

T.C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İSHALLİ BUZAĞILARDA SERUM HAPTOGLOBİN  
KONSANTRASYONUNUN BELİRLENMESİ**

**Veteriner Hekim  
Hüseyin ALBAYRAK**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Mustafa KABU**

**Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu  
Tarafından 13.SAĞ. BİL.11 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez No: 2014-001**

**2014-AFYONKARAHİSAR**

## KABUL VE ONAY

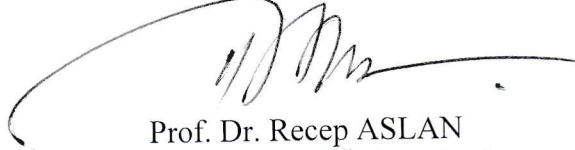
Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

**Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 16/01/2014



Prof. Dr. Recep ASLAN  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Jüri Başkanı



Doç. Dr. C. Çağrı CINGİ  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Üye



Yrd. Doç. Dr. Mustafa KABU  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Üye

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Hüseyin ALBAYRAK'ın  
"İshalli buzağılarda serum Haptoglobulin konsantrasyonunun belirlenmesi" başlıklı  
tezi 22.01.2014 günü saat 11:00 Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav  
Yönetmeliğini'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Kağan ÜÇOK  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Buzağılarda hastalıkların ya da ölümlerin en önemli nedenlerinden birisi de ishaldir. Yeni doğan buzağılarda meydana gelen ishaller kötü performansa, ilaç maliyetine ve emek kayıplarına yol açması nedeniyle üreticileri ekonomik açıdan olumsuz yönde etkilemektedir. İshalle seyreden hastalıklarda, mortalite oranının azaldığı Avrupa ülkelerinde bu oran % 10-15 arasında değişmekle birlikte, farklı işletmelerde değişik oranlarda ortaya çıkarak, % 50'ye varan daha şiddetli kayıplar söz konusu olabilmektedir.

Akut faz protein (AFP)'lerin büyük bir bölümü insan hekimliği alanında ayrıntılı bir şekilde incelenmiş ve günümüzde hastalıkların teşhis ve prognozunda rutin olarak kullanılmaktadır. Günümüzde AFP'lerin beşeri hekimlikte sıkça kullanılmasına karşın, veteriner hekimliğinde henüz kullanım alanlarının tam olarak belirlenmediği tespit edilmiştir. Haptogloblin (Hp) birçok araştırmacı tarafından AFP olarak tanımlanmakla birlikte akut ve subakut yangılarda olduğu kadar kronik yangılarda da kanda yüksek oranda bulunduğu ifade edilmektedir. Haptogloblin'in buzağılarda ishal olgularının değerlendirilmesi ve sağaltımın şekillendirilmesinde önemli bir parametre olacağı kanısındayız.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL VE ONAY	II
ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER	VI
TABLolar	VII
GRAFİKLER	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	X
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Buzağı İshalleri	2
1.2. İshalli Buzağılarda Klinik ve Laboratuvar Değişiklikler	2
1.3. Akut Faz Yanıt	3
1.3.1. Akut Faz Yanıtın Başlatılması	4
1.3.2. Akut Faz Yanıtın Sürdürülmesi	5
1.3.3. Akut Faz Yanıtın Sonlandırılması	8
1.4. Akut Faz Proteinler	9
1.4.1. Pozitif Akut Faz Proteinler	10
1.4.1.1. Sığırlara Spesifik Bazı AFP'ler	10
1.4.2. Negatif Akut Faz Protein	16
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>17</b>
2.1. Hayvan Materyali ve Klinik Muayeneler	17
2.2. Örnekleme ve Kan Analizleri	17
2.2.1. Kan Örneklerinin Toplanması	17
2.2.2. Hematolojik Muayeneler	17
2.2.3. Biyokimyasal Muayeneler	17
2.2.4. Haptoglobin ve Sitokinlerin Ölçümü	18
2.2.5. İstatistik Analizler	18
<b>3. BULGULAR</b>	<b>19</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>29</b>
<b>5. SONUÇ</b>	<b>34</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>35</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>47</b>

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

AFY	Akut Faz Yanıt
AFP	Akut Faz Proteinler
Hp	Haptoglobin
SAA	Serum Amyloid A
AGP	$\alpha_1$ acid glycoprotein
BVD	Bovine viral diarrhea
ETEC	Enteretoksijenik Escherichia Coli
HCO <sub>3</sub>	Bikarbonat
H <sup>+</sup>	Hidrojen
IL-1 $\beta$	Interleukin -1 $\beta$
IL-6	Interleukin -6
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor - $\alpha$
IL-8	Interleukin -8
ALT	Alanin Amino Transferaz
AST	Aspartat Amino Transferaz
GGT	Gamma-Glutamil Transferaz
TP	Total Protein
ALB	Albumin
RBC	Kırmızı Kan Hücresi (Red Blood Cell)
WBC	Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)
HB	Hemoglobin
HCT	Hematokrit
Ca	Kalsiyum
Fe	Demir
LDL	Plazma düşük dansiteli kolesterol
HDL	Plazma yüksek dansiteli kolesterol
Zn	Çinko
CRP	C Reaktif Protein

**ŞEKİLLER**

	<u>Sayfa</u>
<b>Şekil 1.</b> Akut Faz Yanıtın Mekanizması	7
<b>Şekil 2.</b> Haptoglobinin Biyolojik Fonksiyonları	12
Tablo 2.1. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Rektal Vücut Isıları	21
Tablo 2.2. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Hematolojik Parametreleri	21
Tablo 2.3. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Serum ALT, AST, GGT, TOTAL PROTEİN ve ALB Konsantrasyonları	22
Tablo 2.4. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Serum Haptoglobin, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$ Konsantrasyonları	22

**TABLULAR**

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 1.</b> Akut Faz Protein (AFP)'lerin Sınıflandırılması	10
<b>Tablo 2.1.</b> Kontrol ve Çalışma Gruplarının Rektal Vücut Isıları	21
<b>Tablo 2.2.</b> Kontrol ve Çalışma Gruplarının Hematolojik Parametreleri	21
<b>Tablo 2.3.</b> Kontrol ve Çalışma Gruplarının Serum ALT, AST, GGT, TOTAL PROTEİN ve ALB Konsantrasyonları	22
<b>Tablo 2.4.</b> Kontrol ve Çalışma Gruplarının Serum Haptoglobin, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$ Konsantrasyonları	22

**GRAFİKLER**

	<u>Sayfa</u>
<b>Grafik 1.1.</b> Kontrol ve Çalışma Gruplarının Rektal Vücut Isılarının ( <sup>0</sup> C) Karşılaştırılması	23
<b>Grafik 1.2.</b> Kontrol ve Çalışma Gruplarının Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması	24
<b>Grafik 2.1.</b> Kontrol ve Çalışma Gruplarının Serum ALT, AST ve GGT Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması	25
<b>Grafik 2.2.</b> Kontrol ve Çalışma Gruplarının Serum Total Protein ve Albumin Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması	25
<b>Grafik 3.1.</b> Kontrol ve Çalışma Gruplarının Serum Haptoglobin Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması	26
<b>Grafik 3.2.</b> Kontrol ve Çalışma Gruplarının Serum IL-1 $\beta$ ve IL-6 Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması	27
<b>Grafik 3.2.</b> Kontrol ve Çalışma Gruplarının Serum TNF- $\alpha$ Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması	28



**ÖZET****İshalli Buzağlarda Serum Haptoglobin Konsantrasyonunun Belirlenmesi**

Sunulan çalışmada 0-3 aylık yaşta 40 adet buzağı kullanıldı. Buzağların klinik, sistemik ve hematolojik muayeneleri yapıldıktan sonra yirmişerli iki gruba ayrıldı. Klinik olarak ishal teşhisi (n=20) konulan buzağlar çalışma grubuna, sağlıklı buzağlar ise kontrol (n=20) grubuna dahil edildi. Klinik muayene sırasında buzağların rektal vücut sıcaklıkları kaydedildi. Vena jugularisten alınan kan örneklerinden hematolojik muayenede; Lökosit (WBC), Eritrosit (RBC), Hemoglobin (HB) ve Hematokrit (Hct) konsantrasyonları ölçüldü. Kan örneklerinden elde edilen serumlarda biyokimyasal parametrelerden; Alanin amino transferaz (ALT), Aspartat amino transferaz (AST), Gama glutamil transferaz (GGT), Total protein (TP), Albumin (ALB) parametreleri ölçüldü. Aynı serumlardan; Haptoglobin (Hp), Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6) ve Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) konsantrasyonları ölçüldü. Yapılan çalışma sonucunda ishallerli buzağlarda rektal vücut ısısı ve WBC, HCT, GGT, Hp, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  konsantrasyonları kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan yüksek tespit edildi. RBC, HB, ALT, AST, TP, ALB konsantrasyonlarında gruplar arasında istatistiksel bir fark tespit edilmedi. Sunulan çalışma sonuçları dikkate alındığında serum Hp'in veteriner hekimlik alanında, hematolojik, biyokimyasal ve klinik bulgularla beraber hastalığın prognozunu değerlendirilmesi için önemli bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** İshal, Buzağı, Haptoglobin

## SUMMARY

### **Determining the Concentration of Serum Haptoglobin in Diarrheic Calves**

In this study, 40 calves between the ages of 0-3 months were used. After clinical, systemic and haematological examinations, calves were divided into two groups. Clinically diagnosed with diarrhea (n=20) were study group whereas healthy calves (n=20) were formed as control group. At clinical examination, rectal body temperatures were recorded. Blood samples from Vena Jugularis in hematological examination, White Blood Cell (WBC), Red Blood Cell (RBC), Hemoglobin (Hb), and Hematocrit (Hct) concentrations were performed. In blood serum Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate amino transferase (AST), Gamma glutamyl transferase (GGT), Total protein (TP), Albumin (ALB), Haptoglobin (Hp), Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6) and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) concentrations were measured. As a result, rectal body temperatures and the values of WBC, HCT, GGT, Hp, IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  are statistically higher in calves with diarrhea compared with the control group. As for RBC, HB, ALT, AST, TP, and ALB concentrations, no statistical difference was found between two groups. As a result, we think serum Hp is a most valuable parameter to evaluate the course of the disease and prognosis along with hematologic, biochemical and clinical findings in the field of veterinary medicine.

**Key words:** Diarrhea, Calf, Haptoglobin

## 1. GİRİŞ

İshalle seyreden hastalıklar, yeni doğan buzağılarda yüksek ölüm oranına ve gelişme geriliğine neden olduklarından çok önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadırlar (Ranjan ve ark., 2006). İshalle seyreden hastalıklarda, mortalite oranı Avrupa ülkelerinde % 10-15 arasında değişmekle birlikte, farklı işletmelerde bu oran % 50'ye kadar varmaktadır. İshalle seyreden hastalıkların görüldüğü çiftliklerde bulunan buzağıkların yaklaşık % 90'ı hastalığa yakalanabilmektedir. Bu işletmelerde şekillenen ekonomik kayıpların; sağaltım ve korunma için yapılan masraflar ile buzağılarda ortaya çıkan gelişme geriliğinden ve ölümlerden kaynaklandığı bildirilmektedir (Orro ve ark. 2006; Mohri ve ark. 2007).

Akut faz yanıt (AFY) organizmada oluşan enfeksiyon, yangı, immunolojik bozukluklar, travma veya neoplaziyi takiben oluşan bir yanıtıdır ve bu yanıtın metabolik ve sistemik değişikliklerle karakterize olduğu bildirilmiştir (Gruys ve ark., 1994; Petersen ve ark., 2004). Akut faz protein (AFP)'lerin büyük bölümü insan hekimliğinde ayrıntılı şekilde incelenmekte olup ve günümüzde hastalıkların tanı ve prognozunda rutin olarak kullanılmaktadır. AFP'lerin veteriner hekimlik alanında da önemli kullanım alanlarının olduğuna dikkat çekilmiştir. Bununla birlikte AFP'lerin her hayvan türü için farklı öneme sahip olması nedeniyle bu alanda yeterli sayıda araştırma yapılmadığı, dolayısıyla bu proteinlerin henüz veteriner hekimlik alanında rutin olarak yeterince kullanıma sunulmadığı da bir gerçektir (Gökçe ve Bozukluhan, 2009; Eckersall ve Bell, 2010). Yapılan araştırmalarda Haptogloblin (Hp), Serum Amyloid A (SAA)'nın ruminantlarda en önemli akut faz proteinleri olduğu ve  $\alpha_1$  acid glycoprotein (AGP)'in ise orta derecede önemli olduğu bildirilmektedir (Eckersall ve Bell, 2010; Ceciliani ve ark., 2012). Akut faz proteinlerinin plazma konsantrasyonlarındaki miktarı yangının şiddeti ve aktivitesi ile ilişkili olup, AFP'lerin dolaşımdaki düzeylerinin belirlenmesi devam eden yangısal reaksiyon hakkında bilgi vermektedir. Sığırlarda doğal yada deneysel olarak oluşturulan enfeksiyon, yangı veya travmadan sonra serum veya plazma Haptogloblin (Hp) konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir (Alsemgeest, 1994; Heegard ve ark., 2000; Fisher ve ark., 2001). Yapılan çalışmalarda sığırlardaki Hp konsantrasyonunun

bakteriyel (Skinner ve ark., 1991) ve viral (Höfner ve ark., 1994) hastalıkların tanısında oldukça önemli bir parametre olduğu ve bu hastalıklarda, Hp konsantrasyonunun önemli derecede arttığı bildirilmektedir. Bovine Viral Diarrhea (BVD), Mannheimia haemolytica enfeksiyonu, Pasteuralla multocida enfeksiyonu, mastitis, metritis, hepatik lipidoz gibi bazı hastalıklarda serum Hp'in konsantrasyonundaki değişikliklerin AFY'ta önemli bir gösterge olduğu bildirilmektedir (Petersen ve ark., 2004; Eckersall ve Bell, 2010).

