotoksinlere karşı bağırsakların lokal savunma mekanizmasında görev aldığı bildirilmektedir (McDonald ve ark., 2001; Niewold ve ark., 2003; Murata ve ark., 2004). Serum Amyloid A'nın yangısal olaylardaki etkisini immunmodülatör olarak gösterdiği; PGE₂ üretimini azalttığı, bir takım sitokinlerin pirojenik etkisini hafiflettiği, nötrofillerin trombositik aktivitesini azalttığı, antikor üretimini baskıladığı ve fibroblastlardan kollajenaz üretimini azalttığı belirtilmiştir. Serum Amiloid A, merkezi sinir sistemi ve sinovyal sıvıya geçebilmektedir. Sinovyal sıvıya geçebilmesinden dolayı çoğu eklem hastalığı ile ilişkilendirilmektedir. Yangı kaynaklı artritte SAA seviyesi artarken, travmaya bağlı artritte SAA seviyesinde artış olmadığı belirtilmiştir. Yapılan pek çok çalışma sonucunda SAA'nın birçok hastalığıdaki önemli bir AFP olduğu bildirilmiştir. Özellikle viral ve bakteriyel kökenli akut hastalıklarda, SAA seviyesinin ilk dönemlerde (genellikle klinik belirtiler başlamadan bir kaç gün önce) yükseldiği, en yüksek konsantrasyona ulaştığı ve yangısal etki kaybolunca birkaç günde normal seviyelere düştüğü görülmüştür (Gürsu, 2005). Serum Amiloid A ölçümleri hayvan sağlığında Hp kadar geniş uygulama alanı bulamamıştır. Bunun en önemli nedeni muhtemelen SAA seviyesinin ölçümünün zorluğundan kaynaklanmaktadır. Mastitisli inek ve koyunlarda SAA'nın serum ve sütteki artışı ile yangısal reaksiyonun tespitini yapmak mümkün olmaktadır. Ruminantlarda süte spesifik form olan süt-SAA'nın (milk-SAA, MAA)

varlığı mastitis başlangıcında SAA'nın lokal olarak sentezlenebildiğini göstermiştir (Petersen ve ark., 2004). SAA seviyesi doğum yapan, fiziksel strese maruz kalan sığırlarda artabilmektedir. Bu çalışmalar neticesinde AFP'in yangısal olmayan durumlarda da artabileceği belirtilmiştir (Eckersall ve ark., 1999; Murata ve ark., 2004).



Şekil 3. Serum Amiloid A (SAA) görevleri (Ceciliani ve ark., 2012)

c) CRP (C Reaktif Protein)

C Reaktif Protein karaciğerde sentezlenmektedir. Akut yangısal reaksiyonlarda hücre duvarındaki C-polisakkaride bağlandığı için bu ismi almıştır. CRP; enfeksiyonlardan korunmada, hasarlı dokuların temizlenmesinde, kemotaksis ve nötrofillerin yıkımlanmasının engellenmesinde, yangısal yanıtın düzenlenmesinde, otoimmunizasyonun önlenmesinde, toksik otojen maddelerin detoksifiye edilip uzaklaştırılmasında çok önemli görevlere sahiptir (Mold ve ark., 2002). CRP beşeri hekimlikte sık kullanıldığı gibi hayvan sağlığı açısından da önemi görülmüş ve kullanılmaya başlanmıştır. Ruminantlarda CRP'in daha çok laktasyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Murata ve ark., 2004). Domuzlarda yapılan bir çalışmada, subkutan terebentin uygulanması sonrasında CRP düzeyinin 48 saat içinde 6-8 kat arttığı gözlenmiştir (Lampreave ve ark., 1994). Yapılan bir çalışmada sağlıklı hayvanlarda; ahır şartları, iklimlendirme, beslenme gibi yönetim sisteminin

uygun olduğu çiftliklerde CRP düzeyinin en alt sınırdaki olduğu tespit edilirken, ahır şartlarının kötü olduğu çiftliklerde ise CRP düzeylerinde artışlar görüldüğü belirtilmiştir (Lee ve ark., 2003). Aynı araştırmada CRP konsantrasyonunun akut enfeksiyonlarda, stres durumlarında, laktasyonun farklı dönemlerinde, gebelik sürecinde ve mastitis olgularında çeşitli derecelerde yükseldiği görülmüştür. Laktasyondaki sağlıklı ineklerde CRP düzeyi 3-4 kat, mastitis olgularında 100 kat, akut enfeksiyonlarda 295 kata kadar çıkabildiği görülmüştür. CRP sığırlar için bir akut faz protein olarak görülmemesine rağmen mastitis olgularında değerlendirilebileceği ifade edilmiştir (Pyorala, 2003).

Enfeksiyöz kökenli yangılarda klinik semptomların görülmediği dönemde CRP düzeyinin arttığı görülmüştür. Bu yüzden CRP'in hayvan sağlığında sürüdeki hayvanların değerlendirilmesinde ve hastalıkların erken dönem teşhislerinde kullanılabilir olduğu belirtilmiştir (Lee ve ark., 2003). Kolostrumla beslenen yeni doğan buzağılarda yapılan bir çalışmada; kolostrum almadan önce ve kolostrum aldıktan sonra CRP düzeyleri ölçülmüş ve kolostrum aldıktan bir gün sonra serum CRP düzeyinin kolostrum almadan önceki düzeyden daha yüksek olduğu görülmüştür. CRP düzeyinin bireysel immunitede etkili bir parametre olabileceği değerlendirilmiştir. Araştırmacılar yeni doğan buzağılarda bazı mikroorganizmaların elimine edilmesinde ve immun savunmada CRP'nin yardımcı bir faktör olabileceğini bildirmişlerdir (Schroedl ve ark., 2003).

1.2.2. Negatif Akut Faz Protein

Albumin

Albumin plazma proteinlerinin % 50'sini oluşturur ve karaciğerde sentezlenmektedir. Albuminin plazma yarılanma ömrü hayvan türlerine göre değişim göstermekle birlikte, 10-23 gün kadar olduğu belirtilmektedir. Albumin plazma osmotik basıncının % 75'inden sorumludur ve gerekli olduğunda hayvan vücudunun kullanabileceği ana aminoasit kaynağıdır. Yüksek oranda depo edilir ve en büyük amino asit taşıyıcısı olarak bilinmektedir. Yapılan çalışmalar neticesinde serumdaki düzeyinin en fazla olması, küçük hacmi ve plazma osmotik aktivitesinin ortalama %75'ini sağlaması nedeniyle osmotik olarak en aktif plazma proteini olduğu görülmüştür. Önemli fonksiyonları arasında bağlayıcılık ve taşıma olduğu ifade edilmektedir. Yapılan araştırmalarda plazmadaki çoğu yapının (bakır, çinko, kalsiyum, yağ asitleri, ilaçlar) albumine bağlanıp taşındığı belirtilmiştir (Turgut, 2000). Tiroksin, triiodotreonin, aldosteron ve kortizol gibi hormonları bağlayarak kullanıma hazır bir biçimde depoladığı ifade edilmektedir (Tiftik, 1996). Albumin düzeylerini etkileyen faktörler arasında; hepatik sentezin azalması, yıkımlanmasının artması, bağırsak veya idrar yolu (ekstrahepatik) ile aşırı kaybına bağlı olarak azaldığı, dehidrasyonda ise arttığı belirtilmiştir (Turgut, 2000).

