

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİPARTUM DÖNEMDEKİ KOYUNLARDA
SERULOPLAZMİN, HAPTOGLOBİN, FİBRİNOJEN, ALBÜMİN
ve TRANSFERRİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Arş. Gör. Oğuz MERHAN
Biyokimya Anabilim Dalı**

DOKTORA TEZİ

**Danışman
Doç. Dr. Ayla ÖZCAN**

2009-KARS

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİPARTUM DÖNEMDEKİ KOYUNLARDA
SERULOPLAZMİN, HAPTOGLOBİN, FİBRİNOJEN, ALBÜMİN
ve TRANSFERRİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Arş. Gör. Oğuz MERHAN
Biyokimya Anabilim Dalı**

DOKTORA TEZİ

**Danışman
Doç. Dr. Ayla ÖZCAN**

2009-KARS

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

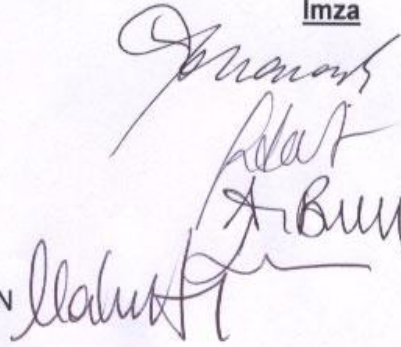
Biyokimya Anabilim Dalı Doktora programı çerçevesinde **Arş. Gör. Oğuz MERHAN** tarafından hazırlanmış olan "**Peripartum Dönemdeki Koyunlarda Seruloplazmin, Haptoglobin, Fibrinojen, Albümin ve Transferrin Düzeylerinin Araştırılması**" adlı bu çalışma, yapılan tez savunma sınavı sonunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca da değerlendirilerek **OY BİRLİĞİ** ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 02.10.2009

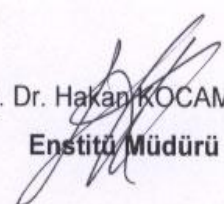
Adı Soyadı

Başkan: Prof. Dr. Şaban MARAŞLI
Üye: Prof. Dr. Sedat YILDIZ
Üye: Doç. Dr. Ayla ÖZCAN
Üye: Doç. Dr. Necati UTLU
Üye: Doç. Dr. Mahmut KARAPEHLİVAN

İmza



Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun **06/10/09** gün ve **.16. / .154** sayılı kararıyla onaylanmıştır.


Doç. Dr. Hakan KOCAMIŞ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Simgeler ve Kısaltmalar	I
Grafikler Dizini	III
Tablolar Dizini	IV
Şekiller Dizini	V
Önsöz	VI
1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER	1
1.1. AKUT FAZ PROTEİNLERİ (AFP)	3
1.1.1. Pozitif Akut Faz Proteinleri (pAFP)	5
1.1.1.1. C Reaktif Protein (CRP)	6
1.1.1.2. Serum Amiloid A (SAA)	9
1.1.1.3. α_1 -Antitripsin (α_1 -AT)	10
1.1.1.4. α_1 -Asit Glikoprotein (α_1 -AGP)	11
1.1.1.5. Seruloplazmin	13
1.1.1.6. Haptoglobin (Hp)	16
1.1.1.7. Fibrinojen	19
1.1.2. Negatif Akut Faz Proteinleri (nAFP)	21
1.1.2.1. Prealbümin	21
1.1.2.2. Albümin	22
1.1.2.3. Transferrin	24
1.2. AKUT FAZ YANIT (AFY)	25
1.2.1. İndüksiyon ve Regülasyonu	26
1.2.1.1. Mediyatörler	29
1.2.1.1.1. Sitokinler	30
1.2.2. Karakteristik Özellikleri ve Fizyolojik Fonksiyonlara Etkisi	32
2. MATERYAL ve METOT	34
2.1. Materyal	34
2.1.1. Kan Örneklerinin Toplanması ve İşlenmesi	34
2.2. Metot	34
2.2.1. Analizler için Kullanılan Kimyasal Maddeler	34
2.2.2. Analizler için Kullanılan Ticari Kitler	35
2.2.3. Analizler için Kullanılan Cihazlar	35

2.2.4. Biyokimyasal Analizler	36
2.2.4.1. Serum Seruloplazmin Düzeyi Ölçümü	36
2.2.4.2. Serum Hp Düzeyi Ölçümü	37
2.2.4.3. Plazma Fibrinojen Düzeyi Ölçümü	39
2.2.4.4. Serum Albümin Düzeyi Ölçümü	39
2.2.4.5. Serum Fe Düzeyi Ölçümü	40
2.2.4.6. Serum DDBK Ölçümü	41
2.2.4.7. Serum TDBK Ölçümü	42
2.2.4.8. Serum TD Ölçümü	43
2.3. İstatistiksel Analiz	43
3. BULGULAR	44
4. TARTIŞMA ve SONUÇ	54
5. ÖZET	60
6. SUMMARY	62
7. KAYNAKLAR	64
8. ÖZGEÇMİŞ	83

Simgeler ve Kısaltmalar

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AFP	: Akut Faz Proteinleri
AFY	: Akut Faz Yanıt
C	: Komplement
Ca	: Kalsiyum
CD	: Farklılaşma Yığılım Molekülleri (Cluster of Differentiation)
Cl	: Klor
CRP	: C-Reaktif Protein
Cu	: Bakır
DDBK	: Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi
ESR	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
Fe	: Demir
Hb	: Hemoglobin
HbBC	: Hemoglobin Bağlama Kapasitesi
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Hp	: Haptoglobin
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
kDa	: Kilo Dalton
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MAA	: Süt Serum Amiloid A
Mg	: Magnezyum
Mn	: Mangan
Na	: Sodyum
nAFP	: Negatif Akut Faz Proteinleri
NK	: Doğal Öldürücü (Naturel Killer)
pAFP	: Pozitif Akut Faz Proteinleri
Ra	: Reseptör Antagonistleri
RES	: Retikülo Endotelial Sistem

II

SA	: Sialik Asit
SAA	: Serum Amiloid A
TD	: Transferrin Doyumu
TDBK	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
TNF	: Tümör Nekroz Faktör (Kaşektin)
Zn	: Çinko
α_1-AGP	: α_1 -Asit Glikoprotein (Orosomukoid, Seromukoid)
α_1-AT	: α_1 -Antitripsin

Grafikler Dizini

	Sayfa No
Grafik 3.1 Peripartum Döneme Ait Serum Seruloplazmin Düzeyleri	50
Grafik 3.2 Peripartum Döneme Ait Serum Hp Düzeyleri	50
Grafik 3.3 Peripartum Döneme Ait Plazma Fibrinojen Düzeyleri	51
Grafik 3.4 Peripartum Döneme Ait Serum Albümin Düzeyleri	51
Grafik 3.5 Peripartum Döneme Ait Serum TDBK Düzeyleri	52
Grafik 3.6 Peripartum Döneme Ait Serum TD Düzeyleri	52
Grafik 3.7 Peripartum Döneme Ait Serum Fe Düzeyleri	53

Tablolar Dizini

	Sayfa No
Tablo 1. AFP'lerin Veteriner Hekimlikte Kullanım Alanları	3
Tablo 2. Bazı Türlerde Büyük, Orta ve Küçük Öneme Sahip AFP'ler	5
Tablo 3. AFP'nin Karakteristik Özellikleri ve Fizyolojik Fonksiyonlara Etkisi	33
Tablo 4. Peripartum Döneme Ait AFP Düzeyleri	48
Tablo 5. Koyunlarda Peripartum Dönem AFP'leri Arasındaki Korelasyon	49

Şekiller Dizini

	Sayfa No
Şekil 1. CRP-Fosfokolin Kompleksi	7
Şekil 2. CRP'nin Çeşitli İmmünolojik ve Biyolojik Olaylardaki Rolü	8
Şekil 3. α_1 -Antitripsinin Moleküler Yapısı	11
Şekil 4. α_1 -Asit Glikoproteininin Şematik Gösterimi	12
Şekil 5. Seruloplazminin Moleküler Yapısı	14
Şekil 6. Hp-Hb Kompleksinin Transportu	17
Şekil 7. Fibrinojenin Moleküler Yapısı	20
Şekil 8. Prealbüminin Moleküler Yapısı	22
Şekil 9. Albüminin Moleküler Yapısı	23
Şekil 10. Transferrinin Moleküler Yapısı	24
Şekil 11. AFP'lerin İndüksiyon ve Regülasyonu	28
Şekil 12. Fibrinojen Düzeyinin Belirlenmesi için Oküler Mikrometrik Mikroskop ile Ölçümü Yapılan Alanlar (AB ve AC)	39

Önsöz

Koyun işletmeciliğinin temel amacı anne ve yavrunun sağlığını bozmadan yüksek düzeyde verim elde etmektir. Bunu sağlamanın temel şartı da peripartum dönemde hayvanların sağlıklarını koruyabilmeleri için dengeli beslenmeleri ve oluşabilecek metabolik, hormonal, enfeksiyöz bozuklukların önüne geçilmesini sağlamaktır.

Karaciğer tarafından üretilen akut faz proteinlerinin, yangı ve enfeksiyon durumlarında konsantrasyonu değişmektedir. Sadece yangısal sürecin teşhis ve prognozunu belirlemek amacıyla değil, aynı zamanda gebelik, doğum, metabolik hastalıklar ve stres gibi yangısal olmayan durumların belirlenmesinde de kullanılabilir.

Gebelik çok farklı mekanizmalar içeren karmaşık, fizyolojik bir süreç olup, fertilizasyondan yaklaşık 20 gün sonra embriyonun rahime yerleşmesi sırasında akut faz reaksiyonu gerçekleşmektedir. Gebeliğin hayvanlarda nöroendokrin ve nöroimmün sistem dâhil birçok mekanizmayı etkilediği bilinmesine rağmen, akut faz proteinleri üzerine etkisi henüz aydınlatılamamıştır.

Bu çalışma ile peripartum dönemdeki koyunlarda akut faz proteinlerinin ne düzeyde yer aldığı ve ne şekilde değişim gösterdiğinin araştırılması amaçlanmış, ayrıca elde edilen sonuçların bu konuda yapılacak yeni araştırmalar için kaynak olabileceği düşünülmektedir.

VII

Bu çalışmada, bana yardımcı olan ve her türlü katkılarını eksik etmediklerinden dolayı başta danışman hocam Doç. Dr. Ayla ÖZCAN olmak üzere, doktora öğrenimim sırasında yardımlarını gördüğüm ve desteklerini hissettiğim hocalarım Prof. Dr. şaban MARAşLI, Prof. Dr. Necati KAYA'ya, her konuda desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Sedat YILDIZ, Doç. Dr. rsan GÜNGÖR'e, Biyokimya Anabilim Dalı đretim yeleri Doç. Dr. Mahmut KARAPEHLİVAN, Yard. Doç. Dr. Emine ATAKİşİ, Yard. Doç. Dr. Onur ATAKİşİ'ye, yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Yard. Doç. Dr. Metin đN, Yard. Doç. Dr. Kadir BOZUKLUHAN'a, sürekli destekleri ve sabrı için eşime, aileme ve "bu tez'de emeğim var" diyen herkese teşekkür ediyorum.

1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

Akut faz proteinleri (AFP) organizmada oluşan yangı, enfeksiyon, doku hasarı, neoplastik gelişmeler ve bazı immünolojik hastalıklarda kanda konsantrasyonları artan (pozitif AFP) veya azalan (negatif AFP) bir grup proteinler olarak bilinmektedir (19, 31, 55, 63, 110, 111, 120, 124).

Organizmada hastalık esnasında homeostazisi düzeltme ve mikrobiyal gelişimi önlemeye hizmet eden fizyolojik bir savunma reaksiyonu meydana gelir. Akut faz yanıt (AFY) adı verilen bu reaksiyonda önce hastalıklı vücut bölgesinde lokal bir tepki oluşur ve ortama bazı mediyatörler salınır. Bu mediyatörler farklı hücrelerdeki reseptörleri aktive ederler ve sistemik reaksiyonu başlatırlar. Ateş, iştahsızlık, lökositosis, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve glukokortikoid salgılanmasında artma, yangılı bölgeye kan akımı artışı, plazma düşük (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile kolestrol düzeyinde azalma, komplement sisteminin aktivasyonu, pıhtı oluşumu, serum Ca, Zn, Fe, A vitamini ve α -tokoferol düzeylerinin düşmesi, negatif nitrojen dengesi ve bazı plazma proteinlerinin konsantrasyonundaki değişimler gibi birçok farklı reaksiyonlar gelişmektedir (41, 55, 56, 61, 88, 90, 120, 136). AFY'ye bağlı olarak seruloplazmin, fibrinojen gibi pozitif AFP (pAFP)'lerin serum düzeyi artarken albümin, prealbümin ve transferrin gibi negatif AFP (nAFP)'lerin düzeyi azalmaktadır. Plazma proteinleri arasında albümin ve transferrinin miktarları fazla olduğu için diğer proteinlerdeki artış toplam serum proteinlerinin miktarını çok az arttırmaktadır (104).

AFP'ler, AFY sonucunda karaciğer tarafından sentezlenirler. Klinik öneme sahip olan AFP'ler serum amiloid A (SAA), C-reaktif protein (CRP), haptoglobulin (Hp), fibrinojen, seruloplazmin, proteaz inhibitörleri (α_1 -antitripsin ' α_1 -AT', α_1 -antikimotripsin ve α_2 -makroglobulin), albümin ve transferindir. Bu

proteinlerin bir kısmı türe spesifik olup, serum konsantrasyonları ve bu nedenle de diagnostik önemleri hayvan türlerine göre değişmektedir (41, 101). AFP'ler veteriner klinik biyokimyada bazı enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısında önemlidir (41, 83, 123). Bu proteinlerin yüksek veya düşük düzeyde olması enfeksiyon, yangı, doku hasarı ve tümoral oluşumların tanısı ve prognozunda da büyük önem taşırlar (56, 136).

Fertilizasyondan 20 gün kadar sonra embriyonun rahime yerleşmesi sırasında AFY gerçekleştiği ve bu nedenle AFP'nin gebelik teşhisinde de kullanılabileceği bildirilmektedir (44). Yine gebelik sırasında beslenmenin, neonatal hayvanlarda nöroendokrin ve nöroimmun sistem dâhil birçok mekanizmayı etkilediği bilinmekte fakat AFP üzerine etkisi henüz açıklık kazanmamıştır (42).

Peripartum dönem; doğum öncesi (prepartum), doğum (partum) ve doğum sonrası (postpartum) olmak üzere üç dönemi kapsamaktadır. Peripartum dönemde ruminantlarda plasenta, meme, karaciğer, adipoz doku, kas doku ve gastrointestinal sistemde büyük değişikliklerin (27) yanı sıra, immun sistemde zayıflama, bazı metabolik ve hormonal değişiklikler de ortaya çıkmaktadır. Bulaşıcı hastalıklar, mastitis vb. hastalıklar ve stres bu dönemde daha fazladır (96). Peripartum dönemde canlının enerji gereksiniminin artmasına bağlı olarak organizma depo enerji kaynaklarını kullanmakta ve mitokondriyal solunum artmaktadır (27). Yangı ve doku hasarında bir aracı olduğu ileri sürülen serbest radikal oluşumunda da bir artış gözlenmektedir (52). Ayrıca gebelik sırasında oluşan fiziksel ve fizyolojik stresin oluşturduğu sinyal hipotalamustan sonra hipofiz ve adrenal korteksi aktive ederek sitokin üretimini uyarmakta ve karaciğerde AFP sentezinin artarak dolaşıma verilmesine neden olmaktadır (101).

Bu bilgiler ışığında yapılan bu çalışmada peripartum dönemdeki koyunlarda pAFP'lerden seruloplazmin, Hp, fibrinojen ile nAFP'lerden albümin ve transferrin düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. AKUT FAZ PROTEİNLERİ (AFP)

AFP; yaş, cinsiyet ve genetik değişikliklerden etkilense de enfeksiyon ve yangı durumlarında hızlı bir şekilde değişmekte ve yanıtın seviyesi hasar gören doku durumunun göstergesi olarak kabul edilmektedir (83). AFP'ler patojen mikroorganizmaların öldürülmesi, doku hasarının onarılması ve vücudun tekrar sağlıklı hale gelmesini sağlamaktadır (101).

Veteriner Hekimlik alanında türlere özgü temel AFP'lerin ölçülmesiyle teşhiste, prognozda ve uygulanan tedavinin etkinliğinin gözlenmesinde önemli bilgiler elde edilebileceği, fakat hastalığın döneminin (akut veya kronik) birden fazla AFP'nin ölçülmesiyle daha iyi değerlendirilebileceği vurgulanmıştır (45).

Tablo 1. AFP'lerin Veteriner Hekimlikte Kullanım Alanları (113)

Klinik Diagnostik Önemi	-Subklinik enfeksiyonlar ve hastalığın şiddetinin belirlenmesi -Bakteriyel ve viral hastalıkların ayırıcı tanısında
Prognostik Önemi	-Anti-enflamatorik -Antimikrobiyal -Antiparaziter -Cerrahi tedavi takiplerinde
Et Muayenesindeki Önemi	-Latent ve subklinik enfeksiyonlar -Hastalık şiddetinin belirlenmesinde
Medikal Çalışmalardaki Önemi	-Patogenetik -Patofizyolojik -Farmakolojik çalışmalarda
Hayvan Sağlığının Belirlenmesindeki Önemi	-Stres indikatörü
Direnç Belirlemede Nonspesifik Belirteç Olarak Önemi	-Malarya -Babesiosis -Trypanosomiazis -Streptococcal enfeksiyon

Klinisyene yangısal süreç oluşumu hakkında bilgi vermesi ve hastalık teşhisinde iyi bir belirteç olmasının yanı sıra hızlı ve hassas ölçüm metotlarından yararlanılması AFP'nin ölçümünü popüler hale getirmiştir (136).

Albümin ve fibrinojen gibi klasik AFP'lerin ölçümü daha kolay ve ucuz olsa da, teşhis ve yangının izlenmesinde klinik önemi düşüktür. Örneğin düşük albümin/globulin oranı (A/G) köpek ve kedilerde enfeksiyon veya yangıda akut faz reaksiyonunun göstergesidir. Ancak, oranın hassasiyeti ve spesifikliğı klinik hastalıkların teşhisinde CRP gibi pAFP'lerinki kadar yüksek değildir. Benzer biçimde felin enfeksiyöz peritonitis'li kedilerde bazen A/G oranı bu enfeksiyonu saptamak için değerli bir test olabilir fakat pAFP'lerden α_1 -asit glikoprotein (α_1 -AGP) [orosomukoid, seromukoid] çok daha iyi teşhis imkânı sunar (25).

Köpek ve kedilerde seruloplazmin, Hp, CRP, α_1 -AGP önemli AFP'ler olup, travma, çeşitli enfeksiyon ve yangısal durumlarda doku hasarını takiben serum veya plazma konsantrasyonlarının arttığı bildirilmektedir (44, 94).

AFP'lerin sürülerdeki ölçümü ile mevcut olan veya subklinik seyreden hastalıkların kontrol veya teşhisinde önemli bilgiler elde edilebileceğı kaydedilmiştir (81). Özellikle pAFP konsantrasyonunun artış oranı ve süresi ile hastalığın şiddeti ve prognozu arasında önemli bir ilişki olabileceğı (110), ancak ölçümlerin değerlendirilmesi sırasında çevre ve stres yaratan faktörler (5), göz ardı edilirse yanlış sonuçlar elde edilebileceğı kaydedilmektedir (110).

Tablo 2. Bazı Türlerde Büyük, Orta ve Küçük Öneme Sahip AFP'ler (101)

AFP	Tavuk	Köpek	At	Domuz	Ruminantlar
AGP	O	O	Δ-O	O	O
Seruloplazmin	O	O	Δ	Δ	Δ
CRP	TE	●	O	O	O
Fibrinojen	Δ	O	Δ-O	Δ-O	O
Hp	TE	O	O	O	●
Proteaz inhibitörleri	TE	TE	Δ	TE	Δ-O
SAA	O	O	●	O	O-●
Transferrin	O	TE	▼	▼	▼

●, 10–100 kat artan; O, 2–10 kat artan; Δ, 2 kattan az artan; ▼, 2 kattan az azalan; TE, tespit edilemeyen.

AFP'ler yangı sırasında kanda konsantrasyonları azalanlar (prealbümin, albümin, transferrin) **nAFP** ve kanda konsantrasyonu artanlar (CRP, SAA, α_1 -AT, α_1 -AGP, seruloplazmin, Hp, fibrinojen) **pAFP** olarak sınıflandırılmaktadır (4, 19, 55, 63, 83, 110, 111, 120, 123, 124).

1.1.1. Pozitif Akut Faz Proteinleri (pAFP)

pAFP'lerden, α_1 -AGP, α_1 -AT, Hp, seruloplazmin, fibrinojen, CRP ve komplement proteinler büyük miktarda sialik asit (SA) içerirler (89).

pAFP yangı sırasındaki artış oranlarına göre 3 grupta incelenmektedir.