### **1.1. Buzağı İshalleri**

Yeni doğanlarda en önemli ölüm nedenlerinden biri ishaldir. Yeni doğan buzağılarda meydana gelen ishaller kötü performanslara, ilaç giderlerine ve emek kayıplarına yol açması nedeniyle üreticileri ekonomik açıdan olumsuz yönde etkilemektedir (Mohri ve ark., 2007; Smith, 2012). Buzağı ishalleri en sık olarak doğum sonrası ilk günlerde sık olarak görülmektedir. Çünkü birçok patojen benzer klinik tablolara neden olmaktadır (Vermunt, 1994). Hastalığın oluşumunda birden fazla faktör yer almakta olup, ishallerin nedenini belirlemek klinik olarak zordur. İshal oluşumuna predispoze faktör olarak, gebelik döneminde annenin iyi beslenmemesi, yetiştirmedeki bozukluklar, olumsuz iklim koşulları, hijyenik olmayan koşullar ve kolostrumun yeterli immunoglobulin ve vitamin A içermemesi sayılabilmektedir (İmren ve Şahal, 1991). Yapılan çalışmalarda buzağı ishallerinde en sık olarak; (enteretoksijenik Escherichia Coli) ETEC, Rotavirus, Coronavirus, Cryptosporidiumun ve Salmonella spp.'ler saptanmıştır. Koksidiozisin ise bir aylıktan büyük buzağılarda önemli bir problem oluşturduğu bildirilmiştir (Vermunt, 1994). İshalin görülme dönemi sağaltımda önemli bir faktördür (Patricia, 2012).

### **1.2. İshalli Buzağılarda Klinik ve Laboratuvar Değişiklikler**

Akut ishallerde klinik bulgular aniden ortaya çıkarak yaşamı tehdit etmesine karşın, kronik ishallerin hayvanlarca tolerasyonu daha kolay olmaktadır. Buzağılarda ishalin

en önemli komplikasyonu sıvı-elektrolit ve organik moleküllerin bağırsaktan emiliminin azalması ve sıvı-elektrolit sekresyonunun artmasıdır. Her iki şekilde de bağırsakta biriken sıvının sulu dışkı şeklinde dışarı atıldığı bildirilmiştir (Kaske, 1994). Bazı araştırmacılar buzağılarda ishale bağlı dehidrasyonun, ekstraselluler kompartımandan sıvı kaybı sonucu açığa çıktığını belirlemişlerdir (Kaske, 1994, Vermunt, 1994). Hall ve Simpson (2001), yüksek ekstraselluler sıvı kaybının, plazma volumünde azalmaya, hemokonsantrasyon ve kan basıncının düşmesine neden olduğunu tespit etmişlerdir. Bazı araştırmacılar ekstraselluler kompartımandaki sıvı miktarının azalmasıyla kan hacminde %40'lara varan bir azalma olduğunu, buna bağlı olarak hematokrit değerinin yükseldiğini, plazma protein konsantrasyonunda bir artış şekillendiğini bildirmektedir (Ulutaş, 1998). Diğer taraftan kan basıncının düşmesinin böbrek fonksiyonlarının azalmasına neden olacağına ve antidiüretik hormonun konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak idrar üretiminde azalma ve renal sodyum retensiyonunda artış şekillenmesine neden olabileceği belirtilmiştir (Kaske, 1994). Hall ve Simpson (2001), doku perfuzyonundaki azalmanın anaerobik metabolizmanın artışına neden olacağını ve dışkı ile HCO<sup>3</sup> (Bikarbonat) kaybı, H<sup>+</sup> (Hidrojen) iyonu atılımında azalma ve anaerob glikolizdeki artış sonucu asidoz şekilleneceği ve akut şiddetli ishallerde dehidrasyonla birlikte ortaya çıkan hemokonsantrasyondaki azalma sonucu hematokrit değeri ile hemoglobin konsantrasyonu ve eritrosit sayısında artış olduğunu bildirmişlerdir.

### 1.3. Akut Faz Yanıt

Araştırmacılar AFY'nin; enfeksiyonlarda, doku hasarını sınırlandırmada, travma veya yangıyı takiben, iyileşmenin hızlanmasında rol oynayan doğal bir savunma mekanizması olduğunu ve klinik olarak ateş ve anoreksi ile ortaya çıktığını bildirmişlerdir (McGrotty ve ark., 2003). Yapılan çalışmalarda mikroorganizmalar veya travma sonucu etkilenen dokuların kendi başlarına çok sayıda AFY'yi başlattığı bildirilmektedir. AFY'ta ilk olarak Pro-inflamatör sitokinler salınır, bu Pro-inflamatör sitokinler, Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, Interferon (IFN) –  $\alpha$ , IL-5, tümör nekrozis faktör (TNF)-  $\alpha$ , Interferon (IFN)- $\gamma$  olarak bilinmektedir. Daha sonra vasküler sistem ile yangısal hücrelerin aktive edildiği ve bu cevapların oluşması ile

sitokin ve dolaşımdaki diğer yangısal mediatörlerin üretimini arttırdığı bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar sitokinlerin, hipofiz bezinin adrenal bölgesini aktive ederek ve büyüme hormon sekresyonunu azaltarak sistemik bir reaksiyona neden olan farklı hedef hücreler üzerindeki reseptörleri aktive ettiği ve bu aktivasyon sonucu ateş, anoreksi, kas hücrelerinin yıkılması, plazmada düşük ve yüksek dansiteli kolesterol (LDL ve HDL) seviyelerinde azalma, lökositosis, Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve glukokortikoid salınımında artış, komplement sistem ve kan pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, serum Ca (kalsiyum), Zn (çinko), Fe (demir), vitamin A ve alfa-tokoferol seviyesinde azalmanın yanı sıra akut faz proteinleri olarak bilinen bazı plazma proteinlerde değişiklikler meydana geldiğini bildirmişlerdir (Dinarelo, 1989; Gruys ve ark., 1994; Niewold ve ark., 2003; Kültürsay, 2003).

### **1.3.1. Akut Faz Yanıtın Başlatılması**

Bazı araştırmalara göre hasara uğrayan dokuda yangısal süreç genellikle doku makrofajları ile kandaki monosit hücrelerince başlatılmaktadır. Bu mononükleer hücreler; sitokinler, lipid mediyatörler, vazoaktif aminler, komplement ve pıhtılaşma ürünleri, proteazlar, reaktif oksijen türleri ile nitrik oksit gibi geniş spektrumlu yangısal mediatörleri salarak lokal ve sistemik yangısal reaksiyonları oluşturmaktadır (Olson ve ark., 1995; Eckersall ve Bell, 2010). Ay ve ark. (1998), doku hasarının AFP'lerin serumdaki dönüşümlerinin hızlı olduğunu ve bu proteinlerin seviyelerinin yükselmesinden önceki döneme lag fazı adı verildiğini belirterek, lag fazı sırasında alınan serumun hayvanlarda ve organ kültürlerinde AFP'ni uyarma yeteneğini aktarabildiğini göstermişlerdir.

Bazı araştırmalara göre; lokal reaksiyonlar, kapillar geçirgenlikteki artışı ve yangı bölgesine lökosit infiltrasyonunu kapsamaktadır. Artan kapillar geçirgenlik, dolaşım ve hasarlı doku alanı arasında proteinaz inhibitörleri, transport proteinler ve iyonlar gibi birçok farklı moleküllerin geçmesine izin verir. Fagositik hücreler olan nötrofilik granülositler ve makrofajlar yabancı antijenlerin uzaklaştırılmasında

önemli rol oynar. Yangısal odağa lökosit infiltrasyonu için lökositlerin endotele adhezyonları gerekir. Lökositlerin endotele adhezyonunu diapedezis takip eder ve yangısal odağa göçleri, farklı kemotaktik faktörlerin eşliğinde gerçekleştirilebileceği aktarılmaktadır (Olson ve ark., 1995, Ceciliani ve ark., 2012).

Pek çok pozitif AFP'in karaciğerden sentezi ve kana salınımı proinflamator sitokinlerin uyarımı ile başlatılır (Ceron ve ark. 2005). Tumor necrosis factor-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) gibi proinflamator sitokinlerin sistemik yangısal yanıtın başlatılması için gerekli olan başlıca maddeler oldukları bildirilmektedir (Baumann ve Gauldie, 1994; Murtaugh ve ark., 1996). Yapılan çalışmalar sitokinlerin farklı hücre tipleri tarafından oluşturulan multipotent polipeptidler olduğunu, sentezleri yukarıda belirtilen yangısal mediatörler tarafından başlatıldığını bildirmektedirler. Lokal reaksiyon bölgesinde bu sitokinlerin, fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi stromal hücreleri aktive ettiği ve sitokinlerin ikinci salınımını başlattıkları tespit edilmiştir (Baumann ve Gauldie, 1994). İkinci dalganın ve bu erken sitokinlerin dolaşımında görülmesinin sistemik yangısal yanıtın başlatılmasından sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 1).

### 1.3.2. Akut Faz Yanıtın Sürdürülmesi

AFY'ın klinik olarak; yangısal bulgular, ateş, iştahsızlık ve depresyon ile karakterize olduğu bildirilmektedir. Bu bulguların hasta hayvanlardaki homeostatik kontrol mekanizmalarındaki değişiklikler sonucu ortaya çıktığı belirtilmiştir. Bu değişiklikler;

#### a) Endokrinolojik Değişiklikler:

AFY süresince hormonal etkileşimler tartışılmakta ve farklı hayvan türlerinden elde edilen sonuçlar farklılıklar göstermektedir (Hirvonen, 2000; Eckersall ve Bell, 2010). AFY'a bağlı olarak adreno-kortikotropik hormon, kortizol, adrenal katekolaminler, glukagon, insülin, büyüme hormonu, aldosteron, vasopressin, ve prolaktin hormonlarının serum konsantrasyonları artış gösterirken (Paape ve ark., 1974; Kushner, 1982; Boosman ve ark., 1990), akut dönemde renin, tiroksin ve gonadal

steroidlerin serum konsantrasyonlarında azalmaların gözlemlendiği bildirilmektedir (Mandrup-Poulsen ve ark., 1995). AFY'ta gelişen endokrinolojik değişikliklerin temel nedenleri tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, değişikliklerin vücuttaki enerji metabolizmasının uyarılması sonucunda olduğu düşünülmektedir (Hirvonen, 2000).

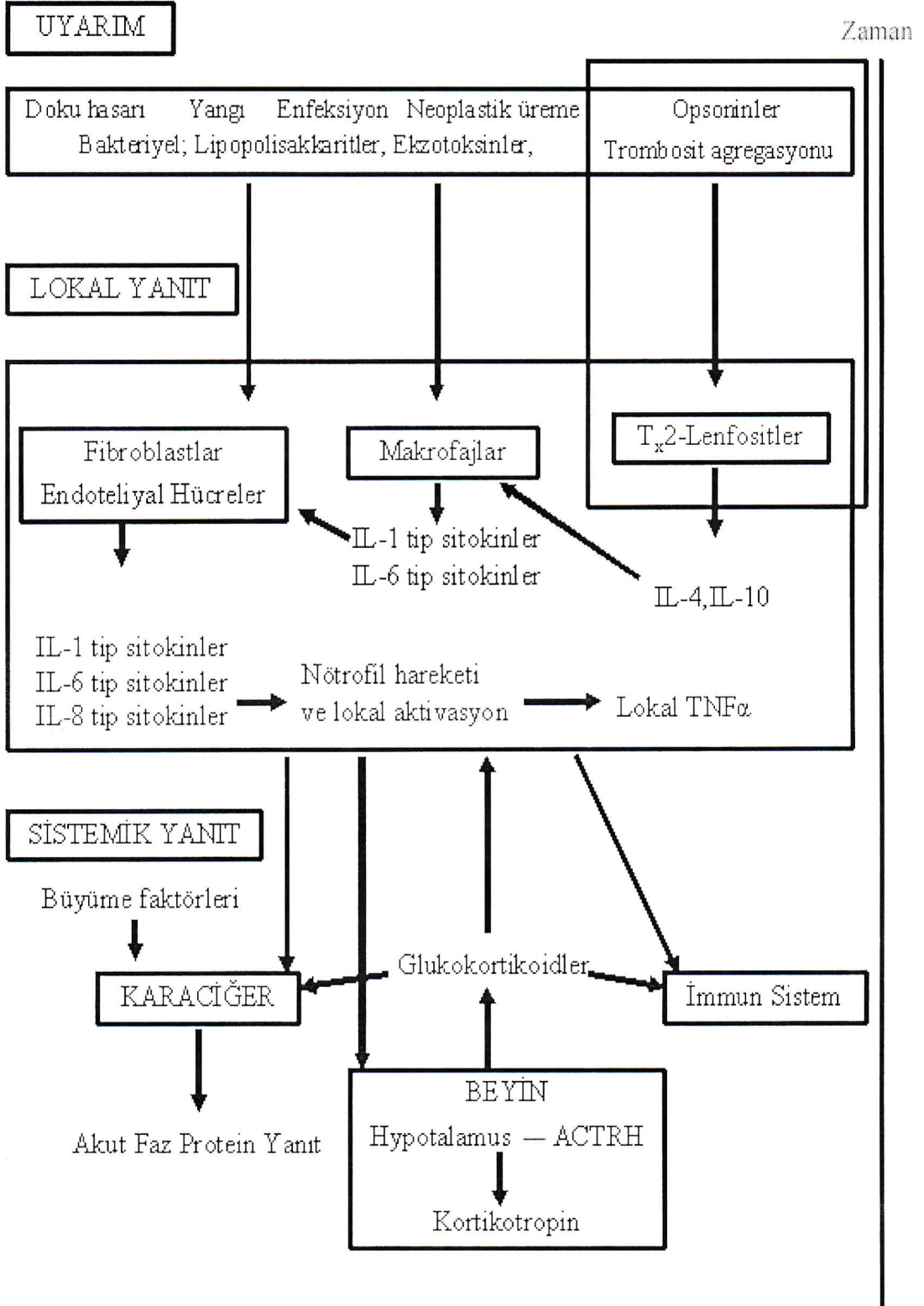
### **b) Metabolik Değişiklikler:**

Bazı araştırmalara göre; AFY sürecindeki temel metabolik değişimler protein katabolizmasında artış ve glukoneogenezisdir. Gıda alımının azalmasıyla birlikte kas proteinlerinin yeni proteinlerin sentezi için gerekli olan aminoasitlere yıkımlandığı bildirilmiştir. Aminoasitler, lenfosit ve fibroblastların proliferasyonu için ve AFP'lerin ve immunoglobulinlerin sentezi için gereklidir. Aminoasitler ayrıca glukoneogenezis ve enerji üretimi için de kullanılmaktadır. Anabolik süreç dışında kas proteinlerinin katabolizması hasta hayvanda kilo kaybı ve negatif azot dengesi ile sonuçlandığı bildirilmektedir. Böbrek, karaciğer ve akciğer gibi bazı merkezi organlar seçici olarak bu katabolizmadan korunmaktadırlar. Bunun nedeni, bu dokuların AFY sürecinde artış gösteren retikuloendotelial sistemin önemli komponentleri olması ile ilişkilendirilmektedir (Jennings ve Elia, 1996).

