

Calicivirus ile enfekte kedilerde adenozin deaminaz 1, paraoksonaz 1, C-reaktif protein ve serum amiloid A düzeylerinin araştırılması

Seda Sarıkaya¹, Halil İbrahim Gökçe²

¹Palm Veteriner Kliniği, Antalya, TÜRKİYE

²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Veteriner Fakültesi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Burdur, TÜRKİYE

Anahtar Kelimeler:

adenozin deaminaz 1 (ADA-1)
akut faz yanıt
calicivirus
kedi

Key Words:

acute phase response,
adenosine deaminase 1 (ADA-1)
calicivirus
cat

Geliş Tarihi : 14.07.2021
Kabul Tarihi : 11.10.2021
Yayın Tarihi : 31.12.2021
Makale Kodu : 971635

Sorumlu Yazar:

Hİ GÖKCE
(higokce@mehmetakif.edu.tr)

ORCID

S. SARIKAYA: 0000-0003-2128-6688
Hİ. GÖKCE : 0000-0002-4458-0671

Bu araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0577-YL-19 proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖZ

Bu çalışma ile feline calicivirus (FCV) ile enfekte kedilerde hücrel immün yanıtın, oksidatif stresin ve yarısal sürecin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada FCV ile enfekte 20 adet kedi ve 10 adet klinik olarak sağlıklı olmak üzere toplam 30 kedi kullanılmıştır. Çalışmada tüm kedilerden toplanan serum örneklerinde kedi spesifik ELISA test kitleri kullanılarak adenozin deaminaz 1 (ADA-1), paraoksonaz 1 (PON-1), C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) düzeyleri belirlenmiştir. Sonuç olarak, FCV ile enfekte kedilerin serum ADA-1, SAA ve CRP düzeyleri kontrol grubununkilerden istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca enfekte kedilerin PON-1 düzeyleri ise kontrol grubundan önemli düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). Yapılan bu çalışmada, ADA-1 ile PON-1 arasında yüksek düzeyde anlamlı negatif korelasyon ($r = -0,73$; $p < 0,001$) saptanırken diğer parametreler arasında ise orta düzeyde korelasyonlar belirlenmiştir. Sonuç olarak, elde edilen veriler FCV ile enfekte kedilerde ADA-1 düzeyindeki artış aktive olmuş hücrel yanıtı, PON-1 düzeyindeki düşüş oksidatif stresin geliştiğini göstermektedir. Ayrıca SAA ve CRP düzeylerindeki artışlar ise bu kedilerde akut faz yanıtın geliştiğini ortaya koymaktadır. Bu çalışma, FCV ile enfekte kedilerde ADA-1'in hücrel immün yanıtın durumunun belirlenmesinde, PON-1'in oksidatif stresin belirlenmesinde yararlı biyomarkırlar olabilir. Bunlara ek olarak SAA ve CRP'nin gelişen yangıya bağlı akut faz yanıtın belirlenmesinde kullanılabilir.

Investigations of adenosine deaminase 1, paraoxonase 1, C-reactive protein and serum amyloid A levels in cats infected with calicivirus

ABSTRACT

The aims of this study were determination of cellular immune responses, oxidative stress, and inflammatory responses in cats infected with FCV. In the study, 20 cats infected with FCV and 10 clinically healthy cats were used. In the study, adenosine deaminase 1 (ADA-1), paraoxonase 1 (PON-1), C reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA) levels were determined in collected serum samples of all the cats, using cat-specific ELISA test kits. In the present study, serum concentrations of ADA-1, SAA and CRP were significantly higher than those of control group ($p < 0,001$). Whereas PON-1 concentrations were found to be significantly low compared to that of control group. Furthermore, high negative correlations were obtained between ADA-1 and PON-1 ($r = -0,73$; $p < 0,001$), while moderate correlations were obtained between other parameters. In this study, elevated serum ADA-1 levels indicate activated cellular immune responses and decreased PON-1 levels indicate oxidative stress. Furthermore, increased SAA and CRP levels determine the development of acute phase responses in cats infected with FCV. In conclusion, ADA-1 and PON-1 can be useful biomarkers for detecting activated cellular immune responses and oxidative stress in cats infected with FCV, respectively. Furthermore, SAA and CRP can be used to detect acute phase responses in infected cats with FCV.