1. Yaklaşık % 50 artanlar (seruloplazmin ve C3)
2. 2–4 kat artanlar (Hp, fibrinojen, antiproteaz ve α -globulinler)
3. 1000 kat veya daha fazla artanlar (CRP, SAA)

İkinci grupta yer alan AFP'lerin yangısal uyarımdan sonraki 8 saat içinde serumdaki konsantrasyonu artarken, üçüncü grupta yer alan AFP'ler ise yangısal uyarımdan sonraki 4–5 saatte ölçülebilir düzeye ulaşmakta ve minimum 24 saat süreyle yüksek konsantrasyonda kalabilmektedirler (55). İyileşme ile birlikte 4–7 gün içinde dereceli olarak normal seviyesine düşmektedir (110).

pAFP'lerin fonksiyonları özetle, hemoglobini (Hb) bağlayarak demir (Fe)'in vücutta tutulmasını sağlamak, serbest radikalleri temizlemek, plazma

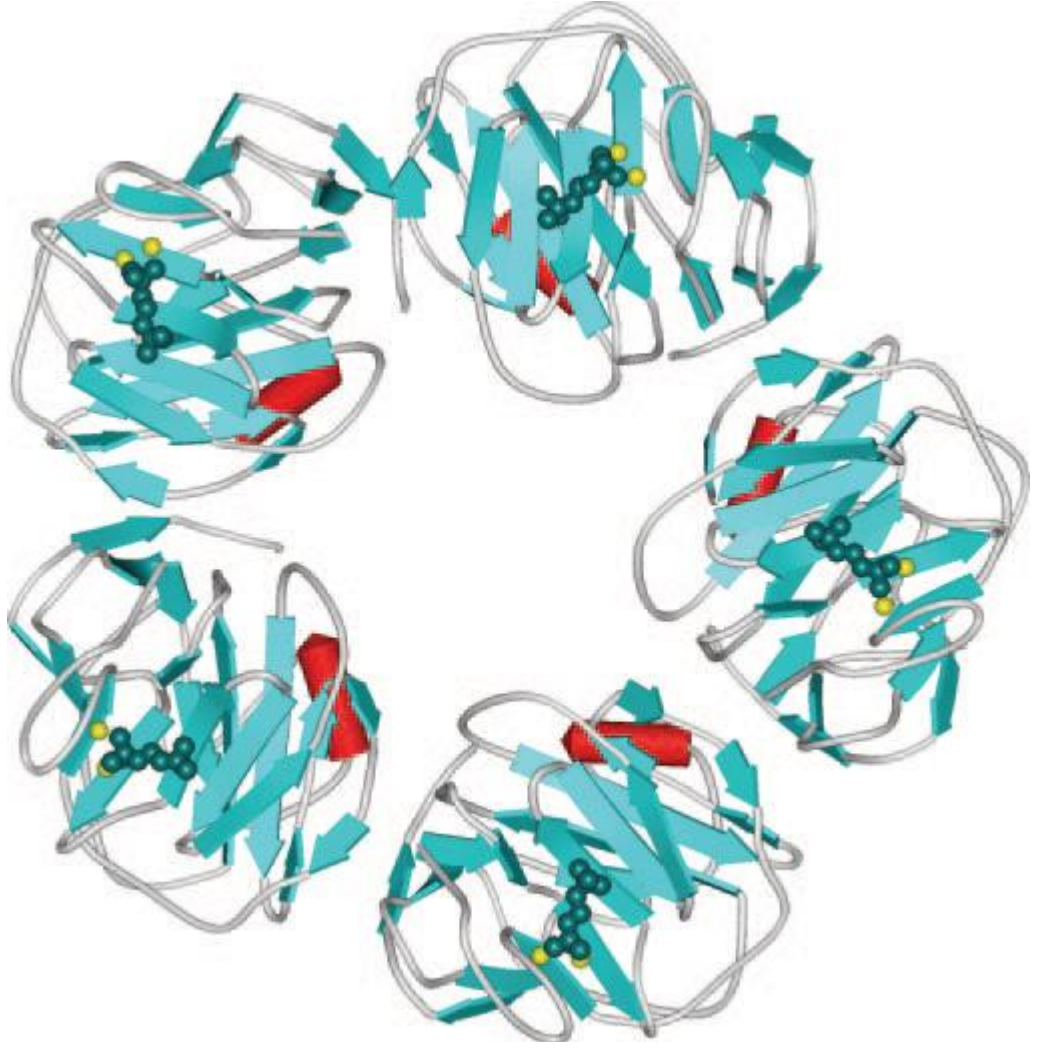
lipidlerinin otooksidasyonunu önlemek, proteazların doku yıkımlayıcı etkilerini sınırlamak, fibroblastları aktive ederek dokuların onarımına yardımcı olmak, bakteriyel komponentleri bağlamak, kolesterol yıkımında rol almak, immünoglobulin üretimini uyarmak, komplement aktivitesi göstermek ve mikrobiyal gelişimi önlemek şeklinde sıralanmaktadır (41, 55, 63, 120).

1.1.1.1. C Reaktif Protein (CRP)

CRP, her biri 23 kDa olan aynı yapıdaki 206 aminoasit kalıntısı içeren 5 alt üniteden oluşan, yaklaşık 115 kDa molekül ağırlığında bir proteindir. Alt üniteler küresel yapıda olup, birbirlerine nonkovalent bağlarla bağlanarak dairesel bir şekil (pentraksin) oluşturmaktadır (13, 109, 143).

Karaciğerde fosfoester halkasına Ca bağlanmasıyla sentezlenen CRP monosit, makrofaj ve yağ dokusunda da bulunur. Oksidatif stres ve enfeksiyöz ajanlarla damar duvarında oluşan enflamatuvar yanıt sonucunda makrofajlardan salınan sitokinler, karaciğerdeki reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarmaktadır. CRP'nin plazma yarı ömrü kısa (yaklaşık olarak 19 saat) olmakla birlikte plazma konsantrasyonunu belirleyen tek şey onun sentez hızıdır (108, 144).

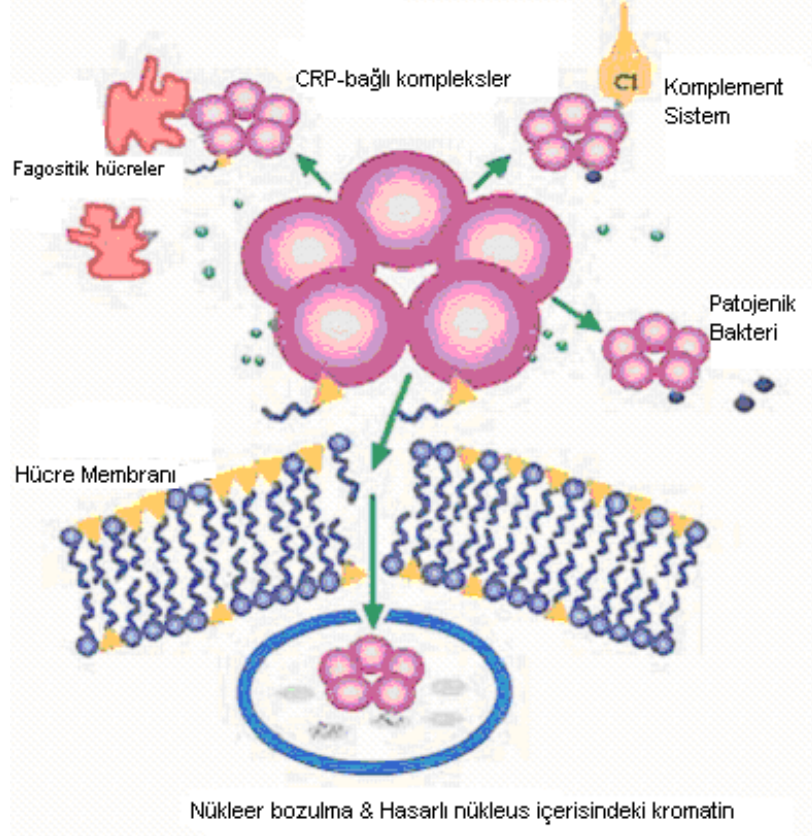
CRP biyolojik aktivitesini, fosfor esterleri (özellikle fosfokolin), galaktoz ve galaktozamin gibi şekerler, polikatyonlar, bazı lipidler ve lipoproteinler gibi çeşitli moleküllere bağlanma özelliği sayesinde gerçekleştirmektedir (67, 93, 109). Bu şekilde bazı patojenleri ve hasar gören hücredeki fosfolipid bileşenlerini tanıyabilmektedir (49).



Şekil 1. CRP-Fosfokolin Kompleksi (Sarı: Kalsiyum, Yeşil: Fosfokolin) (13)

Çeşitli immünolojik olaylarda nonspesifik görev alan CRP mikroorganizmaların membranında bulunan C polisakkaritine bağlanarak komplement yolunu aktive etmekte ve immünomodulator araçlarının oluşumunu sağlamaktadır. İki CRP molekülü bir C1 parçasını tutarak zincirleme komplement reaksiyonlarını başlatmaktadır. CRP tarafından başlatılan reaksiyonlar, C5–9 membran atak kompleksinin oluşması ile hücre ölümüne kadar gidebilmektedir. Kısacası, alternatif komplement yolunun gelişmesini önleyen CRP, komplement ile ilgili bilinen tüm immünolojik olaylarda dolaylı olarak rol almaktadır (13, 109).

CRP yangı veya enfeksiyonun başlamasından sonra konsantrasyonu artan ilk proteindir. Zarar gören hücrelerin kromatinine bağlanarak nükleer yapıyı bozma, komplement aktivasyonu, trombositlerin bir araya toplanması ve degranülasyonu gibi fonksiyonları bulunmaktadır (41).



Şekil 2. CRP'nin Çeşitli İmmünolojik ve Biyolojik Olaylardaki Rolü (140)

AFY'den sonra CRP hızlı bir şekilde 1000 kat ya da daha fazla oranda artış gösterir. Serum konsantrasyonu yaklaşık 6 saatte yükselmeye başlayarak (67) 24 saatte en yüksek seviyesine ulaşmaktadır (41).

Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR)'nin alternatifi ve destekleyicisi olan CRP ölçümlerinin mikrobiyal ve neoplastik hastalıkların saptanmasında ve bunlarla ilgili tedavinin izlenmesinde yararlı olabileceği bildirilmektedir (75).

Beşeri Hekimlikte meninjitis ve pnömoni gibi hastalıkların bakteriyel veya viral olduğu CRP analizi ile anlaşılma ile birlikte diğer türlerde CRP üretimindeki

bireysel farklılıkların çok olmasından dolayı bu amaçla kullanılmamaktadır (110).

Hayvanlarda deneysel yangı oluşturmak ve AFY'yi başlatmak amacıyla kullanılan turpentin enjeksiyonu (31, 41, 120) ile oluşan aseptik yangılı atlarda, ayrıca laminitis, kastrasyon, artrit, enteritis ve pnömonide CRP serum konsantrasyonu artmaktadır (110).

CRP sığırlar ve diğer ruminantlar için diagnostik bir değere sahip olmasa da (41, 55, 110) evcil memeli hayvanların en önemli AFP'si olup, rektal ısı artışından önce serum düzeyinin artması enfeksiyon için bir delil olarak kabul edilmektedir (110).

Hepatitis, akut nefritis, akut purulent prostatitis ve nonhemolitik stafilococcal peritonitiste düzeyi yükselen (41) CRP, köpeklerde yangısal durumları belirlemede kullanılan önemli bir AFP'dir (21, 41, 43, 44, 83).

1.1.1.2. Serum Amiloid A (SAA)

Normalde HDL ile kompleks halinde bulunan, 104 aminoasitten oluşan tek polipeptit zincirli SAA'nın molekül ağırlığı yaklaşık 180 kDa olup, denaturasyondan sonra ortaya çıkan alt ünitelerinin molekül ağırlığı 9–14 kDa arasında değişmektedir (110, 148).

SAA, makrofajlardan salınan IL-1 molekülüne benzeyen SAA-stimüle edici faktöre yanıt olarak hepatositlerde (148), sığır mastitisinde memede ('milk SAA', MAA) lokal olarak sentezlenmektedir (110). Enflamatuvar durumlarda dolaşımda 1000 katı aşan yükselmeler gösterebilen SAA, lenfositlerce antikor oluşumunu engellemekte, kollajenazı indüklemekte, nötrofil ve monositler için kemotaktik olup, endotel hücrelerine lökosit adezyonunu artırmaktadır (127). Ayrıca endotoksin detoksifikasyonu, lenfosit ve endotel hücre proliferasyon inhibisyonu, trombosit agregasyonunu engelleme ve ekstrasellüler matriks

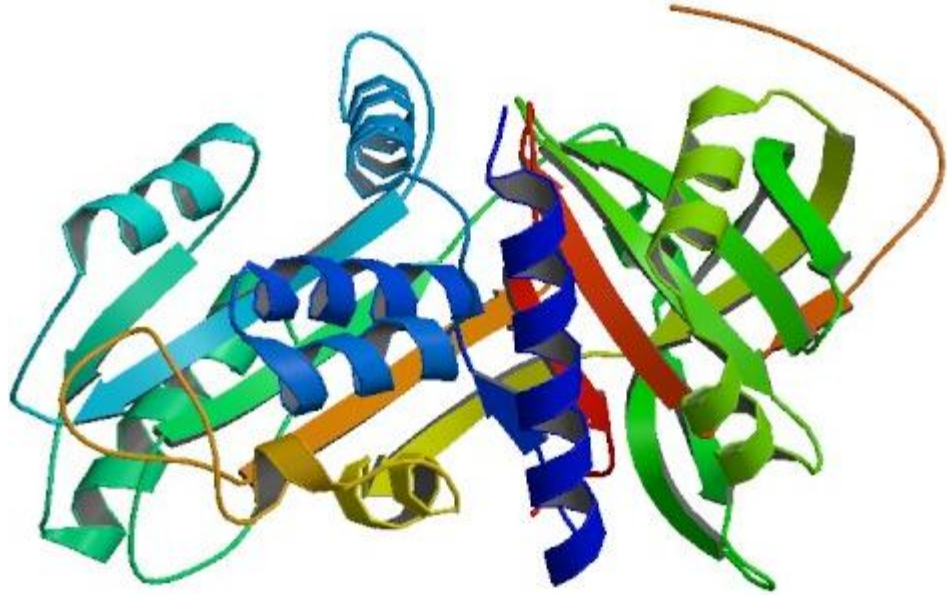
proteinlerine T lenfositlerin adhezyonunun engellemesi fonksiyonları arasındadır (101, 110).

SAA yangısal uyarımı takiben 2–5 saat içinde yükselerek 24 saat içinde pik düzeye ulaştığından akut vakaların daha erken tanısına hizmet eder. Ayrıca Hp ile bir arada değerlendirildiğinde yangısal hastalıkların tanısında yardımcı olurken, Hp/SAA protein değerinin saptanmasının da akut ve kronik olguların ayırıcı tanısında değerli bilgiler verdiği belirtilmektedir (4, 19, 55). Aseptik yangılarda, cerrahi travma ve doğal enfeksiyonlarda (110) serum konsantrasyonu artan SAA, parvo virüs ve aşı uygulamalarında da iyi bir belirteçtir (44).

Sığırlarda Hp ile birlikte teşhise yönelik önemli AFP'lerden biri olan (4, 6, 44, 55) SAA, doğal ve deneysel oluşturulan yangılarda ve enfeksiyonlarda serum ve plazma konsantrasyonunun yükseldiği (83, 110), viral solunum sistemi hastalıklarında ise klinik semptomların şiddetiyle ilişkili olarak artış gösterdiği kaydedilmiştir (110).

1.1.1.3. α_1 -Antitripsin (α_1 -AT)

α_1 -antiproteinaz olarak da isimlendirilen α_1 -AT, 52 kDa molekül ağırlığında, 394 aminoasit içeren tek bir polipeptid zincirinden meydana gelmiştir (33, 54). Protein elektroforezinde α_1 -globulin fraksiyonunun % 90 kadarını oluşturan ve hepatositler ile makrofajlar tarafından sentezlenen α_1 -AT, en önemli serin proteaz inhibitörüdür (49, 54, 101). Anti-enflamatuvar etki gösteren α_1 -AT (49), kompleks oluşturarak tripsin ve nötrofil esterazdan korumakla beraber doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesini de inhibe etmektedir (101).

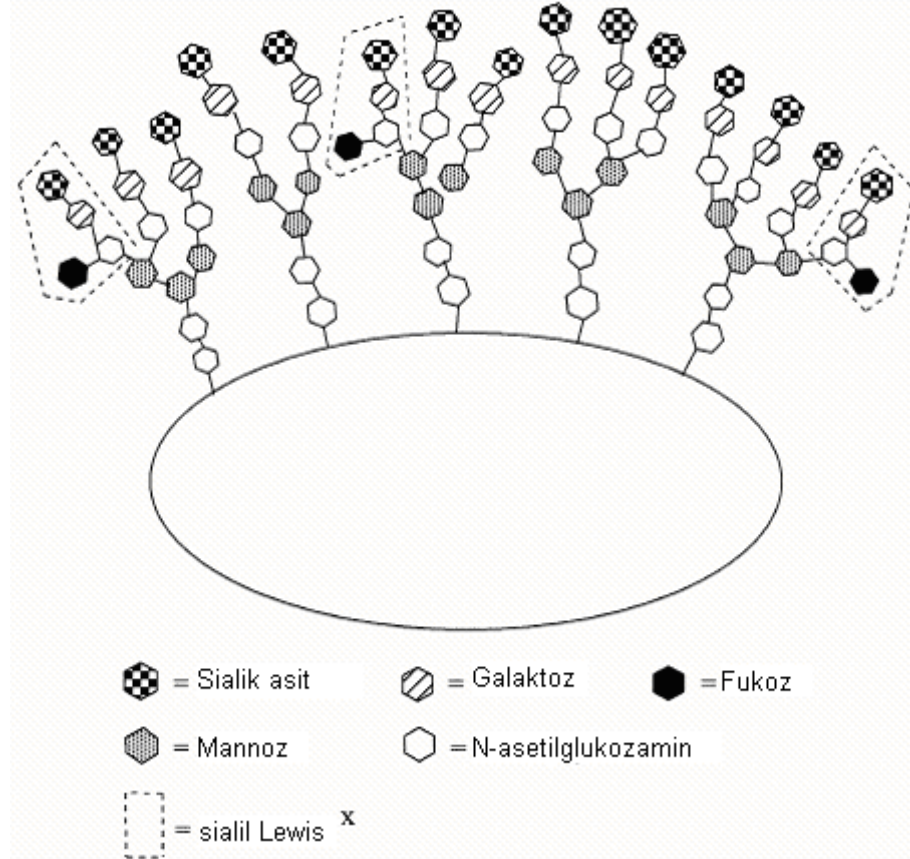


Şekil 3. α_1 -Antitripsinin Moleküler Yapısı (53)

Sütte α_1 -AT konsantrasyonu, albüminin bulunmasıyla ilişkili olup, mastitisin şiddetli olduğu durumlarda albüminden çok daha hızlı bir şekilde artar. Mastitisli klinik olgularda serum düzeyi 4 kat yüksek iken, meme bezleri etkilenmiş sütte 100 katına kadar yükselebilmekte ve enfeksiyon tedavi edildiğinde dahi konsantrasyonu uzun süre yüksek olarak kalmaktadır. Meme içi endotoksin uygulandığı zaman lokal olarak α_1 -AT memede hızlı bir şekilde artsa da serumdaki konsantrasyonu değişmemektedir (41, 110).

1.1.1.4. α_1 -Asit Glikoprotein (α_1 -AGP)

α_1 -Asit glikoprotein, oligosakkarit yan zincirli N-bağlı 5 kompleks tip içeren çok önemli bir sialoglikoproteindir (118). Tek zincirli, 180 aminoasit içeren, 41 kDa molekül ağırlığında olan α_1 -AGP'nin % 40'ı karbonhidrat ve % 10–14'ü SA'dır. İçerdiği üç triptofan (Trp) kalıntısından birincisi protein yüzeyinde (Trp–160), diğerleri ise proteinin matriksinde yer almaktadır (2).



Şekil 4. α_1 -Asit Glikoproteininin Şematik Gösterimi (118)

Hepatositlerde sentezlenen α_1 -AGP'nin, ilaç bağlama ve immünomodülasyon olmak üzere iki fonksiyonu vardır. α_1 -AGP doğal bir anti-enflamatuvar ajan olup, nötrofil aktivasyonunu inhibe eder ve makrofajlar tarafından IL-1 reseptör antagonistinin salınımını artırır (101). Ayrıca mitojenlerce uyarılan lenfosit çoğalmasını (77, 101) ve NK hücre aktivitesini inhibe etmektedir (103).

Sığırlarda özellikle yangısal süreci izlemede kullanılan α_1 -AGP (101), düzeyinin turpentin enjeksiyonunu izleyerek 5. günde pike ulaştığı ve 3 kattan fazla artış belirlendiği bildirilmiştir (41).

Hepatitisli ve turpentin enjeksiyonu yapılmış köpeklerde serum düzeyi artan α_1 -AGP'nin (101) cerrahi travmayı takiben seruloplazminle birlikte seviyesi yükselmektedir (41). Ayrıca α_1 -AGP ve Hp köpeklerin, klinik ya da subklinik

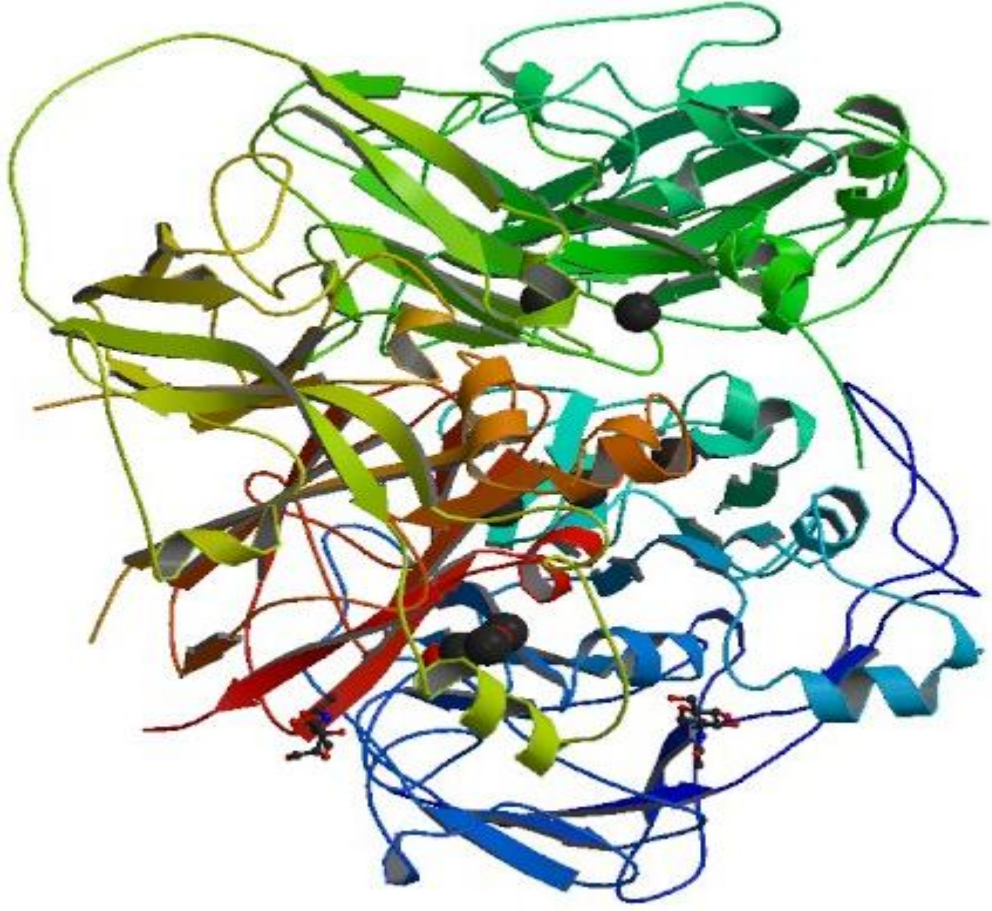
hastalıklara sahip olup olmadıkları hakkında bilgi verir (44). *Ehrlichia canis*'li köpeklerde yapılan bir çalışmada α_1 -AGP ve CRP düzeylerinin her ikisinin birden yükseldiği kaydedilmiştir (44, 117).

α_1 -AGP ruminantlarda Hp ve fibrinojen, karnivorlarda ise CRP ile birlikte kullanıldığında diagnostik değere sahip olduğu ileri sürülmektedir (31, 41).

1.1.1.5. Seruloplazmin

Molekül ağırlığı yaklaşık 151 kDa olan seruloplazminin yarılanma ömrü 5–7 gündür. Tek bir polipeptid zincirinden oluşan ve bir α_2 -globulin olan seruloplazmin, molekül başına 8 Cu atomu bağlamaktadır. Seruloplazminin polipeptid zincirine bağlı SA zincirleri % 10 kadar karbonhidrat içermektedir (25, 36, 46, 64).

1046 aminoasit içeren insan seruloplazmini, 132 kDa molekül ağırlığında bir glikoproteindir (152).