### **c) Hematolojik ve Biyokimyasal Değişiklikler:**

Araştırmalara göre AFY'nın ilk saatlerindeki en önemli bulgulardan biri lökopeni ve sola kaymadır. Lökopeninin de, strese bağlı ortaya çıkan lenfosit azalmasından ve yangısal odağa nötrofil göçünden kaynaklandığına değinilmiştir. Erişkin nötrofillerin tükendiği noktada genç nötrofillerin dolaşıma geçtiği ve belirgin bir sola kaymaya neden olduğu ifade edilmiştir (Kidd, 1991; Jain, 1993). Erişkin nötrofillerin azalmasından sonraki birkaç saat içinde kemik iliğinden granülosit oluşumu uyarılmakta olduğu, bu durumun akut yangının başlangıcından sonraki birinci veya ikinci günlere rastlanmakta olduğu ve belirgin bir lökositoya neden olduğu bildirilmiştir (Jain, 1993).





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

AFY sürecinde serumda bazı iz element konsantrasyonlarında değişimler meydana geldiği bildirilmiştir (Kushner, 1982).

Bu iz elementlerden çinko ve demir düzeylerinde azalmalar gösterirken plazma bakır konsantrasyonunda artışlar gözlenebilmektedir (Lohuis ve ark., 1988; Otabe ve ark., 2000). Bu iyon değişikliklerinin katyonların bağlandıkları plazma proteinlerinden meydana gelen değişikliklerden daha da önemlisi, hücresel mekanizmalardaki değişimlerden kaynaklandığı bildirilmiştir (Otabe ve ark., 2000).

#### **d) Nörolojik ve İmmunolojik Değişiklikler:**

Merkezi sinir sistemi baskılanmasına bağlı olarak, AFY esnasında uyku hali gelişebilmektedir. Yangısal alan sıklıkla ağrılıdır. Vazoaktif aminlerin (Bradikinin) AFY’da ağrı oluşumundan sorumlu olduğu bildirilmektedir (Baumann ve Gauldie, 1994).

AFY’ın lenfosit aktivitesi, nötrofillerin bakterisidal etkinliği ve makrofajların fagositik aktivitelerinde azalma gibi immun sistemi baskılayıcı etkinliklerinin bulunduğu bildirilmektedir (Kohler ve Prokop, 1978; Kushner, 1982).

#### **1.3.3. Akut Faz Yanıtın Sonlandırılması**

AFY’ın sonlandırılması için glukokortikoidler, interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10) ve belirli pro-inflamatuar sitokinler için reseptör antagonistleri gibi birçok yangısal mediatöre gereksinim duyulmaktadır. AFY’ın sonlanması ve organizmanın normal fonksiyonlarına dönebilmesi 1-2 günü bulabildiği ve akut yangı kronikleştii takdirde AFY’ın da uzayabildiği bildirilmiştir (Baumann ve Gauldie, 1994). AFY sürecini beslenme bozuklukları gibi birçok fizyolojik veya patofizyolojik olay etkilemektedir (Jennings ve Elia, 1996).

#### 1.4. Akut Faz Proteinler

Araştırmalara göre, proteinlerin organizmada birçok fizyolojik olayda rol oynayan maddeler olduğu ve canlı organizmada çok fazla sayı ve çeşitte bulunduğu, dokuların temel yapı taşlarını oluşturmakla birlikte enzim ve hormon gibi vücutta çok sayıdaki kimyasal reaksiyonları regüle ettiği bildirilmektedir (Turgut, 2000; Tiftik, 1996). Proteinlerin sentezlenmesinin genetik düzeyde kontrol edildiği, bunun için de bireyler ve türler arasında proteinler bakımından farklılıklar ortaya çıktığı bildirilmiştir. Kanda bulunan bazı proteinlerin, yangı durumlarında hızla yükseldiği veya dştğu, özellikle bu hızlı artma /azalma' nın akut dönemde daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılara göre akut dönemde bu belirgin değisikliği gösteren proteinlere akut faz protein (AFP) adı verildiği bildirilmektedir (Coşkun, 2008). AFY sırasında karaciğer tarafından sentezlenen AFP'lerin bazılarının sentezi artarken bazılarının da dştğu belirtilmiş olup, kanda konsantrasyonları azalanlar (retinol bağlanma proteini, albümin ve transferrin) negatif AFP'ler, konsantrasyonu artanlar ise pozitif AFP'ler (haptogloblin; Hp, alfa<sub>1</sub> asid glikoprotein;  $\alpha_1$ - AGP, serum amiloid-A; SAA ve C-reaktif protein; CRP) olarak sınıflandırılmışlardır (Tablo 1) (Gökçe ve Bozukluhan, 2009). Araştırmacılara göre; infeksiyon, travma, cerrahi operasyon, yanıklar, doku infarktsleri, immunolojik bozukluklar gibi durumlarda AFP'lerin kan konsantrasyonları üretimi ve yıkımı arasındaki dengeye bağlı olarak değişir. Bunların konsantrasyonunun yaş, cinsiyet ve genetik değişikliklerden etkilenmemekte olduğu ancak özellikle infeksiyon ve yangı durumlarında hızlı bir Şekilde arttığı bildirilmektedir (Kent, 1992; Alsemgeest ve ark.,1993; Hayes, 1994).

**Tablo 1.** Akut Faz Protein (AFP)'lerin Sınıflandırılması (Gökçe ve Bozukluhan, 2009).

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

#### 1.4.1. Pozitif Akut Faz Proteinler

##### 1.4.1.1 Sığırlara Spesifik Bazı AFP'ler

###### a) Haptoglobin

Haptoglobin, hemoglobin bağlayıcı bir  $\alpha_2$ -globulin protein olarak bilinmekte olup enfeksiyon, doku hasarı ve yangı sonucu karaciğerde üretilen bir akut faz proteini olarak bildirilmiştir (Young ve ark., 1996; Nakagawa, 1997; Petersen ve ark., 2002; Nazifi ve ark., 2008). Haptoglobin birçok araştırmacı tarafından AFP olarak tanımlanmakla birlikte akut, subakut ve kronik yangılarda da kanda yüksek oranda bulunduğu bildirilmektedir (Alsemgeest, 1994; Nazifi ve ark., 2008). Karaciğerden haptoglobin salgılanmasının glikokortikoidler ve sitokinlerin kombinasyonu ile başlatıldığı bildirilmiştir. Temel işlevinin kanın hemolizi ile oluşan plazmadaki serbest hemoglobini bağlayarak vücudun demir kaybını önlemek, aynı zamanda serbest hemoglobinin böbrek tubülüslerinde çökmesine engel olmak olduğu bildirilmektedir. (Higuchi ve ark., 1994; Petersen ve ark., 2002). Ayrıca plazmadaki proinflamator ve toksik olan serbest hemoglobinleri bağlayarak hemolizle ilişkili

oksidatif hasarın azalmasında görevli olduğu ve immün yanıtın düzenlenmesinde (immünmodulasyon) etkili olduğu ifade edilmektedir. İmmünmodulasyonun monosit ve makrofajların CD11/CD18 reseptörlerine Hp'nin bağlanmasıyla oluştuğu ifade edilmektedir. Haptoglobin bakterisidal aktiviteye, fagositozis ve granüosit kemotaksisleri üzerinde inhibe edici özelliğe sahip olup, mast hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği, epidermal langerhans hücrelerinin spontan olgunlaşmasını engelleyebildiği veya T hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı belirtilmektedir (Niewold ve ark., 2003; Murata ve ark., 2004).

Hp sağlıklı sığırlarda düşük düzeyde iken AFY sırasında oldukça yüksek konsantrasyonlarda üretildiğinden bu hayvanlar için spesifik bir AFP olarak kabul edilmektedir (Sekin ve ark., 1999; Nazifi ve ark., 2008). Alsemgeest (1993), sağlıklı sığırlarda kanda haptoglobin saptayamadığını, fakat yangısal hastalıklar (Enteritis, Pnemoni, Pleuropnemoni, Peritonitis, Endokarditis, Apse, Abomazal Ülser, Travma, Endometritis, Myokarditis) bulunan 50 sığırdaki Haptoglobin düzeyini  $57.2 \pm 7.5$  HbBC/100 ml olarak bildirmektedir. Koyunlarda yapılan çeşitli çalışmalarda Hp'nin bakteriyel infeksiyonlarda (Skinner ve Roberts, 1994) ve dystocia (Güç doğum) olgularında (Scott ve ark., 1992) yararlı ve duyarlı bir indikatör olduğu öne sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada enteritis, artrit, listeriosis, pastörellosis, paratüberkülozis ve Actinomyces pyogenes infeksiyonunda Hp konsantrasyonunun yükseldiği ve koyunlarda bu proteindeki artışın akut infeksiyon ve yangının belirlenmesinde duyarlı bir indikatör olduğu bildirilmiştir (Skinner ve Roberts, 1994).

Makimura (1990) haptoglobinin 46 sağlıklı sığırdaki  $6.6 \pm 1.0$  mg/100 ml HbBC düzeyinde olduğunu, değişik yangısal hastalıklara (Travmatik Perikarditis, Mastitis, Pnemoni, Downer Cow, Hernia Diaframatika, Travmatik Hepatosplenitis) sahip 35 sığırdaki  $192.3$  mg/ 100 ml HbBC'ye kadar yükseldiğini tespit etmiştir. Skinner (1991); haptoglobin seviyelerinin sağlıklı olan sığırlarda  $0.012 \pm 0.005$  g/L, hastalıklı olan (Mastitis, Endometritis, Retensiyo Sekundinarum) sığırlarda  $0.76 - 1.12$  g/L arasında değiştiğini ileri sürmektedir. Buzağılarda yapılan bir çalışmada, Hp düzeylerinin endotoksin uygulanan hayvanlarda  $69 \pm 6.8$  mg/100 ml<sup>-1</sup> ve

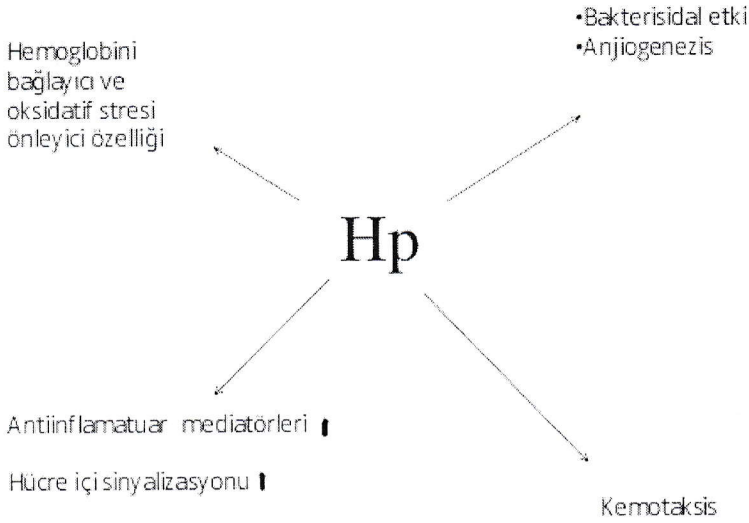
experimental Pastörella hemolitika enfeksiyonu oluşturulan hayvanlarda  $100 \pm 9.7$  mg/100 ml<sup>-1</sup> olarak bildirilmektedir (Conner ve ark., 1989).

## Haptoglobinin Fonksiyonları

### 1) Demir (Fe) Bağlama ve Diğer Fonksiyonları

Haptoglobinin birçok fonksiyonu bulunmakla beraber esas fonksiyonu kandaki serbest Hb ile stabil kompleksler oluşturarak dolaşımdan temizlenmesi suretiyle Fe kaybını önlenmesi olduğu bildirilmektedir (Isaac, 2008).

Hp aktivitesinin çoğu saflaştırılmış Hp ile değil, Hp-Hemoglobin (Hb) kompleksi formatı ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Haptoglobinin, kandaki serbest hemoglobinin başlıca temizleyicisi olarak belirlendiği bildirilmiş olup, ruminantlar hariç diğer türlerde yapılan Hp çalışmalarında daha ileri düzeyde biyolojik aktiviteleri ise akyuvarlarda doğal immünite reaksiyonlarının düzenlenmesi, doğrudan bakteriyostatik etki olarak bildirilmiştir (Şekil 2) (Ceciliani F ve ark., 2012).