GİRİŞ

Calicivirus yoğun olarak yavru ve genç kedilerde hafif veya orta şiddette üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır (1,2). Daha ender olmakla birlikte kedilerde yüksek derecede virulent sistemik feline calicivirus (VS-FCV) suşları ile çok şiddetli ve öldürücü sistemik enfeksiyonlarda gelişebilmektedir. (3,4). Yapılan çalışmalarda kedilerin üst solunum yolu enfeksiyonlarının %80'i feline calicivirus virus (FCV) ve Feline Herpes Virus-1 (FHV-1) veya ikisi tarafından oluşturulduğu saptanmıştır. Bununla birlikte ağızda stomatit, ülser ve gingivitisle seyreden olguların büyük bir çoğunluğunun ise FCV tarafından oluşturulduğu anlaşılmıştır (1,5). Özellikle im-

mün sistemi baskılanmış, stres altında yaşayan, iyi beslenemeyen, kalabalık ve hijyenik olmayan ortamlarda barındırılan yavru ve genç kediler risk altındadır (2). Hastalığı atlatan kediler ya aralıklarla ya da taşıyıcı olarak ömür boyu virus saçmaktadır (6,7). FCV yüksek derecede genetik ve antijenik çeşitliliğe sahip olduğundan virusun çok sayıda biyotipi mevcuttur. Ayrıca FCV yüksek düzeyde ve hızlı mutasyon yeteneğine sahiptir (8). Bu özelliklerinden dolayı kedilerde aşılarda farklı biyotiplere karşı yeterli korunma sağlayamamaktadır (9).

Adenozin deaminaz-1 (ADA-1) yoğun olarak lenfositlerde ve monositlerden üretilir ve özellikle hücrel immün yanıtın bir göstergesidir. ADA lenfositlerin başkalaşımı, çoğalması ve

olgunlaşması için son derece önemlidir (10-12). ADA yoğun olarak T lenfositlerde bulunduğundan şiddetli hastalık tablolarında ADA-1 artışı T lenfosit aktivasyonunun veya hücrel immün yanıtın bir markırı olarak kabul edilir (11,13). ADA yetersizliğinde ise hem B hem de T lenfositlerin sayıları düşer ve fonksiyonları aksar. Bu nedenle ADA yetersizliği immün yetmezlikle sonuçlanır ve buna bağlı organizmada oportunistik fungal, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar daha kolay gelişir (13).

Paraoksonase yoğun olarak karaciğerden, daha az oranda da diğer dokulardan sentezlenen bir enzim olup hem antioksidan bir madde hem de bir negatif akut faz proteindir. Oksidatif stresin belirlenmesinde antioksidan olarak ve yangının belirlenmesinde de negatif akut faz protein olarak kullanılmaktadır (14-18).

C-reaktif protein (CRP) ve serum amyloid A (SAA) pozitif akut faz proteinler (AFP) olup akut faz yanıtı (AFY) bir cevap olarak karaciğerden üretilirler. Kandaki konsantrasyonları yangıya sebep olan enfeksiyon, travma cerrahi müdahale ve hatta stress durumlarında hızla artar. Bu akut faz proteinleri yangının tanısında, şiddetinin belirlenmesinde, bakteriyel ve viral hastalıkların ayırımında ve tedavinin takibinde kullanılmaktadır (19-21)

Bu güne kadar calicivirus ile enfekte kedilerde hastalığın patogenezini aydınlatarak oksidatif stres parametresi olan PON-1 ve hücrel immün yanıtın durumunu gösteren ADA-1 ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada ise calicivirus ile doğal enfekte kedilerde hem ADA-1 hem de PON-1 ölçülerek bu enzimlerin diagnostik önemi ortaya konulmuş ve bunların hastalığın patogenezindeki rolü araştırılmıştır. Ayrıca çalışmada doğal enfekte kedilerde CRP ve SAA gibi akut faz proteinleri de belirlenerek akut faz yanıtın durumu ve bunların diagnostik önemleri değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hayvan Materyali