Şekil 5. Seruloplazminin Moleküler Yapısı (152)

Birçok poliamin ve polifenol substratları için oksidaz aktivitesine sahip olduğu gösterilen ve “bakır oksidaz” olarak isimlendirilen seruloplazmin bir oksidoredüktaz olup, AFY’de önemli bir role sahiptir. Çünkü bu sayede, oksijenden türemiş ortaklanmamış elektronlara sahip olan, oldukça reaktif reaksiyonlara katılan ve doku hasarına neden olabilen serbest radikalleri etkisizleştirebilmektedir (41, 64). Organik bileşiklerin oksijen ile spontan oksidasyonu sonucu oluşan, hücrel toksik bileşiklere karşı plazma ve dokularda bulunan antioksidan aktivitenin önemli bir bölümünü seruloplazmin ve transferrin göstermektedir (64, 152). Yine Fe^{+2} ’nin Fe^{+3} ’e yükseltgenmesinde gerekli olan ferroksidazın aktivitesinde rol aldığı kaydedilmiştir (26).

Enfeksiyon, malignite, travma ve safra yollarının tıkanması, özellikle Hodgkin gibi retikülo endotelial sistem (RES) hastalıklarında seruloplazminin plazma düzeylerinde artış olduğu kaydedilmektedir (78). Plazma seruloplazmin düzeyi, östrojenlerin etkisine çok duyarlı olup, oral östrojenlere yanıt olarak gebelikte artmaktadır (104).

Wilson hastalığında plazmanın albümine bağlı Cu konsantrasyonu artmakta, seruloplazmin düzeyi ise belirgin olarak azalmaktadır. Erkek bebeklerde görülen ve ölüm ile sonuçlanan Menkes hastalığında da plazma Cu, seruloplazmin düzeyleri ve karaciğerde Cu konsantrasyonunda azalma olduğu kaydedilmiştir (151).

Yangı veya enfeksiyonun başlamasından sonraki 4–10 gün içinde konsantrasyonu artan (22) seruloplazmin koyunlarda orta derecede öneme sahip bir AFP'dir (88).

Pfeffer ve ark. (112) yaptığı bir çalışmada intratorasik maya enjekte edilen koyunlarda seruloplazmin konsantrasyonu uygulama öncesi 15 mg/dl iken uygulamayı takiben 1. günde anlamlı derecede yükseldiğini, bu artışın uygulamadan sonraki 5. günde 60 mg/dl'ye ulaştığını bildirmişlerdir. Ayrıca bronşiyal obstruksiyon oluşturulan ve bunun sonucu pnömoni gelişen koyunlarda serum seruloplazmin konsantrasyonunun uygulamayı takiben istatistikî olarak önemli düzeyde arttığı kaydedilmiştir (111).

Salmonella dublini sığırlarda enfeksiyondan sonra 3. güne kadar serum seruloplazmin konsantrasyonunun kademeli olarak ve 4. günde 4 katına yükseldiği, mastitisli ineklerde normal seviyesinin 2 katına ulaştığı ileri sürülmüştür (41).

Deneyisel turpentin enjeksiyonundan sonra sığırların enfeksiyöz ve yangısal hastalıklarında seruloplazmin seviyesinin arttığı (32), fakat *Pasturella*

haemolytica ile oluşturulan deneysel bir enfeksiyonda % 20'den daha az artış gösterdiği kaydedilmiştir (29).

Hp ve α_1 -AGP'den farklı olarak yangının şiddetiyle orantılı bir artış göstermediği ileri sürülen (31, 111) seruloplazmin düzeyi köpeklerde cerrahi travmayı takiben artış göstermekte, yine erken gebelik teşhisinde kullanılmaktadır (101).

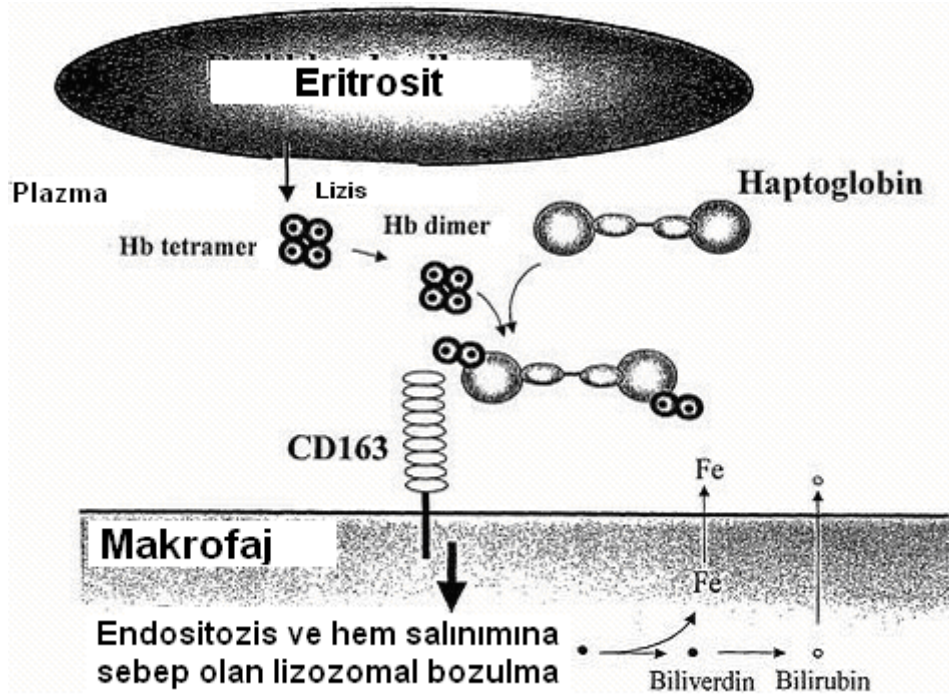
1.1.1.6. Haptoglobin (Hp)

Birbirlerine disülfid bağlarıyla bağlanmış 2α ve 2β zincirinden oluşan Hp'in molekül ağırlığı monomerik ve oligomerik yapısı ile zincirlerdeki varyasyonlara göre değişmektedir (104).

Bir molekül Hp, iki molekül serbest Hb'i geri dönüşümsüz olarak bağlamaktadır (60). Parçalanmış eritrositlerden açığa çıkan Hb'i bağlayan Hp'in, birçok fonksiyonu bulunmakla beraber esas fonksiyonu kandaki serbest Hb'le çok kararlı kompleksler oluşturması ve bu yolla Fe kaybının önlenmesidir (110). Hp'in Hb'i bağlaması sonucunda, arazi asidin prostaglandin sentaz ile oksidasyonunu katalize eden hem bileşikleri de ortamdan uzaklaştırılmaktadır. Bu etki Hp'in anti-enflamatuvar özelliği açısından oldukça önemlidir (49). Hp, bakterilerin serbest Fe'i kullanmasını da engelleyerek doğal olarak bakteriostatik etki göstermektedir. Örneğin; insan Hp'i *Streptococcus pyogenes*'in gelişimini inhibe etmektedir. Ayrıca Hp yangı bölgesindeki nötrofillerden salınan peroksidleri hidrolize ederek zararsız hale gelmesini sağlamaktadır. Sığırdaki Hp, lipid metabolizmasının regülasyonunda ve immünomodülatör olarak immün sistemin uyarılmasında görev yapmaktadır (110).

Hp-Hb kompleksi, makrofajların özel yüzey reseptörlerinden olan CD163'e bağlanarak (101) karaciğere taşınıp Kupffer hücreleri tarafından metabolize edilmektedir (110). RES'te Hb'nin parçalanması ile hem ve globin açığa

çıkmakta, hem molekülü daha sonra Fe ve bilirubine yıkılmaktadır (104). Dolaşımdaki tüm Hp'ler bağlama kapasitesini aşınca kadar serbest Hb'nin böbreklerden atılımı olmamaktadır.



Şekil 6. Hp-Hb Kompleksinin Transportu (142)

Ruminantlarda en önemli AFP olan Hp'in (55, 69, 115) sağlıklı hayvanlarda konsantrasyonu belirlenebilir sınırların altındayken doku hasarı, enfeksiyon ve yangının şiddeti ile doğru orantılı olarak artış gösterdiği bildirilmektedir (50, 70, 73, 91, 95, 102, 124, 135, 137, 150). Yangının başlangıcından sonraki 24 saat içinde artmaya başlayan Hp konsantrasyonu 3–5. günlerde pik yapmakta ve daha sonra düşerek 8–21. günlerde normal sınırlarına inmektedir (31, 41, 111, 120).

Hp üretimi yangı ile uyarılsa da Hb'i bağladığı için dolaşımda yüksek düzeyde bulunmaz ve bundan dolayı serumda serbest Hb konsantrasyonu arttığında serum Hp miktarı azalmaktadır. Sığırdada babesiozisten dolayı akut hemolitik kriz esnasında ve atta cerrahi operasyon sonrası oluşan hematomda

dolaşımda Hp bulunmamakta, renal hastalıklar ve tıkanma sarılığında ise hiperhaptoglobinemi görülmektedir (110).

Koyunların enteritis, meningoensefalitis, piyemi, bronkopnömoni, bakteriyel meninjitis, pastörella, septisemi, septik poliartritis ve Johne hastalığı, distosi (dystocia) gibi hastalıklarda Hp konsantrasyonlarının yükseldiği ve bu hastalıkların tanısında faydalı bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (124). Yenidoğan kuzularda yapılan multivalen klostradiyal aşılardan sonra (42) ve küçük ruminant vebasında SAA ile Hp değerlerinde artış olduğu bildirilmektedir (7).

Plazma Hp, SAA ve α_1 -AGP düzeylerinin akut yangılarda kroniklere göre daha fazla artış gösterdiği bildirilmiştir (62). Turpentin ile yapılan bir çalışmada doza bağlı olarak Hp düzeyinin maksimum konsantrasyona ulaştığı bildirilmektedir (31). Ayrıca hipokalsemi ve ketoziste konsantrasyonunun değişmediği (123), ancak karaciğer yağlanmasında arttığı kaydedilmiştir (133).

Bazı araştırmacılar viral hastalıklarda seviyesinin artmadığını bildirmekle beraber (41, 120, 123) sığırlarda Herpes virus 1 ve *Pasteurella haemolytica* serotip A1 ile deneysel olarak oluşturulan enfeksiyonlarda düzeyinin arttığı bu artış ile klinik belirtilerin şiddeti, semptomların görüldüğü süre ve ateş arasında bir ilişki olduğu ve antibiyotik uygulanan hayvanlarda seviyesinin düştüğü kaydedilmiştir (51). Yine metritisli ve mastitisli hayvanlarda düzeyi artarken antibiyotik tedavisinden sonra seviyesi düşmektedir (110).

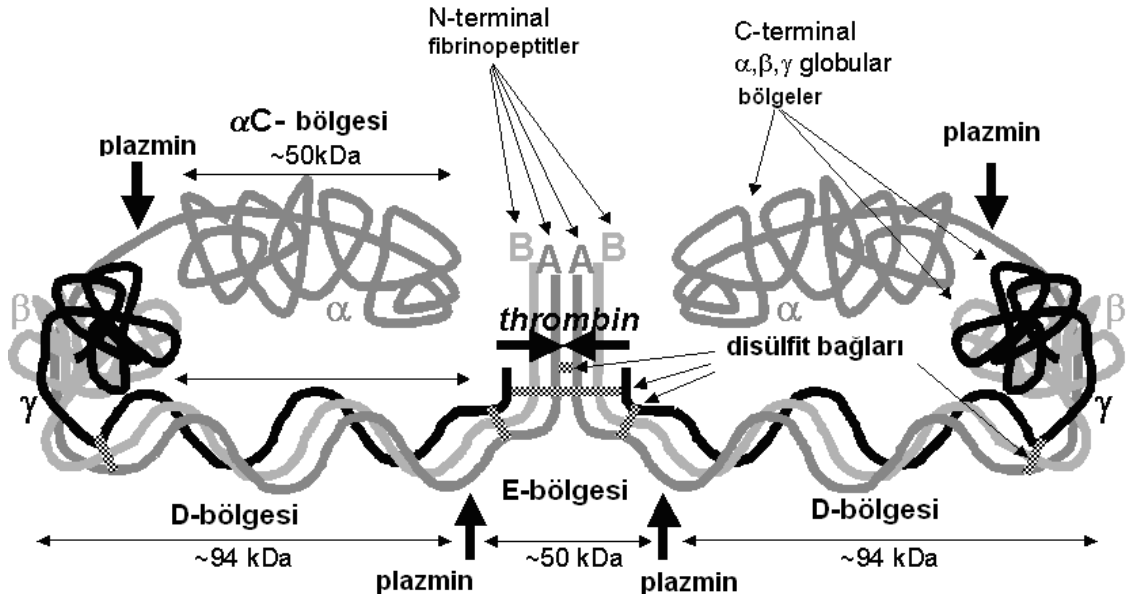
Tóthová ve ark. (132) sığırlarda yaptığı bir çalışmada doğum sonrası serum Hp ve SAA'nın arttığı ve bu proteinlerin doğum sonrası yangısal hastalıkların teşhisinde kullanılabileceği bildirilmektedir.

Sığırdaki durumdan farklı olarak köpeklerde ve atlarda cerrahi operasyondan sonra (41,84), yine atlarda doğal ve deneysel oluşturulan hastalıklar (84) ile gebelik ve doğumda da Hp düzeyi artmaktadır (110).

Avrupa ve Amerika da veteriner hekimliği laboratuvarlarında sığır serum ve plazmasında Hp ölçümü rutin biyokimyasal testlerden bir tanesi olup (44), dolaşımda Hb'e bağlı olarak bulunduğundan serum konsantrasyonu Hb bağlama kapasitesi (Hb binding capacity, HbBC) olarak ölçülür (31, 41, 111, 120, 124). Ruminantlarda yangısal hastalıkların teşhisinde hematolojik bulgulara kıyasla daha kesin ve daha net sonuçlar verir. Sığırlarda pastörellozis, pnömoni, mastitis, viral ayak ve ağız hastalıkları ile karaciğer yağlanması, köpeklerde yangısal hastalıklarda teşhise yönelik kullanılabilir. Buna ilaveten etlerde enfeksiyöz ve patolojik lezyonların belirlenmesinde besinlerin güvenle saklanması önemlidir (44).

1.1.1.7. Fibrinojen

En önemli pıhtılaşma proteini olan plazma fibrinojeni, üç çift polipeptitin (A- α , B- β , γ) disülfid bağlarıyla bağlanmasıyla oluşan, 340 kDa molekül ağırlığına sahip bir glikoproteindir (79). Karaciğerde sentezlenen fibrinojenin görevi fibrini oluşturarak doku onarımını sağlamak ve yangı ile ilgili hücrelerin göçü için bir matriks oluşturmaktır. Ayrıca antikor bağımlı sitotoksikite ve apoptozisi geciktirmektedir (101).



Şekil 7. Fibrinojenin Moleküler Yapısı (141)

Yangı veya doku hasarı (79), enfeksiyöz, travmatik, gebelik ve neoplastik hastalıklarda hiperfibrinojenemi (16, 17), kaşeksi, yaygın intravasküler pıhtılaşma bozukluğu ve karaciğer yetersizliğinde ise hipofibrinojenemi görülür (60). Ayrıca atherojenezis ve trombojeneziste hayati bir rol oynamaktadır (79). AFY esnasında oluşan fibrinojen seviyelerindeki artışın pik yapması 3–5 gün sürmekte ve enflamasyonun çözülmesi ile birlikte yavaşça normal seviyeye düşmektedir (139).

Sığır ve koyunlarda yangı, bakteriyel enfeksiyon veya cerrahi travmanın belirlenmesinde kullanılan önemli bir AFP olan fibrinojenin (101), enfeksiyöz ve yangısal hastalıkların tanısında, Hp ve seruloplazmin düzeyleriyle birlikte değerlendirilmesinin daha güvenli olduğu kaydedilmektedir (41, 55, 111).

Sağlıklı erişkin koyunlarda plazma fibrinojen düzeyi 200–500 mg/dl olarak bildirilmektedir (80). Deneysel olarak pnömoni oluşturulan koyunlarda uygulama sonrası 3. günde 600 mg/dl'ye ulaştığı ve bu düzeyin 5. günden sonra azalmaya başladığı bildirilmektedir (111).

Sığırlara yapılan turpentin enjeksiyonundan 4 gün sonra plazma fibrinojen konsantrasyonunun 3 kat artış gösterdiği (41), şiddetli tropikal *theileriosisli* sığırlarda ise fibrinojen konsantrasyonunda hafif bir yükselme olduğu bildirilmektedir (34).

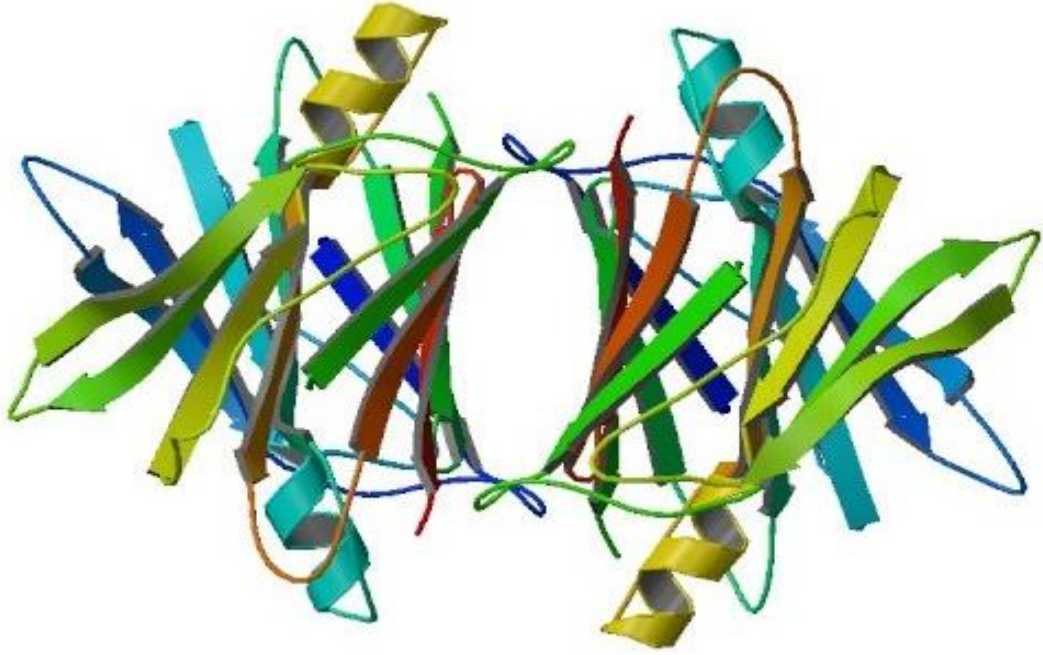
Gebelikte konsantrasyonu arttığından dolayı köpekte gebeliğin erken teşhisinde kullanılan fibrinojen, ESR ile birlikte, doku hasarı ve yangısının nonspesifik bir belirteçidir (41, 101).

Atlarda enfeksiyon teşhisinde kullanılmakta (101), olan fibrinojen geyiklerde en çok kullanılan AFP (106) olup, kedi ve köpekte teşhis laboratuvarlarında rutin olarak kullanılmamaktadır (25).

1.1.2. Negatif Akut Faz Proteinleri (nAFP)

1.1.2.1. Prealbümin

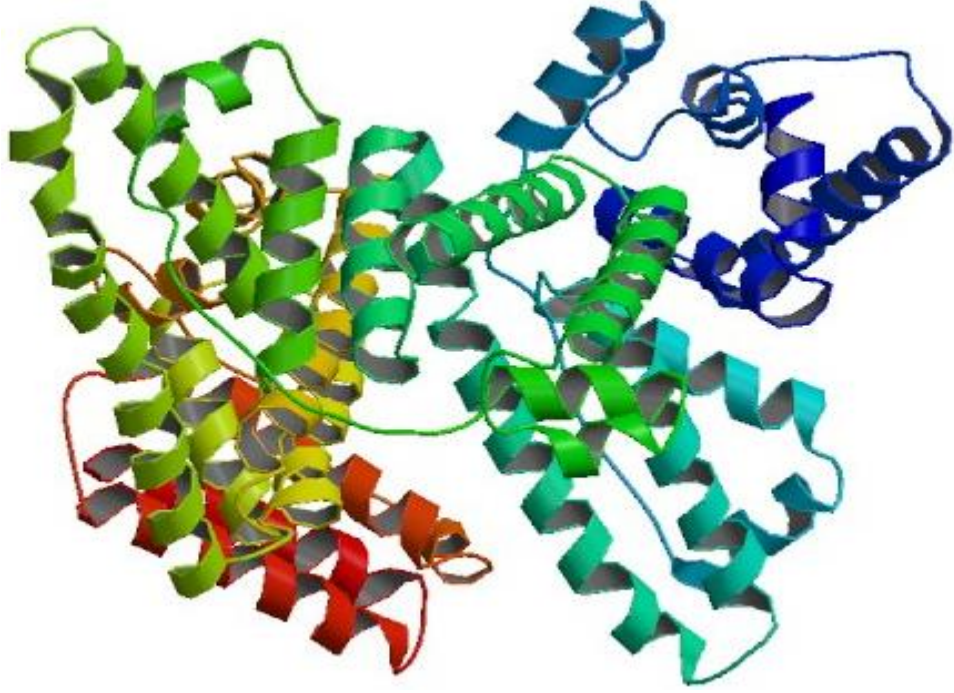
Serebrosipinal sıvı ve plazmada tiroksine ya da triiyodotironine bağlı olarak bulunan ve molekül ağırlığı 54 kDa olan prealbüminin ismi elektroforezde albüminden daha hızlı göç etmesinden ileri gelmektedir. Hepatositlerde retinol bağlı protein şeklinde sentezlenmekte ve A vitamininin transportuna yardımcı olmaktadır (3). Pozitif azot dengesinin ve beslenme durumunun belirlenmesinde iyi bir belirteçtir (82).



Şekil 8. Prealbuminin Moleküler Yapısı (24)

1.1.2.2. Albümin

Farklı özellik ve fonksiyonlara sahip olan albümin insan plazmasında total protein miktarının yaklaşık % 60 kadarını oluşturmaktadır. İnsanlarda 585 aminoasitten oluşmuş, 17 disülfid bağı içeren bir polipeptid zinciri yapısında olup, molekül ağırlığı yaklaşık 66 kDa'dur (128). Koyunlarda 607 aminoasit, 18 peptit artığı ve 6 propeptitten oluşmuştur. Koyun serum albümini % 90 sığır albüminine benzemektedir (20).