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

## 2) Hemoglobini Bağlama ve Oksidatif Hasardan Koruma

Haptoglobinin hemoglobini bağlayarak; demir stabilizasyonunda antioksidan olarak rol aldığı belirtilmiş olup (Lim ve ark., 1998), bunun da hemoglobin'in ve albumin'in haptoglobine olan oksidatif hasarında azalma ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Buehler ve ark., 2009). Çünkü Hb ve albumin özellikle böbrekler olmak üzere dokularda ve lipitlerde (Melamed ve ark., 2001) heme halkasının serbest değişimini inhibe eder (Bunn ve Jandl., 1968; Ceciliani ve ark., 2012). Hp'in; oksidatif toksisiteye ek olarak, Hb'deki nitrik oksiti (NO) hızla ve geri dönüşümsüz olarak bağladığı, NO'ı temizlediği ve biyoyararlanımını düşürdüğü bildirilmiştir (Rother ve ark., 2005). Intravasküler hemoliz sırasında; Hp kompleks formları glomeruler filtrelerden geçemez, çünkü büyük boyutlardadır (Ceciliani ve ark., 2012).

## 3) Haptoglobinin Anti-enflamatuar Etkisi

Hp'in monosit veya makrofajların reseptörleri olan CD11b-CD18 etkileşimi yoluyla yangı odaklarında nötrofillerin desteklenmesi rolü olmasına rağmen; doğal immun yanıt sırasında Hp aktivitesinin anti-enflamatuar etkili olduğu bildirilmiştir. Hp, yangısal reaksiyonları çeşitli yollarla azaltır. Monosit/makrofajların CD163'üne Hp-Hb kompleksinin bağlanmasının, indüklenebilen heme oksijenaz-1 ( $HO^{-1}$ ) ve interleukin-10 (IL-10) gibi anti-enflamatuar mediatörlerin salınımının hızlandırılması ile sonuçlandığı bildirilmektedir (Schaer ve ark., 2006; Philippidis ve ark., 2004). Böylelikle bir anti-enflamatuar cevap aktive edilmiş olur. Hemoglobin-Hp kompleksinin hücre yüzeyindeki CD-163'e bağlanmasının immünmodülatör etkisinin tanımlanması, Ca mobilizasyonu ile sonuçlanan hücre içi sinyal dizisinin tetiklenmesi gibi anti-enflamatuar etkiler ile örtüşen yangı öncesindeki diğer etkilerinden dolayı zordur (Ceciliani ve ark., 2012).

Araştımalara göre Hp'in, birbirinden bağımsız iki Hp bağlanma bölgesi yoluyla nötrofillerin yüzeyine doğrudan bağlanabildiği bildirilmiştir. Nötrofil aktivitesinin ise lipoksijenaz'ın ve sikloksijenaz'ın inhibe edilmesi yoluyla baskılandığı bildirilmiştir (Saeed ve ark., 2007). Yapılan alışmalarda Hp'in serbest Hb'e bağlanması yoluyla; E.Coli gibi demire ihtiyaç duyan bakteriler için demiri kullanılmayacak hale getirdiği bildirilmektedir (Eaton ve ark., 1982; Ceciliani ve ark., 2012).

## **b) Serum Amyloid A**

Serum Amiloid A (SAA), plazmada yüksek dansiteli lipoprotein fraksiyonlu bir AFP olarak bildirilmektedir (Urieli-Shoval ve ark., 2000; Niewold ve ark., 2003; Murata ve ark., 2004). Yangı esnasında konakçı savunmasındaki rolü tam olarak anlaşılamamış olup çeşitli etkileri bildirilmiştir. Bu etkiler; endotoksinlerin detoksifikasyonu, lenfosit ve endotelial hücre proliferasyonu, trombositlerin kümeleşmesini ve ekstraselüler matris proteinlere T-lenfosit adhezyonlarını inhibe etmesi olarak sıralanabilir (Murata ve ark., 2004). TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi proinflamator mediatörlerin stimulasyonu ile intestinal epitelial hücreler SAA'yı sentezlerler. SAA'nın endotoksinlere karşı bağırsakların lokal savunma mekanizmasında rolü olduğu belirtilmektedir (McDonald ve ark., 2001; Niewold ve ark., 2003; Murata ve ark., 2004). Serum Amyloid A'nın etkisinin genellikle immunmodlasyon olduğu, PGE<sub>2</sub> üretimini, bazı sitokinlerin pirojenik etkisini, nötrofillerin trombosit aktivitesini azalttığı, antikor üretimini baskıladığı ve fibroblastlardan kollajenaz sekresyonunu baskıladığı bildirilmiştir. SAA, merkezi sinir sistemi ve sinovyal sıvıda bulunabilir. Sinovyal dokuda bulunması nedeniyle pekçok eklem hastalığı ile ilişkili olup, inflamatuvar artritte SAA seviyesi artarken, noninflamatuvar ya da travmatik artritte SAA seviyesinde artış olmadığı bildirilmektedir. Pekçok alışma SAA'nın birçok hastalıktaki önemini vurgulamıştır. Akut hastalıklarda, özellikle viral ve bakteriyel olanlarda, SAA seviyesinin erken dönemde (genellikle klinik belirtiler başlamadan iki gün önce) yükseldiği ve pik düzeye ulaştığı ve inflamatuvar stimulus kesilince birçok günde normale döndüğü bildirilmiştir (Gürsu, 2005). SAA lmleri veteriner tanıda Hp kadar geniş



uygulama alanı bulamadığı, bunun nedeninin muhtemelen SAA seviyesinin ölçümünün zorluğundan kaynaklandığı bildirilmiştir. Mastitisli inek ve koyunlarda SAA'nın serum ve sütteki artışı ile yangının tespiti yapılabilmektedir. SAA seviyesi doğum yapan ve fiziksel strese maruz kalan sığırlarda da artabildiği, bu durumun AFP'in yangısal olmayan durumlarda da artabileceğini gösterdiği bildirilmiştir (Eckersall ve ark., 1999; Murata ve ark., 2004).

### c) CRP (C Reaktif Protein)

Karaciğerde sentezlenen bu proteinin akut hastalıklarda hücre duvarındaki C-polisakkaride bağlandığı için bu ismi aldığı bildirilmektedir. C-reaktif proteinin semotaksi ve nötrofillerin yıkımlanmasını engellediği, yangısal cevabının düzenlenmesinde, otoimmünizasyonun önlenmesinde, hasarlı dokuların temizlenmesinde, toksik otojen maddelerin detoksifiye edilip uzaklaştırılmasında ve enfeksiyonlardan korunmada önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Mold ve ark., 2002). C-reaktif proteinin diğer türlerde kullanıldığı gibi sığırlarda da yaygın olarak kullanıldığı bildirilmektedir. Sığırdaki CRP'in karaciğerde sentezlenmesinden ziyade laktasyonla ilişkili olduğu belirtilmektedir (Murata ve ark., 2004). Domuzlarda subkutan terebentin enjeksiyonu sonrasında CRP seviyesinin 48 saat içinde 6-8 kat artmış olduğu belirtilmiştir (Lampreave ve ark., 1994). Sağlıklı hayvanlarda CRP düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada (Lee ve ark., 2003); ahır şartları, beslenme gibi yönetim sisteminin en iyi olduğu çiftliklerde CRP düzeyi en alt sınırdaki tespit edilirken, ahır şartlarının kötü olduğu çiftliklerde ise CRP düzeyinde artma görüldüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada CRP seviyesini stres, laktasyon dönemi, gebelik süreci, mastitis ve akut enfeksiyonlarda çeşitli derecelerde yükseldiği belirtilmiştir. Laktasyondaki sağlıklı ineklerde CRP seviyesi 3-4 kat, mastitis vakalarında 100 kat, akut enfeksiyonlarda 295 kata kadar yükseldiği ifade edilmiştir. CRP sığırlar için bir akut faz protein olarak bildirilmemesine rağmen mastitis indikatörü olarak test edilmiştir (Pyorala, 2003).

Enfeksiyöz hastalıkların klinik semptomları ortaya çıkmadan önce, enfeksiyöz faktörlerin varlığında CRP düzeyinin arttığı belirlenmiştir. Bu yüzden

CRP'in sürü sağlığının değerlendirilmesinde ve hastalıkların erken izlenmesinde kullanışlı olabileceği belirtilmiştir (Lee ve ark., 2003). Kolostrumla beslenen yeni doğan buzağılarda, kolostrum almadan önce ve kolostrum aldıktan sonra CRP düzeyleri araştırılmış ve kolostrum aldıktan bir gün sonra serum CRP düzeyinin kolostrum almadan önceki düzeyden önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. CRP'in bireysel dirençte etkili bir komponent olarak değerlendirilmiştir. Sığırlarda özellikle de yeni doğan buzağılarda bazı mikroorganizmaların elimine edilmesinde ve immün savunmada CRP'nin yardımcı bir faktör olduğu belirtilmiştir (Schroedl ve ark., 2003).

#### 1.4.2. Negatif Akut Faz Protein

##### Albumin

Karaciğerde sentezlenen ve plazma proteinlerinin % 50'sini oluşturan albuminin plazma yarılanma ömrü hayvan türlerine göre değişmekle birlikte, 10-23 gün kadar olduğu bildirilmektedir. En yüksek oranda depo edilen ve en büyük amino asit taşıyıcısı olduğu bildirilmektedir. Serum konsantrasyonunun en fazla olması, küçük hacmi ve plazma ozmotik aktivitesinin ortalama %75'ini sağlaması nedeniyle ozmotik olarak en aktif plazma proteini olduğu, diğer önemli fonksiyonlarının ise bağlayıcılık ve taşıma olduğu ifade edilmiştir. Plazmadaki hemen hemen tüm yapılar (Bakır, çinko, kalsiyum, yağ asitleri, ilaçlar) albumine bağlanıp taşındığı bildirilmiştir (Turgut, 2000). Tiroksin, triodotreoin, aldesteron ve kortizol gibi hormonları bağlayarak kullanıma hazır depo olarak tuttuğu ifade edilmektedir (Tiftik, 1996). Albumin konsantrasyonunun başlıca hepatik sentezin azalması, yıkımlanmasının artması, bağırsak veya idrar yolu (ekstrahepatik) ile aşırı kaybı ile azaldığı ve dehidrasyonda ise arttığı bildirilmiştir (Turgut, 2000).

Bu çalışmada klinik olarak sağlıklı ve ishal belirlenen buzağılarda serum Hp düzeylerinin belirlenmesi ve Hp seviyelerinin rutin hemotolojik ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Hayvan Materyali ve Klinik Muayeneler:

Bu çalışmanı materyalini 0–3 aylık 40 buzağı oluşturdu. Rutin klinik ve hematolojik muayeneler yapıldıktan sonra, klinik olarak ishal tanısı konulan 20 buzağı çalışma grubu, sağlıklı 20 buzağı ise kontrol grubu olarak belirlendi.

### 2.2. Örnekleme ve Kan Analizleri

#### 2.2.1. Kan Örneklerinin Toplanması:

Her iki gruptaki buzağuların 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 (HB), Hematokrit (Hct) 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 Alanin Amino Transferaz (BIOLABO SA ALT Test Kit), Aspartat Amino Transferaz (BIOLABO SA AST Test Kit), Gama Glutamil Transferaz (BIOLABO SA GGT Test Kit), 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. Haptoglobin ve Sitokinlerin Ölçümü**

Haptoglobin (Life Diagnostics Inc. Bovine Haptoglobin Test Kit), Interleukin-1 $\beta$  (Cusabio Biotech CO., Ltd. Bovine Interleukin 1 $\beta$ ), Interleukin-6 (Cusabio Biotech CO., Ltd. Bovine Interleukin 6 Test Kit) ve Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (Cusabio Biotech CO., Ltd. Bovine TNF- $\alpha$  ELISA kit) ölçümleri ticari kitler kullanılarak ELISA (Awareness Technology, Inc. U.S.A. ChemWell) cihazında yapıldı.

#### **2.2.5. İstatistik Analizler**

Bu çalışmanın istatistiksel analizinde PASW Statistics 18 paket programı kullanılmıştır. 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

Çalışma grubu ile kontrol grubunun rektal vücut ısıları arasında istatistiksel fark belirlendi ( $p < 0,001$ ), (Tablo 2.1), (Grafik 1.1).

Araştırmamızda hematolojik muayenede, WBC ( $\times 10^9/L$ ), RBC ( $\times 10^{12}/L$ ), HB (g/dl), Hct (%) konsantrasyonları değerlendirilerek, RBC ve HB, konsantrasyonlarında ishelli buzağılarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli fark tespit edilmedi (Tablo 2.2).

WBC konsantrasyonu kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel ( $p < 0,01$ ) olarak düşük tespit edildi (Grafik 1.2). Serum WBC değeri kontrol grubunda  $7,65 \pm 0,45$  (mean  $\pm$  SE) belirlenirken, çalışma grubunda  $10,04 \pm 0,64$  (mean  $\pm$  SE) olarak saptandı (Tablo 2.2).

Yapılan çalışmada Hct konsantrasyonu kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel ( $p = 0,001$ ) açıdan düşük bulundu (Grafik 1.2). Serum WBC değeri kontrol grubunda  $28,96 \pm 1,03$  (mean  $\pm$  SE) seviyesindeyken, çalışma grubunda  $34,45 \pm 1,11$  (mean  $\pm$  SE) seviyesinde belirlendi (Tablo 2.2).