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Küçük Hayvan Kliniği'ne ve Antalya merkezde bulunan serbest veteriner kliniklerine getirilen sahipli kediler sahiplerinden onam formu imzalatılarak çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik olarak calicivirus enfeksiyon şüphesi gösteren ve ateş, hışırtı, burun ve göz akıntısı, konjunktivitis, oral stomatitis ve ülserler, kronik gingivitis, dilde ülserasyon gibi belirtiler gösteren kediler çalışmaya dahil edilmiştir (1,2,5). FCV şüphesi taşıyan kedilerden lezyonun olduğu bölgeye öncelik verilmek şartı ile ağız ve burundan svaplar alındı ve teşhis şansını artırmak için bu svaplar birleştirildi (2,22). Bu örnekler prosedürlerine uygun olarak kedi spesifik antijen hızlı test kitleri ile FCV (Genbody, Chungcheongnam-do, KORE) ve felin herpesvirus-1 (FHV-1) (Asan Pharm. Co. Ltd., Seoul, KORE) için test edildi. Testler sonucunda FHV-1 pozitif olanlar çalışmadan çıkarılarak sadece FCV yönünden pozitif olan 20 kedi çalışmaya dahil edildi. Ayrıca 10 adet klinik olarak sağlıklı ve testlerde FCV ve FHV-1 yönünden negatif olan kediler çalışmaya kontrol grubu olarak eklendi. 21 gün içinde FCV ile aşılınmış ve 8 haftalık küçük kediler yanlış pozitifliğe neden olacağı için çalışmaya dahil edilmemiştir (6,22).

Laboratuvar Analizleri

Belirtilen klinik belirtilere sahip FCV ile enfekte şüphesi olan ve sağlıklı kedilerin kan örnekleri klinikte jelli pıhtı aktivatörlü tüplere alınarak elde edilen serum örnekleri PON-1, ADA-1, CRP ve SAA ölçümleri yapılmaya kadar -80°C'de saklandı.

Serum örneklerinde CRP (SunRed Shanghai, ÇİN), PON-1 (SunRed, Shanghai, ÇİN), ADA-1 (SunRed, Shanghai, ÇİN) ve SAA (SunRed, Shanghai, ÇİN) düzeyleri kedi spesifik ELISA test kitleri ile üretici firmanın önerdiği prosedüre uygun olarak ölçüldü. Oluşan optik dansiteler (OD) ELISA mikroploka okuyucu ile 450nm dalga boyunda okundu (MR-96A, Minray, China). Her bir parametre için standart stok solüsyonları her defasında 2 katı olacak şekilde 1/256 sulandırma katsayısına kadar sulandırılarak OD değerleri ELISA okuyucuda okundu. Elde edilen OD değerleri ile regresyon analizi yapılarak standart eğri grafiği oluşturuldu ve buradan elde edilen formüllerle her bir parametrenin serum konsantrasyonları hesaplandı. Testlerin duyarlılığı testin prosedüründe sırası ile ADA-1, PON-1, SAA ve CRP için 0.075ng/ml, 1,682ng/ml, 2,174ng/ml ve 0.12mg/L olarak verilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Kolmogorov Smirnov testi verilerin normal dağılım gösterip göstermediğinin belirlenmesinde kullanıldı ve normal dağılım gösterdiği saptanan parametrelerden calicivirus ile enfekte kedilere ait parametreler ile kontrol grubuna ait parametreler arasındaki istatistiksel farklılıklar bağımsız t test ile analiz edildi. Ayrıca calicivirus ile enfekte kedilerden elde edilen veriler arasındaki korelasyon Pearson's correlation coefficient (r) analizi ile belirlendi. Çalışmada bütün parametreler ortalama ve standart sapma (Ort±SD) olarak verildi. İstatistiksel analizlerde anlam derecesi p<0,05 olarak kabul edildi. İstatistiksel analizlerin gerçekleştirilmesinde SPSS 21.0 for Windows® paket programı kullanıldı.