Şekil 9. Albüminin Moleküler Yapısı (128)

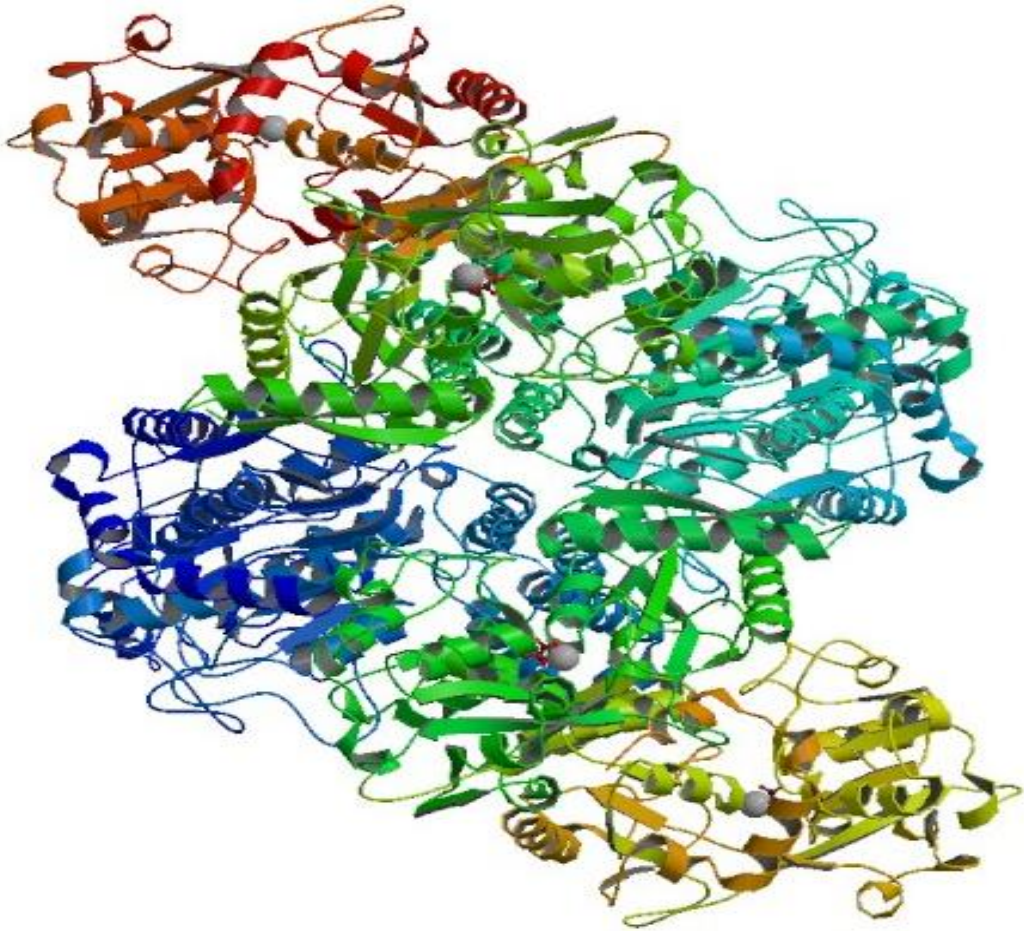
Birçok organik ve inorganik molekül için (tiroksin, bilirubin, penisilin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin, Ca, Mg ve hem) taşıyıcı görevi yapmakta ayrıca bir aminoasit deposu gibi davranarak karaciğerin protein sentezi aktivitesini desteklemektedir (39, 104).

Doku hasarı veya yangı nedeniyle katabolizmanın artması, beslenme ve emilim bozukluklarına bağlı olarak sentezi için gereken aminoasitlerin azalması, nefrotik sendrom, kronik glomerülonefrit, diabet ve sistemik lupus eritamatozis olgularında idrarla, yangı veya neoplastik hastalıklar sonucu görülen protein kaybının olduğu enteropatilerde dışkıyla, yanıklarda ise deriden protein kayıpları, hipoalbüminemiye neden olmaktadır (104). Albüminin serum seviyesini; açlık, karaciğer fonksiyon bozuklukları gibi durumlar belirlemektedir (68, 110).

Conner ve ark. (31) sığırlarda derialtı turbentin enjekte ederek lokal yangı oluşturdukları bir çalışmada serum albümin düzeyinin azaldığını bildirmişlerdir.

1.1.2.3. Transferrin

Bir glikoprotein olan transferrin, Fe taşınmasında görev yapan en önemli plazma proteindir (54, 129). 77 kDa molekül ağırlığında tek bir polipeptid zincirinden ve yaklaşık 700 aminoasitten oluşan transferrin geriye dönüşümlü olarak Fe, Cu, Zn, Co, Ca bağlayabilmekte, Fe ve Cu bağlaması fizyolojik önem taşımaktadır. Bir molekül transferrin iki ferri iyonu ve çoğunlukla bikarbonat olmak üzere ilgili bir anyonu bağlamaktadır (149).



Şekil 10. Transferrinin Moleküler Yapısı (28)

Transferrin molekülünün aminoasit diziliminde Fe'yi yüksek bir affinite ile bağlayan iki homolog bölge bulunmaktadır (104).

Plazma konsantrasyonu yaklaşık 300 mg/dl olan transferrin Fe ile kompleks oluşturarak Fe'in bakteriden uzaklaştırılması yolu ile antibakteriyel etki

göstermektedir. Ayrıca protein kaybının olduğu ağır ilerleyen nefropati olgularında Fe ile bağlı bulunan transferrin idrarla atıldığı için hipokromik anemi gelişmektedir (104).

Akut enfeksiyözlü sığırlarda, deneysel akut *salmonellosis*'li domuzlarda transferrin düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (101). Kedi ve köpeklerde Fe mekanizmasını ve homeostazisi anlamak için kullanımı yaygındır (25).

1.2. AKUT FAZ YANIT (AFY)

AFY, organizmada oluşan yangı, doku hasarı, enfeksiyon, neoplastik büyüme veya immünolojik bozukluklar sonucu oluşan homeostazise karşı organizmanın göstermiş olduğu nonspesifik bir reaksiyondur (55–57, 83, 88, 106, 110, 126). Kısaca organizmanın oluşturduğu yanıtla ilişkili olarak ortaya çıkan ve karaciğer tarafından sentezlenen birçok plazma proteinin konsantrasyonlarındaki değişiklikleri ifade etmektedir (55, 56, 110). AFY'yi tetikleyen doku yıkımlanması orjin olarak enfektif, immunolojik, neoplastik, travmatik, parazitik veya diğer nedenlerden kaynaklanabilir (55, 57, 110). AFY'de gelişen lokal reaksiyonlar arasında yangı oluşumu, pıhtılaşma ve yangı hücrelerinin bölgeye göçü yer almaktadır. Ayrıca kan protein içeriğindeki total değişimlerin bir sonucu olarak da plazma viskozitesi ve ESR artmaktadır (55).

AFY'nin görevi organları daha ileri yaralanmalardan korumak, enfeksiyöz ajanları yok etmek, organizma için zararlı molekülleri ve kalıntıları temizlemek ve organizmanın normal fonksiyonuna dönmesi için gerekli onarım sürecini aktive edip en kısa sürede homeostazisi yeniden sağlamaktır (12, 38, 55, 56, 110).

İnsanlar ve deney hayvanlarında fiziksel ve fizyolojik stresin plazma interlökin-6 (IL-6) ve AFP seviyelerini (35), sığırlarda ise fiziksel stresin AFP'leri artırdığı bildirilmektedir (101). Stresin oluşturduğu sinyal

hipotalamustan sonra hipofiz ve adrenal korteksi aktive ederek sitokin üretimini uyarmakta böylece karaciğerde AFP sentezi artarak dolaşıma verilmektedir. Sağlıklı sığır, at ve köpeklerde gebelikte, ayrıca sığırlarda karaciğer yağlanması veya açlığı takiben deksametazon uygulanmasının bir sonucu olarak glukokortikoid veya östradiollere yanıt olarak AFP üretiminin arttığı kaydedilmiştir (65, 101). Glukokortikoidler pro-enflamatör sitokinleri baskılayarak anti-enflamatörleri regüle etmekte ve böylece AFP sentezi başlatılmaktadır. Buna karşın sitokinler glukokortikoidleri parçalarlar (101).

AFY sonucu organizmada oluşan değişikliklerin belirlenmesi; hastalığın tanısının konması, prognozun belirlenmesi ve tedavinin izlenmesinde oldukça yararlıdır (31, 71, 111, 124). Bu nedenle insan hekimliğinde sık olarak kullanılan AFP veteriner hekimlikte de son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır ve bu konu ile ilgili çalışmalar artmıştır. Ancak farklı türlerde çeşitli patolojik durumlarda değişik AFY'nin ortaya çıkması bu alanda daha fazla çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir (143).

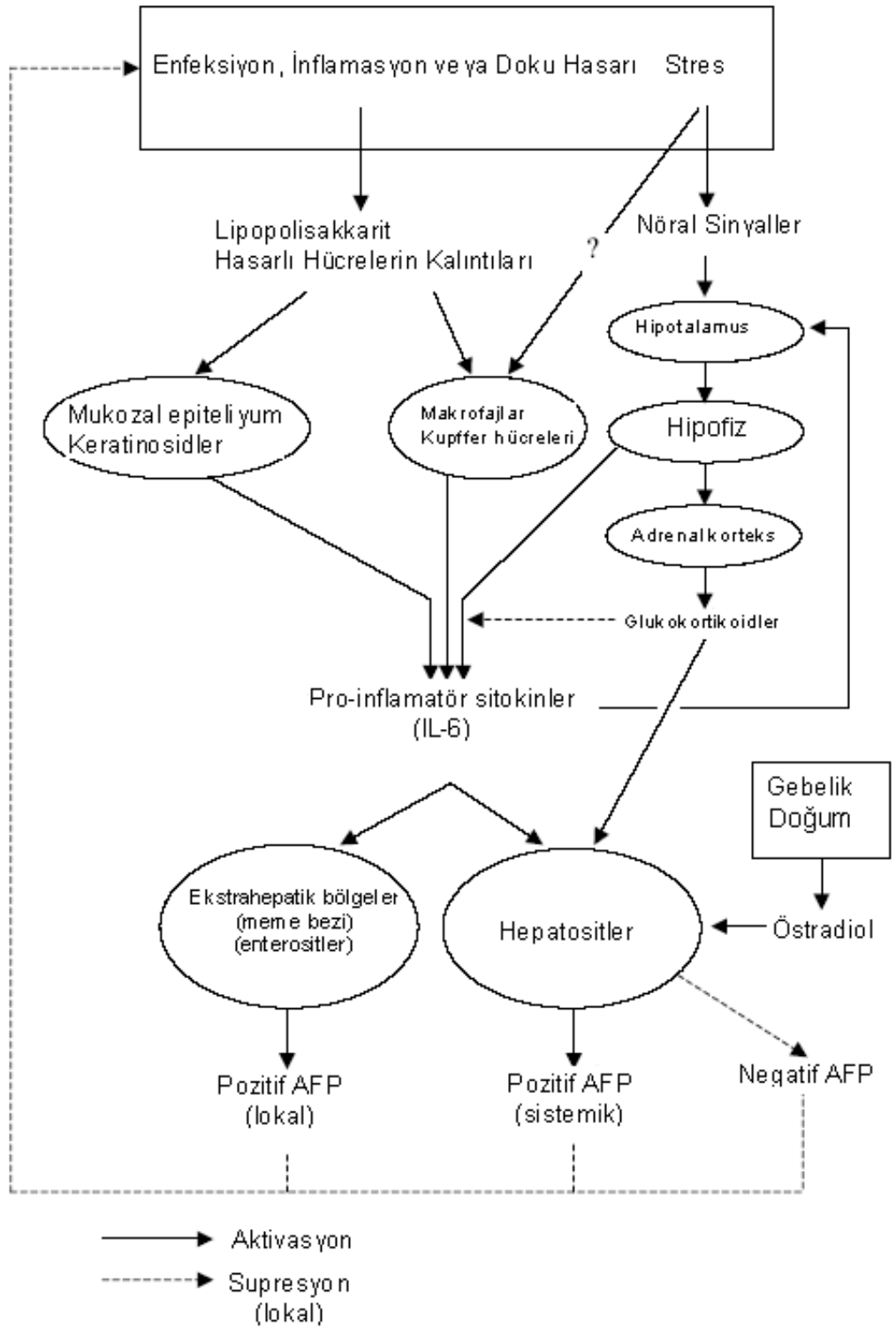
1.2.1. İndüksiyon ve Regülasyonu

AFP'ler glikoprotein yapısında olup, başta hepatositler olmak üzere ekstrahepatik dokularda da sentezlenmekte ve kan dolaşımına salınmaktadır (136). Yangı öncesi sitokinlerden sentezlenen tümör nekroz faktör (TNF- α , kaşektin), interlökin-1 (IL-1), IL-6, interferon- γ (IFN- γ) karaciğerdeki AFP'lerin başlıca mediyatörleridir (55, 101). Bu sitokinlerin genellikle mononükleer hücreler ve makrofajlar başta olmak üzere diğer hücrelerden de salındığı bildirilmiştir (63). Yangı, enfeksiyon veya doku hasarı sitokinlerin savunma hücrelerinden salınımını tetikleyerek AFP'lerin sentezine sebep olmaktadır (101).

Yangı oluşumu sırasında vazoaaktif aminlerin (histamin, bradikinin) salınımı sonucu kapiller permeabilitede artış olmakta ve bunun sonucu olarak da

dolaşımdan lokal doku yıkımlanmasının olduğu bölgeye proteinaz inhibitörleri, transport ve bağlanma proteinleri gibi birçok plazma proteinlerinin yanı sıra Na^+ ve Cl^- geçişi gerçekleşmektedir. Lökositlerin yangısal bölgeye geçişinde birçok kemotaktik madde ve yangısal mediyatörlerde rol oynamaktadır. Bu mediyatörler lökositleri yangı odağına çekerken aynı zamanda odadaki endotelial hücreler reseptör oluşumunu uyarmakta ve lökositlerin bu reseptörlere bağlanarak yangı bölgesine geçişini sağlamaktadır. Yangılı bölgeye geçen nötrofil ve makrofajlar; fagositosiz, lizozomal enzimler sayesinde yabancı unsurları yok etmektedir (56, 113).

AFY'nin oluşturduğu sistemik reaksiyonlar arasında, mediyatörler (sitokin, glikokortikoid ve büyüme faktörleri) aracılığı ile oluşturulan plazma proteinlerinin konsantrasyonundaki değişimler yer almaktadır (55, 110). $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6 ve IFN- γ lokal yangı bölgesindeki fibroblast ve endotelial hücreleri aktive ederek sitokinlerin tekrar salgılanmasını sağlamakta ve böylece dolaşıma geçen bu sekonder sitokinler sistemik yangısal yanıtı başlatmaktadırlar (55, 56, 110). AFY oluşuktan sonra bu yanıt 1-2 gün devam etmekte ve yangı sürecinde üretilen sitokinler (interlökin-4 'IL-4', interlökin-10 'IL-10') ve yangı başlatıcı sitokin antagonistleri tarafından dereceli olarak yanıt sona erdirilmektedir. Ancak AFY'ye neden olan uyarıcının varlığı veya olgunun kronikleşmesi bu sürecinde uzamasına neden olmaktadır (12, 56, 86).



Şekil 11. AFP'lerin İndüksiyon ve Regülasyonu (101)

1.2.1.1. Mediyatörler

Mediyatörlerin devreye girmesi ile birlikte ateş, LDL ve HDL-kolesterolün plazmada azalması, lökositoz, ACTH ve glukokortikoid sekresyonunda artma, komplement sisteminin aktivasyonu, bazı plazma proteinlerinin konsantrasyonlarındaki değişimler ve pıhtı oluşumu gibi birçok reaksiyon gelişmektedir (55).

Mediyatör olarak rol oynayan sitokinlerden IL-6, IL-1, TNF- α , IFN- γ makrofaj, monosit, endotelial hücre ve lökositler tarafından üretilirler (23, 87, 114). Bu sitokinlerin bakteri duvarındaki polisakkaritlere bağlanma, komplementi aktifleştirme, fagositozu uyarma, humoral ve hücrel immun yanıt gibi birçok fonksiyonu bulunmaktadır (37).

Sitokinlerin hedef hücredeki etkileri, diğer sitokinler, hormonlar, sitokin reseptör antagonistleri ve dolaşımdaki reseptörler tarafından uyarılabilmekte ya da inhibe edilebilmektedir (49).

AFY'nin başlamasından sonra karaciğer ve diğer dokularda enflamatuvar süreçleri düzenleyen, transport protein görevi yapan, doku tamirinde görev alan AFP'leri sentezlenmeye başlamaktadır. AFP'nin sentez ve salınımını düzenleyen enflamatuvar moleküller 4 ana grupta incelenebilir:

1. IL-6 tip sitokinler (IL-6, IL-11, silier nörotropik faktör, lösemi inhibitör faktör, onkostatın M, kardiyotrofin-1)
2. IL-1 tip sitokinler (IL-1, TNF)
3. Büyüme faktörleri (insülin, hepatosit büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü)
4. Glukokortikosteroidler (56, 86, 87, 110).

1.2.1.1.1. Sitokinler

İntrasellüler ve intersellüler sinyal molekülü olarak görev yapan, çözünebilir biyolojik mediyatörler olan sitokinler (23, 114), peptid veya glikoprotein yapısında olup, molekül ağırlıkları 20–30 kDa arasında değişmektedir. Enflamasyonu hem artırıcı hem de baskılayıcı rol oynamaktadırlar. Makrofajlar, monositler, lenfositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, tümöral hücre klonları gibi çok çeşitli hücre grupları tarafından (15, 48, 114) ve gebelikte implantasyon esnasında uterusu sentezlenerek (66), immun ve enflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini artırmaktadırlar (15, 48, 114). Lenfositler tarafından sentezlenen sitokinlere 'lenfokinler', monosit ve makrofajlardan sentezlenenlere ise 'monokinler' denilmektedir (37).

Sitokinler genellikle AFP sentezini uyarırken, kortikosteroidler sitokin aktivitesini düzenlerler. Yangı bölgesine gelen makrofaj ve nötrofiller buradaki endotel hücreleri ile birlikte pro-enflamatuvar sitokinleri salgılar. Bunların başlıcaları IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , interlökin-8 ve makrofaj inhibitör protein-1'dir. Sistemik AFY'nin ortaya çıkmasına ve AFP'lerin sentezlenmesine neden olan pro-enflamatuvar sitokinler çok çeşitli sinerjistik ve antagonistik etkiler göstererek immün yanıtın düzenlenmesini sağlamaktadır (23, 127).

Polipeptit yapısında ve 17 kDa ağırlığında olan TNF- α , enflamatuvar yanıtta rol oynayan bir sitokin olup, immünite ve hematopoezde görev almaktadır. Bakteri veya hücre duvarı komponentleri ile uyarılan makrofaj ve diğer hücrelerden salınıp, IL-1 ve IL-6 salınımını uyararak TNF- α , glukokortikosteroidler aracılığıyla kas katabolizmasına, hiperglisemiye ve karaciğer tarafından aminoasit alımına neden olmaktadır (23, 40, 56, 72).

Çeşitli dokulara yayılmış mononükleer hücrelerden salınan (23, 56) ve iki alt üniteden (IL-1 α , IL-1 β) oluşan IL-1 (40, 131), çok kuvvetli bir sitokindir. Bir hücre üzerinde birkaç reseptörü bulunması bile bu sitokinin etkisini

göstermesi için yeterlidir. Düşük konsantrasyonlarda lokal yangısal reaksiyonları düzenler. Makrofajları ve endotel hücreleri etkileyerek daha fazla IL-1, IL-6 ve kemokin sentezini sağlar. Bunun sonucunda, nötrofillerin endotele bağlanarak yangılı dokuya geçmesi sağlanır. Yüksek konsantrasyonlara ulaştığında kan dolaşımına geçerek endokrin etki gösterir. Sistemik etkileri, vücut ısısında artış, karaciğerden AFP'lerin salınması ve kaşeksidir. IL-1'in bu fonksiyonları enfeksiyonlar sırasında ortaya çıkan klinik belirtilerin bazılarını açıklamaktadır (37).

Monositler, makrofajlar, lenfositler, endotel hücreleri, fibroblastlar, hepatositler ve diğer pek çok hücreden salgılanan IL-6 (23, 56, 100, 131), molekül ağırlığı 22-27 kDa arasında değişen glikolize bir proteindir. Enflamatuvar yanıtın en önemli mediyatörü olan IL-6'nın uyarılması bakteriyel endotoksinler, IL-1 ve TNF- α yardımıyla olur (147). IL-6'nın en önemli etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerinedir (85, 131). Ayrıca fibrinojen ve CRP'nin üretiminden sorumlu olan IL-6 (47), sitokin salgılanmasını inhibe ederek monositlerin stabil hale gelmesini sağlamaktadır (55).

Üç grup interferon vardır. Bunlardan IFN- α lökositler, IFN- β fibroblastlar ve diğer çekirdekli hücreler, IFN- γ ise yangısal T hücresi ve NK hücreleri tarafından üretilmektedir (37, 131). IFN- γ antiviral, immunoregülatör ve büyüme faktörü özelliklerine sahip bir protein olup, viruslerle enfekte hücrelerden salınır ve diğer hücreleri virüs, bakteri ve protozon invazyonlarına karşı korurlar (37).

AFY'nin sona erdirilmesinde glukokortikoidler, sitokinler (IL-4, IL-10), sitokinlerin reseptör antagonistleri (IL-1Ra ve IL-6Ra) rol oynar. Glukokortikosteroidlerin AFY'nin düzenlenmesinde yeri büyüktür. Kortizol, IL-6 mediyatörüyle AFP sentezini artırır. Ayrıca pro-enflamatuvar sitokin salınımını, kapiller geçirgenliği ve lökosit aktivasyonunu azaltır, lizozomal membranları stabilize eder, immun sistem hücrelerini baskılar (23, 87).

1.2.2. Karakteristik Özellikleri ve Fizyolojik Fonksiyonlara Etkisi

AFY klinik olarak sistemik yangı belirtileri, ateş, iştahsızlık ve durgunluk ile karakterizedir (49, 55, 56, 97, 113). Ayrıca gastrointestinal sistem fonksiyonları bozularak sindirim içeriğinin boşaltılmasında gecikmeler ortaya çıkmaktadır (55, 56, 113).

Enflamasyon ile ilişkili sitokinler, kortikotropin salgılayıcı hormonu uyararak kortikotropin ve kortizol üretimini artırmaktadırlar. IL-6'nın arjinin-vazopressin üretimini uyarması ise bazı enflamatuvar hastalıklarda ortaya çıkan hiponatremiyi açıklayabilmektedir (49).

Enflamasyonla ilişkili sitokinler, ayrıca nitrik oksit sentaz, Mn-süperoksit dismutaz, mikrozomal hem oksijenaz'ı indüklenmekte, böylece oksidanlara bağlı doku hasarını azaltabilmektedir. IL-6, metal bağlayıcı metallothionein üretimini ve ona bağlı olarak Zn bağlanışını artırmaktadır. IL-1 β ve TNF- α ise karaciğer hücrelerinde büyüme hormon reseptörlerinin sentezini azaltarak büyüme hormonuna yanıtı azaltmakta, plazma insülin benzeri büyüme faktörü I düzeylerini düşürmektedir (49, 138).

AFY'de, AFP'lerin sentezindeki artışa bağlı olarak, aminoasit ve nükleotid gereksinimi artmaktadır. Aminoasit ihtiyacının bir bölümü, sitokinlere bağlı olarak artan kas proteolizinden sağlanırken, nükleotid ihtiyacı sadece karaciğer içi kaynaklardan karşılanabilmektedir (114).

AFY sırasında ACTH, kortizol, adrenal katekolaminler, glukagon, insülin, büyüme hormonu, aldosteron, vazopressin ve prolaktin konsantrasyonu artarken (18, 38, 49, 88, 92) renin, tiroksin ve gonadal steroidlerin düzeyleri düşmektedir (55, 92, 113).