Sunulan çalışmada biyokimyasal parametrelerden, serum ALT, AST, GGT, TP, ALB, düzeyleri değerlendirildi. Serum ALT konsantrasyonu kontrol grubunda  $22,82 \pm 2,70$  (mean  $\pm$  SE), çalışma grubunda  $25,81 \pm 3,14$  (mean  $\pm$  SE) olarak tespit edildi (Tablo 2.3). Serum AST konsantrasyonu kontrol grubunda  $56,25 \pm 3,45$  (mean  $\pm$  SE), çalışma grubunda  $77,05 \pm 8,59$  (mean  $\pm$  SE) olarak tespit edildi (Grafik 2.1).

Serum GGT konsantrasyonu kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel ( $p < 0,001$ ) olarak düşük saptandı (Grafik 2.1). Serum GGT (U/L) konsantrasyonu kontrol grubunda  $17,62 \pm 1,51$  (mean  $\pm$  SE) seviyesinde ölçülürken, çalışma grubunda ise  $34,29 \pm 3,59$  (mean  $\pm$  SE) olarak ölçüldü (Tablo 2.3).

Serum TP ve ALB konsantrasyonları kontrol grubunda (TP:  $6,30 \pm 0,22$ , ALB:  $3,77 \pm 0,12$  (mean  $\pm$  SE)) belirlenirken, çalışma grubunda (TP:  $6,26 \pm 0,16$ , ALB:  $3,87 \pm 0,14$  (mean  $\pm$  SE)) olarak belirlendi (Grafik 2.2).

Sunulan çalışmada serum Hp ( $\mu\text{g/ml}$ ), IL-1 $\beta$  ( $\text{pg/ml}$ ), IL-6 ( $\text{pg/ml}$ ), TNF- $\alpha$  ( $\text{ng/ml}$ ) düzeyleri değerlendirildi. Serum Hp konsantrasyonunun kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel ( $p < 0,001$ ) olarak düşük saptandı (Grafik 3.1). Kontrol grubunda serum Hp konsantrasyonu  $6,81 \pm 0,58$  (mean  $\pm$  SE) olarak belirlenirken, çalışma grubunda  $195,88 \pm 32,24$  (mean  $\pm$  SE) seviyelerine ulaşarak kontrol grubuna göre yüksek belirlendi (Tablo 2.4).

Sunulan çalışmada serum IL-1 $\beta$  konsantrasyonunun kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel ( $p < 0,001$ ) açıdan daha düşük olduğu tespit edildi (Grafik 3.2). Serum IL-1 konsantrasyonu kontrol grubunda  $19,68 \pm 3,98$  (mean  $\pm$  SE) seviyesindeyken, çalışma grubunda  $58,35 \pm 5,17$  (mean  $\pm$  SE) seviyesinde tespit edildi (Tablo 2.4).

Çalışmada serum IL-6 konsantrasyonunun kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel ( $p < 0,001$ ) açıdan daha düşük olduğu tespit edildi (Grafik 3.2). Serum IL-6 konsantrasyonu kontrol grubunda  $8,02 \pm 1,49$  (mean  $\pm$  SE) düzeylerindeki, çalışma grubunda  $28,75 \pm 4,21$  (mean  $\pm$  SE) düzeylerinde kaydedildi (Tablo 2.4).

Yapılan çalışmada serum TNF- $\alpha$  konsantrasyonunun kontrol grubunda çalışma grubuna göre daha düşük olduğu belirlendi (Grafik 3.3). Serum TNF- $\alpha$  konsantrasyonu kontrol grubunda  $0,14 \pm 0,02$  (mean  $\pm$  SE) seviyesinde, çalışma grubunda ise  $0,36 \pm 0,05$  (mean  $\pm$  SE) seviyesinde tespit edildi (Tablo 2.4).

**Tablo 2.1.** Kontrol ve Çalışma Grubunun Rektal Vücut Isıları ( $^{\circ}\text{C}$ ) (mean  $\pm$  SE)

		Rektal Vücut Isıları $^{\circ}\text{C}$
<b>Kontrol</b>		38,52 $\pm$ 0,10 <sup>a</sup>
<b>n=20</b>		Min:37,8
<b>X<math>\pm</math>Sx</b>		Max: 39,5
<b>Çalışma</b>		39,30 $\pm$ 0,07 <sup>b</sup>
<b>n=20</b>		Min:38,5
<b>X<math>\pm</math>Sx</b>		Max:39,8
<b>Sign.</b>		**

**Tablo 2.2.** Kontrol ve Çalışma Grubunda Hematolojik Parametrelerin (WBC, RBC, HGB, Hct) Konsantrasyonları (mean  $\pm$  SE)

	WBC x10 <sup>9</sup> /L	RBCx10 <sup>12</sup> /L	HGB g/dl	Hct %
<b>Kontrol</b>	7,65 $\pm$ 0,45 <sup>a</sup>	8,18 $\pm$ 0,32	11,58 $\pm$ 0,55	28,96 $\pm$ 1,03
<b>n=20</b>	Min:4,3	Min:4,09	Min:5,7	Min:20,6
<b>X<math>\pm</math>Sx</b>	Max: 10,48	Max: 10,48	Max: 17,3	Max: 36,1
<b>Çalışma</b>	10,04 $\pm$ 0,64 <sup>b</sup>	7,93 $\pm$ 0,30	11,02 $\pm$ 0,37	34,45 $\pm$ 1,11
<b>n=20</b>	Min:6,16	Min:5	Min:8	Min:26,6
<b>X<math>\pm</math>Sx</b>	Max:17,5	Max:10,5	Max:14,8	Max:45,4
<b>Sign.</b>	***			**

p &lt; 0,001: \*\*

p &lt; 0,01: \*\*\*

**Tablo 2.3.** Kontrol ve Çalışma Grubunun Serum ALT, AST, GGT, Total Protein ve ALB Konsantrasyonları

	<b>ALT</b> (U/L)	<b>AST</b> (U/L)	<b>GGT</b> (U/L)	<b>T.Protein</b> (g/dl)	<b>ALB</b> (g/dl)
<b>Kontrol</b>	22,82±2,70	56,25±3,45	17,62±1,51 <sup>a</sup>	6,30±0,22	3,77±0,12
<b>n=20</b>	Min:5,27	Min:41	Min:7,3	Min:4,97	Min:2,54
<b>X±Sx</b>	Max: 46,37	Max: 100	Max: 29,5	Max: 8,8	Max:4,58
<b>Çalışma</b>	25,81±3,14	77,05±8,59	34,29±3,59 <sup>b</sup>	6,26±0,16	3,87±0,14
<b>n=20</b>	Min:7,25	Min:35	Min:12,1	Min:5,11	Min:3
<b>X±Sx</b>	Max:54,94	Max:177	Max:63,8	Max:7,92	Max:5,46
<b>Sign.</b>			**		

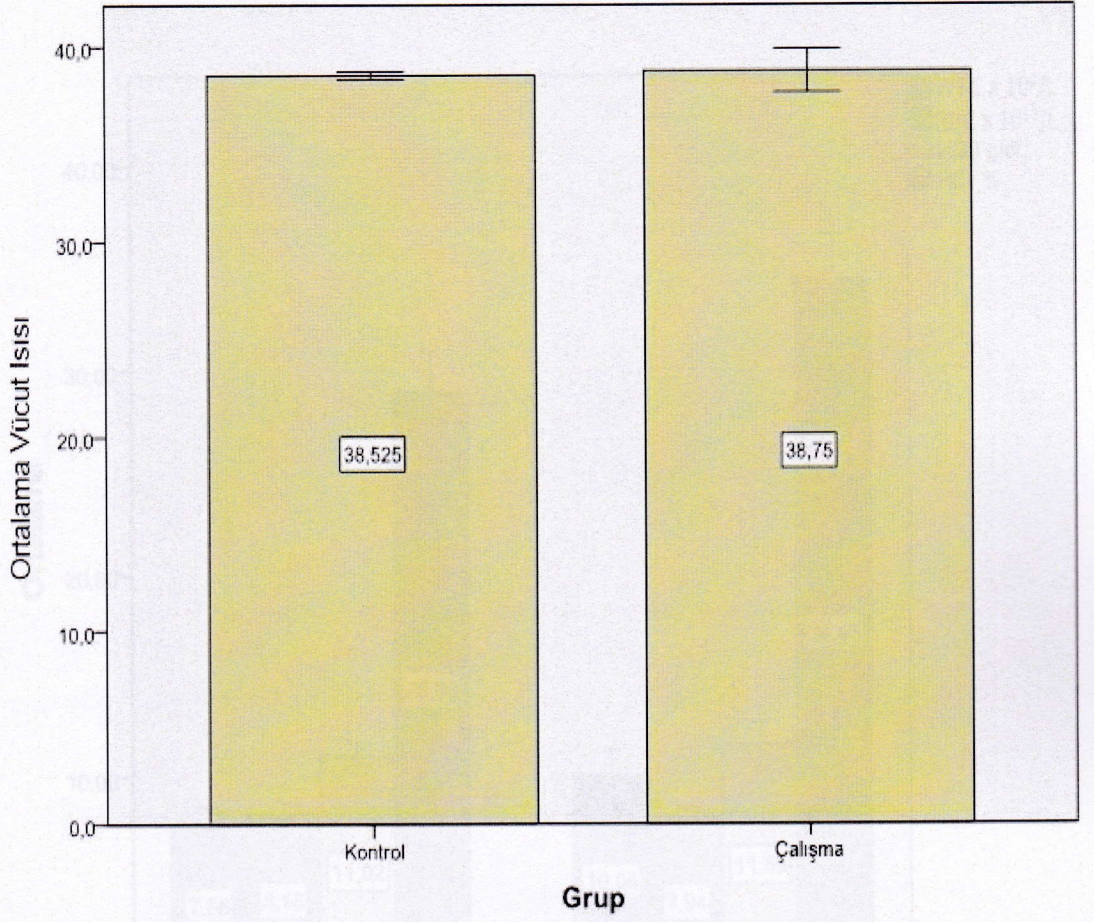
**Tablo 2.4.** Kontrol ve Çalışma Grubunun Serum Haptoglobin, IL-1 $\beta$ , IL-6, ve TNF $\alpha$  Konsantrasyonları

	<b>Hp (<math>\mu</math>g/ml)</b>	<b>TNF<math>\alpha</math>(ng/ml)</b>	<b>IL-1<math>\beta</math>(pg/ml)</b>	<b>IL-6 (pg/ml)</b>
<b>Kontrol</b>	6,81±0,58 <sup>a</sup>	0,14±0,02 <sup>a</sup>	19,68±3,98 <sup>a</sup>	8,02±1,49 <sup>a</sup>
<b>n=20</b>	Min:4,378	Min:0,065	Min:5,248	Min:0,56
<b>X±Sx</b>	Max: 12,738	Max: 0,432	Max: 89,348	Max: 25,653
<b>Çalışma</b>	195,88±32,24 <sup>b</sup>	0,36±0,05 <sup>b</sup>	58,35±5,17 <sup>b</sup>	28,75±4,21 <sup>b</sup>
<b>n=20</b>	Min:67,902	Min:0,096	Min:21,439	Min:10,596
<b>X±Sx</b>	Max:580,98	Max:0,957	Max:120,498	Max:76,397
<b>Sign.</b>	**	**	**	**