Bu çalışmada klinik olarak sağlıklı ve pnömoni belirlenen keçilerde serum amiloid A düzeylerinin belirlenmesi ve bu seviyelerinin rutin hemotolojik ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali ve Klinik Muayeneler:

Afyon il sınırları içinde, özel işletmede bulunan 0-24 aylık 20 keçi kullanıldı. Keçi Daha sonra özellikle işletmelerde solunum problemi görülen keçiler tespit edilerek anamnez alındı. Anamnez sonrası pnömoni olduğu belirlenen keçiye rutin sistemik klinik; beden ısısı, kalp ve solunum sayısı, mukozaların muayenesi ve akciğer oskultasyonu muayenesi yapılarak daha sonra klinik pnömoni tespit edilen keçiler hastalık grubunu (P grubu n=10) oluşturdu. Kontrol grubuna (K grubu n=10) alınan keçilerde rutin sistemik klinik; beden ısısı, kalp ve solunum sayısı, mukozaların muayenesi ve akciğer oskultasyonu muayenesi yapıldı ve daha sonra herhangi bir patolojik durum tespit edilmeyen keçiler arasından oluşturuldu (Batmaz 2013).

2.2. Örnekleme ve Kan Analizleri

2.2.1. Kan Örneklerinin Toplanması:

Her iki gruptaki keçileri V. Jugularislerinden tekniğine uygun olarak, serum için kuru biyokimya tüpüne (kırmızı kapaklı), plazma ve hematolojik ölçümler için EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı.

2.2.2. Hematolojik Muayeneler

Kan örneklerinde hematolojik olarak; WBC (White Blood Cell), RBC (Red Blood Cell), Hemoglobin (HGB), Hemotokrit (HCT), MCV, MCH ve MCHC ölçümleri yapıldı (Compteur Analyseur d'Hematologie MS9-3).

2.2.3. Biyokimyasal Muayeneler

Biyokimyasal parametreler için alınan antikoagulantsız kan örnekleri 5000 rpm ve oda ısısında santrifüj edildikten sonra serumlar ayrılarak ölçüm zamanına kadar -20 °C 'de muhafaza edildi. Bu serumlarda Total Protein (BIOLABO SA TP Test Kit), Albumin (BIOLABO SA ALB Test Kit) ölçümleri ticari kitler kullanılarak, ELISA (Awareness Technology, Inc. U.S.A. ChemWell) cihazında yapıldı.

2.2.4. Serrum Amiloid A Ölçümü

Serum Amiloid A (Cusabio Biotech CO.,LTD. Goat serum amyloid A Test Kit), ölçümleri ticari kitler kullanılarak ELISA (Chromate 4300 Microplate Reader/Awareness Technology) cihazında yapıldı.

2.2.5. İstatistik Analizler

Bu çalışmanın istatistiksel analizinde verilere Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım sınaması yapılmış ve verilerin homojen dağılmadığı görülmüştür. Örneklem sayısı da göz önüne alındığında; her bir parametre için gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Önemlilik düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

3. BULGULAR

Araştırmamızda hematolojik muayenede, WBC ($\times 10^9/L$) konsantrasyonu Pnömoni grubunda (P:20,71 \pm 5.66 $\times 10^9/L$) Kontrol grubuna (K: 10,22 \pm 2.46) göre istatistiki ($p<0.001$) olarak önemli olacak şekilde yüksek tespit edilmiştir (Tablo 1). Yine P grubunda MCV (14,08 \pm 1,42) ve MCH (5,47 \pm 0,60) değerleri K (MCV;12,76 \pm 1,08 , MCH;4,95 \pm 0,30) grubuna göre istatistiksel ($p<0.05$) olarak yüksek tespit edilmiştir.

RBC ($\times 10^{12}/L$), HGB (g/dl), HCT (%) ve MCHC konsantrasyonları değerlendirilerek, Pnömonili keçilerde, kontrol grubuna göre istatistiksel ($P>0,05$) olarak önemli fark tespit edilmedi (Tablo 1).

Sunulan çalışmada biyokimyasal parametrelerden, serum T. Protein ve Albumin düzeyleri değerlendirildi. Serum T. Protein konsantrasyonu kontrol grubunda 85,70 \pm 11,24 (mean \pm SE), Pnömoni grubunda 90,01 \pm 8,05 (mean \pm SE) olarak tespit edildi (Tablo 2). Serum Albumin konsantrasyonu kontrol grubunda 27,00 \pm 4,49 (mean \pm SE), çalışma grubunda 25,53 \pm 4,34 (mean \pm SE) olarak tespit edildi (Tablo 2).

Sunulan çalışmada serum Serum Amiloid A (ng/ml), düzeyleri değerlendirildi. Serum amiloid A konsantrasyonu Pnömoni grubunda, Kontrol grubuna göre istatistiksel ($p<0,001$) olarak yüksek saptandı. P grubunda Serum Amiloid A konsantrasyonu 3381,17 \pm 178,97 (mean \pm SE) olarak belirlenirken, çalışma grubunda 719,56 \pm 133,01 (mean \pm SE) seviyelerine ulaşarak kontrol grubuna göre yüksek belirlendi (Tablo 2).

Tablo 3. Pnömoni ve Kontrol Grubunun Hematolojik Parametreleri (WBC, RBC, HGB, HCT, MCV,MCH ve MCHC) Konsantrasyonları (mean \pm SE)

Parametre	Kontrol	Pnömoni	P
WBC	10,22 \pm 2.46	20,71 \pm 5.66	p<0.001
RPC	12,79 \pm 1,39	12,59 \pm 1,84	P>0,05
HGB	6,70 \pm 0,75	6,81 \pm 0,86	P>0,05
HCT	17,06 \pm 2,13	17,05 \pm 1,83	P>0,05
MCV	12,76 \pm 1,08	14,08 \pm 1,42	p<0.05
MCH	4,95 \pm 0,30	5,47 \pm 0,60	p<0.05
MCHC	39,33 \pm 2,38	39,76 \pm 3,07	P>0,05

Tablo 4. Pnömoni ve Kontrol Grubunun TP, Alb ve SAA Konsantrasyonları

Parametre	Kontrol	Pnömoni	P
T protein	85,70 \pm 11,24	90,01 \pm 8,05	P>0,05
Albumin	27,00 \pm 4,49	25,53 \pm 4,34	P>0,05
SAA	719,56 \pm 133,01	3381,17 \pm 178,97	p<0.001

4. TARTIŞMA

Yapılan çalışmada WBC konsantrasyonu kontrol grubunda referans aralıklarda (Turgut, 2000; Merck Manual, 2013_a) tespit edilirken (WBC: 10,22±2.46), Pnömoni grubunda ise (WBC: 20,71±5.66) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ($p<0,001$) yüksek belirlenmiştir. Çalışmamızda WBC konsantrasyonu kontrol grubunda referans aralıklarda (Turgut, 2000; Merck Manual, 2013) tespit edilmiştir. Kilis keçilerinde yapılan bir saha çalışmasında WBC değerleri 6,92-10,97X10³/mm³ olarak tespit edilmiştir (İriadam M 2004). Keçilerde yürütülen başka bir çalışmada kontrol grubunun WBC değeri 10.3X10³/µL bulunmuştur (Jarikre T.A ve ark 2016). Bu sonuçlar bizim kontrol grubumuzla uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda pnömoni grubundaki keçilerde WBC değeri (20,71±5.66) normal değerlerin üzerinde tespit edilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da yine Pnömonili keçilerde WBC sayısının belirgin şekilde arttığı, nötrofil granüositlerin relatif artışından kaynaklanan lökositozisin, solunum sistemi enfeksiyona karşı vücudun reaksiyonu sonucu oluştuğu bildirilmektedir (Daramola ve ark 2005,Ezeasor ve ark 2015,Maina ve ark 2015, Jarikre T.A ve ark 2016). Bu çalışmada da klinik olarak Pnömoni tespit edilen keçilerin WBC değerindeki artışı ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı oluşu literatür bilgilerle uyumludur.