AFY sırasında protein katabolizması ve glukoneogenezis artmaktadır. Çoğu hastalıkların bir sonucu olarak gelişen açlık ve negatif enerji dengesi

nedeniyle kas proteinlerinin yıkımlanması artmakta (41, 49, 55, 56, 110) ve açığa çıkan aminoasitler AFP'leri, immunoglobulinler ve doku tamiri için kullanılan kollojenin sentezlenmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca bu aminoasitler lenfosit ve fibroblast üretimi yanında glukoneogenezis ve enerji üretiminde de kullanılmaktadır (41, 55, 56, 110).

AFY'nin immun sistem üzerinde baskılayıcı etkisiyle hayvanlarda lenfosit fonksiyonunda, nötrofillerin bakterisidal etkisinde ve makrofajların fagositoz yeteneklerinde düşüşe neden olmaktadır (88).

Tablo 3. AFP'nin Karakteristik Özellikleri ve Fizyolojik Fonksiyonlara Etkisi (23, 49)

Nöroendokrin Değişiklikler
-Ateş, durgunluk, iştahsızlık ve anoreksi -Kortikotropin, kortizol ve kortikotropin salgılayıcı hormon salınımında artış -Arjinin vazopressin salınımında artış -İnsülin benzeri büyüme faktörü I üretiminde azalma -Katekolaminlerin adrenal salınımında artış
Hematopoetik Değişiklikler
-Kronik hastalık anemisi -Lökositoz -Trombositoz
Metabolik Değişiklikler
-Negatif azot dengesi ve kas kaybı -Glukoneogenezde azalma -Osteoporoz -Hepatik lipogenezde artış -Adipoz dokunun lipolizinde artış -Adipoz doku ve kasta lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma -Kaşeksi -Protein katabolizmasında artış -AFP'nin hepatik üretiminde artış
Hepatik Değişiklikler
-Metalloproteinaz-1'in doku inhibitörü, Mn-süperoksit dismutaz, hem oksijenaz, uyarılabilir nitrik oksit sentaz ve metalotionin artışı -Fosfoenolpiruvat karboksikinaz aktivitesinde azalış
Protein Olmayan Plazma Bileşiklerindeki Değişiklikler
-Hipozinkemi, hipoferremini ve hiperkupremi -Plazma retinol ve glutatyon konsantrasyonunda artış

2. MATERYAL ve METOT

2.1. Materyal

Bu çalışmada Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Çiftliğine ait toplam 22 adet 3–5 yaşlı, $54,6 \pm 4,7$ (49–58 kg) ağırlığında Tuj ırkı sağlıklı gebe koyun kullanıldı. 19 Mart–12 Mayıs tarihleri arasında gerçekleştirilen çalışmada rutin klinik muayeneleri (solunum, nabız, vücut ısısı vb.) yapılan sağlıklı koyunların Doğum ve Jinekoloji Kliniğinde ultrasonografik muayene ile gebelikleri tespit edildi. Grup yemlemesi uygulanan hayvanlara günde iki kez (08.⁰⁰–15.⁰⁰) olmak üzere kuru ot *ad libitum* olarak verildi. Temiz ve taze içme suyu devamlı olarak önlerinde bulunduruldu.

2.1.1. Kan Örneklerinin Toplanması ve İşlenmesi

Çalışmada yer alan hayvanlardan doğum (doğumu izleyen ilk saatler), doğum öncesi ve sonrası 7. ve 14. günlerde toplam 5 kez olmak üzere V. *Jugularis*'inden antikoagülanlı (Na-Sitratlı) ve antikoagülanlı tüplere kan örnekleri toplandı. Oda ısısında 20 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'te 15 dakika santrifüje edildi. Elde edilen serum örneklerinde seruloplazmin, plazmada ise fibrinojen aynı gün ölçüldü. Diğer parametrelerin ölçümleri için kalan örnekler analizler yapılana kadar -20 °C'de saklandı.

2.2. Metot

2.2.1. Analizler için Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. p-Fenilendiamin (Sigma)
2. Glasiyal Asetik Asit (Merck)

3. Sodyum Asetat Trihidrat (Merck)
4. Sodyum Hidroksit (Merck)
5. Sodyum Azid (Merck)
6. Eter (Merck)
7. Potasyum Ferrosiyamid (Merck)
8. Hidrojen Peroksit (Merck)
9. Guiacol (Merck)
10. Hp Standart Çözeltisi (Sigma)

2.2.2. Analizler için Kullanılan Ticari Kitler

1. Albümin (DDS, Türkiye)
2. Demir (DDS, Türkiye)
3. Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi (DDS, Türkiye)

2.2.3. Analizler için Kullanılan Cihazlar

1. Mikroplak Okuyucu (Molecular Devices)
2. Spektrofotometre (UV-1201, Shimadzu)
3. Santrifüj (Heraeus Christ)
4. Etüv (Nüve)
5. Su Banyosu (SB100, Nüve)
6. Otomatik Pipetler (Eppendorf, 0,5–10 µl, 10–100 µl, 100–1000 µl)
7. Hassas Teraziler (Scaltec)
8. Vorteks (Labinco-524)
9. Derin Dondurucu (So-Low Environmental Equip. Co.)
10. pH Metre (inoLab)
11. Mikrohematokrit Santrifüj (NT 175, Nüve)
12. Oküler Mikrometre (Nikon CFWE 10X /18)
13. Mikroskop (Nikon SMZ-10A)

2.2.4. Biyokimyasal Analizler

Elde edilen serum örneklerinde seruloplazmin, Hp, albümin, Fe, doymamış demir bağlama kapasitesi (DDBK); plazma örneklerinde ise fibrinojen analizleri yapılmıştır. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin doyumu (TD) ise Fe ve DDBK üzerinden formülle hesaplanarak belirlenmiştir.

2.2.4.1. Serum Seruloplazmin Düzeyi Ölçümü

Serumda seruloplazmin tayini spektrofotometrik olarak **Colombo ve Richerich**'in bildirdiği metot (30) ile yapıldı.

Prensip: Seruloplazmin bir enzim olarak renksiz bir madde olan fenilen diaminin mavimsi menekşe renkli ürüne oksitler. Serumdaki bu etki deneyde belirli bir zamanda ve deney köründe daha başında sodyum azid katılarak durdurulur ve spektrofotometrik olarak ölçülür.

Ayırıcılar:

- 1. Asetat tamponu (0,43 M):** 1,34 ml glasiyal asetik asit ve 26,44 g sodyum asetat distile suda çözülüp, litreye tamamlanarak pH'sı 5,6'ya ayarlandı.
- 2. Fenilen diamin substrat çözeltisi (7,95 mM):** 144 mg fenilen diamin dihidroklorür, 100 ml asetat tamponunda çözülerek hacmi litreye tamamlandı ve pH'sı 5,6'ya ayarlandı (Günlük olarak hazırlandı).
- 3. Sodyum azid çözeltisi (460 mM):** 3 g sodyum azid distile suda çözülerek hacmi 100 ml'ye tamamlandı.

Deneyin Yapılışı

Pipetleme işlemi aşağıdaki şekilde yapıldı.

	Test	Kör
Fenilen diamin substrat çözeltisi	5 ml	5 ml
Sodyum azid	-	1 ml
Serum	0.1 ml	0.1 ml
Karıştırıldı ve 37 °C'lik etüvde 15 dakika inkübasyona bırakıldı.		
Sodyum azid	1ml	-
546 nm'de distile suya karşı okundu.		

Hesaplanması:

Seruloplazmin (mg/dl) = 237 x (A test – A kör)

2.2.4.2. Serum Hp Düzeyi Ölçümü

Serumda Hp tayini spektrofotometrik olarak **Skinner ve ark.** bildirdiği metot (123) ile yapıldı.

Prensip: Serum Hp düzeyi, Hb bağlama kapasitesi belirlenerek ölçülür. Buna göre serbest ve Hp'e bağlı Hb arasındaki peroksidaz aktivitesi farkı serum Hp konsantrasyonunu vermektedir.

Ayıraçlar:

1. Methemoglobin Solüsyonu: 8 hacim koyun eritrositi 3 hacim fizyolojik tuzlu su ve 1 hacim eter ile 3 kez yıkandı. Temiz hemolizat pipetlendi ve Hb konsantrasyonu standart Hb konsantrasyonu belirleme yöntemi ile belirlendi. 1 g/dl olacak şekilde sulandırıldı. Bu çözeltinin 25 ml'si 10 ml potasyum ferro

siyanid ile karıştırıldı. Kullanmadan önce distile su ile 0,278 g/L olacak şekilde sulandırıldı.

2. Hidrojen Peroksit (0,02 M): 204 µl H₂O₂ alındı ve distile su ile hacmi 100 ml'ye tamamlandı. Günlük olarak hazırlandı.

3. Guiacol (0,06 M): 6,82 g guiacol ve 183 ml 1 M asetik asit 700 ml distile suda çözülüp, litreye tamamlanarak pH'sı 4'e ayarlandı.

4. Hp Standart Çözeltisi: 1 g/L Hp içermektedir.

5. Kör Serum: Klinik olarak sağlıklı koyun serumu.

6. Potasyum Ferrosiyaniid Çözeltisi (100 mg/dl): 100 mg potasyum ferrosiyaniid alındı ve distile suda çözülerek hacim 100 ml'ye tamamlandı.

Deneyin Yapılışı

Pipetleme işlemi aşağıdaki şekilde yapıldı.

	Test	Kör	Standart
Serum	10 µl	-	-
Kör serum	-	10 µl	-
Standart çözeltisi	-	-	10 µl
Methemoglobin	90 µl	90 µl	90 µl
25 °C su banyosunda 10 dakika karanlıkta inkübasyon			
Guiacol	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml
H ₂ O ₂	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
25 °C su banyosunda 8 dakika karanlıkta inkübasyona bırakıldı.			
470 nm'de suya karşı okundu.			

Hesaplanması:

$$A_{\text{test}} - A_{\text{kör}}$$

$$\text{Hp Konsantrasyonu (g/L)} = \frac{A_{\text{test}} - A_{\text{kör}}}{A_{\text{std}} - A_{\text{kör}}} \times \text{Std. Kons.}$$

$$A_{\text{std}} - A_{\text{kör}}$$

Standart Konsantrasyonu: 1 g/L

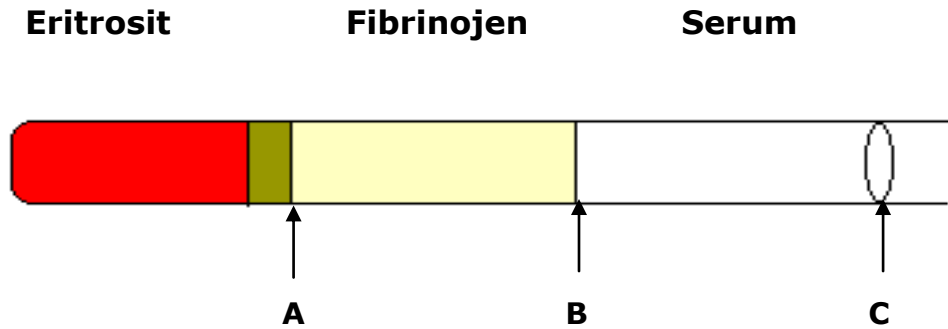
2.2.4.3. Plazma Fibrinojen Düzeyi Ölçümü

Millar yöntemi (99) ile oküler mikrometrik mikroskop kullanılarak belirlendi.

Prencip: Diğer plazma proteinlerinden 56–58 °C'de çöktürülerek ayrılan fibrinojenin plazma düzeyi belirlenir.

İşlem: Alınan sodyum sitratlı kan örnekleri mikrohematokrit tüplere çekilerek, ağzı kapatılıp mikrohematokrit santrifüjde 5 dakika santrifüj edildi. 58 °C'de su banyosunda 3 dakika tutulan tüpler tekrar 3 dakika santrifüj edildi. Sonra çökmüş fibrinojen tabakası oküler mikrometre yardımı ile mikroskopta ölçüldü ve gerekli hesaplamalar yapılarak fibrinojen düzeyi belirlendi.

Hesaplanması:



Şekil 12. Fibrinojen Düzeyinin Belirlenmesi için Oküler Mikrometrik Mikroskop ile Ölçümü Yapılan Alanlar (AB ve AC)

$$(AB/AC) \times 100 = \text{ml/dl}$$

$$(\text{ml/dl}) \times 100 = \text{mg/dl}$$

2.2.4.4. Serum Albümin Düzeyi Ölçümü

Serum albümin düzeyi ölçümü ticari test kiti ile (DDS, Türkiye) spektrofotometrik olarak yapıldı.

Prensip: Serum albümini, bromkrezol yeşili varlığında zayıf asidik pH ortamında indikatörün rengini sarı-yeşilden yeşil-maviye dönüştürür.

Ayıraçlar:

1. Reaktif: Sitrat tampon (30 mmol/L, pH= 4,2) ve bromkrezol yeşili (0,26 mmol/L) karışımı

2. Standart: 5 g/dl

Deneyin Yapılışı

Pipetleme işlemi aşağıdaki şekilde yapıldı.

	Kör	Test	Standart
Serum	-	10 µl	-
Standart çözeltisi	-	-	10 µl
Distile Su	10 µl	-	-
Reaktif	1000 µl	1000 µl	1000 µl
Karıştırıldı, yaklaşık olarak 10 dakika inkübasyona bırakıldı.			
Absorbansı reaktif körüne karşı 60 dakika içinde 546 nm'de okundu.			

Hesaplanması:

Albümin (g/dl) = (A test / A std.) x Std. Kons.

2.2.4.5. Serum Fe Düzeyi Ölçümü

Serum Fe düzeyi ölçümü ticari test kiti ile (DDS, Türkiye) spektrofotometrik olarak yapıldı.

Prensip: Transferrine bağlı Fe asidik pH'da serbest hale geçer ve ferrik formdan ferro iyonu haline dönüşür. Bu iyonlar menekşe renkli kompleks oluşturur ve oluşan ferrozin ile reaksiyon verir ve oluşan bu renk 560 nm'de ölçülebilir.

Ayrıraçlar:

- 1. Fe Tampon:** Asetat tampon (pH=4,5) ve hidroksilamin hidroklorit (220 mmol/L) karışımı
- 2. Renklendirici:** Hidroksilamin hidroklorit ve ferrozin (16,7 mmol/L) karışımı
- 3. Fe Standart (500 µg/dl):** Ferroklorit ve hidroksilamin hidroklorit karışımı

Deneyin Yapılışı

Pipetleme işlemi aşağıdaki şekilde yapıldı.

	Kör	Test	Standart
Serum	-	500 µl	-
Standart çözeltisi	-	-	500 µl
Distile Su	500 µl	-	-
Fe Tampon	2500 µl	2500 µl	2500 µl
Karıştırıldı, A1 absorbansı 560 nm'de okundu.			
Renklendirici	50 µl	50 µl	50 µl
Karıştırıldı, 10 dakika 37 °C'de inkübasyona bırakıldı.			
A2 absorbansı 560 nm'de okundu.			

Hesaplanması:

Total Fe (µg/dl) = (ΔA Test / ΔA Std.) x Std. Kons.

2.2.4.6. Serum DDBK Ölçümü

Serum DDBK ticari test kiti ile (DDS, Türkiye) spektrofotometrik olarak yapıldı.

Prensip: Alkali ortamda seruma bilinen miktarda ferro iyonları ilave edildiğinde bu ferro iyonları transferrinin doymamış demir bağlama bölgeleri ile birleşir. Bağlanamayan ferro iyonları konsantrasyonu ferrozin reaksiyonu

ile ölçülür. İlave edilen ferro iyonları ile ölçülen bağlanamayan ferro iyonlarının arasındaki fark DDBK'dır.

Ayırıcılar:

1. **DDBK Tampon:** TRIS (500 mmol/L, pH=8,1) ve sodyum azid (% 0,05) karışımı
2. **Renklendirici:** Hidroksilamin hidroklorit ve ferrozin (16,7 mmol/L) karışımı
3. **Fe Standart (500 µg/dl):** Ferroklorit ve hidroksilamin hidroklorit karışımı

Deneyin Yapılışı

Pipetleme işlemi aşağıdaki şekilde yapıldı.

	Kör	Test	Standart
Serum	-	500 µl	-
Distile Su	1000 µl	-	500 µl
Fe Standart	-	500 µl	500 µl
DDBK Tampon	2000 µl	2000 µl	2000 µl
Karıştırıldı, A1 absorbansı 560 nm'de okundu.			
Renklendirici	50 µl	50 µl	50 µl
Karıştırıldı, 10 dakika 37 °C'de inkübasyona bırakıldı.			
A2 absorbansı 560 nm'de okundu.			

Hesaplanması:

$$\text{DDBK } (\mu\text{g/dl}) = \text{Std. Kons.} - [(\Delta A \text{ Test} / \Delta A \text{ Std.}) \times \text{Std. Kons.}]$$

2.2.4.7. Serum TDBK Ölçümü

TDBK, serum Fe ve DDBK'nın toplanmasıyla elde edildi.

$$\text{TDBK } (\mu\text{g/dl}) = \text{DDBK} + \text{Fe}$$

2.2.4.8. Serum TD Ölçümü

Serum TD, serum Fe ve TDBK düzeylerinden formülle hesaplanarak elde edildi (14, 80).

$$TD (\%) = Fe / TDBK \times 100$$

2.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 10,0 (125) paket program kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki ortalama değerler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve gruplar arası farklılıklar Duncan testi ile belirlendi. Parametreler arası ilişkiler korelasyon analizi ile saptandı. Sonuçlar, ortalama \pm standart hata ($X \pm Sx$) olarak gösterildi.

3. BULGULAR

Çalışmadan elde edilen serum seruloplazmin, Hp, albümin, TDBK, TD, Fe ve plazma fibrinojen düzeylerine ait bulgular ve istatistiksel önemi sırası ile Tablo 4'te, bulguların grafiksel değerlendirilmesi ise sırası ile Grafik 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7'de gösterildi.

Doğumdan önceki 14. ve 7., doğum ve doğumdan sonraki 7. ve 14. günlere ait seruloplazmin düzeyleri sırasıyla $14,93\pm 0,04$, $15,62\pm 0,23$, $16,08\pm 0,29$, $16,93\pm 0,30$, $16,79\pm 0,24$ mg/dl olarak ölçüldü. En yüksek değerine doğumdan 7 gün sonra ulaşan seruloplazminin, doğumdaki düzeyleri doğumdan 14 gün öncesine göre istatistikî olarak önemli derecede yüksek ($p<0,001$), doğum sonrası 7 ve 14. günlere göre düşük ($p<0,001$) olarak bulundu. Ayrıca doğum öncesi 7. ile 14. gün arasında da istatistikî olarak önemli düzeyde fark ($p<0,001$) belirlendi.

Doğumdan önceki 14. ve 7., doğum ve doğumdan sonraki 7. ve 14. günlere ait Hp düzeyleri sırasıyla $0,171\pm 0,01$, $0,276\pm 0,02$, $0,355\pm 0,02$, $0,293\pm 0,02$, $0,193\pm 0,02$ g/L olarak ölçüldü. Gebeliğin son haftasında yükselerek doğumda maksimuma, doğumdan sonraki 7. günde ise azalarak 14. günde normal konsantrasyonuna ulaştığı belirlendi. Doğumda saptanan Hp düzeyleri doğumdan önceki 14. ve 7., doğum sonrası 7. ve 14. günlere ait Hp düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek ($p<0,001$) bulundu. İlave olarak doğumdan önce 14. ve 7. günler ile doğum sonrası 7. ve 14. günlerde gruplar arasında istatistikî olarak önemli düzeyde fark ($p<0,001$) olup, doğum öncesi 14. ve 7. günlerde konsantrasyonun yükseldiği doğum sonrası 7. ve 14. günlerde ise düştüğü tespit edildi.

Doğumdan önceki 14. ve 7., doğum ve doğumdan sonraki 7. ve 14. günlere ait fibrinojen düzeyleri sırasıyla $351,20\pm 21,60$, $501,22\pm 10,64$, $797,42\pm 24,34$,

522,51±32,68, 391,94±19,47 mg/dl olarak ölçüldü. Gebeliğin son haftasında yükselerek doğumda maksimuma, doğumdan sonraki 7. günde ise azalarak 14. günde normal konsantrasyonuna ulaştığı belirlendi. Doğumda saptanan fibrinojen düzeyleri doğumdan önceki 14. ve 7., doğum sonrası 7. ve 14. günlere ait fibrinojen düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek ($p<0.001$) bulundu. Bununla birlikte doğumdan önce 14. ve 7. günler ile doğum sonrası 7. ve 14. günlerde gruplar arasında istatistikî olarak önemli düzeyde fark ($p<0.001$) olup, doğum öncesi 14. ve 7. günlerde konsantrasyonun yükseldiği doğum sonrası 7. ve 14. günlerde ise düştüğü saptandı.

Doğumdan önceki 14. ve 7., doğum ve doğumdan sonraki 7. ve 14. günlere ait albümin düzeyleri sırasıyla 3,38±0,02, 3,17±0,03, 2,79±0,04, 2,99±0,05, 3,23±0,06 g/dl olarak ölçüldü. Gebeliğin son haftasında azalarak doğumda minimum, doğumdan sonraki 7. günde ise artarak 14. günde normal konsantrasyonuna ulaştığı belirlendi. Doğumda saptanan albümin düzeyleri doğumdan 14 gün önce ve doğum sonrası 14. günlere ait albümin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistikî olarak önemli düzeyde düşük ($p<0.001$) bulundu. Ayrıca doğumdan önce 14. ve 7. günler istatistikî olarak önemli düzeyde düşük ($p<0.001$), doğum sonrası 7. ve 14. günlerde ise gruplar arasında istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek fark ($p<0.001$) belirlendi.

Doğumdan önceki 14. ve 7., doğum ve doğumdan sonraki 7. ve 14. günlere ait TDBK düzeyleri sırasıyla 269,69±3,80, 294,84±5,39, 322,27±5,33, 285,28±5,40, 276,63±4,67 µg/dl olarak ölçüldü. Gebeliğin son haftasında yükselerek doğumda maksimuma, doğumdan sonraki 7. günde ise azalarak 14. günde normal konsantrasyonuna ulaştığı belirlendi. Doğumda saptanan TDBK düzeyleri doğumdan önceki 14. ve 7., doğum sonrası 7. ve 14. günlere ait TDBK düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek ($p<0.001$) bulundu. Doğum öncesi 14. ve 7. günler arasında da istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek fark ($p<0.001$) saptandı.

Doğumdan önceki 14. ve 7., doğum ve doğumdan sonraki 7. ve 14. günlere ait TD düzeyleri sırasıyla % 44,31±0,61, 33,60±0,81, 26,95±0,57, 32,23±0,65, 37,21±0,78 olarak ölçüldü. Gebeliğin son haftasında azalarak doğumda minimum, doğumdan sonraki 7. günde ise artarak 14. günde normal konsantrasyonuna ulaştığı belirlendi. Doğumda saptanan TD düzeyleri ile doğumdan önceki 14. ve 7., doğum sonrası 7. ve 14. günlere ait TD düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistikî olarak önemli düzeyde düşük ($p<0.001$) bulundu. Doğumdan önce 14. ve 7. günler istatistikî olarak önemli düzeyde düşük ($p<0.001$), doğum sonrası 7. ve 14. günlerde ise gruplar arasında istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek fark ($p<0.001$) tespit edildi.