**p < 0,001: \*\***

**p < 0,01: \*\*\***

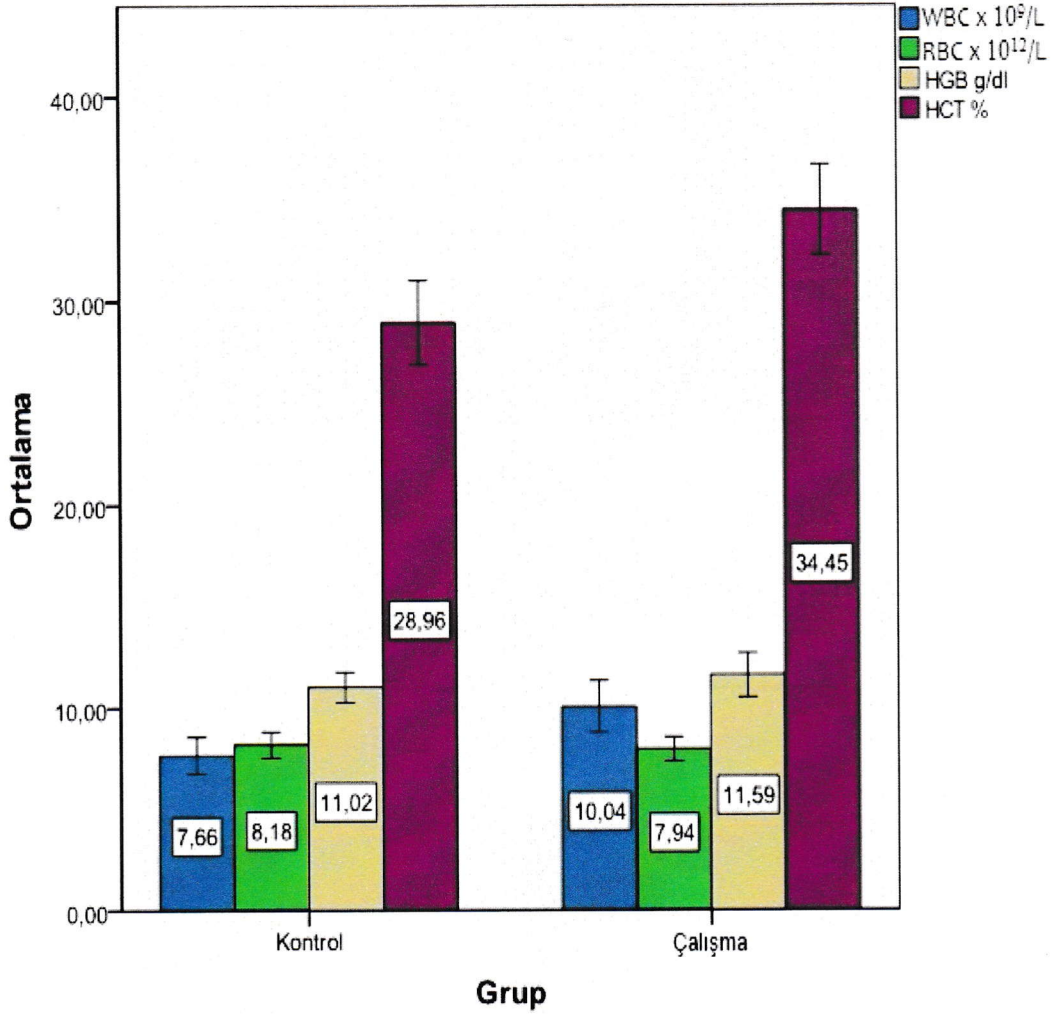




Standart Hata : +/- 2

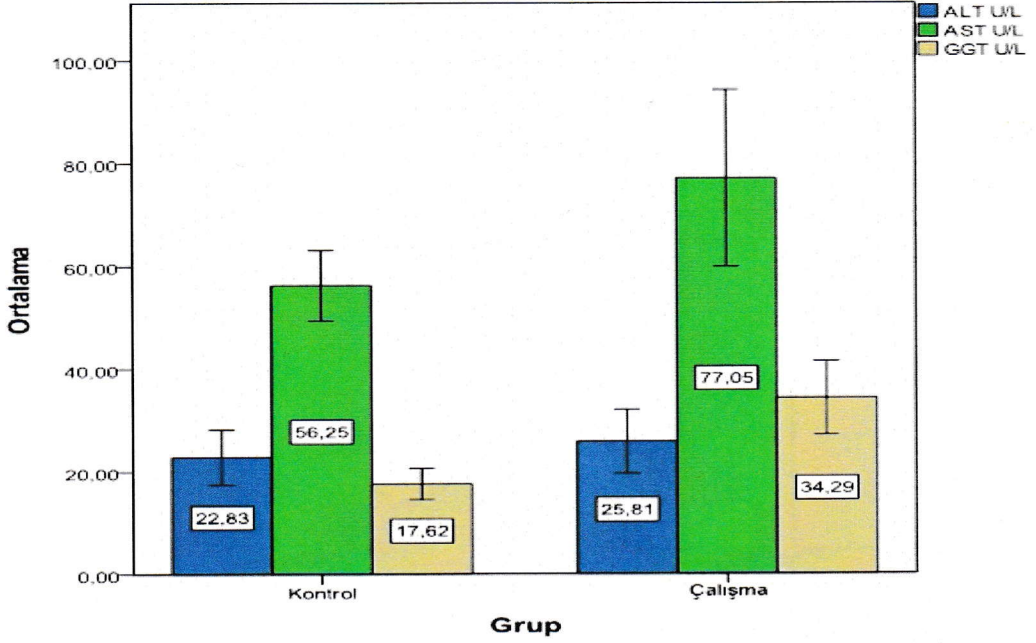
**Grafik 1.1.** Kontrol ve Çalışma Gruplarının Rektal Vücut Isılarının ( $^{\circ}\text{C}$ ) Karşılaştırılması

**Grafik 1.2.** Kontrol ve Çalışma Gruplarının Hematolojik Müayene Bulgularının Karşılaştırılması

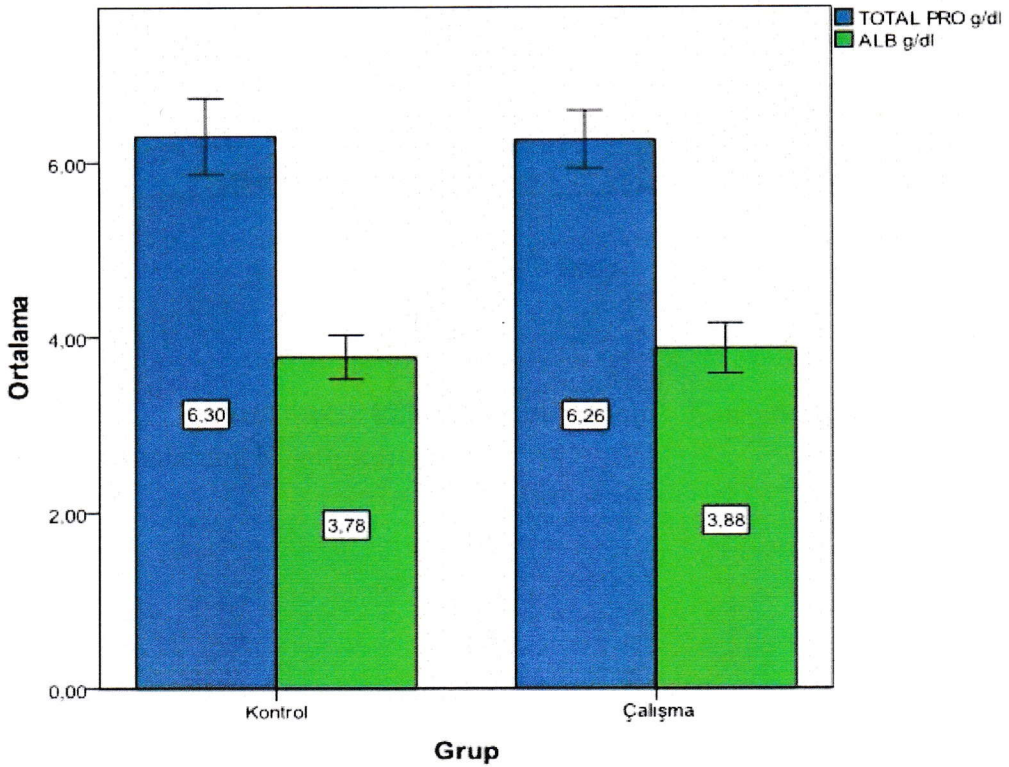


Standart Hata : +/- 2.

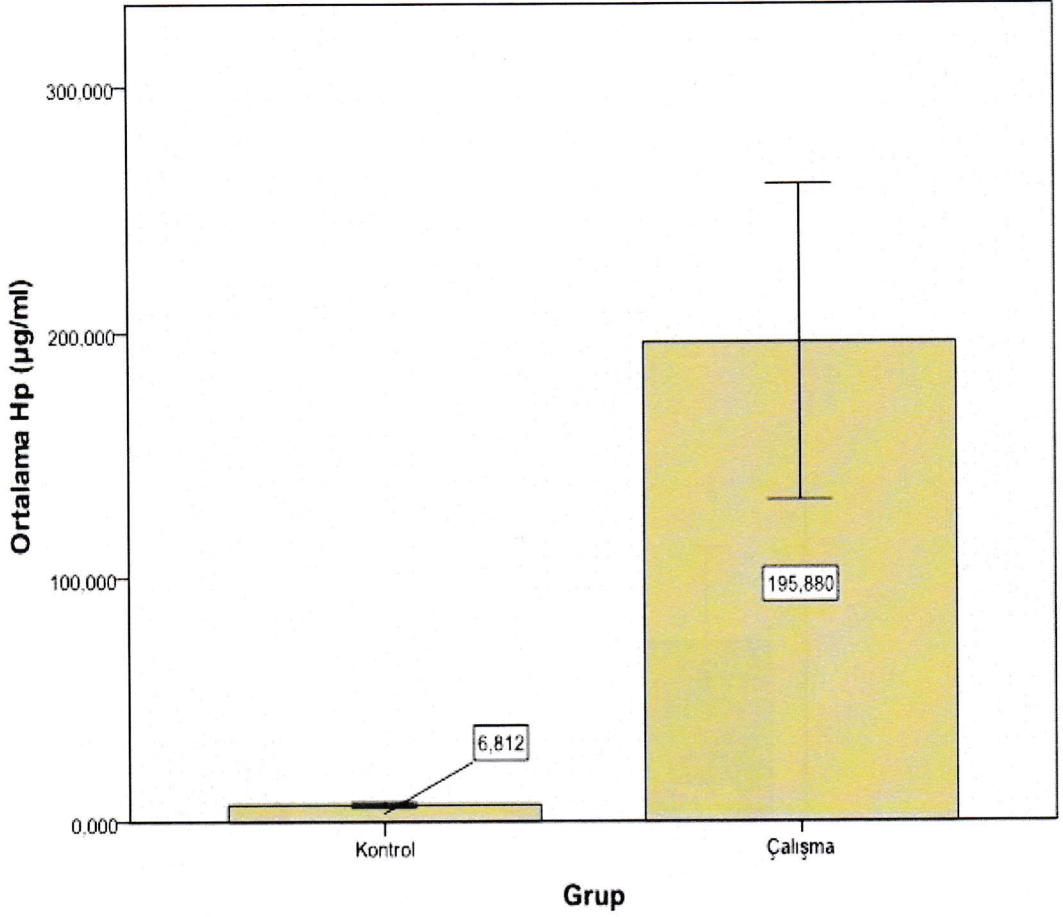
**Grafik 1.2.** Kontrol ve Çalışma Gruplarının Hematolojik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması



**Grafik 2.1.** Kontrol ve Çalışma Grubunun Kan Serumunu ALT, AST ve GGT Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması

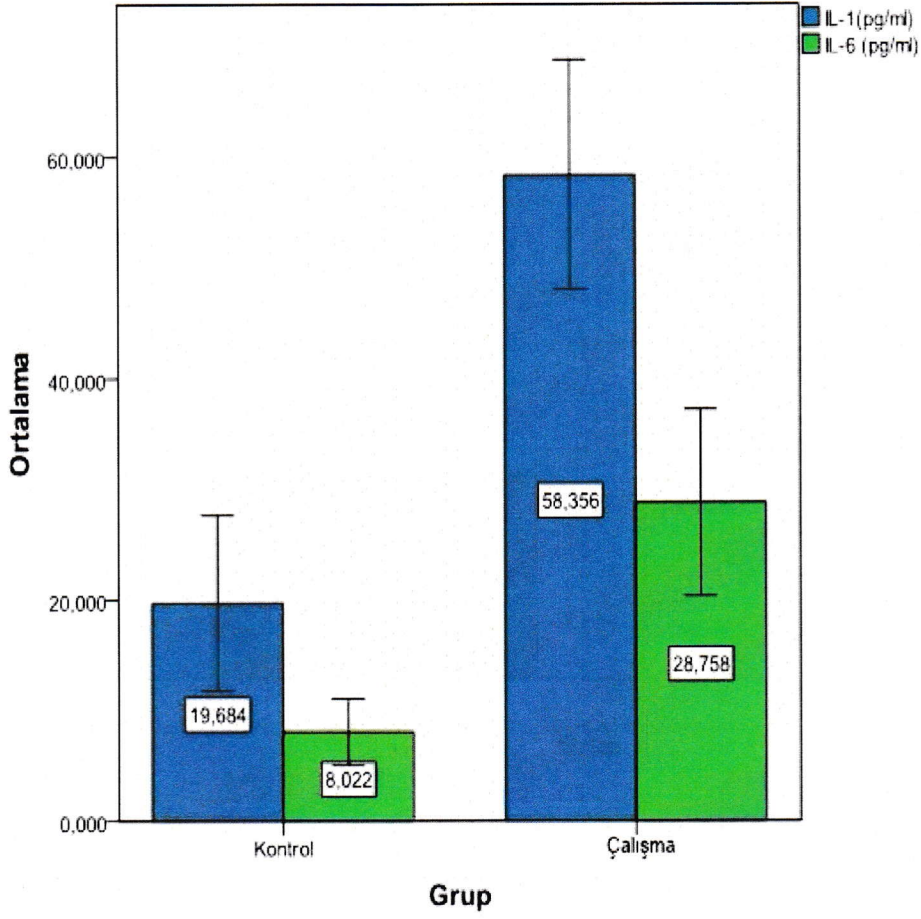


**Grafik 2.2.** Kontrol ve Çalışma Gruplarının Kan Serumunu Total Protein ve Albumin Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması



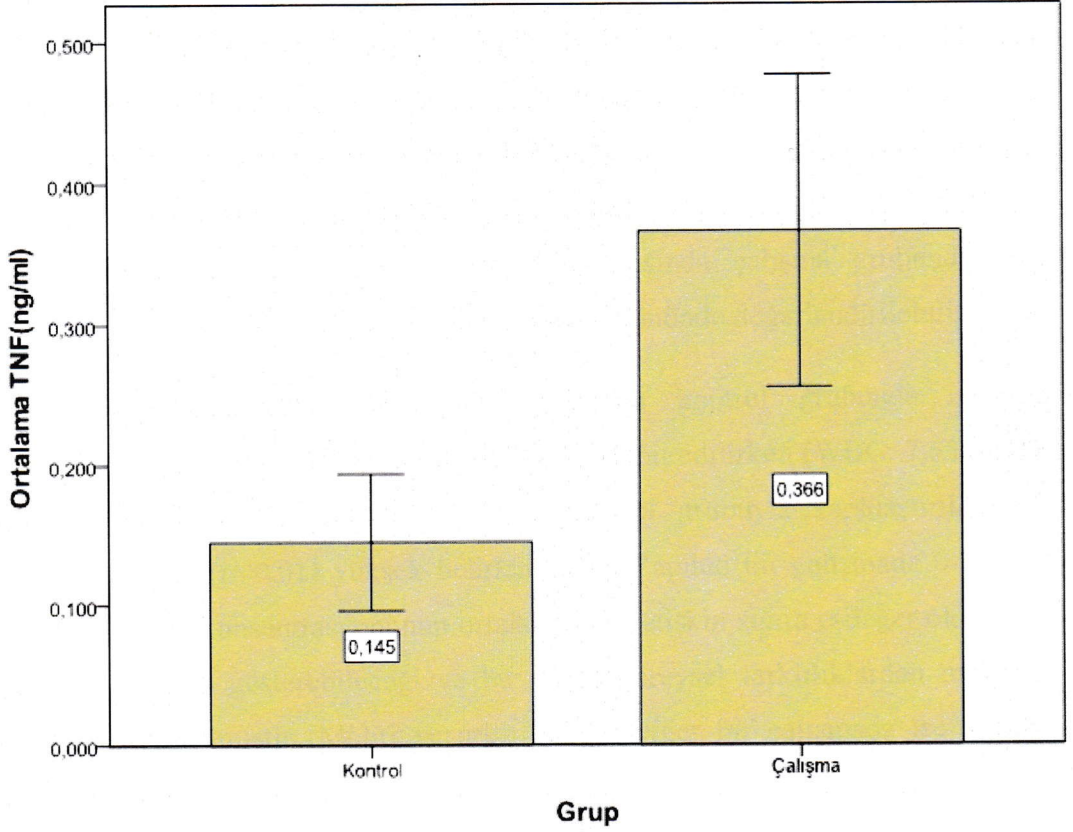
Standart Hata : +/- 2.