Rastog ve Singh (1990) Gaddi keçilerinde yürüttükleri hematolojik çalışmada RBC değerini 20.43x10⁶/mm³, hemoglobin miktarını 11.1g/dl, hematokrit değerini %31, WBC değerini 12.96x 10³/mm³, akyuvarların yüzde oranlarını da 18-31 nötrofil, 1-4 eozinofil, 0-1 bazofil, 55-78 lenfosit ve 3-7 monosit olarak tespit etmişlerdir. Ortalama alyuvar hacmini (MCV), 18.43, ortalama alyuvar hemoglobini (MCH) 5.1 pg ve ortalama alyuvar hemoglobin derişimini (MCHC) %30.4 olarak hesaplamışlardır. Aynı çalışmada hemoglobin ve hematokrit değerlerin karakteristik olarak diğer ırklara oranla daha yüksek, MCV'nin ise düşük olduğu ifade edilmiştir. Türkiyede yürütülen bir çalışmada farklı yaş (6 ay ve 3 yaş) aralığında keçilerin hematolojik değerlendirilmesi yapılmış olup sonuçlar şu şekilde: RBC değeri 10.92-21.50 x10⁶/mm³, WBC değerini 6,92-10.97x 10³/mm³,

hemoglobin miktarını 8,40- 10,72 g/dl, hematokrit değerini %21.66-37.60, MCV 19.83-17.48, MCH 7.69-4.98 pg ve MCHC %37.38-28.45 dir (İriadam M 2004). Bizim çalışmamızda değerler kontrol ve pnömoni grupları için; RBC K: 12,79±1,39 P: 12,59±1,84 (P>0,05), WBC K: 10,22±2.46 P: 20,71±5.66 (**p<0.001**), HGB K: 6,70±0,75 P: 6,81±0,86 g/dl (P>0,05), HCT K: %17,06±2,13 P: 17,05±1,83 (P>0,05), MCV K: 12,76±1,08, P: 14,08±1,42 (**p<0.05**), MCH K:4,95±0,30 P: 5,47±0,60 pg (**p<0.05**), ve MCHC K: %39,33±2,38 P: %37.38-28.45 (P>0,05) dir. MCV ve MCH değerlerinde kontrol grubu arasında istatistiki fark olsada hem referans aralığında (Turgut, 2000; Merck Manual, 2013) olup, hemde keçilerde yapılan diğer çalışmaların (İriadam M 2004, Daramola ve ark 2005, Jarikre T.A ve ark 2016) kontrol grupları ile paralellik arz etmektedir

Sunulan çalışmada serum TP (K: 85,70±11,24, P: 90,01±8,05) ve Alb (K: 27,00±4,49, P: 25,53±4,34) konsantrasyonunda Pnömoni grubunda, kontrol grubuna oranla istatistiksel (P>0,05) açıdan önemli artış tespit edilmedi. Gürgöze ve Gökalp'in (2018) yaptıkları çalışmada Total protein değerleri Halep keçilerinde 5.27±1.99 g/dl, Ankara Tiftik keçilerinde ise 6.75±1.10 g/dl olarak bildirilmiştir. Keçilerde yapılan bir başka çalışmada sağlıklı keçilerin serum TP konsantrasyonunun 6.30-8.65 g/dL aralığında olduğu rapor edilmiştir (İriadam M 2004). Desi keçilerinde yapılan çalışmada TP 7.29 g/L, Alb 4.77 g/L (Balamurugan T.C. ve ark 2015), İran yaban keçilerinde yapılan çalışmada total protein, 3.294–7.460 g/dl; albumin, 2.315–3.926 g/dl olarak tespit edilmiştir (Omidi A. ve ark 2018). Yapılan başka çalışmalarda da TP ve Alb değerleri keçiler için oldukça farklılık arz etmektedir. Bunun sebebi çalışmada kullanılan keçi ırklarının, yaşlarının ayrıca cinsiyetlerin ve fizyolojik dönemlerin farklı olmasıdır (Balamurugan ve ark., 2015; İriadam, 2004; Madan ve ark., 2016; Omidi ve ark., 2018; Piccione ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda da her iki gruptaki keçilerin ortalama değerleri bu aralıkta tespit edildi. Sunulan çalışmada her iki gruptaki keçileri serum Alb ve TP konsantrasyonlarındaki artışın istatistiki açıdan önem arz etmediği tespit edildi.

Çiftlik hayvanlarında, AFP olarak adlandırılan proteinler ikiye ayrılmıştır: 1) Pozitif AFP 'ler, inflamasyon sırasında konsantrasyonları artan - serum amiloid A (SAA), haptoglobin (Hp), seruloplazmin (Cp), fibrinojen (Fb), C-reaktif protein (CRP), alfa-1-asit glikoprotein (AGP), alfa-1 antitripsin (AAT), hemopeksin (Hpx) ve lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP); ve 2) negatif AFP'ler, inflamasyon sırasında konsantrasyonları azalır - albüminler, transferrin (Tf) ve transthyretin (TTR) (Tothova ve ark. 2014, Idoate ve ark. 2015, Iliev, P.T. veGeorgieva, T.M. 2018).

Pozitif AFP'ler ayrıca konsantrasyonlarındaki artışa ve enfeksiyon sonrası zamana bağlı olarak üç alt gruba ayrılır: (a) Büyük - konsantrasyon enfeksiyondan sonraki ilk 48 saatte 10-100 kat artar, (b) orta - konsantrasyon enfeksiyondan sonraki ilk 3-4 günde 2-10 kat artar, ve (c) küçük — konsantrasyon yalnızca biraz artar ve değişim daha yavaş gerçekleşir (Cray, C ve ark.2019).

Serum amiloid A (SAA), ana görevleri lipoproteinlerin bağlanması, taşınması ve atılması olan apolipoprotein grubuna aittir. Bu protein ayrıca nötrofil ve makrofaj aktivasyonu veya koliform bakterilerin öldürülmesi yoluyla bağışıklık tepkisinin bir parçasıdır. Bağışıklık ile ilgili diğer fonksiyonlar arasında monosit kemotaksisine katılır, fagosit oksidatif patlamayı inhibe eder, fagosit oksidatif patlamayı önler, lenfosit ve endotel hücre çoğalmasını önler, T hücrelerinin göçünü ve yapışmalarını uyarmak yer alır. Ayrıca SAA, endotoksinlerin detoksifiye edilmesinden ve iltihaplanma ve enfeksiyon sırasında fagositozu düzenlemekten sorumludur. Çiftlik hayvanlarında travma, viral enfeksiyonlar ve fiziksel stres sırasında artan bir SAA konsantrasyonu teyit edilmiştir (Murata ve ark 2004, Jensen, L.E.; Whitehead, A.S. 1998, Bolanos-Garcia, V.M.; Miguel, R.N 2002). SAA, sığır ve küçük ruminantlardaki büyük AFP grubuna aittir (Cray, C ve ark.2019).