Fe düzeyleri doğumdan önceki 14. ve 7., doğum ve doğumdan sonraki 7. ve 14. günlerde sırasıyla 118,99±0,56, 98,26±1,07, 86,32±1,23, 91,34±1,05, 102,36±1,51 µg/dl olarak ölçüldü. Gebeliğin son haftasında yükselerek doğumda maksimuma, doğumdan sonraki 7. günde ise azalarak 14. günde normal düzeye ulaştığı belirlendi. Doğumda saptanan Fe düzeyleri ile doğumdan önceki 14. ve 7., doğum sonrası 7. ve 14. günlere ait Fe düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek ($p<0.001$) bulundu. Ayrıca doğumdan önce 14. ve 7. günler istatistikî olarak önemli düzeyde düşük ($p<0.001$), doğum sonrası 7. ve 14. günlerde ise gruplar arasında istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek fark ($p<0.001$) saptandı.

Çalışmadan elde edilen serum seruloplazmin, Hp, albümin, TDBK, TD, Fe ve plazma fibrinojen düzeyleri arasındaki korelasyon Tablo 5'te gösterildi. Yapılan korelasyon analizleri sonucunda, doğum sonrası 14. günde serum seruloplazmin düzeyi ile Hp ($r= 0,486$) ve albümin ($r= 0,454$) arasında düşük pozitif ($p<0,05$), TD ($r= -0,480$) ile de yüksek negatif korelasyon ($p<0,01$) belirlendi.

Doğum sonrası 7. günde, plazma fibrinojen düzeyi ile TDBK ($r= 0,413$) arasında düşük pozitif ($p<0,05$), TD ($r= -0,434$) ile de yüksek negatif korelasyon ($p<0,01$) saptandı.

Serum TDBK düzeyi ile TD ($r = -0,736$) arasında doğum, doğum öncesi 14. günde ($r = -0,959$), doğum sonrası 7. günde ($r = -0,876$) ve doğum sonrası 14. günde ($r = -0,681$) yüksek negatif korelasyon ($p < 0,01$) tespit edildi.

Serum TD düzeyi ile Fe ($r = -0,717$) arasında doğumda, yüksek negatif ($p < 0,01$), doğum sonrası 7. günde ($r = 0,664$) yüksek pozitif ($p < 0,01$) ve doğum sonrası 14. günde ($r = 0,438$) ise düşük pozitif korelasyon ($p < 0,05$) olduğu belirlendi.

Tablo 4. Peripartum Döneme Ait AFP Düzeyleri

Parametreler	Peripartum Döneme Ait Günler				
	Doğumdan		Doğum	Doğumdan	
	14 Gün Önce	7 Gün Önce	7 Gün Sonra	14 Gün Sonra	
Seruloplazmin (mg/dl)	14,93±0,04 ^c	15,62±0,23 ^b	16,08±0,29 ^b	16,93±0,30 ^a	16,79±0,24 ^a
Hp (g/L)	0,171±0,01 ^c	0,276±0,02 ^b	0,355±0,02 ^a	0,293±0,02 ^b	0,193±0,02 ^c
Fibrinojen (mg/dl)	351,20±21,60 ^c	501,22±10,64 ^b	797,42±24,34 ^a	522,51±32,68 ^b	391,94±19,47 ^c
Albümin (g/dl)	3,38±0,02 ^a	3,17±0,03 ^b	2,79±0,04 ^d	2,99±0,05 ^c	3,23±0,06 ^b
TDBK (µg/dl)	269,69±3,80 ^d	294,84±5,39 ^b	322,27±5,33 ^a	285,28±5,40 ^{bc}	276,63±4,67 ^{cd}
TD (%)	44,31±0,61 ^a	33,60±0,81 ^c	26,95±0,57 ^d	32,23±0,65 ^c	37,21±0,78 ^b
Fe (µg/dl)	118,99±0,56 ^a	98,26±1,07 ^c	86,32±1,23 ^e	91,34±1,05 ^d	102,36±1,51 ^b

*Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.001).

Tablo 5. Koyunlarda Peripartum Dönem AFP'leri Arasındaki Korelasyon

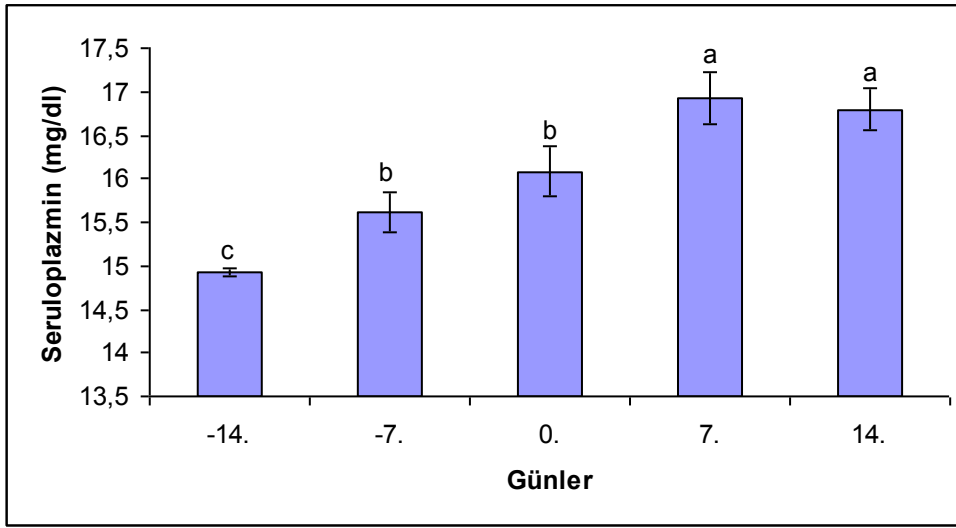
	Seruloplazmin	Hp	Fibrinojen	Albümin	TDBK	TD
DÖ 14. Gün						
Fe						
TD					-0,959**	
TDBK						
Albümin						
Fibrinojen						
Hp						
Doğum						
Fe						-0,717**
TD					-0,736**	
TDBK						
Albümin						
Fibrinojen						
Hp						
DS 7. Gün						
Fe						0,664**
TD			-0,434**		-0,876**	
TDBK			0,413*			
Albümin						
Fibrinojen						
Hp						
DS 14. Gün						
Fe						0,438*
TD	-0,480**				-0,681**	
TDBK						
Albümin	0,454*					
Fibrinojen						
Hp	0,486*					

*p<0,05

**p<0,01

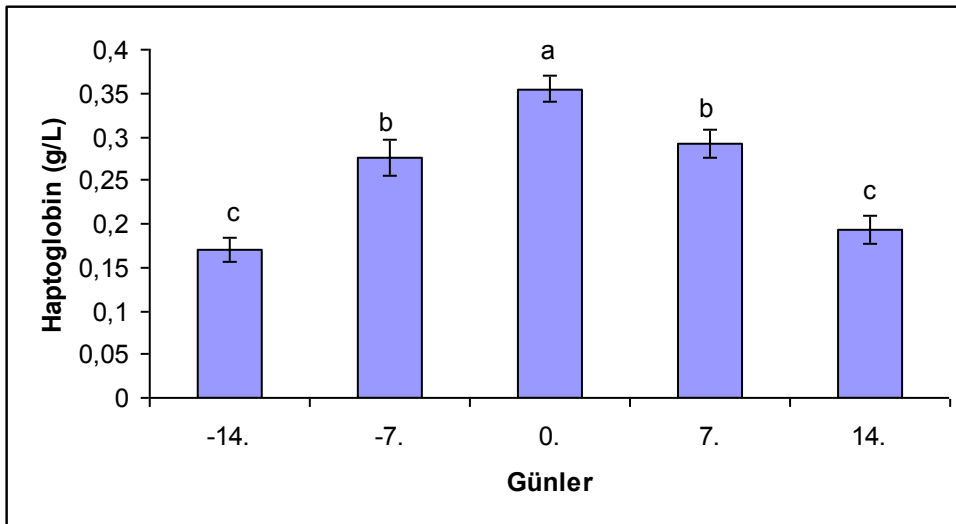
DÖ: Doğum Öncesi

DS: Doğum Sonrası



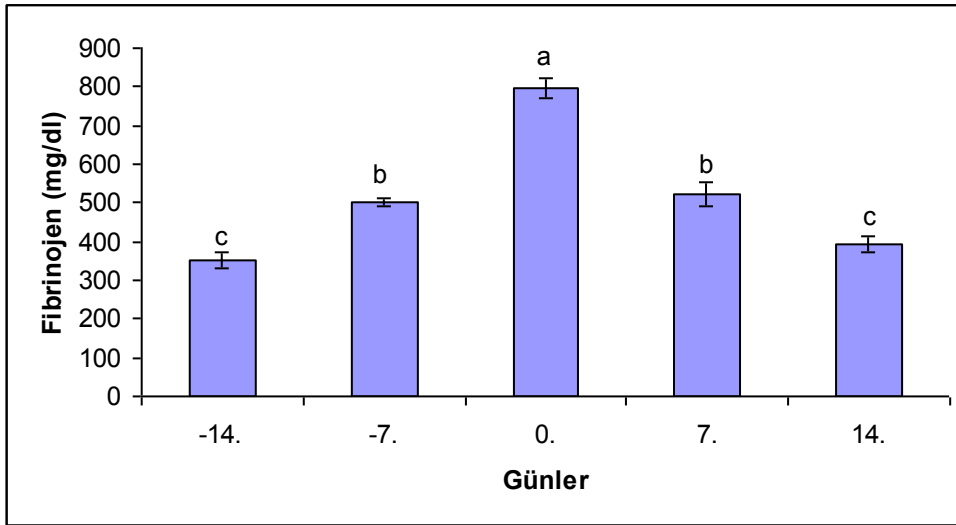
* Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0,001$)

Grafik 3.1 Peripartum Döneme Ait Serum Seruloplazmin Düzeyleri



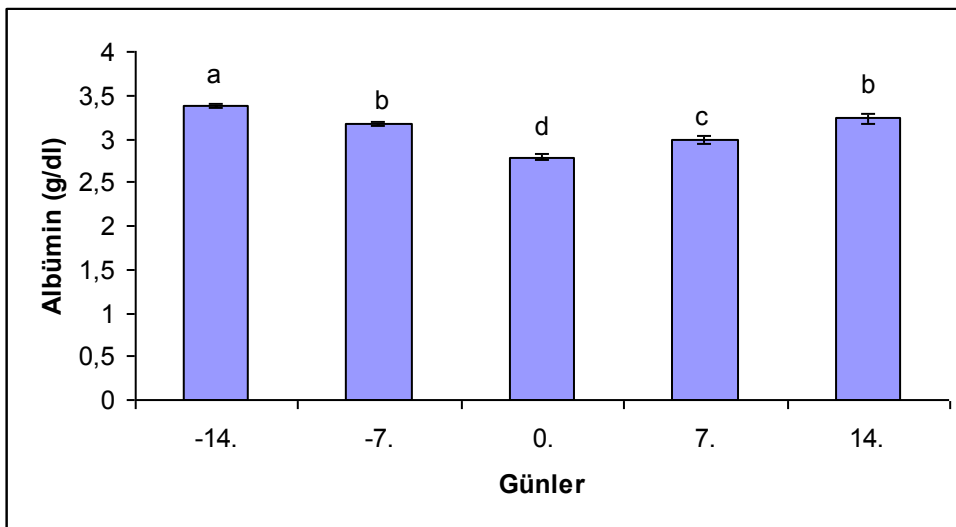
* Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0,001$)

Grafik 3.2 Peripartum Döneme Ait Serum Hp Düzeyleri



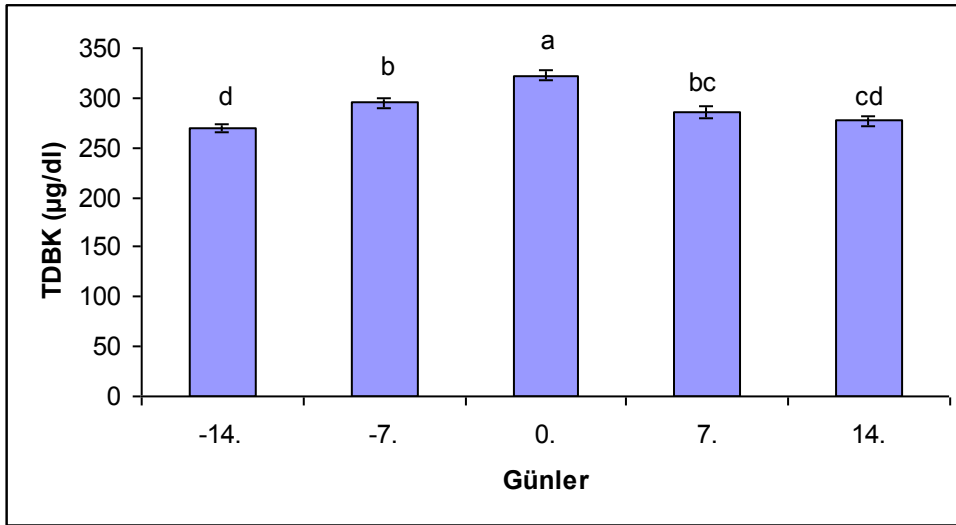
*Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.001$)

Grafik 3.3 Peripartum Döneme Ait Plazma Fibrinojen Düzeyleri



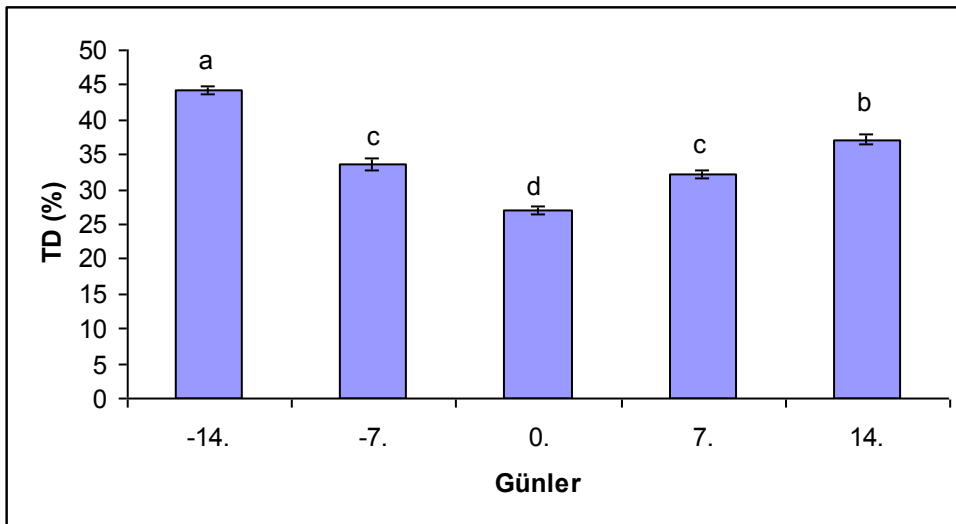
*Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.001$)

Grafik 3.4 Peripartum Döneme Ait Serum Albümin Düzeyleri



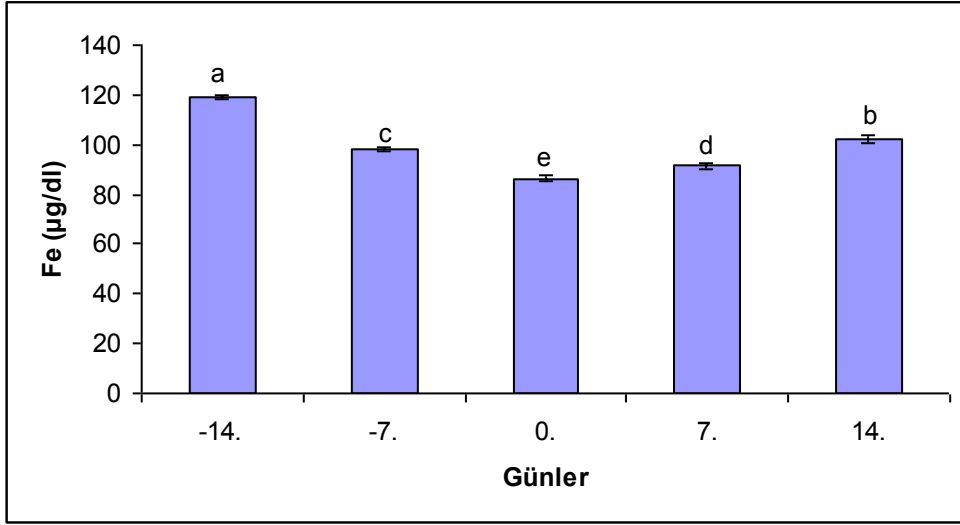
* Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.001$)

Grafik 3.5 Peripartum Döneme Ait Serum TDBK Düzeyleri



* Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.001$)

Grafik 3.6 Peripartum Döneme Ait Serum TD Düzeyleri



* Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.001$)

Grafik 3.7 Peripartum Döneme Ait Serum Fe Düzeyleri

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

AFY sonucunda karaciğer tarafından sentezlenen AFP'lerin bir kısmı tür spesifik olup, serum konsantrasyonları hayvan türlerine göre farklılıklar göstermekte ve bu nedenle de diagnostik önemleri hayvan türlerine göre değişmektedir (41, 43). AFP'ler veteriner klinik biyokimyada enfeksiyon, yangı, doku hasarı teşhisinde kullanılmaktadır (56, 136).

Gebelik çok farklı mekanizmalar içeren karmaşık, fizyolojik bir süreç olup (105), fertilizasyondan yaklaşık 20 gün sonra embriyonun rahime yerleşmesi sırasında akut faz reaksiyonu gerçekleşmektedir (44). Gebeliğin hayvanlarda nöroendokrin ve nöroimmün sistem dâhil birçok mekanizmayı etkilediği bilinmesine rağmen, AFP üzerine etkisi henüz aydınlatılamamıştır (42). Yapılan bu çalışmada koyunlarda peripartum döneme ait AFP düzeyleri ve bunlar arasındaki ilişkiler ele alınmıştır.

Çalışmada koyunlarda doğumda alınan örneklerde seruloplazmin düzeyleri doğumdan 14 gün öncesine göre istatistikî olarak önemli derecede yüksek ($p<0,001$), doğum sonrası 7. ve 14. günlere göre düşük ($p<0,001$) bulundu. Ayrıca doğum öncesi 7. ile 14. gün arasında da istatistikî olarak önemli düzeyde fark ($p<0.001$) saptandı.

Yapılan bir çalışmada koyunlarda gebelik ve postpartum ilk ayda seruloplazmin düzeylerinin yüksek seyrettiği bildirilmiştir (11). Başka bir çalışmada ise embriyonik ölüm görülen koyunların seruloplazmin düzeylerinin tek ve ikiz doğum yapan koyunlara göre yüksek olmasının sebebi, herhangi bir metabolik bozukluktan ve embriyonik ölümden kaynaklanabileceği bildirilmektedir (59).

İnek (122) ve koyunlarda (115, 116, 121) yapılan çalışmalarda seruloplazmin konsantrasyonunun doğum esnasında fiziksel stres ve travmaya bağlı olarak önemli düzeyde arttığı ve bu artışın uterus involusyonu ve bakteriyel kontaminasyondan ileri gelebileceği bildirilmektedir. Yapılan bu çalışmada da klinik olarak sağlıklı koyunlarda doğum sonrası 7. günde pik konsantrasyonuna ulaşan seruloplazmin düzeylerinin doğum esnasında oluşan fiziksel stres ve travma sonucu artabileceğini bildiren çalışmalara paralel (115, 121) ve doğumdaki fizyolojik ve metabolik değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmada doğumda saptanan Hp düzeyleri, doğumdan önceki 14. ve 7., doğum sonrası 7. ve 14. günlere ait düzeyler ile karşılaştırıldığında istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek ($p<0.001$) bulundu. İlave olarak doğum öncesi 14. ve 7. günlerde konsantrasyonun yükseldiği ($p<0.001$), doğum sonrası 7. ve 14. günlerde ise düştüğü ($p<0.001$) saptandı.

Uchida ve ark. (133) sığırlarda yaptığı bir çalışmada doğumda kortizol artışına bağlı olarak karaciğerde Hp sentezinin yükseldiğini, yine sığırlarda yapılan başka bir çalışmada da (74) peripartum dönemde Hp konsantrasyonunun doğumdaki fizyolojik değişikliklere bağlı olarak önemli derecede yükseldiğini bildirmişlerdir.

Aziz ve ark. (9) koyunlarda yaptıkları bir çalışmada normal doğum yapan koyunlarda elde ettikleri Hp konsantrasyonu çalışmamızdaki sonuçlarla uyum içerisindedir. Doğumda maksimum konsantrasyonuna ulaşan düzeylerin doğum sırasında oluşan doğum kanalı hasarına ve doğumun karmaşık komplikasyonlarına bağlı olabileceği görüşünü paylaşmaktayız.

AFY ile ilişkili olarak ortaya çıkan yangı sırasında karaciğer tarafından sentezlenen fibrinojenin sağlıklı erişkin koyunlarda plazma düzeyi 200–500 mg/dl olarak bildirilmiştir (80).

Doğumda saptanan fibrinojen düzeyleri doğumdan önceki 14. ve 7., doğum sonrası 7. ve 14. günlere ait düzeyler ile karşılaştırıldığında istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek ($p<0.001$) bulundu. Bununla birlikte doğum öncesi 14. ve 7. günlerde konsantrasyonun yükseldiği ($p<0.001$), doğum sonrası 7. ve 14. günlerde ise düştüğü ($p<0.001$) saptandı.

Ruminantlarda plazma fibrinojen konsantrasyonunun 1000 mg/dl veya daha yüksek olması durumunda prognozun elverişsiz olduğu (41), AFY esnasında oluşan fibrinojen seviyelerindeki artışın 3–5 gün süreyle pik yaptığı ve enflamasyonun sona ermesi ile normal seviyeye düştüğü kaydedilmektedir (139).

Ulutaş ve ark. (134) gebe köpeklerde yaptığı bir çalışmada, fibrinojen düzeylerinin gebelikte hormon değişimine bağlı olarak diğer gruplara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Gebe sığırlarda yapılan başka bir çalışmada da (98) fibrinojen düzeyinin arttığı bildirilmektedir. Yapılan bu çalışmada da doğumdan 14 gün önce kademeli olarak artmaya başlayan ve doğumda pik yapan plazma fibrinojen düzeyindeki artışın gebelik esnasında oluşan hormonal değişimlere, doğum esnasındaki fiziksel strese ve travmaya bağlı olarak oluşan AFY'den kaynaklanabileceği (1) düşünülmektedir.

Doğumda saptanan albümin düzeyleri doğumdan 14 gün önce ve doğum sonrası 14. günlere ait albümin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistikî olarak önemli düzeyde düşük ($p<0.001$) bulundu. Ayrıca doğumdan önce 14. ve 7. günler istatistikî olarak önemli düzeyde düşük ($p<0.001$), doğum sonrası 7. ve 14. günlerde ise gruplar arasında istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek fark ($p<0.001$) saptandı.