**Grafik 3.1.** Kontrol ve Çalışma Gruplarının Kan Serumu Haptoglobin Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması



Standart Hata : +/- 2

**Grafik 3.2.** Kontrol ve Çalışma Gruplarının Kan Serumu IL-1 $\beta$  ve IL-6 Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması



Standart Hata : +/- 2

**Grafik 3.3.** Kontrol ve Çalışma Gruplarının Kan Serumu TNF $\alpha$  Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması

#### 4. TARTIŞMA

Sunulan çalışmada buzağuların rektal vücut ısıları ( $^{\circ}\text{C}$ ) ölçülerek, her iki grup arasında istatistiksel önem ( $p < 0,001$ ) tespit edildi. Ortalama rektal vücut ısıları, kontrol grubunda  $38,52 \pm 0,10$   $^{\circ}\text{C}$  (mean  $\pm$  SE), çalışma grubunda  $39,30 \pm 0,07$   $^{\circ}\text{C}$  (mean  $\pm$  SE) olarak saptandı. Yapılan bir çalışmada sağlıklı buzağuların rektal vücut ısılarının  $39,0-39,23$  aralıklarında olduğu tespit edilmiş (Piccione ve ark., 2010), yapılan diğer çalışmalarda da ishalleri buzağularda rektal vücut ısısı artışının enfeksiyon ve yangıya bağlı olarak arttığı vurgulanmıştır (Risalde ve ark., 2011). Bu çalışmada da ishalleri buzağularda rektal vücut ısısında çalışma grubunda artış belirlenmesi, ishallerin enfeksiyon kaynaklı olması yönünde değerlendirilebilir.

Yapılan çalışmada WBC konsantrasyonu kontrol grubunda referans aralıklarda (Turgut, 2000; Merck Manual, 2013<sub>a</sub>) tespit edilirken (WBC:  $7,65 \pm 0,45$ ), çalışma grubunda ise (WBC:  $10,04 \pm 0,64$ ) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ( $p < 0,01$ ) yüksek belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada 0-3 aylık buzağularda WBC konsantrasyonunun ortalama bir yetişkin sığıra eşdeğer olduğu ve zaman zaman artış gösterebileceği ve bu artışın bireysel farklılıklardan meydana gelebileceği bildirilmiştir (Mohri ve ark., 2007). Diğer bir çalışmada ise sağlıklı buzağuların WBC konsantrasyonları ortalama  $4,7-11,4$   $10^9/\text{L}$  olarak bildirilmiştir (Brun – Hansen ve ark., 2006). Araştırmalara göre ishalleri buzağularda, enteritise bağlı olarak WBC değerinde artış gözlemlendiği bildirilmektedir (Şahal ve ark., 1994; Öcal ve ark., 2006). Yapılan diğer çalışmalarda da yine ishalleri buzağularda WBC sayısının belirgin şekilde arttığı, nötrofil granülositlerin relatif artışından kaynaklanan lökositozisin, gastrointestinal enfeksiyona karşı vücudun reaksiyonu sonucu oluştuğu bildirilmektedir (Coles, 1986; Seridher ve ark. 1998). Bu çalışmada da klinik olarak ishalleri buzağularda WBC değerindeki artışı ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı oluşu literatür bilgileriyle uyumludur.

Buzağı ishallerinde ekstrasellüler sıvı volümünün azalması sonucu serum Hct ve plazma protein düzeyinde artış olduğu (Vermunt 1994), yine ishalleri buzağularda

Hct konsantrasyonunun sağlıklı buzağılara göre daha yüksek tespit edildiği bildirilmiştir (Şahal ve ark. 1994). Bu çalışmada da çalışma grubunda yer alan ve ishal tespit edilen buzağılarda Hct konsantrasyonu kontrol grubundaki buzağılara göre yüksek tespit edildi. Çalışmamızda Hct konsantrasyonu kontrol grubunda referans aralıklarda (Turgut, 2000; Merck Manual, 2013<sub>a</sub>) tespit edilirken (Hct:  $28,96 \pm 1,03$ ), çalışma grubunda (Hct:  $34,45 \pm 1,11$ ) istatistiksel olarak ( $p < 0,01$ ) önem arz eden bir artış tespit edildi. Hct konsantrasyonunun bu çalışmada da diğer çalışmalara benzer olarak ekstrasellüler sıvı kaybına bağlı olarak arttığı düşünüldü.

Bu çalışmada RBC ve Hb miktarı açısından kontrol grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel fark bulunmadı. Her iki grupta da RBC (Kontrol grubu:  $8,18 \pm 0,32$ , çalışma grubu:  $7,93 \pm 0,30$ ) ve Hemoglobin (Kontrol grubu:  $11,58 \pm 0,55$ , Çalışma grubu:  $11,02 \pm 0,37$ ) değerleri referans aralıklarda (Turgut, 2000; Merck Manual, 2013<sub>a</sub>) tespit edildi. Buzağılarda yapılan bir çalışmada sağlıklı buzağuların RBC konsantrasyonları  $4,6-6,9 \cdot 10^{12} /L$  olarak tespit edilmiştir (Brun – Hansen ve ark, 2006). Sunulan çalışmada her iki gruptaki buzağuların ortalama RBC konsantrasyonu bu aralıktan yüksek tespit edildi. Sağlıklı 0-3 aylık buzağılarda yapılan bir çalışmada Hb konsantrasyonu ilk bir aylık dönemde düştüğü, daha sonraki iki aylık dönemde arttığı ve 3 aylık sürenin sonunda yetişkin bir sığırın referans aralıklarına ulaştığı bildirilmiştir (Mohri ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda Hb konsantrasyonu referans aralıklarda tespit edildi. İshalli buzağılarda Hb konsantrasyonlarındaki artışın ishale bağlı aşırı sıvı kaybı sonucu şekillenen dehidrasyona bağlı olduğu bildirilmiştir (Özkan ve Akgül, 2004). Yapılan başka bir çalışmada ise ishallerde buzağılarda RBC ve HB değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Şahal ve ark. 1994). Ancak bu çalışmada ishallerde buzağılarda RBC ve HB konsantrasyonları kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmedi.

Sing ve Sodhi (1992), yaptıkları bir çalışmada ishallerde buzağılarda serum ALT ve AST düzeylerinde yükselme olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan diğer çalışmalarda da klinik olarak ishal tespit edilen buzağılarda serum ALT ve AST konsantrasyonlarında sağlıklı hayvanlara göre artış tespit edildiği bildirilmiştir (Karademir ve Şendil, 2001; Pekcan ve ark., 2012). Yapılan çalışmada serum ALT ve AST konsantrasyonlarında çalışma grubunda kontrol grubuna göre artış tespit



edilirken, bu artışın istatistiksel bir öneme sahip olmadığı tespit edildi, Her iki grupta da ortalama değerler ALT (K: 22,82±2,70, H: 25,81±3,14) ve (K: 56,25±3,45, H: 77,05±8,59) referans aralıklar (Turgut, 2000; Merck Manual, 2013<sub>b</sub>) içinde belirlendi. At, domuz ve ruminant karaciğer hücrelerinde yüksek ALT aktivitesi bulunmadığından nekroz bile gelişse ALT aktivitesindeki artışların önemsiz olduğu bildirilmektedir (Forenbacher, 1993). Sığırlarda karaciğer hasarı subklinik düzeyde bile olsa AST'nin artabildiği belirtilmiştir (Kauppinen, 1984; Meyer ve Harvey, 1998).

0-3 aylık yaştaki buzağuların kullanıldığı çalışmamızda serum GGT konsantrasyonunun kontrol grubunda (17,62±1,51 IU/L) referans aralıklarda (Turgut, 2000; Merck Manual, 2013<sub>b</sub>) bulunurken, çalışma grubunda ise istatistiksel olarak önemli artış (34,29±3,59 IU/L ) gösterdiği saptanmıştır. Araştırmacılar ishali ve sağlıklı buzağularda serum GGT konsantrasyonu 200 IU/L den daha yüksek olabileceğini belirtmişler, bu durumun buzağuların almış olduğu kolostrum miktarıyla ilgili olduğunu bildirilmişlerdir (Braun ve Tennant, 1983). Büyüme evresinde olan hayvanlarda, amino asitlerin karaciğere taşınmasını sağlayan sisteme büyük ihtiyaç duyması sonucu bu hayvanlarda enzim seviyesinin sürekli olarak yüksek bulunduğu bildirilmektedir (Turgut, 2000). Sunulan çalışmada serum GGT seviyesinin hastalık grubunda kontrol grubuna göre yüksek olması bu nedenle örtüşmektedir.

Sunulan çalışmada serum TP (K: 6,30±0,22, H: 6,26±0,16) ve ALB (K: 3,77±0,12, H: 3,87±0,14) konsantrasyonunda çalışma grubunda, kontrol grubuna oranla istatistiksel açıdan önemli artış tespit edilmedi. Buzağularda yapılan bir çalışmada sağlıklı buzağuların serum TP konsantrasyonunun 4,71-6,35 g/dL aralığında olduğu rapor edilmiştir (Piccione ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda da sağlıklı buzağuların ortalama değerleri bu aralıkta tespit edildi. Yapılan araştırmalara göre, ishali buzağularda serum TP ve ALB konsantrasyonlarındaki artışın ishale bağlı ekstraselüler sıvı kaybı sonucu şekillenen hemokonsantrasyon ile ilgili olduğu bildirilmektedir (Groutides ve Michell, 1990; Turgut ve ark., 1992). Seifi ve ark. (2006), yürüttükleri bir çalışmada buzağı ishallerinde serum TP düzeylerinde istatistiki açıdan önemli bir artış olduğunu bildirmiştir. Karademir ve Şendil (2001) ise ishali buzağularda TP'nin, sağlıklı buzağulara göre, istatistikî açıdan önem arz etmeyecek düzeyde arttığını rapor etmiştir. Ayrıca buzağular klinik olarak ishali

olmasına rağmen TP konsantrasyonunda azalma görülen çalışmalar da mevcuttur (Pekcan ve ark., 2012). Sunulan çalışmada çalışma grubundaki buzağuların serum ALB ve TP konsantrasyonlarındaki artışın istatistikî açıdan önem arz etmediği tespit edildi.

Hp'nin sığırlara özgü akut faz proteinlerinin en önemlilerinden biridir (Şentürk, 2013). Sığırlarda doğal yada deneysel olarak oluşturulan enfeksiyon veya yangı sonrası serum veya plazma Hp konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir (Alsemgeest, 1994; Heegard ve ark.,2000; Fisher ve ark., 2001). Alsemgeest (1993) ve Nazifi ve ark. (2008), sağlıklı sığırlarda kanda haptogloblin saptayamadığını, fakat yangısal hastalıklarda (enteritis, pneumoni, pleuropneumoni, peritonitis, retiküloperitonitis travmatika, endokarditis, apse, abomazal ülser, travma, endometritis, myokarditis, sindirim yolu hastalıkları) Hp düzeyinin yüksek olduğunu bildirmiştir. Ganheim ve ark. (2006), buzağularda sürü sağlığının belirlenmesinde akut faz proteinlerinin kullanıldığı bir çalışmada sağlıklı buzağuların haptogloblin konsantrasyonlarının 60–123 µg/ml olarak bildirmişlerdir.

Hp'nin sığır kan serumunda referans değerleri  $0,20 \pm 0,03$  g/L olarak saptanmış olup bu değerlerden yüksek olmasının akut bakteriyel enfeksiyonu işaret ettiği bildirilmiştir (Şentürk, 2013). Yapılan bir çalışmada buzağılara deneysel olarak endotoksin Lipopolisakkarid (LPS) intravenöz olarak uygulanmış, uygulama sonrasında serum Hp konsantrasyonlarının sağlıklı buzağılara göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Carroll ve ark., 2009). Yapılan bir çalışmada, pnömoni tanısı konulan malaklarda serum Hp konsantrasyonunda kontrol grubuna göre bir artış tespit edilmiştir (El-bahr ve El-deeb, 2013). Yaptığımız çalışmada serum Hp konsantrasyonunda, çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel bir artış olduğu tespit edildi. Serum Hp konsantrasyonu kontrol grubunda  $6,81 \pm 0,58$  µg/ml tespit edilirken, çalışma grubunda ise  $195,88 \pm 32,24$  µg/ml olarak bulundu. Enfeksiyöz ve yangısal hastalıklarda serum Hp konsantrasyonunun arttığını bildiren çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda Hp seviyesi yüksek bulunmuştur. Bu duruma enfeksiyon etkenlerinin neden olduğu düşünülmüştür (Makimura,1990; Alsemgeest, 1994; Skinner ve Roberts, 1994; Rivalde ve ark., 2011).

TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6'nın AFY'ta anahtar role sahip olduğu bildirilmektedir (Ingenbleek ve Young, 1994; Heinrich ve ark., 1998; Ceciliani ve ark 2012). Hepatosit reseptörlerini aktive ederek ve değişime uğratarak AFP'lerin üretimini başlattıkları bildirilmiştir. Bunlardan IL-6'nın AFP'lerin hepatositik sekresyonuna aracılık eden sitokinlerin en önemlisi olduğu bildirilmektedir (Le ve Vilcek, 1989; Sehgal ve ark., 1989; Heinrich ve ark., 1998). Karaciğer hücrelerinden AFP'lerin sentezinin yangı esnasında, monositler ve makrofajlardan salınan pro inflamatuvar sitokinler (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6) tarafından başlatıldığı rapor edilmiştir (Baumann ve Gauldie, 1994). Sığırlarda (Sordillo ve ark.,1991; Hagiwara ve ark., 2000) ve insanlarda (Munoz ve ark., 1990; Bocci ve ark., 1993) yapılan çalışmalarda kolostrumun yüksek miktarda serbest pro inflamatuvar sitokin içerdiği tespit edilmiştir. Buzağılarda kolostrumun alınması ile birlikte pro inflamatuvar sitokinlerin hızla arttığı ve bir günlük yaşamın sonunda pik konsantrasyona ulaştığı bildirilmiş (Yamanaka ve ark., 2003<sub>a</sub>) fakat bu pro inflamatuvar sitokinlerin 3-4 haftalık yaştaki buzağılarda serumda tespit edilemediği tespit edilmiştir (Hagiwara ve ark.,2001; Yamanaka ve ark., 2003<sub>b</sub>).

Sunulan çalışmada buzağılardaki serum IL-1 $\beta$  (pg/ml), IL-6 (pg/ml) ve TNF $\alpha$  (ng/ml) konsantrasyonları istatistiksel olarak çalışma grubunda (H: IL-1 $\beta$ : 58,35 $\pm$ 5,17 IL-6: 28,75 $\pm$ 4,21 TNF $\alpha$ : 0,36 $\pm$ 0,05), kontrol grubuna (K: IL-1 $\beta$ : 19,68 $\pm$ 3,98 IL-6: 8,02 $\pm$ 1,49 TNF $\alpha$ : 0,14 $\pm$ 0,02) göre yüksek tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada deneysel olarak Bovine viral diarrhoea (BVD) hastalığı oluşturulan buzağılarda serum IL-1 $\beta$  konsantrasyonu, hastalık oluşturulan buzağılarda, hastalığın 9. gününde, kontrol grubuna göre yüksek olarak tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada serum TNF $\alpha$  konsantrasyonunun hastalığın 9. gününde çalışma grubunda kontrol grubuna göre düştüğü belirlenmiştir (Molina ve ark., 2012). Başka bir çalışmada buzağılara deneysel olarak i.v. endotoksin uygulaması yapılmış, uygulamadan sonra serum IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF $\alpha$  konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (Carroll ve ark., 2009). Yapılan bir çalışmada, pneumoni teşhis edilen buzağılarda IL-1 $\beta$  konsantrasyonunun sağlıklı buzağılara göre 6 kat artabildiği bildirilmiştir (El-bahr ve El-deeb, 2013). IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  konsantrasyonunun ishelli buzağılarda kontrol grubuna göre yüksek tespit

edildiği başka çalışmalarda mevcuttur (Risalde ve ark, 2011). Bu çalışmada da serum IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF $\alpha$  konsantrasyonları çalışma grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanması, literatür bilgileriyle uyulmaktadır.

## 5. SONUÇ

Sunulan alışma sonuçları göz önünde bulundurulduğunda; çalışma grubundaki serum Hp konsantrasyonu artışının, doğal olarak enfekte olan hayvanların klinik semptomlarına eşlik ettiği ve kontrol grubundaki sağlıklı hayvanlarda serum Hp'in çok düşük konsantrasyonlarda bulunduğu tespit edildi. Bu sonuçlar ışığında, veteriner hekimlikte rutin olarak serum Haptoglobulin konsantrasyonunun ölçülmesinin; hastalığın şiddetini 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., 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.
- 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.
- AY, M., GÜRBÜLEK M., VATANSEV, H. (1998) Akut Faz Proteinleri, Genel Tıp Dergisi 8 (3): 125-132.
- 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.
- BOOSMAN, R., MUTSAERS, C.W.A.A.M., DIELEMAN, S.J. (1990). Sympathicoadrenal effects of endotoxaemia in cattle. *Veterinary Record*, 127: 11-14.
- 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.
- COŞKUN, A. (2008). Lipopolisakkarid (E.Coli) ile deneysel olarak Endotoksemi oluşturulan Buzağılarda Akut Faz Proteinlerin Klinik Teşhisteki Önemi. Doktora Tezi.
- 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., 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  $\alpha$ 1-acid glycoprotein in dairy cows with mastitis, *4. european comparative clinic pathology meeting*, Verona, İtalya
- ECKERSALL, P.D., BELL, R. (2010). Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*, 185: 23-27
- 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.

- FISHER, A.D., KNIGHT, T.W., COSGROVE, G.P., DEATH, A.F. (2001). Effects of surgical or banding castration on stress responses and behaviour of bulls. *Aust. Vet. J.* 79: 279-84.
- FORENBACHER, S. (1993): Klinička patologija probave i mijene tvari domaćih životinja. Svezak II Jetra. Školska knjiga, Zagreb. pp. 101-112.
- GANHEIM, C., ALENÍUS, 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
- GROUTIDES, C.P., MICHELL, A.R. (1990). Changes in plasma composition in calves surviving or dying from diarrhoea. *Br. Vet. J.*, 146: 205-210.
- 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.
- 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.
- HALL, J., SIMPSON, K.W. (2001). Diseases of the small intestine in: Textbook at veterinary internal medicine. *Ettinger, Felman SJ, EC. Ed. 5th . ed*, WB Saunders Company California 1213-1222.

- HAYES, M.A. (1994). Functions of cytokines and acute phase proteins in inflammation. In: Lumsden J.H. (ed) *Vllth 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.
- 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., MIYAMOTO, 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.
- İMREN, H.Y., ŞAHAL, M. (1991). Veteriner İç Hastalıkları 2. Baskı Feryal Matbaacılık. 60.
- 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.
- JAIN, N.C. (1993). Essentials of veterinary hematology. *Inc. Lea & Febiger, Philadelphia,* 349-380.



- 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.
- KARADEMİR, B., ŞENDİL, Ç. (2001). E. Coli'nin neden olduğu ishallerde buzağılarda hematolojik, biyokimyasal bulgular ve sağaltım uygulamalarının etkinliği. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.* 7 (2): 175-183.
- 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.
- KÜLTÜRSAY, N. (2003). Fetal ve neonatal proenflamatuar sitokin yanıtı – perinatal beyin ve akciğer zedelenmesi ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 46: 299-307
- KUSHNER, I. (1982). The phenomenon of the acute phase respons, *Ann. NY Acad. Sci.* 389: 39-48.
- 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 preotein 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.
- 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)<sub>a</sub>. Hematologic Reference Ranges. [http://www.merckmanuals.com/vet/appendixes/reference\\_guides/hematologic\\_reference\\_ranges.html](http://www.merckmanuals.com/vet/appendixes/reference_guides/hematologic_reference_ranges.html).

- MERCK MANUAL, (2013)<sub>b</sub>. Serum Biochemical Reference Ranges. [http://www.merckmanuals.com/vet/appendixes/reference\\_guides/serum\\_biochemical\\_reference\\_ranges.html](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.
- MOHRİ, M., SHARİFİ, K., EİDİ, S. (2007). Hematology and serum biochemistry of Holstein dairy calves: Age related changes and comparison with blood composition in adults. *Research in Vet. Sci.* 83: 30-39
- 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
- MOLINA, V., RISALDE, M. A., SANCHEZ-CORDON, P. J., ROMERO-PALOMO, F., PEDRERA M., GARFIA, B. and GOMEZ-VILLAMANDOS, J. C. (2012). Cell-Mediated Immune Response During Experimental Acute Infection with Bovine Viral Diarrhoea Virus: Evaluation of Blood Parameters. *Transboundary and Emerging Diseases*. 5-10
- MUNOZ, C., ENDRES, S., VAN DER MEER, J., SCHLESİNGER, 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
- 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.
- NAZİFİ, S., REZAKHANI A , KOOHIMOĞHADAM, 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, *İspanya of Clinical Chemistry (second edition)*, Edited by Burtis CA, Ashwood ER, Saunders
- OLSON, N.C., HELLYER, P.W., DODAM, J.R. (1995). Mediators and vascular effects in response to endotoxin. *British Veterinary Journal*, 151: 489-522.
- ORRO, T., NIEMINEN, M., TAMMINEN, T., SUKURA, A., SANKARI, S., SOVERI, T. (2006). Temporal changes in concentrations of serum amyloid-A and their associations with gain inneonatal reindeer calves, *Comparative Immunology, Micribiology & İnfectious Diseases*, 29: 79-88.
- 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.
- ÖZKAN, C., AKGÜL, Y. (2004). Neonatal ishalli Buzağılarda Hematolojik, Biyokimyasal ve Elektrokardiyografik Bulgular, *YYU Vet. Fak. Derg.*, 15 (1-2): 123-129
- 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.
- PATRICIA, C. (2012) Diagnostics of Dairy and Beef Cattle Diarrhea, 443

- PEKCAN, M., ALTINTAS, A., KARAGUL, H., FIDANCI, U.R., UYSAL, H., BESALTI, O., (2012). Serum Biochemistry And Native Protein Electrophoresis In Diarrheic Calves With Arthritis. *Acta Veterinaria (Beograd)*, 62, No. 2-3, 261-269.
- 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.
- PYORALA, S. (2003). Indicators of inflammation in the diagnosis of mastitis, *Vet. Res.*, 34: 565-578
- RANJAN, R., NARESH, R., PATRA, R.C., SWARUP, D. (2006). Erythrocyte Lipid Peroxides and Blood Zinc ve Copper concentrations in acute Undifferentiated Diarrhoea in Calves. *Veterinary Research Communications*. 30: 154-249.
- RISALDE, M.A., MOLINAA, V., SÁNCHEZ-CORDÓNA, P.J., PEDRERAA, M., PANADERO, R., ROMERO-PALOMOA, F., GÓMEZ-VILLAMANDOS, J.C. (2011). Response of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in calves with subclinical bovine viral diarrhea challenged with bovine herpesvirus-1. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 144: 135–143

- 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.
- ŞAHAL, M., KURTDEDE, A., BÖRKÜ, M.K., ÜNSÜREN, H., İMREN, H., ÖZLEM, M.B., KALINBACAK, A. (1994). Yeni doğan ishalleri buzağuların klinik bulguları ve asit baz dengesi dikkate alınarak sodyum bikarbonat ve elektrolitik sıvılarla sağaltımı. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 41: 509-525.
- 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-reaktive 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
- SEIFI, H.A., MOHRI, M., SHOOREI, E., FARZANEH, N. (2006). Using Haematological and Serum Biochemical Findings as Prognostic Indicators in Calf Diarrhoea. *Comp Clin Pathol*, 15: 143-147.

- SEKİN, S., ELİTOK, Ö.M., ELİTOK, B., (1999). Akut fazproteinlerden haptoglobinin hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısındaki önemi. *Yüziüncü Yıl Üniv Vet. Fak Derg.* 10 (1-2): 113-117.
- ŞENTÜRK, S. (2013). Sığırlarda hangi klinik bulgularda hangi laboratuvar parametrelerine bakılmalı? (Pratik laboratuvar kitabı). 82-85
- SING, O.Y., SODHİ, 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.
- SMITH, D.R. (2012). Field Disease Diagnostic investigation of neonatal calf diarrhea, Veterinary clinics of North America: Food Animal Practice; *Diagnostic Pathology*, 465
- 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.
- TİFTİK, A.M. (1996). Klinik Biyokimya, Mimoza AŞ Konya.
- 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.
- TURGUT, K. (2000). Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. Bahçivanlar Basımsanayi, Konya, ss 489-505.
- ULUTAŞ, B. (1998). İshalli buzağılarda böbrek fonksiyon bozukluklarının incelenmesi ve sıvı sağaltım uygulamalarının Etkinliği. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

- URIELI-SHOVAL, S., LINKE, RP, MATZNER, Y. (2000). Expression and function of serum amyloid A, a major acute phase protein in normal and disease states. *Current Opinion in Hematology*, 7: 64-69
- VERMUNT, J.J. (1994). Rearing and management of diarrhea in calves to weaning. *Aust. Vet. J.*, 71: 33-41.
- YAMANAKA H, HAGIWARA K, KIRISAWA R, IWAÍ H. (2003)<sup>a</sup>. Transient detection of proinflammatory cytokines in sera of colostrum-fed newborn calves. *J. Vet. Med. Sci.*, **65**: 813-6.
- YAMANAKA, H., HAGIWARA, K., KIRISAWA, R., IWAÍ, H. (2003)<sup>b</sup>. 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.
- YOUNG, C.R., WITTUM, T.E., STANKER, L.H., PERINO, L.J., GRIFFIN, D.D., LITTLEDIKE, E.T. (1996). Serum haptoglobin concentrations in a population of feedlot cattle, *Am J Vet Res*; (**57**) **2**: 138



## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca desteğini esirgemeyen baőta danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Mustafa KABU'ya ve İç Hastalıkları A.D. hocalarıma, Yrd. Doç. Dr. Cangir Uyarlar'a, ölçümler aőamasındaki yardımlarından dolayı Arő. Grv. Dr. Buğra Koca, Arő. Grv. Eyüp Eren Gültepe, Arő. Grv. Bilal ankırı ve Vet. Sağ. Tek. Emre Kaya'ya, maddi ve manevi desteğini her anımda hissettiğim anneme, babama teőekkürü bir borç bilirim.