Çalışmamızda serum amiloid A konsantrasyonu Pnömoni grubunda, Kontrol grubuna göre istatistiksel ($p < 0,001$) olarak yüksek saptandı. P grubunda Serum Amiloid A konsantrasyonu $3381,17 \pm 178,97$ (mean \pm SE) olarak belirlenirken, çalışma grubunda $719,56 \pm 133,01$ (mean \pm SE) seviyelerine ulaşarak kontrol

grubuna göre yüksek belirlendi (Tablo 2). Sadece keçilerde değil aynı zamanda koyunlarda da akut faz protein çalışmaları oldukça az ve referans aralıkları tam olarak belirlenmemiştir. Keçilerde deneysel olarak yapılan çalışmada deri altı terebentin uygulaması ile SAA konsantrasyonu enjeksiyon öncesi 4.88 mg / l değeri, 24 saat sonra 107.8 mg / l seviyesine ulaşmıştır (22 kat artış). Araştırmacılar keçilerde SAA'nın inflamasyonun belirlenmesinde değerli bir indikatör olduğunu bildirmişleridir (Fe'lix H. D. Ve ark 2008). Başka bir çalışmada keçilere deneysel olarak *Corynebacterium pseudotuberculosis* uygulanmış; SAA konsantrasyonu (17.85 ± 0.91 pg/mL) daha hızlı ve belirgin artış göstermiştir. Yazarlar bu artışın hepatositler ve adipositler tarafından üretilen SAA'nın enfeksiyonlara hızla cevap verebilen akut faz belirteci olmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir (Odah M.N. ve ark 2018). Fe'lix H. D.ve ark (2011) keçilerde yaptıkları deneysel gebelik toksemisi çalışmasında haptoglobin seviyesindeki değişimleri anlamlı bulurken SAA konsantrasyonundaki değişiklikler istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Sağlıklı keçilerde akut faz proteinlerin referans aralıklarını belirlemek için 55 keçide yapılan çalışmada SAA değeri 0,92 µg/mL olarak belirlenmiştir. Farklı ELISA kitleri ile yapılan ölçümlerde keçilerde SAA değeri 0,46-0,50 mg/L olarak belirlenmiştir (Czopowicz M. ve ark. 2017). Pastörella teşhisi konulan koyunlarda yapılan ölçümlerde SAA düzeyi kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. (Jesse F.F.A.ve ark. 2019) keçilerde yapmış oldukları çalışmada pastörellaya karşı aşı uygulanmış ve uygulanmamış çiftliklerden numune almışlar ve bu işletmelerden hem sağlıklı hemde pastörella tespit edilen hayvanlar çalışma grubunu oluşturmuştur. Aşı uygulaması yapılan işletmelerde aşılınmış normal grubunda SAA 33,84 pg/ml, aşılınmış pnömoni grubunda 35,43 pg/ml iken; aşı uygulanmamış grupta aşı uygulanmamış normal grubunda SAA 34,12 pg/ml, aşı uygulanmamış pnömoni grubunda 49,67 pg/ml tespit edilmiştir. Yürüttüğümüz çalışmada kontrol grubundaki keçilerde SAA konsantrasyonu 719,56±133,01 ng/ml olarak tespit edilirken pnömonili keçilerde SAA konsantrasyonu 3381,17±178,97 ng/ml olarak belirlendi. Diğer tüm çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da SAA konsantrasyonundaki yüksek değerlerin keçilerdeki pnömoniyeye bağlı inflamasyondan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Heegaard ve ark (2002) Haptoglobinin akut faz yanıtın süresi, pnömonik klinik bulguların ciddiyeti ve akciğer konsolidasyonunun

kapsamı ile yakından ilişkili olduğunu, fakat SAA'nın ise enfeksiyona en hızlı şekilde cevap verdiğini bildirmişlerdir.

5. SONUÇ

Sunulan çalışma sonuçları göz önünde bulundurulduğunda; pnömoni grubundaki keçilerden elde edilen serumlarda SAA konsantrasyonundaki artışın, doğal olarak enfekte olan hayvanların klinik semptomlarına eşlik ettiği ve kontrol grubundaki sağlıklı hayvanlarda serum SAA'nın çok düşük konsantrasyonlarda bulunduğu tespit edildi. Bu sonuçlar ışığında, veteriner hekimlikte rutin olarak serum amiloid A konsantrasyonunun ölçülmesinin; hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, uygulanan sağaltımın etkinliğinin takip edilmesi ve belirlenmesinde ayrıca sürü sağlığı taramasında klinik semptom göstermeyen ve subklinik seyreden hasta hayvanların belirlenmesinde faydalı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- ALSEMGEEST, S.P.M., KALSBECK, H.C., WENSING, T.H., KOEMAN, J.P., EDEREN, A.M., GRUYS, E. (1994). Concentrations of serum amyloid A (SAA) and Haptoglobin (Hp) as parameters of inflammatory disease in cattle. *Veterinary Quarterly*, 16 (1): 21-23.
- ALSEMGEEST, S.P.M., TAVERNE, M.A.M., BOOSMAN, R., VAN DER WEYDEN, B.C. and GRUYS, E. (1993). Peripartum acute-phase protein serum amyloid- A concentration in plasma of cows and fetuses. *Am J Vet Res.* 54: 164-167.
- AY, M., GÜRBİLEK M., VATANSEV, H. (1998) Akut Faz Proteinleri, Genel Tıp Dergisi 8 (3): 125-132.
- BALAMURUGAN R, DURGALAKSHMI R, SHEEBA A, 2015: Effect of gender on certain serum biochemical parameters of Desi goats in cauvery delta region. *J Anim Nutr and Physiol*, 1, 34-36.
- BAUMANN, H., GAULDIE, J. (1994) The acute phase response, *Immunology Today*, 15: 74-80.
- BOCCI, V., VON BREMEN, K., CORRADESCI, F., FRANCHI, F., LUZZI, E., PAULESU, L. (1993). Presence of interferon-gamma and interleukin-6 in colostrum of normal women. *Lymphokine Cytok Res.*, 12: 21-4.
- BOLANOS-GARCÍA, V.M.; MÍGUEL, R.N. On the structure and function of apolipoproteins: More than a family of lipid-binding proteins. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **2002**, 883, 47-68.
- BOOSMAN, R., MUTSAERS, C.W.A.A.M., DIELEMAN, S.J. (1990). Sympathicoadrenal effects of endotoxaemia in cattle. *Veterinary Record*, 127: 11-14.
- BOUDREAUX, C. M., 2004. A novel strategy of controlling bovine pneumonic pasteurellosis: Transfecting the upper respiratory tract of cattle with a gene coding for the antimicrobial peptide cecropin B. M. Sc. Thesis, Louisiana State University, USA.
- BOUDREAUX, C. M., 2004. A novel strategy of controlling bovine pneumonic pasteurellosis: Transfecting the upper respiratory tract of cattle with a gene coding for the antimicrobial peptide cecropin B. M. Sc. Thesis, Louisiana State University, USA.