Irmak ve ark. (76) koyunlarda yaptıkları bir çalışmada, gebeliğin son 15. ve 5. günlerinde azalan albümin değerlerinin doğumdan sonraki 10. günde arttığını tespit etmişlerdir. Bu dönemde şekillenen hipualbümineminin nedeni olarak albümin sentezinin azalması veya tüketiminin artması olabileceğini

bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada albümin düzeyi doğum öncesi ve doğum sonrası 7. ve 14. günlere göre doğumda azalmış olup, bu durumun albümin tüketiminin artmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Doğumda saptanan TDBK düzeyleri doğumdan önceki 14. ve 7., doğum sonrası 7. ve 14. günlere ait TDBK düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek ($p<0.001$) bulundu. Doğum öncesi 14. ve 7. günler arasında da istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek fark ($p<0.001$) saptandı.

Tanrıtanır ve ark. (130) Siirt kıl keçilerinde yaptıkları bir çalışmada ihtiyaçtan dolayı TDBK ve Fe düzeyinin doğumdan önce azaldığını ve doğum sonrası ise arttığını bildirmişlerdir. Keçilerle yapılan başka bir çalışmada ise fetüsün Fe'e ihtiyaç duymasından veya ACTH artışından dolayı TDBK ve Fe düzeyinin gebeliğin sonuna doğru belirgin şekilde düştüğü bildirilmiştir (8).

RES depolarının tükenmesine bağlı olarak gebelikte serum Fe ve TD düzeyleri düşerken TDBK yükselmektedir (119). Bu çalışmada da doğum öncesi Fe ve TD düzeyi düşerken doğum sonrası yükselmeye, TDBK ise doğum öncesi artarken doğum sonrası düşmeye başlamıştır. Bu durumun gebelikte oluşan Fe eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Doğumda saptanan TD düzeyleri ile doğumdan önceki 14. ve 7., doğum sonrası 7. ve 14. günlere ait TD düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistikî olarak önemli düzeyde düşük ($p<0.001$) bulundu. Doğumdan önce 14. ve 7. günler istatistikî olarak önemli düzeyde düşük ($p<0.001$), doğum sonrası 7. ve 14. günlerde ise gruplar arasında istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek fark ($p<0.001$) saptandı.

Sağlıklı koyunlarda TD düzeyi % 47–51 (145,146) arasında olmakla beraber babesia ovisli koyunlarla yapılan bir çalışmada serum Fe düzeyi ile ilişkili olarak TD konsantrasyonunun azaldığı bildirilmiştir (146).

Doğumda saptanan Fe düzeyleri ile doğumdan önceki 14. ve 7., doğum sonrası 7. ve 14. günlere ait Fe düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek ($p<0.001$) bulundu. Ayrıca doğumdan önce 14. ve 7. günler istatistikî olarak önemli düzeyde düşük ($p<0.001$), doğum sonrası 7. ve 14. günlerde ise gruplar arasında istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek fark ($p<0.001$) saptandı.

Pek çok patolojik ve fizyolojik durumdan etkilenen Fe konsantrasyonunun akut ya da kronik enfeksiyonda (22) ayrıca normal gebelikte ihtiyacının artışına bağlı olarak düştüğü kaydedilmiştir (10).

Akkaraman ırkı koyunlarda gebeliğin son döneminde serum Fe konsantrasyonunun belirgin olarak düştüğü ($115,26\pm 4,63$) ve gebelik sonrasında tekrar arttığı ($136,13\pm 3,96$) bildirilmiştir (58).

Özyurtlu ve ark. (107) İvesi ırkı koyunlarda yaptıkları çalışmada doğum sonrası ($100,53\pm 5,69$) serum Fe düzeyinde doğum öncesi ($70,83\pm 4,65$) döneme göre önemli bir artış olduğunu kaydetmektedirler. Doğum öncesi dönemdeki bu azalmanın sebebi gebeliğin ilerlemesi ile fetüsün Fe'e büyük miktarlarda ihtiyaç duymasından kaynaklanabileceğini ileri sürmektedirler.

Akut faz reaksiyon sırasında aktive olmuş dokularda salgılanan sitokinler beyin, karaciğer ve diğer dokuları etkileyerek Ca, Zn ve Fe gibi minerallerin seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır (55). Bu çalışmada da doğum sırasında gözlenen düşük Fe düzeyi sitokinlerin karaciğerde metaloproteinlerin sentezini artırmasına bağlı (55) olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmada doğum sonrası 14. gündeki serum seruloplazmin düzeyi ile Hp ve albümin arasında düşük pozitif ve TD ile de yüksek negatif korelasyonun olduğu tespit edilmiştir. Doğumdan kaynaklanan fiziksel ve fizyolojik stres, hipotalamus-hipofiz yoluyla adrenal korteksi aktive ederek sitokinlerin

sentezlenmesine ve dolayısıyla hepatik AFP'lerin artmasına ve normalde sentezlenen proteinlerin ise azalmasına neden olabileceği kanısına varılmıştır (55).

Doğum sonrası 7. günde fibrinojen düzeyinin TDBK ile düşük pozitif, TD ile de yüksek negatif korelasyon gösterdiği belirlendi. TDBK düzeyi; doğum öncesi 14., doğum, doğum sonrası 7. ve 14. günde TD ile yüksek negatif, ayrıca TD düzeyinin ise doğumda, Fe ile yüksek negatif, doğum sonrası 7. günde yüksek pozitif ve doğum sonrası 14. günde düşük pozitif korelasyona sahip olduğu tespit edildi. Bu durumun gebelikte oluşan Fe eksikliğine bağlı olarak transferrin düzeyinin artmasından kaynaklanabileceği kanaatine varıldı.

Sonuç olarak, bu çalışma ile Kars ve yöresinde yetiştirilen Tuj ırkı koyunların peripartum dönemdeki AFP düzeyleri ilk kez tespit edilmiş olup, bu konuda yapılacak yeni araştırmalar için kaynak olabileceği düşünülmektedir.

5. ÖZET

Bu çalışmada peripartum dönemdeki koyunlarda pozitif AFP'lerden seruloplazmin, Hp, fibrinojen ile negatif AFP'lerden albümin ve transferrin düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal olarak 22 adet 3–5 yaşlı, $54,6 \pm 4,7$ ağırlığında Tuj ırkı sağlıklı gebe koyun kullanıldı. Çalışmada yer alan hayvanlardan doğum (doğumu izleyen ilk saatler), doğum öncesi ve sonrası 7. ve 14. günlerde toplam 5 kez olmak üzere *V. Jugularis*'inden antikoagülanlı (Na-Sitratlı) ve antikoagülanlı tüplere kan örnekleri toplandı. Oda ısısında 20 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'te 15 dakika santrifüje edildi. Elde edilen serum örneklerinde seruloplazmin, plazmada ise fibrinojen aynı gün ölçüldü. Diğer parametrelerin ölçümleri için kalan örnekler analizler yapılana kadar $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

Doğumdan önceki 14. ve 7., doğum, doğumdan sonraki 7. ve 14. günlere ait seruloplazmin düzeyleri $14,93 \pm 0,04$, $15,62 \pm 0,23$, $16,08 \pm 0,29$, $16,93 \pm 0,30$, $16,79 \pm 0,24$ mg/dl olarak ölçüldü. Doğumdaki düzeyler doğumdan 14 gün öncesine göre istatistikî olarak önemli derecede yüksek ($p < 0,001$), doğum sonrası 7. ve 14. günlere göre düşük ($p < 0,001$) saptandı.

Doğumdan önceki 14. ve 7., doğum, doğumdan sonraki 7. ve 14. günlere ait Hp; $0,171 \pm 0,01$, $0,276 \pm 0,02$, $0,355 \pm 0,02$, $0,293 \pm 0,02$, $0,193 \pm 0,02$ g/L, fibrinojen; $351,20 \pm 21,60$, $501,22 \pm 10,64$, $797,42 \pm 24,34$, $522,51 \pm 32,68$, $391,94 \pm 19,47$ mg/dl ve TDBK düzeyi ise $269,69 \pm 3,80$, $294,84 \pm 5,39$, $322,27 \pm 5,33$, $285,28 \pm 5,40$, $276,63 \pm 4,67$ $\mu\text{g/dl}$ olarak ölçüldü. Doğumdaki düzeyleri doğumdan önceki 14. ve 7., doğum sonrası 7. ve 14. günlere göre istatistikî olarak önemli düzeyde yüksek ($p < 0,001$) bulundu.

Doğumdan önceki 14. ve 7., doğum, doğumdan sonraki 7. ve 14. günlere ait albümin; $3,38\pm 0,02$, $3,17\pm 0,03$, $2,79\pm 0,04$, $2,99\pm 0,05$, $3,23\pm 0,06$ g/dl, TD; % $44,31\pm 0,61$, $33,60\pm 0,81$, $26,95\pm 0,57$, $32,23\pm 0,65$, $37,21\pm 0,78$ ve Fe düzeyi ise $118,99\pm 0,56$, $98,26\pm 1,07$, $86,32\pm 1,23$, $91,34\pm 1,05$, $102,36\pm 1,51$ µg/dl olarak ölçüldü. Doğumdaki düzeyleri doğumdan önceki 14. ve 7., doğum sonrası 7. ve 14. günlere göre istatistikî olarak önemli düzeyde düşük ($p<0.001$) bulundu.

Korelasyon analizleri sonucunda doğum sonrası 14. gündeki serum seruloplazmin düzeyi TD ile ($r= -0,480$) ayrıca TD düzeyi ise doğumda, Fe ($r= -0,717$) ile yüksek negatif ($p<0,01$), doğum sonrası 7. ($r= 0,664$) ve 14. günde ($r= 0,438$) ise düşük pozitif korelasyona ($p<0,05$) sahip olduğu belirlendi.

Sonuç olarak, bu çalışma ile Kars ve yöresinde yetiştirilen Tuj ırkı koyunların peripartum dönemdeki AFP düzeyleri ilk kez tespit edilmiş olup, bu konuda yapılacak yeni araştırmalar için kaynak olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koyun, Peripartum dönem, Akut faz proteinleri, Seruloplazmin, Haptogloblin, Fibrinojen, Albümin, Transferrin

6. SUMMARY

In the present study ceruloplasmin, Hp, fibrinogen and albumin, transferrin levels which are positive and negative acute phase proteins (AFP), respectively were measured from sheep in the peripartum period.

The material was 22 healthy, pregnant Tuj ewes, ages ranging 3-5 years, 54.6±4.7 kg body weight of average. Blood samples were collected a total of five times; during (few hours after delivery), 7 and 14 days previous and following lambing. Blood samples were collected from *V. jugularis* of animals to tubes with (Na-citrate) and without anticoagulants. Samples were centrifuged at 3000 rpm for 15 min and ceruloplasmin and fibrinogen levels were measured same day from blood serum and plasma, respectively. Remaining samples were stored at -20 °C until being assayed.

The ceruloplasmin levels measured 14 and 7 days before the delivery, during the lambing and 7 and 14 days after delivery were 14,93±0,04, 15,62±0,23, 16,08±0,29, 16,93±0,30, 16,79±0,24 mg/dl, respectively. The ceruloplasmin levels, during the parturition were significantly higher compared to 14 day previous to lambing ($p<0.001$) and the levels were significantly decreased 7 and 14 days after the delivery ($p<0.001$).

Hp levels measured 14 and 7 days before the delivery, during the lambing and 7 and 14 days after delivery were 0,171±0,01, 0,276±0,02, 0,355±0,02, 0,293±0,02, 0,193±0,02 g/l, fibrinogen; 351,20±21,60, 501,22±10,64, 797,42±24,34, 522,51±32,68, 391,94±19,47 mg/dl and TDBK levels were 269,69±3,80, 294,84±5,39, 322,27±5,33, 285,28±5,40, 276,63±4,67 µg/dl, respectively. The levels were significantly higher during the lambing compared to levels measured 14 and 7 days before and 7 and 14 days after the lambing ($p<0.001$).

Albumin levels measured 14 and 7 days before the delivery, during the lambing and 7 and 14 days after delivery were $3,38\pm 0,02$, $3,17\pm 0,03$, $2,79\pm 0,04$, $2,99\pm 0,05$, $3,23\pm 0,06$ g/dl, TD; % $44,31\pm 0,61$, $33,60\pm 0,81$, $26,95\pm 0,57$, $32,23\pm 0,65$, $37,21\pm 0,78$ and Fe levels were $118,99\pm 0,56$, $98,26\pm 1,07$, $86,32\pm 1,23$, $91,34\pm 1,05$, $102,36\pm 1,51$ $\mu\text{g/dl}$. The levels were significantly lower during the lambing compared to levels measured 14 and 7 days before and 7 and 14 days after the lambing ($p < 0.001$).

Correlation analysis revealed a high negative correlation between serum ceruloplasmin levels and TD levels ($r = -0,480$) measured 14 days after the delivery. A significant negative correlation was seen between TD and Fe ($r = -0,717$) levels measured during the lambing ($p < 0,01$) and a low positive correlation was observed 7 ($r = 0,664$) and 14 days ($r = 0,438$) after the delivery ($p < 0,05$).

In conclusion, in the present study AFP levels of the Tuj ewes in the peripartum period were first time measured in the Kars province. These findings should form a base for the prospective studies related to similar subject.

Key Words: Sheep, Peripartum period, Acute phase proteins, Ceruloplasmin, Haptoglobin, Fibrinogen, Albumin, Transferrin

7. KAYNAKLAR

1. Adler, G., Duchinski, T., Jasinska, A., Piotrowska, U.: Fibrinogen fractions in the third trimester of pregnancy and in puerperium, *Thromb. Res.*, 97: 405–410, 2000.
2. Albani, J.R.: Tertiary structure of human α_1 -acid glycoprotein (orosomucoid). Straightforward fluorescence experiments revealing the presence of a binding pocket, *Carbohydr. Res.*, 339: 607-612, 2004.
3. Almeida, M.R., Macedo, B., Cardoso, I., Alves, I., Valencia, G., Arsequell, G., Planas, A., Saraiva, M.J.: Selective binding to transthyretin and tetramer stabilization in serum from patients with familial amyloidotic polyneuropathy by an iodinated diflunisal derivative, *Biochem. J.*, 381: 351-356, 2004.
4. Alsemgeest, S.P.M., Kalsbeek, H.C., Wensing, T., Koeman, J.P., van Ederen, A.M., Gruys, E.: Concentration of serum amyloid-A (SAA) and haptoglobin (Hp) as parameters of inflammatory diseases in cattle, *Vet. Q.*, 16(1): 21-23, 1994.
5. Alsemgeest, S.P.M., Lambooy, I.E., Wierenga, H.K., Dieleman, S.J., Meerkerk, B. van Ederen, A.M., Niewold, T.A.: Influence of physical stress on the plasma concentration of serum amyloid-A (SAA) and haptoglobin (Hp) in calves, *Vet. Q.* 17: 9–12, 1995.
6. Alsemgeest, S.P.M., Taverne, M.A.M., Boosman, R., van der Weyden, B.C., Gruys, E.: Peripartum acute-phase protein serum amyloid-A concentration in plasma of cows and fetuses, *Am. J. Vet. Res.*, 54: 164–167, 1993.

7. Arslan H.H., Cenesiz S., Nisbet, C., Yazıcı, Z.: Serum haptoglobin and amyloid a concentrations and clinical findings in sheep with peste des petits ruminants, *Bull. Vet. Inst. Pulawy*, 51(4): 471–474, 2007.
8. Azab, M.E., Abdel-Maksoud, H.A.: Changes in some haematological and biochemical parameters during prepartum and postpartum periods in female baladi goats, *Small Rumin. Res.*, 34: 77–85, 1999.
9. Aziz, D.M., Taha, M.B.: Effect of dystocia on serum haptoglobin in Awassi ewes, *Theriogenol.*, 48: 559-562, 1997.
10. Barrett, J.F.R., Whittaker, P.G., Williams, J.G., Lind, T.: Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy, *BMJ*, 309: 79-82, 1994.
11. Başpınar, N., Serpek, B.: Gebe koyunlarda vitamin C, seruloplazmin, glikoz ve hemoglobin değerlerinin postpartum ilk aya kadar değişimleri ve bu parametreler arasındaki ilişkiler, *Hayvancılık Araş. Derg.*, 3(2): 88–92, 1993.
12. Baumann, H., Gauldie, J.: The acute phase response, *Immunol. Today*, 15: 74–80, 1994.
13. Black, S., Kushner I., Samols, D.: C-reactive protein, *J. Biol. Chem.*, 279(47): 48487-90, 2004.
14. Blanck, H.M., Pfeiffer, C.M., Caudill, S.P., Reyes, M., Gunter, E.W., Imperatore, G., van Assendelft, O.W., Strider, S., Dearth, T.: Serum iron and iron-binding capacity: a round-robin interlaboratory comparison study, *Clin. Chem.*, 49(10): 1672-75, 2003.
15. Bellanti, J.A., Kadlec, J.V., Escobar-Gutierrez, A.: Cytokines and the immune response, *Pediatr. Clin. North Am.*, 41(4): 597–621, 1994.

- 16.** Benjamin, M.M.: Fibrinogen. *Outline of Veterinary Clinical Pathology*, Third Ed. The Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA, 116–120, 1979.
- 17.** Bonnar, J., Davidson, J.F., Pidgeon, C.F., McNicol, G.P., Douglas, A.S.: Fibrin degradation products in normal and abnormal pregnancy and parturition, *Br. Med. J.*, 3: 137–40, 1969.
- 18.** Boosman, R., Mutsaers, C.W.A.A.M., Dieleman, S.J.: Sympathico-adrenal effects of endotoxaemia in cattle, *Vet. Rec.*, 127: 11–14, 1990.
- 19.** Boosman, R., Niewold, T.A., Mutsaers, C.W.A.A.M., Gruys, E.: Serum amyloid A concentrations in cows given endotoxin as an acute-phase stimulant, *Am. J. Vet. Res.*, 50(10): 1690-1694, 1989.
- 20.** Brown, W.M., Dziegielewska, K.M., Foreman R.C., Saunders, N.R.: Nucleotide and deduced amino acid sequence of sheep serum albumin, *Nucleic Acids Res.*, 17(24): 10495, 1989.
- 21.** Burton, S.A., Honor, D.J., Mackenzie, A.L., Eckersall, P.D., Markham, R.J.F., Horney, B.S.: C-reactive protein concentration in dogs with inflammatory leukograms, *Am. J. Vet. Res.*, 55(5): 613-618, 1994.
- 22.** Burtis, C.A., Ashwood, E.R.: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 3rd Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1999.
- 23.** Ceciliani, F., Giordano, A., Spagnolo, V.: The Systemic Reaction During Inflammation: The Acute Phase Proteins, *Protein Pept. Lett.*, 9(3): 211-23, 2002.

- 24.** Cendron, L., Trovato, A., Seno, F., Folli, C., Alfieri, B., Zanotti, G., Berni, R.: Amyloidogenic potential of transthyretin variants: Insights from structural and computational analyses, *J. Biol. Chem.*, 1-16, 2009.
- 25.** Cerón, J.J., Eckersall, P.D., Martinez-Subiela, S.: Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives, *Vet. Clin. Pathol.*, 34(2): 85-99, 2005.
- 26.** Chang, I.C., Milholland, D.C., Matrone, G.: Controlling factors in the development of ceruloplasmin in pigs during the neonatal growth period, *J. Nutr.*, 106: 1343-1350, 1976.
- 27.** Charismiadou, M.A., Bizelis, J.A., Rogdakis, E.: Metabolic changes during the perinatal period in sheep in relation to level of nutrition and breed. I. Late pregnancy, *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 84: 61-72, 2000.
- 28.** Cheng, Y., Zak, O., Aisen, P., Harrison, S., Walz, T.: Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex, *Cell*, 116(4): 565-576, 2004.
- 29.** Cheryk, L.A., Hooper-McGrevy, K.E., Gentry, P.A.: Alterations in bovine platelet function and acute phase proteins induced by *P. Haemolytica* A1, *Can. J. Vet. Res.*, 62: 1-8, 1998.
- 30.** Colombo, J.P., Richterich, R.: Zur bestimmung des caeruloplasmin im plasma [on the determination of ceruloplasmin in plasma], *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 94: 715-720, 1964.
- 31.** Conner, J.G., Eckersall P.D., Wiseman, A., Aitchison, T.C., Douglas, T.A.: Bovine acute phase response following turpentine injection, *Res. Vet. Sci.*, 44: 82-88, 1988.

- 32.** Conner, J.G., Eckersall, P.D., Wiseman, A., Bain, R.K., Douglas, T.A.: Acute phase response in calves following infection with *Pasteurella haemolytica*, *Ostertagia ostertagia* and endotoxin administration, *Res. Vet. Sci.*, 47: 203–207, 1989.
- 33.** Crystal, R.G.: α_1 -Antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease. Genetik basis and strategies for therapy, *J. Clin. Invest.*, 85: 1343-1352, 1990.
- 34.** Çöl, R., Uslu, U.: Haematological and coagulation profiles during severe tropical theileriosis in cattle, *Tr. J. Vet. Anim. Sci.*, 30: 577-582, 2006.
- 35.** Deak, T., Meriwether, J.L., Fleshner, M., Spencer, R.L., Abouhamze, A., Moldawer, L.L., Grahn, R.E., Watkins, L.R., Maier, S.F.: Evidence that brief stress may induce the acute phase response in rats, *Am. J. Physiol.*, 273: 1998–2004, 1997.
- 36.** Dede, S., Bildik, A., Değer, S., Değer, Y., Yur, F.: Trichostrongylosis'li koyunlarda serum seruloplazmin ve plazma vitamin C konsantrasyonları, *Tr. Parazitol. Derg.*, 21(2): 191-194, 1997.
- 37.** Diker, K.S.: İmmunoloji, Medisan Yayınevi, Ankara, 2005.
- 38.** Dinerallo, C.A.: Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response, *N. Engl. J. Med.*, 311: 1413–1418, 1984.
- 39.** Don, B.R., Kaysen, G.: Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition, *Semin. Dial.*, 17(6): 432-437, 2004.
- 40.** Dowton, S.B., Colten, H.R.: Acute phase reactants in inflammation and infection, *Semin. Hematol.*, 25(2): 84-90, 1988.

41. Eckersall, P.D., Conner J.G.: Bovine and canine acute phase proteins, *Vet. Res. Commun.*, 12: 169-178, 1988.
42. Eckersall, P.D., Lawson, F.P., Kyle, C.E., Waterston, M., Bence, L., Stear, M.J., Rhind, S.M.: Maternal undernutrition and the ovine acute phase response to vaccination, *BMC Vet. Res.*, 4(1): 1–10, 2008.
43. Eckersall, P.D.: Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals, *Rev. Med. Vet.*, 151(7): 577–584, 2000.
44. Eckersall, P.D.: The acute phase response in animals, 5th International Conference on Animal Acute Phase Proteins, Dublin, Ireland, March 14th and 15th, 2005.
45. Eckersall, P.D.: The time is right for acute phase protein assay, *Vet. J.*, 168: 3-5, 2004.
46. Ehrenwald, E., Fox, P.L.: Ceruloplasmin role in low density lipoprotein oxidation by human U937 monocytic cells, *J. Clin. Invest.*, 97: 884-890, 1996.
47. Fattori, E., Cappelletti, M., Costa, P., Sellitto, C., Cantoni, L., Carelli, M., Faggioni, R., Fantuzzi, G., Ghezzi, P., Poli, V.: Defective inflammatory response in interleukin 6-deficient mice, *J. Exp. Med.*, 180(4): 1243-50, 1994.
48. Fernandez-Botran, R.: Soluble cytokine receptors: Their role in immunoregulation, *FASEB J.*, 5(11): 2567-74, 1991.
49. Gabay, C., Kushner, I.: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation, *N. Engl. J. Med.*, 340(6): 448-454, 1999.