Şekil 1. Calicivirus pozitif bir kediye dilde ve farenkste ülseratif lezyonlar.

Figure 1. Ulcerative tongue lesions of a calicivirus-positive cat



Şekil 2. Calicivirus pozitif bir kediye dilde ve farenkste ülseratif lezyonlar.

Figure 2. Ulcerative lesions of the tongue and pharynx in calicivirus-positive cat.

BULGULAR

Klinik Bulgular

FCV pozitif olan kedilerde durgunluk, iştahsızlık, göz ve burun akıntısı, oral gingivitis ve stomatitis ile birlikte ağız mukozası ve özellikle dilde yaygın ülseratif lezyonlar belirlenmiştir

(Şekil 1, Şekil 2).

Biyobelirteçlerin Analiz Sonuçları

Calicivirus ile enfekte kedilerin serum ADA-1 ($p<0,001$), SAA ($p<0,001$) ve CRP ($p<0,001$) düzeylerinin kontrol grubunda bulunan kedilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Buna karşın calicivirus ile enfekte kedilerin serum PON-1 ($p<0,001$) düzeylerinin ise sağlıklı kedilere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Yapılan Pearson korrelasyon analizlerinde ADA-1 ile SAA ($r=0,60$, $p<0,01$) arasında, ADA-1 ile CRP ($r=0,57$, $p<0,05$) arasında ve SAA ile CRP arasında ($r=0,57$, $p<0,05$) orta düzeyde anlamlı pozitif korrelasyonlar belirlenmiştir. Ayrıca PON-1 ile ADA-1 ($r=-0,73$, $p<0,001$) arasında yüksek düzeyde anlamlı negatif korrelasyon saptanırken, PON-1 ile SAA ($r=-0,52$, $p<0,05$) ve CRP ($r=-0,50$, $p<0,05$) arasında ise orta düzeyde negatif korrelasyonlar belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Serum adenozin deaminaz-1 (ADA-1), paraoksonaz-1 (PON-1), C reaktif protein (CRP) ve serum Amiloid A (SAA) değerleri (Ortalama \pm Standart sapma).

Table 1. Serum concentrations of adenosin deaminase-1 (ADA-1), paraoxonase-1, C reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA).

Parametre	Kontrol (n=10)	Enfekte (n=20)	En düşük-En yüksek (Enfekte)	p değeri
ADA-1 (ng/ml)	2,50 \pm 0,04	3,62 \pm 0,15	3,34-3,93	0,001
PON-1 (ng/ml)	6,72 \pm 1,65	3,54 \pm 0,84	2,04-5,42	0,001
SAA (ng/ml)	9,71 \pm 3,14	17,23 \pm 4,55	10,78-29,1	0,001
CRP mg/L	2,97 \pm 0,49	4,41 \pm 0,63	3,78-5,94	0,001

ADA-1: Adenozin deaminaz 1; PON-1: Paraoksonaz; SAA: Serum Amiloid A; CRP: C reaktif protein.

Tablo 2. Calicivirus ile enfekte kedilerden (n=20) elde edilen parametreler arasındaki korelasyon (r) değerleri.

Table 2. Correlations (r) between the parameters of cats infected with calicivirus.

Parameters	ADA-1	PON-1	SAA	CRP (mg/L)
ADA-1 (ng/ml)	1	-0,73***	0,6**	0,57*
PON-1 (ng/ml)		1	-0,52*	-0,50*
SAA (ng/ml)			1	0,57*

ADA-1: Adenozin deaminaz 1, PON-1: Paraoksonaz, SAA; Serum amyloid A, CRP: C reaktif protein, Parametreler arasındaki korelasyonun anlam derecesi sembollerle belirtilmiştir.

*: $p<0,05$, **: $p<0,01$, ***: $p<0,001$.