- BROGDEN KA, LEHMKUHL HD, CUTLIP RC, 1998. *Pasteurella haemolytica* complicated respiratory infections in sheep and goats. *Vet Res*, 29: 233–254.
- BROGDEN KA, LEHMKUHL HD, CUTLIP RC, 1998. *Pasteurella haemolytica* complicated respiratory infections in sheep and goats. *Vet Res*, 29: 233–254.
- BRUN-HALSEN, H.C., KAMPEN, A.H., ARVE LUND. (2006). Hematologic values in calves during the first 6 months of life. *Vet Clin Pathol.*35: 182–187
- BUEHLER, P.W., ABRAHAM, B., VALLELIAN, F., LINNEMAYR, C., PEREIRA, C.P., CIPOLLO, J.F., (2009). Haptoglobin preserves the CD163 hemoglobin scavenger pathway by shielding hemoglobin from peroxidative modification. 113(11):2578–86.
- BUNN, H.F., JANDL, J.H. (1968). Exchange of heme among hemoglobins and between hemoglobin and albumin. *J. Biol. Chem.*, 243(3):465–75.
- CARROLL, J. A., ARTHINGTON, J. D., CHASE, C. C., (2009). Early weaning alters the acute-phase reaction to an endotoxin challenge in beef calves. *J. Anim. Sci.*, 87: 4167-4172.
- CECILIANI, F., CERON, J.J., ECKERSALL, P.D., SAUERWEIN, H. (2012). Acute phase proteins in ruminants, 1-25
- CERON, J.J., ECKERSALL, P.D., MARTINEZ-SUBIELA, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives, *Veterinary Clinical Pathology*, 34 (2): 85-99.
- COLES, E.H. (1986). *Kidney Function*, In *Veterinary Clinical Pathology*, 4th Ed, p. 171-200, WB Saunders Company, Philadelphia.
- CRAY, C.; ZAÍAS, J.; ALTMAN, N.H. Acute phase response in animals: A review. *Comp. Med.* **2009**, 59, 517–526.
- CZOPOWÍCZ M. , JORDANOW O.S., MICKIEWÍCZ M., MOROZ A., WITKOWSKI L., MARKOWSKA D. I., RECZYŃSKA D., BAGNICKA E., KABA J. (2017). Agreement between commercial assays for haptoglobin and serum amyloid A in goats. *Acta Vet Scand* (2017) 59:65
- DANIŁEL JA, HELD JE, BRAKE DG, WULF DM AND EPPERSON WB (2006). Evaluation of the prevalence and onset
- DANIŁEL JA, HELD JE, BRAKE DG, WULF DM AND EPPERSON WB (2006). Evaluation of the prevalence and onset
- DARAMOLA JO, ADELOYE AA, FATOBA TA, SOLADOYE AO (2005). Haematological and biochemical parameters of West African Dwarf goats. *Livest Res Rural Dev* 17 (95).

<https://www.lrrd.cipav.org.co/lrrd17/8/dara17095.htm>İnterner siteisne ulaşım

01.05.2019

- DAVİES RL, ARKİNSAW S, SELANDER RK (1997). Evolutionary genetics of *Pasteurella hemolytica* isolates
- DAVİES RL, ARKİNSAW S, SELANDER RK (1997). Evolutionary genetics of *Pasteurella hemolytica* isolates
- DAVİES, D.H.: Aetiology of Pneumonia of Young Sheep. *Preg. Vet. Microbiol. Immun.* 1985; 1: 229-248.
- DAVİES, D.H.: Aetiology of Pneumonia of Young Sheep. *Preg. Vet. Microbiol. Immun.* 1985; 1: 229-248.
- DINARELLO, C.A. (1989). Interleukin-1 and its biologically related cytokines, *Adv. Immunol*, 44: 153-205
- EATON, J.W., BRANDT, P., MAHONEY, J.R., LEE, J.T. (1982). Haptoglobin a natural bacteriostat. *Science*, 215(4533):691–3.
- ECKERSALL, P.D., BELL, R. (2010). Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*, 185: 23-27
- ECKERSALL, P.D., SAFI, S., WEBER, A., MCDONALD, T., YOUNG, F., FITZPATRICK, J., LOGUE, D., KNIGHT, C., NOLAN, A. (1999). The acute phase protein response of haptoglobin serum amyloid A and α 1-acid glycoprotein in dairy cows with mastitis, *4. european comparative clinic pathology meeting*, Verona, İtalya
- EL-BAHR S.M., EL-DEEB, W. M. (2013). Acute phase proteins, lipid profile and proinflammatory cytokines in healthy and bronchopneumonic water buffalo calves. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*, 9 (1): 34-40.
- EL-DEEB W.M., AND ELMOSLEMANY A.M. (2016) The diagnostic accuracy of acute phase proteins and proinflammatory cytokines in sheep with pneumonic pasteurellosis. *PeerJ*, DOI 10.7717/peerj.2161
- EZEASOR CK, EMİKPE BO, ANOSA VO (2015) Haematological changes associated with intranasal and parenteral routes of vaccination against Peste des petits ruminants in West African dwarf goats. *Comp Clin Pathol* 24:189–192
- FALADE S (2002). Further *Pasteurella* isolates from the republic of Zambia. *Tropical Veterinarian* 20: 130-

- FALADE S (2002). Further *Pasteurella* isolates from the republic of Zambia. *Tropical Veterinarian* 20: 130-
- FE'LIX H. D. GONZA' LEZ, FERNANDO TECLES, SİL VİA MARTI'NEZ-SUBİELA, ASTA TVARİJONAVİCİUTE, LAURA SOLER, JOSE' J. CERO'N (2008). Acute phase protein response in goats. *J Vet Diagn Invest* 20:580–584
- FE'LIX H. D. GONZA' LEZ, FUENSANTA HERNA'NDEZ, JOSEFA MADRİD, SİL VİA MARTI'NEZ-SUBİELA, ASTA TVARİJONAVİCİUTE, JOSE' J. CERO' N, FERNANDO TECLES (2011) Acute phase proteins in experimentally induced pregnancy toxemia in goats *J Vet Diagn Invest* 23:57–62 (2011)
- FISHER, A.D., KNIGHT, T.W., COSGROVE, G.P., DEATH, A.F. (2001). Effects of surgical or banding castration on stres responses and behaviour of bulls. *Aust. Vet. J.* 79: 279-84.
- FRANK, G.H.: (1989) *Pasteurellosis of Cattle*. In “*Pasteurella and Pasteurellosis*” edited by Adlam C. and Rutter J.M., Academic Press Inc., New York,.
- FRANK, G.H.: (1989) *Pasteurellosis of Cattle*. In “*Pasteurella and Pasteurellosis*” edited by Adlam C. and Rutter J.M., Academic Press Inc., New York,.
- GANHEİM, C., ALENİUS, S., WALLER, K. (2006). Acute phase proteins as indicators of calf herd health, *The veterinary journal*.
- GÖKÇE, H., BOZUKLUHAN, K. (2009). Çiftlik Hayvanlarında Önemli Akut Faz Proteinleri ve Bunların Veteriner Hekimlik Alanındaki Kullanımı, *Dicle Üniv. Vet. Fak. Derg.* 1 (1): 1- 14
- GRUYS, E., OBWOLO, M.J., TOUSSAINT, M. (1994). Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: *A Rev Vet Bull.*, 64: 1009-1018.
- GÜRGÖZE S, GÖKALP E. (2018). Şanlıurfa Yöresi Ankara Tiftik ve Halep Keçi Irklarına Ait Bazı Biyokimyasal Kan Parametreleri ile Malondialdehit Düzeylerinin Tespiti Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2018; Özel Sayı: 19-23