- 50.** Ganheim, C., Hulten, C., Carlsson, U., Kindahl, H., Niskanen, R., Waller, K.,P.: The acute phase response in calves experimentally infected with bovine viral diarrhoea virus and/or *Manheimia haemolytica*, *J. Vet. Med. Ser. B.*, 50: 183–190, 2003.
- 51.** Godson, D.L., Campos, M., Attah-Poku, S. K., Redmond, M.J., Cordeiro, D.M., Sethi, M.S., Harland, R.J., Babiuk, L.A.: Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease, *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 51: 292-299, 1996.
- 52.** Goldstein, I.M., Kaplan, H.B., Edelson, H.S., Weissmann, G.: Ceruloplasmin: an acute phase reactant that scavenges oxygen-derived free radicals, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 389: 368–79, 1982.
- 53.** Gooptu, B., Miranda, E., Nobeli, I., Mallya, M., Purkiss, A., Brown, S.C., Summers, C., Phillips, R.L., Lomas, D.A., Barrett, T.E.: Crystallographic and cellular characterisation of two mechanisms stabilising the native fold of alpha1-antitrypsin: implications for disease and drug design, *J. Mol. Biol.*, 387: 857-868, 2009.
- 54.** Graziadei, I., Kaserbacher, R., Braunsteiner, H., Vogel, W.: The hepatic acute-phase proteins α_1 -antitrypsin and α_2 -macroglobulin inhibit binding of transferrin to its receptor, *Biochem. J.*, 290: 109-113, 1993.
- 55.** Gruys, E., Obwolo, M.J., Toussaint, M.J.M.: Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review, *Vet. Bull.*, 64(11): 1009-1018, 1994.
- 56.** Gruys, E., Toussaint, M.J.M., Niewold, T.A., Koopmans, S.J.: Acute phase reactant and acute phase proteins, *J. Zhejiang Univ. Sci. B.*, 6(11): 1045–1056, 2005.

- 57.** Gruys, E., Toussaint, M.J.M., Upragarin, N., van Ederen, A.M., Adewuyi, A.A., Candiani, D., Nguyen, T.K.A., Sabeckiene (Balciute), J.: Acute phase reactants, challenge in the near future of animal production and veterinary medicine, *J. Zhejiang Univ. Sci. B.*, 6(10): 941–947, 2005.
- 58.** Gürdoğan, F., Yıldız, A., Balıkçı, E.: Investigation of serum Cu, Zn, Fe and Se concentrations during pregnancy (60, 100 and 150 days) and after parturition (45 days) in single and twin pregnant sheep, *Tr. J. Vet. Anim. Sci.*, 30: 61-64, 2006.
- 59.** Haliloğlu, S., Serpek, B.: Koyunlarda plazma vitamin C ve seruloplazmin düzeyleriyle eksojen vitamin C uygulamalarının döl verimi üzerine etkileri, *Tr. J. Vet. Anim. Sci.*, 24: 403-411, 2000.
- 60.** Harr, K.E.: Acute phase proteins, *Proceeding of the Florida Marine Mammal Health Conference II*, April 7-10, 2005.
- 61.** Hayes, M.A.: Functions of cytokines and acute phase proteins in inflammation. In: Lumsden J.H. (ed) *Vlth Congress of the ISACB Proceedings*. Guelp, Canada, 1–7, 1994.
- 62.** Heegaard, P.M.H., Godson, D.L., Toussaint, M.J.M., Tjørnehoj, K., Larsen, L.E., Viuff, B., Ronsholt, L.: The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A (SAA) in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus, *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 77: 151-159, 2000.
- 63.** Heinrich, P.C., Castell, J.V., Andus T.: Interleukin-6 and the acute phase response, *Biochem. J.*, 265: 621-636, 1990.
- 64.** Hellman, N.E., Gitlin, J.D.: Ceruloplasmin metabolism and function, *Annu. Rev. Nutr.*, 22: 439-458, 2002.

- 65.** Higuchi, H., Katoh, N., Miyamoto, T., Uchida, E., Yuasa, A., Takahashi, K.: Dexamethasone-induced haptoglobin release by calf liver parenchymal cells, *Am. J. Vet. Res.*, 55: 1080–1085, 1994.
- 66.** Hill, J.A.: Cytokines considered critical in pregnancy, *Am. J. Reprod. Immunol.*, 28: 123–126, 1992.
- 67.** Hirschfield, G.M., Pepys, M.B.: C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule, *Q. J. Med.*, 96: 793-807, 2003.
- 68.** Hirvonen, J., Pyörälä, S.: Acute phase response in dairy cattle with surgically treated abdominal disorders, *Vet. J.*, 155(1): 53-61, 1998.
- 69.** Horadagoda, A., Eckersall, P.D., Hodgson, J.C., Gibbs, H.A., Moon, G.M.: Immediate responses in serum TNF alpha and acute phase protein concentrations to infection with *Pasteurella haemolytica* A1 in calves, *Res. Vet. Sci.*, 57(1): 129-32, 1994.
- 70.** Horadagoda, A., Eckersall, P.D., Alsemgeest, S.P.M., Gibbs, H.A.: Purification and quantitative measurement of bovine serum amyloid-A, *Res. Vet. Sci.*, 55: 317-25, 1993.
- 71.** Horadagoda, N.U., Knox, K.M.G., Gibbs, H.A., Reid, S.W.J., Horadagoda, A., Edwards, S.E.R., Eckersall, P.D.: Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation, *Vet. Rec.*, 144(16): 437–41, 1999.
- 72.** Hotamisligil, G.S.: The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance, *J. Intern. Med.*, 245(6): 621-625, 1999.

- 73.** Höfner, M.C., Fosbery, M.W., Eckersall, P.D., Donaldson, A.I.: Haptoglobin response of cattle infected with foot-and-mouth disease virus, *Res. Vet. Sci.* 57: 125–128, 1994.
- 74.** Humblet, M.F., Guyot, H., Boudry, B., Mbayahi, F., Hanzen, C., Rollin, F., Godeau, J.M.: Relationship between haptoglobin, serum amyloid A, and clinical status in a survey of dairy herds during a 6-month period, *Vet. Clin. Pathol.*, 35(2): 188–93, 2006.
- 75.** Husain, T.M., Kim, D.H.: C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics, *UPOJ*, 15: 13-16, 2002.
- 76.** Irmak, K., Şen, İ., Ok, M., Civelek, T., Güzelbektaş, H., Akay, N.: Koyunlarda doğum öncesi ve sonrası metabolik profildeki değişiklikler, *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 4(1-2): 1-9, 1998.
- 77.** Itoh, H., Motoi, Y., Tamura, K., Murata, H., Chiba, T., Takeda, S.: Serum alpha 1-acid glycoprotein in bovine leukosis and its effects on blastogenesis of lymphocytes, *J. Jpn. Vet. Med. Assoc.*, 42: 39–43, 1989.
- 78.** Kadioğlu, N., Üstdal, M., Köker, A.H., Bahar, B.: Tüberküloz ve hodgkin hastalarında serum seruloplazmin tipi ve aktivitesi, çinko, bakır, demir, magnezyum ve alkalin fosfataz'ın incelenmesi, *Biyokimya Derg.*, XI(1): 138, 1986.
- 79.** Kamath, S., Lip, G.Y.H.: Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants, *Q. J. Med.*, 96: 711-729, 2003.
- 80.** Kaneko, J.J., Harvey J.W., Bruss M.L.: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, Sixth Ed., Academic Press, New York, 2008.

- 81.** Karreman, H.J., Wentink, G.H., Wensing, T.: Using serum amyloid A to screen dairy cows for subclinical inflammation, *Vet. Q.*, 22: 175–178, 2000.
- 82.** Kaysen, G.A.: Malnutrition and the acute-phase reaction in dialysis patients – how to measure and how to distinguish, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 15: 1521-1524, 2000.
- 83.** Kent, J.E.: Acute phase proteins: their use in veterinary diagnosis, *Br. Vet. J.*, 148(4): 279-282, 1992.
- 84.** Kent, J.E., Goodall, J.: Assessment of an immunoturbidimetric method for measuring equine serum haptoglobin concentrations, *Equine Vet. J.*, 23(1): 59–66, 1991.
- 85.** Kishimoto, T.: The biology of interleukin-6, *Blood*, 74(1): 1-10, 1989.
- 86.** Koj, A.: Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines, *Biochim. Biophys. Acta*, 1317(2): 84–94, 1996.
- 87.** Koj, A.: Termination of acute-phase response: role of some cytokines and anti-inflammatory drugs, *Gen. Pharmac.* 31(1): 9–18, 1998.
- 88.** Kushner, I.: The phenomenon of the acute phase response, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 389: 39–48, 1982.
- 89.** Lindberg, G., Eklund, G.A., Gullberg, B., Rastam, L.: Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality, *BMJ*, 302:143-146, 1991.
- 90.** Lohuis, J.A., Verheijden, J.H., Burvenich, C., van Miert A.S.: Pathophysiological effects of endotoxins in ruminants 2. metabolic aspect, *Vet. Q.*, 10(2): 117–125, 1988.

- 91.** Makimura, S., Suzuki, N.: Quantitative determination of bovine serum haptoglobin and its elevation in some inflammatory diseases, *Jpn. J. Vet. Sci.*, 44(1): 15-21, 1982.
- 92.** Mandrup-Poulsen, T., Nerup, J., Reimers, J.I., Pociot, F., Anderson, H.U., Karlsen, A., Bjerre, U., Bergholdt, R.: Cytokines and the endocrine system. I. The immunoendocrine network, *Eur. J. Endocrinol.*, 133(6): 660–71, 1995.
- 93.** Marnell, L., Mold, C., Du Clos, T.W.: C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation, *Clin. Immunol.*, 117(2): 104-111, 2005.
- 94.** Martínez-Subiela, S., Tecles, F., Cerón, J.J.: Critical differences of acute phase proteins in canine samples, *Vet. J.*, 166: 233–237, 2003.
- 95.** Martínez-Subiela, S., Tecles, F., Eckersall, P.D., Cerón J.J.: Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis, *Vet. Rec.*, 150(8): 241-44, 2002.
- 96.** Meglia, G.E., Johannisson, A., Petersson, L., Waller, P.: Changes in some blood micronutrients, leukocytes and neutrophil expression of adhesion molecules in periparturient dairy cows, *Acta. Vet. Scand.*, 42(1): 139-150, 2001.
- 97.** McGrotty, Y.L., Knottenbelt, C.M., Ramsey, I.K., Reid S.W., Eckersall P.D.: Haptoglobin in a canine hospital population, *Vet. Rec.*, 152(18): 562-564, 2003.
- 98.** McSherry, B.J., Horney, F.D., DeGroot, J.J.: Plasma fibrinogen levels in normal and sick cows, *Can. J. Comp. Med.*, 34(3): 191–7, 1970.

- 99.** Millar, H.R., Simpson, J.G., Stalker, A.L.: An evaluation of the heat precipitation method for plasma fibrinogen estimation, *J. Clin. Path.*, 24: 827-830, 1971.
- 100.** Mohamed-Ali, V., Goodrick, S., Rawesh, A., Katz, D.R., Miles, J.M., Yudkin, J.S., Klein, S., Coppack, S.W.: Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82(12): 4196-4200, 1997.
- 101.** Murata, H., Shimada, N., Yoshioka, M.: Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview, *Vet. J.*, 168: 28–40, 2004.
- 102.** Nakagawa, H., Yamamoto, O., Oikawa, S., Higuchi, H., Watanabe, A., Katoh, N.: Detection of serum haptoglobin by enzyme-linked immunosorbent assay in cows with fatty liver, *Res. Vet. Sci.*, 62(2): 137-41, 1997.
- 103.** Okumura, Y., Kudo, J., Ikuta, T., Kurokawa, S., Ishibashi, H., Okubo, H.: Influence of acute-phase proteins on the activity of natural killer cells, *Inflammation*, 9(2): 211–219, 1985.
- 104.** Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E.Y.: İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık, Ankara, 2002.
- 105.** Orro, T.: Acute phase proteins in dairy calves and reindeer: changes after birth and in respiratory infections, University of Helsinki, Faculty of Veterinary Medicine, Helsinki, PhD Thesis, 2008.
- 106.** Özgür, N.Y., Tekeli, S.K., Yılmaz, H.: Akut faz proteinleri ve infeksiyöz hastalıklardaki önemi, *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.* 23(2): 447–453, 1997.

- 107.** Özyurtlu, N., Gürgöze, S.Y., Bademkiran, S., Şimşek, A., Çelik, R.: İvesi koyunlarda doğum öncesi ve sonrası dönemdeki bazı biyokimyasal parametreler ve mineral madde düzeylerinin araştırılması, 21(1): 33-36, 2007.
- 108.** Pasceri, V., Willerson, J.T., Yeh, E.T.H.: Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells, *Circulation*, 102(18): 2165-8, 2000.
- 109.** Pepys, M.B., Hirschfield, G.M.: C-reactive protein: a critical update, *J. Clin. Invest.*, 111(12): 1805-1812, 2003.
- 110.** Petersen, H.H., Nielsen, J.P., Heegaard P.M.H.: Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry, *Vet. Res.*, 35: 163-187, 2004.
- 111.** Pfeffer, A., Rogers, K.M.: Acute phase response of sheep: changes in concentrations of ceruloplasmin, fibrinogen, haptoglobin and the major blood cell types associated with pulmonary damage, *Res. Vet. Sci.*, 46: 118-124, 1989.
- 112.** Pfeffer, A., Rogers, K.M., O'Keeffe, L., Osborn, P.J.: Acute phase protein response, food intake, liveweight change and lesions following intrathoracic injection of yeast in sheep, *Res. Vet. Sci.*, 55(3): 360-366, 1993.
- 113.** Pyörälä, S.: Hirvonen's thesis on acute phase response in dairy cattle, University of Helsinki, Faculty of Veterinary Medicine, Helsinki, PhD Thesis, 2000.
- 114.** Ramadori, G., Christ, B.: Cytokines and the hepatic acute-phase response, *Semin. Liver Dis.*, 19(2): 141-155, 1999.

- 115.** Regassa, F., Noakes, D.E.: Acute phase protein response of ewes and the release of PGFM in relation to uterine involution and the presence of intrauterine bacteria, *Vet. Rec.*, 144(18): 502–6, 1999.
- 116.** Regassa, F., Sheldon, M., Noakes, D.E.: Effect of experimentally induced metritis on uterine involution, acute phase protein response and PGFM secretion in the postpartum ewe, *Vet. Rec.*, 150(19): 605–7, 2002.
- 117.** Rikihisa, Y., Yamamoto, S., Kwak, I., Iqbal, Z., Kociba, G., Mott, J., Chichanasiriwithaya, W.: C-reactive protein and α 1-acid glycoprotein levels in dogs infected with *Ehrlichia canis*, *J. Clin. Micro.*, 32: 912–917, 1994.
- 118.** Ryden, I., Pahlsson, P., Lundblad, A., Skogh, T.: Fucosylation of α 1-acid glycoprotein (orosomuroid) compared with traditional biochemical markers of inflammation in recent onset rheumatoid arthritis, *Clin. Chim. Acta.*, 317: 221-229, 2002.
- 119.** Scott, J.R., Gibbs, R.S., Karlan, B.Y., Haney, A.F.: *Danforth's Obstetrics and Gynecology*, 9th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003.
- 120.** Sekin, S., Elitok, Ö.M., Elitok, B.: Akut faz proteinlerden haptoglobin hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısındaki önemi, *Yüzüncü Yıl Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 10(1-2): 113-117, 1999.
- 121.** Sheldon, I.M., Noakes, D.E., Bayliss, M., Dobson, H.: The effect of oestradiol on postpartum uterine involution in sheep, *Anim. Reproduc. Sci.*, 78: 57–70, 2003.
- 122.** Sheldon, I.M., Noakes, D.E., Rycroft, A., Dobson, H.: Acute phase protein responses to uterine bacterial contamination in cattle after calving, *Vet. Rec.*, 148(6): 172–5, 2001.

- 123.** Skinner, J.G., Brown, R.A.LI., Roberts, L.: Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions, *Vet. Rec.*, 128:147–149, 1991.
- 124.** Skinner, J.G., Roberts, L.: Haptoglobin as an indicator of infection in sheep, *Vet. Rec.*, 134: 33–36, 1994.
- 125.** SPSS for Windows Release 10.0, SPSS Inc. Chicago, 1999.
- 126.** Stadnyk, A., Gauldie, J.: The acute phase protein response during parasitic infection, *Immunol. Today*, 12(3): 7–12, 1991.
- 127.** Suffredini, A.F., Fantuzzi, G., Badolato, R., Oppenheim, J.J., O'Grady, N.P.: New insights into the biology of the acute phase response, *J. Clin. Immunol.*, 19(4): 203-14, 1999.
- 128.** Sugio, S., Kashima, A., Mochizuki, S., Noda, M., Kobayashi, K.: Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution, *Protein Eng.*, 12(6): 439-446, 1999.
- 129.** Sullivan, D.H.: What do the serum proteins tell us about our elderly patients, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 56(2): 71-74, 2001.
- 130.** Tanritanir, P., Dede, S., Ceylan, E., Changes in some macro minerals and biochemical parameters in female healthy siirt hair goats before and after parturation, *J. Anim. Vet. Advan.*, 8(3): 530–533, 2009.
- 131.** Tizard, I.R.: *Veterinary Immunology: An Introduction*, 7th Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2004.
- 132.** Tóthová, C.S., Nagy, O., Seidel, H., Konvičná, J., Farkašová, Z., Kováč, G.: Acute phase proteins and variables of protein metabolism in dairy cows during the pre- and postpartal period, *Acta. Vet. Brno.*, 77: 51–57, 2008.

- 133.** Uchida, E., Katoh, N., Takahashi, K.: Appearance of haptoglobin in serum from cows at parturition, *J. Vet. Med. Sci.*, 55(5): 893-894, 1993.
- 134.** Ulutas, P.A., Musal, B., Kiral, F, Bildik, A.: Acute phase protein levels in pregnancy and oestrus cycle in bitches, *Res. Vet. Sci.*, 86(3): 373–376, 2009.
- 135.** Walker, J.L., Clarke, C.R., Lessley, B.A., Hague, C.M.: Effect of *Pasteurella haemolytica* infection on α 1-acid glycoprotein and albumin concentrations in serum and subcutaneous tissue chamber fluid of calves, *Res. Vet. Sci.*, 56: 158-63, 1994.
- 136.** Whicher, T., Bienvenu, J., Price, C.P.: Molecular biology, measurement and clinical utility of the acute phase proteins, *Pure&Appl. Chem.*, 63(8): 1111–1116, 1991.
- 137.** Wittum, T.E., Young, C.R., Stanker, L.H., Griffin, D.D., Perino, L.J., Littledike, E.T.: Haptoglobin response to clinical respiratory tract disease in feedlot cattle, *Am. J. Vet. Res.*, 57(5): 646–49, 1996.
- 138.** Wolf, M., Böhm, S., Brand, M., Kreyman, G.: Proinflammatory cytokines interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha inhibit growth hormone stimulation of insulin-like growth factor I synthesis and growth hormone receptor mRNA levels in cultured rat liver cells, *Eur. J. Endocrinol.*, 135: 729-37, 1996.
- 139.** Woods, A., Brull, D.J., Humphries, S.E., Montgomery, H.E.: Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6, *Eur. Heart J.*, 21(19): 1574–83, 2000.
- 140.** [www.medscape.com/ viewarticle/450937_3](http://www.medscape.com/viewarticle/450937_3), 2006.
- 141.** [www.well.ox.ac.uk/ ~fionag/fibrinogen.shtml](http://www.well.ox.ac.uk/~fionag/fibrinogen.shtml), 2006.

142. www.wipo.org/.../getbykey5?KEY=02/32941.020725, 2006.
143. Vojtic, I., Krajnc, S., Determination of C-reactive protein by turbidimetric immunoassay (TIA) in sheep, *Vet. Arh.* 70(3): 151–157, 2000.
144. Volanakis, J.E.: Human C-reactive protein: expression, structure, and function, *Mol. Immunol.*, 38(2–3): 189–97, 2001.
145. Voyvoda, H., Sekin, S., Bildik, A.: Koyunlarda dexamethason uygulamasının serum demir, total bağlama kapasitesi, transferrin doyumu ve bakır düzeyine etkisi, *Yüzüncü Yıl Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 3(1-2): 197-200, 1992.
146. Voyvoda, H., Sekin, S., Kaya, A., Bildik, A.: Koyunların doğal *babesia ovis* enfeksiyonunda serum demir, bakır konsantrasyonu (Fe, Cu), total ve latent demir bağlama kapasitesi (TDBK, LDBK) ve transferrin doyumu (TD) modifikasyonları, *Tr. J. Vet. Anim. Sci.*, 21: 31-37, 1997.
147. Yan, S.F., Tritto, I., Pinsky, D., Liao, H., Huang, J., Fuller, G., Brett, J., May, L., Stern, D.: Induction of interleukin 6 (IL-6) by hypoxia in vascular cells. Central role of the binding site for nuclear factor-IL-6, *J. Biol. Chem.*, 270(19): 11463-71, 1995.
148. Yamada, T.: Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness, *Clin. Chem. Lab. Med.*, 37(4): 381-388, 1999.
149. Yoshiga, T., Hernandez, V.P., Fallon, A.M., Law, J.H.: Mosquito transferrin, an acute-phase protein that is up-regulated upon infection, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 94: 12337–12342, 1997.

150. Young, C.R., Wittum, T.E., Stanker, L.H., Perino, L.J., Griffin, D.D., Littledike, E.T.: Serum haptoglobin concentration in a population of feedlot cattle, *Am. J. Vet. Res.*, 57: 138–41, 1996.

151. Yuan, D.S., Stearman, R., Dancis, A., Dunn, T., Beeler, T., Klausner, R.D.: The Menkes / Wilson disease gene homologue in yeast provides copper to a ceruloplasmin like oxidase required for iron uptake, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 92: 2632-2636, 1995.

152. Zaitseva, I., Zaitsev, V., Card, G., Moshkov, K., Bax, B., Ralph, A., Lindley, P.: The x-ray structure of human ceruloplasmin at 3.1 Å: nature of the copper centres, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 1: 15-23, 1996.

8. ÖZGEÇMİŞ

1977'de Kars'ın Susuz ilçesinde doğdu. İlkokulu Kars'ta, ortaokulu Ankara'da lise öğrenimini ise Kars'ta tamamladıktan sonra 1996'da Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandı. 1996–1997 yıllarında Ankara Üniversitesi TÖMER Dil Öğretim Merkezinde İngilizce hazırlık sınıfını başarıyla bitirdi. 22.06.2001 tarihinde Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun oldu. Aynı yılın Ekim ayında Kars Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalında başladığı yüksek lisans öğrenimini 11.07.2003 tarihinde tamamlayarak Eylül ayında Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalında doktora öğrenimine başladı. 2004 yılından itibaren aynı Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır. Evli ve bir kız çocuğu babasıdır.