- GÜRSU, H.A. (2005). Yeni doğan sepsisi tanısında SAA'nın önemi ve CRP ile karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, İstanbul
- HAGIWARA, K., KATAOKA, S., YAMANAKA, H., KİRİSAWA, R., IWAI, H. (2000). Detection of cytokines in bovine colostrum. *Vet Immunol Immunopathol*, 76: 183–90.
- HAGIWARA, K., YAMANAKA, H., HIGUCHI, H., NAGAHATA, H., KIRISAWA, R., IWAI, H. (2001). Oral administration of IL-1 beta enhanced the proliferation of lymphocytes and the O(2)(K) production of neutrophil in newborn calf. *Vet Immunol Immunopathol*, 81: 59–69.
- HAYES, M.A. (1994). Functions of cytokines and acute phase proteins in inflammation. In: Lumsden J.H. (ed) *Vlth Congress of the ISACB Proceedings*. Guelp Canada, 1-7.
- HEEGARD, P.M.H., GODSON, D.L., TOUSSAINT, M.J.M. (2000). The acute phase response of haptoglobin and Serum Amyloid A in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. *Vet Immunol Immunopathol*. 77: 151-159.
- HEINRICH, P.C., BEHRMANN, I., MULLER-NEVEN, G., SCHAPER, F., GRAEVE, L. (1998). Interlukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem. J.* 334: 297-314.
- HELLER M.C., JOHNS J.L. (2015) Acute phase proteins in healthy goats: Establishment of reference intervals *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, Vol. 27(2) 177– 181
- HIRVONEN, J. (2000). Acute phase response in dairy cattle. PhD Thesis. University of Helsinki: <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/1975/55/acutepha.pdf?sequence=2> .
- HIGUCHI, H., KATOH, N., MIYAMOTOT, UCHIDA, E., YUASA, A., TAKAHASHI, K. (1994). Dexamethasone-induced haptoglobin release by calf liver paranchymal cells. *Am J Vet Res*, (55) 8: 1080 - 1085.
- HÖFNER, M.C., FOSBERY, M.W., ECKERSALL, P.D., DONALDSON, A.L.. (1994). Haptoglobin response of cattle infected with foot-mouth disease virus. *Res. Vet. Sci.*, 57: 125-128.
- IDOATE, I.; LEY, B.V.; SCHULTZ, L.; HELLER, M. Acute phase proteins in naturally occurring respiratory disease of feedlot cattle. *Vet. Immunol. Immunopathol*. **2015**, 163, 221–226.
- İLİEV, P.T.; GEORGİEVA, T.M. Acute phase proteins in sheep and goats— Function, reference ranges and assessment methods: An overview. *Bulg. J. Vet. Med.* **2018**, 21, 1–16.

- INGENBLEEK, M., YOUNG, V. (1994). Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Ann. Rev. Nutr.*, 14: 495-533
- ISAAC, K.Q. (2008). Haptoglobin, inflammation and disease. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. And Hygiene.*, 102:735-42.
- İMREN, H.Y., ŞAHAL, M. (1991). Veteriner İç Hastalıkları 2. Baskı Feryal Matbaacılık. 60.
- İRİADAM M. (2004). Kilis keçilerine ait bazı hematolojik ve biyokimyasal parametreler Ankara Üniv Vet Fak Derg, 51, 83-85,
- JAIN, N.C. (1993). Essentials of veterinary hematology. *Inc. Lea & Febiger*, Philadelphia, 349-380.
- JARİKRE T.A., EMİKPE B.O., OHORE O.G., AKİNREMİ T.A. AND AKPAVİE S.O (2016) Bronchoalveolar Lavage Fluid Cellular and Haematological Changes in Different Types of Caprine Pneumonia Niger. J. Physiol. Sci. 31:031-036
- JENNINGS, G., ELIA, M. (1996). Changes in protein distribution in normal and protein deficient rats during an acute-phase “injury” respons. *British Journal of Nutrition*, 76:123-132.
- JENSEN, L.E.; WHITEHEAD, A.S. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem. J.* **1998**, 334, 489–503.
- KAHN CM, 2003. Respiratory Diseases Of Sheep And Goats: Introduction Kahn CM, Line S. eds. The Merck Veterinary Manual Online Version. USA: Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ.
- KAHN CM, 2003. Respiratory Diseases Of Sheep And Goats: Introduction Kahn CM, Line S. eds. The Merck Veterinary Manual Online Version. USA: Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ.
- KASKE, M. (1994). Pathophysiologische Aspekte der neonatalen Kalberdiarrhö, Tierarztl, Umschau, 49: 336-348
- KAUPPINEN, K. (1984). ALAT, AP, ASAT, GGT, OCT activities and urea and total bilirubin concentrations in plasma of normal and ketotic dairy cows. *Zbl Vet Med A*, 31, 567-576.
- KENT, J. (1992). Acute phase proteins; their use in veterinary diagnosis. (guest editorial) *Br Vet J.* 148: 279-282.
- KIDD, R. (1991). Interpreting neutrophil numbers. *Veterinary Medicine*, 86: 975-982.

- KOHLER, W., PROKOP, O. (1978). Relationship between haptoglobin and Streptococcus pyogenes T4 antigens. *Nature*, 271:373.
- KUSHNER, I. (1982). The phenomenon of the acute phase response, *Ann. NY Acad. Sci.* 389: 39-48.
- KÜLTÜRSAY, N. (2003). Fetal ve neonatal proenflamatuar sitokin yanıtı – perinatal beyin ve akciğer zedelenmesi ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 46: 299-307
- LAMPREAVE, F., GONZALEZ-RAMON, N., MARTINEZ-AYENSA, S. (1994). Characterization of the acute phase serum protein response in pigs. *Electrophoresis*, 15: 672–676
- LE, J., VILCEK, J. (1989). Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab. Invest.*, 61: 588-602
- LEE, W.C., HSIAO, H.C., WU, Y.L., LIN, J.H., LEE, Y.P., FUNG, H.P., CHEN, H.H., CHEN, Y.H. (2003). Serum C-reactive protein in dairy herds, *The Canadian Journal of Veterinary Research*, 67: 102-107
- LIM, S.K., KIM, H.K., LIM, S.K., BIN ALI, A., LIM, Y.K., WANG, Y.P., (1998). Increased susceptibility in Hp knockout mice during acute hemolysis. *Blood*, 92(6): 1870–7.
- LOHUIS J.A.C.M., VERHEIJDEN J.H.M., BURVENICH, C., VANMIERT, A.S.J.P.A.M. (1988). Pathophysiological effects of endotoxins in ruminants. 2. Metabolic aspects. *Veterinary Quarterly*, 10 (2): 117-125.
- MAİNA, S., GİTAO, C. & GATHUMBİ, P., 2015, ‘Hematological, serological and virological findings in sheep and goats experimentally infected with lineage III peste des petits ruminants virus isolates in Kenya’, *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences* 3, 81–88.
- MAKIMURA, S., USUI, M. (1990). Correlation between haptoglobin and sialic acid or mucoprotein, in diseased bovine serum. *Jpn. J. Vet. Sci.* 44: 15-21.
- MANDRUP-POULSEN, T., NERUP, J., REIMERS, J.I., POCIOT, F., ANDERSEN, H.U., KARLSEN, A., BJERRE, U., BERGHOLT, R. (1995). Cytokines and the endocrine system. I. The immunoendocrine network. *European Journal of Endocrinology*, 133:660-671.
- MCDONALD, T.L., LARSON, M.A., MACK, D.R., WEBER, A. (2001). Elevated extrahepatic expression and secretion of mammary-associated serum amyloid A 3 (M-SAA3) into colostrum. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 83: 203-211.

- MCGROTTY, Y.L., KNOTTENBELT, RAMSEY, I.K., REID A.W.J., MELAMED - FRANK, M., LACHE, O., ENAV, B.I., SZAFRANEK, T., LEVY, N.S., RICKLIS, R.M. (2001). Structure-function analysis of the antioxidant properties of haptoglobin, 98: 3693–8.
- MERCK MANUAL, (2013)_a. Hematologic Reference Ranges. http://www.merckmanuals.com/vet/appendixes/reference_guides/hematologic_reference_ranges.html.
- MERCK MANUAL, (2013)_b. Serum Biochemical Reference Ranges. http://www.merckmanuals.com/vet/appendixes/reference_guides/serum_biochemical_reference_ranges.html.
- MEYER, D.J., HARVEY, J.W. (1998). Evaluation of hepatobiliary system and skeletal muscle and lipid disorders. In: Veterinary Laboratory Medicine. Interpretation and Diagnosis. (Meyer, D.J., Harvey J.W., Eds.) 2nd ed., W.B. Saunders company Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. pp. 157-187.
- MOHAMED R.A. ve ABDELSALAM E.B. (2008) A Review On Pneumonic Pasteurellosis (Respiratory Mannheimiosis) With Emphasis On Pathogenesis, Virulence Mechanisms And Predisposing Factors Bulgarian Journal of Veterinary Medicine 11, No 3, 139–160
- MOHAMED R.A. ve ABDELSALAM E.B. (2008) A Review On Pneumonic Pasteurellosis (Respiratory Mannheimiosis) With Emphasis On Pathogenesis, Virulence Mechanisms And Predisposing Factors Bulgarian Journal of Veterinary Medicine 11, No 3, 139–160
- MOLD, C., ROGRIGUEZ, W., RODIC-POLIC, B., DU CLOS, T.W. (2002). CRP mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc-gammaR. *Journal of Immunology*, 169: 7019-7025
- MOMİN M.A., ISLAM M.A. KHATUN M.M., RAHMAN M.M. VE ISLAM M.A. (2011) Characterization Of Bacteria Associated With Pneumonia In Black Bengal Goats Bangl. J. Vet. Med.. 9(1): 67 – 71
- MOMİN M.A., ISLAM M.A. KHATUN M.M., RAHMAN M.M. VE ISLAM M.A. (2011) Characterization Of Bacteria Associated With Pneumonia In Black Bengal Goats Bangl. J. Vet. Med.. 9(1): 67 – 71
- MUNOZ, C., ENDRES, S., VAN DER MEER, J., SCHLESINGER, L., AREVALO, M., DİNARELLO, C. (1990). Interleukin-1 beta in human colostrum. *Res Immunol*, 141: 505–13.

- MURATA, H., SHIMADA, N., YOSHIOKA, M. (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis, *The Veterinary Journal*, 168: 28-40
- MURATA, H.; SHIMADA, N.; YOSHIOKA, M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis an overview. *Vet. J.* **2004**, 168, 28–40.
- MURTAUGH, M.P., BAARSCH, M.J., ZHOU, Y., SCAMURRA, R.W., LIN, G. (1996). Inflammatory cytokines in animal health and disease, *Veterinary immunology and immunopathology*, 54: 45-55.
- NAKAGAWA, H. (1997). Detection of serum haptoglobin by enzyme linked immunosorbent assay in cows with fatty liver, *Res Vet Sci*, 62: 137 - 141.
- NAZIFI, S., REZAKHANI A , KOOHIMOGHADAM, M., ANSARI-LARI, M., ESMAILNEZHAD Z. (2008). Evaluation of serum haptoglobin in clinically healthy cattle and cattle with inflammatory diseases in shiraz, a tropical area in Southern Iran., *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 11 (2): 95–101
- NIEWOLD, T.A., TOUSSAINT M.J.M., GRUYS, E. (2003). Monitoring health by acute phase proteins Fourth European Colloquim on acute phase proteins 57-67, Segova, *Íspanya of Clinical Chemistry (second edition)*, Edited by Burtis CA, Ashwood ER, Saunders
- ODHAH M.N., JESSE F.F.A., LAWAN A., IDRIS U.H., MARZA A.D., MAHMOOD Z.K. A, YUSUF., ARSALANH M., WAHID,A.H. MOHD-AZMI M.L., ZAMRI-SAAD M. (2018). Responses of haptoglobin and serum amyloid A in goats inoculated intradermally with *C. pseudotuberculosis* and mycolic acid extract immunogen. *Microbial Pathogenesis* 117 (2018) 243–246
- ODO BI, 2003. Comparative study of some prevalent diseases of ecotype goats reared in southeastern Nigeria. *Small Rum Res*, 50: 203–207
- OLSON, N.C., HELLYER, P.W., DODAM, J.R. (1995). Mediators and vascular effects in response to endotoxin. *British Veterinary Journal*, 151: 489-522.
- OMIDI A, NIK HA, NAZIFI S, 2018: Biochemical Reference Values For Healthy Captive Persian Wild Goat (*Capra Aegagrus*). *Comp Clin Pathol*, 27, 483-491.
- OTABE, K., ITO, T., SUGIMOTO, T., YAMAMOTO, S. (2000). C-reactive protein (CRP) measurement in canine serum following experimentally-induced acute gastric mucosal injury. *Laboratory Animal*, 34(4): 434-438.

- ÖZBEY G, MUZ A. (2004). Pnömonili Koyun ve Keçilerin Akciğerlerinden Aerobik Bakteri izolasyonları ve izole *Pasteurella multocida* ve *Mannheimia haemolytica*'nın Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Saptanması *Turk J Vet Anim Sci* 28 209-216
- ÖZBEY G, MUZ A. (2004). Pnömonili Koyun ve Keçilerin Akciğerlerinden Aerobik Bakteri izolasyonları ve izole *Pasteurella multocida* ve *Mannheimia haemolytica*'nın Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Saptanması *Turk J Vet Anim Sci* 28 209-216
- PAAPE, M.J., SCHULTZE, W.D., DESJARDINS, C., MILLER, R.H. (1974). Plasma corticosteroid, circulating leucocyte and milk somatic cell responses to *Escherichia coli* endotoxin-induced mastitis. *Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine*, 3(2):183-197.
- PETERSEN, H.H., DIDERIKSON, D., CHRISTIANSEN, B.M., NIELSEN, J.P. (2002). Serum haptoglobin concentration as a marker of clinical signs in finishing pigs, *Vet Rec*, 151: 85 - 82.
- PETERSEN, H.H., NIELSEN, J.P., HEEGARD, P.M.H. (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry, *Veterinary Research*, 35(3): 1-25, 163-187.
- PHILIPPIDIS, P., MASON, J.C., EVANS, B.J., NADRA, I., TAYLOR, K.M., HASKARD, D.O. (2004). Hemoglobin scavenger receptor CD163 mediates interleukin-10 release and heme oxygenase-1 synthesis — antiinflammatory monocyte-macrophage responses in vitro, in resolving skin blisters in vivo, and after cardiopulmonary bypass surgery. *Circ. Res.*, 94(1): 119–26.
- PICCIONE, G., CASELLA, S., PENNISI, P., GIANNETTO, C., COSTA, A., CAOLA, G. (2010). Monitoring of physiological and blood parameters during perinatal and neonatal period in calves. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.62, n.1, p.1-12.
- PICCIONE G, CASELLA S, LUTRÌ L, VAZZANA I, FERRANTELLI V, CAOLA G, 2010: Reference values for some haematological, haematochemical, and electrophoretic parameters in the Girgentana goat. *Turk J Vet Anim Sci*, 34, 197-204.
- PICCIONE G, MONTEVERDE V, RIZZO M, VAZZANA I, ASSENZA A, ZUMBO A, NIUTTA PP, 2014: Reference intervals of some electrophoretic and haematological parameters in Italian goats, comparison between Girgentana and Aspromontana breeds. *J of Appl Anim Res*, 42, 4, 434-439

- PYORALA, S. (2003). Indicators of inflammation in the diagnosis of mastitis, *Vet. Res.*, 34: 565-578
- RASTOG SK, SINGH SP (1990): Normal hemogram and blood analytes of mountain Gaddi goats. *Indian J Anim Sei*, 60,1338-1339.
- ROTHER, R.P., BELL, L., HILLMEN, P., GLADWIN, M.T. (2005). The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin — a novel mechanism of human disease. *JAMA*, 293(13): 1653–1662.
- SAEED, S.A., AHMAD, N., AHMED, S. (2007). Dual inhibition of cyclooxygenase and lipoxygenase by human haptoglobin: its polymorphism and relation to hemoglobin binding. *Biochem Biophys Res Commun*, 353(4):915–920.
- SCHAER, C.A., SCHOEDON, G., IMHOF, A., KURRER, M.O., SCHAER, D.J. (2006). Constitutive endocytosis of CD163 mediates hemoglobin-heme uptake and determines the noninflammatory and protective transcriptional response of macrophages to hemoglobin. *Circ. Res.*, 99(9):943–50.
- SCHROEDL, W., JAEKEL, L., KRUEGER M. (2003). C-reactive protein and antibacterial activity in blood plasma of colostrum-fed calves and the effect of lactulose. *Journal Dairy Science*, 86: 3313-3320
- SCOTT, P.R., MURRAY, L.D., PENNY, C.D. (1992). A preliminary study of serum haptoglobin concentration as a prognostic indicator of ovine dystocia cases. *Br Vet J*. 148: 351.
- SEHGAL, P.B., GRIENINGER, G., TOSATO, G. (1989). Regulation of acute phase and immun responses: IL-6, *Ann. New York Acad. Sci.*, 557: 1-583
- SEKİN, S., ELİTOK, Ö.M., ELİTOK, B., (1999). Akut fazproteinlerden haptoglobinin hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısındaki önemi. *Yüzüncü Yıl Üniv Vet. Fak Derg*. 10 (1-2): 113-117.
- SING, O.Y., SODHÍ, S.P. (1992). Effect of shock of certain biochemical profiles of blood in calves. *Ind J Ani Sci*, 62: 1031-1036
- SKINNER, J.G., BROWN, R.A.L., ROBERTS, L. (1991). Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions. *Vet Rec*. 128: 147-149.
- SKINNER, J.G., ROBERTS, L. (1994). Haptoglobin as an indicator of infection in sheep. *Vet Rec*. 134: 33- 36.
- SORDILLO, L.M., REDMOND, M.J., CAMPOS, M., WARREN, L., BABIUK, L.A. (1991). Cytokine activity in bovine mammary gland secretions during the periparturient period. *Can J Vet Res*, 55: 298–301.

- ŞENTÜRK, S. (2013). Sığırlarda hangi klinik bulgularda hangi laboratuvar parametrelerine bakılmalı? (Pratik laboratuvar kitabı). 82-85
- TİFTİK, A.M. (1996). Klinik Biyokimya, Mimoza AŞ Konya.
- TOPÇUOĞLU H, YOLDAŞ A, TEKİN MA. (2014) Adana Bölgesinde Küçük Ruminantlarda Görülen Pnömonilerin Patolojik Olarak Araştırılması. AVKAE Dergisi, 4,19-24
- TOPÇUOĞLU H, YOLDAŞ A, TEKİN MA. (2014) Adana Bölgesinde Küçük Ruminantlarda Görülen Pnömonilerin Patolojik Olarak Araştırılması. AVKAE Dergisi, 4,19-24
- TOTHOVA, C.; NAGY, O.; KOVAC, G. Acute phase proteins and their use in the diagnosis of diseases in ruminants: A. review. *Vet. Med-Czech.* **2014**, 59, 163–180.
- TURGUT, K. (2000). Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. Bahçıvanlar Basımsanayi, Konya, ss 489-505.
- TURGUT, K., BAŞOĞLU, A., OK, M., MADEN, M. (1992). Evans blue dye method for determining plasma volume and its clinical importance in neonatal calves with acute enteric infections. *Tr. J. Vet. Anim. Sci.*, 16: 465-472.
- URIELI-SHOVAL, S., LINKE, RP, MATZNER, Y. (2000). Expression and function of serum amyloid A, amajor acute phase protein in normal and disease states. *Current Opinion in Hematology*, 7: 64-69
- YAMAN M., GÖKÇEN A., GÜZEL M (2006) Solunum Sistemi ile İlgili Klinik Belirtiler Gösteren Şami Keçilerinde (Shami Goat-Damascus) Dışkı Yoklaması Türkiye Parazitoloji Dergisi, 30 (4): 313-316,
- YAMAN M., GÖKÇEN A., GÜZEL M (2006) Solunum Sistemi ile İlgili Klinik Belirtiler Gösteren Şami Keçilerinde (Shami Goat-Damascus) Dışkı Yoklaması Türkiye Parazitoloji Dergisi, 30 (4): 313-316,
- YAMANAKA H, HAGİWARA K, KİRİSAWA R, IWAİ H. (2003)_a. Transient detection of proinflammatory cytokines in sera of colostrum-fed newborn calves. *J. Vet. Med. Sci.*, **65**: 813–6.
- YAMANAKA, H., HAGİWARA, K., KİRİSAWA, R., IWAİ, H. (2003)_b. Proinflammatory cytokines in bovine colostrum potentiate the mitogenic response of peripheral blood mononuclear cells from newborn calves through IL-2 and CD25 expression. *Microbiol Immunol*, **47**: 461–8.

- YATES, W.D.G. (1982) A Review of Infectious Bovine Rhinotracheitis, Shipping Fever Pneumonia and Viral-Bacterial Synergism in Respiratory Disease of Cattle. *Can. J. Comp. Med.*; 46: 225-263.
- YOUNG, C.R., WITTUM, T.E., STANKER, L.H., PERINO, L.J., GRIFFIN, D.D., LITLEDIKE, E.T. (1996). Serum haptoglobin concentrations in a population of feedlot cattle, *Am J Vet Res*; (57) 2: 138

TEŐEKKÖR

Tez çalıŐmam boyunca desteęini esirgemeyen danıŐman hocam Doç. Dr. Mustafa KABU'ya, kűcűkbaŐ iŐletme sahibi Hűseyin ŐRETEN'e, Őęretim Gűrevlisi Cihat TUNÇ'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Turan CİVELEK'e ve aileme teŐekkűr ederim.