TARTIŞMA

Kedilerde genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan FCV daha çok kalabalık halde barındırılan genç ve yavru kedileri etkilemektedir (1,2). Bununla birlikte daha ender görülen ancak çok daha öldürücü seyreden sistemik FCV enfeksiyonları da belirlenmiştir (3,4). Kedilerde bu virusun çok sayıda biyotipi mevcut olduğundan kedilerde bir veya birden fazla farklı biyotipler tarafından enfeksiyon oluşturulabilmektedir (4,8). Üretilen aşılardan birkaç suşu içermesi ve suşlar arasında korunmanın yeterli olmaması nedeniyle aşılama yeterince kal-

maktadır (9). Enfeksiyonu atlatan ve hatta klinik olarak sağlıklı görünen kedilerin birçoğu taşıyıcı olmakta ve kalabalık halde tutulan kediler arasında enfeksiyonun yayılmasında büyük rol oynamaktadır. (6,7). Calicivirus enfeksiyonları herpesvirus enfeksiyonları ile birlikte özellikle çok sayıda kedinin bir arada tutulduğu barınak, yetiştirme alanları ve petshoplarda önemli bir problem olarak hala önemini korumaktadır (6,7).

Adenozin deaminaz yoğun olarak lenfositlerde bulunmakta olup immünolojik sistemin olgunlaşması ve özellikle lenfositlerin çoğalma ve değişimlerinde rol oynayan önemli bir enzimdir (10,11). ADA yoğun olarak T lenfositlerde bulunduğu şiddetli hastalık tablolarında ADA-1 artışı T lenfosit aktivasyonunun veya hücrel immün yanıtın bir markırı olarak kabul edilir (12,23,24). ADA yetersizliğinde ise hem B hem de T lenfositlerin sayıları düşer ve fonksiyonları aksar.

Bu nedenle ADA yetersizliği immün yetmezlikle sonuçlanır ve buna bağlı organizmada oportunistik fungal, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar daha kolay gelişir (11,13). Kanda seviyesinin yükselmesi hücrel immünitenin aktive olduğuna azalması ise immün yetmezliğe bir işaret olarak kabul edilmektedir (10-13). Yapılan çalışmalarda birçok hastalıkta ADA-1 seviyesinin yükseldiği ve bunun diagnostik önemi olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda ADA-1 seviyesindeki artışın hem insanlarda hem de hayvanlarda T-lenfosit aktivasyonunu ve yangıyı gösteren önemli bir markır olduğu ortaya konulmuştur (23,25-27).

Tüberkülozlu insanlarda yapılan çalışmalarda ADA-1 seviyesi oldukça yüksek bulunmuş ve ADA-1 tüberkülozun teşhisinde önemli bir markır olarak önerilmiştir (24). Yapılan başka bir çalışmada ise serum ADA-1 seviyesi ile karaciğerde hücresel yıkılma arasında pozitif bir korelasyon belirlenmiş ve ADA-1'in karaciğer hasarının belirlenmesinde yararlı bir markır olduğu ileri sürülmüştür (25). Kedilerde yapılan çalışmalarda serum ADA seviyesinin FIV enfeksiyonunda ve feline infeksiyöz peritonitiste (FIP) önemli düzeyde arttığı ortaya konulmuştur. Bu artışlar T-lenfosit veya hücreli immünite aktivasyonuna ve gelişen yangıya bağlanmıştır (26). Ayrıca yapılan çalışmalarda serum ADA-1 ile CRP düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar belirlenmiştir (28,29). Yapılan mevcut bu çalışmada FCV ile enfekte ve ağızlarında ve özellikle dillerinde lezyon bulunan kedilerde serum ADA-1 düzeyleri sağlıklı kedilerinkine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Bu yükseliş yapılan birçok çalışmada ortaya konulduğu gibi FCV ile enfekte kedilerde yangısal sürecin geliştiğini ve T-lenfosit spesifik hücreli immün yanıtın aktive olduğunu göstermektedir (10,12,13,25-27). Ayrıca yapılan bu çalışmada FCV ile enfekte kedilerin serum ADA-1 seviyeleri ile SAA ($r=0,6$; $p<0,01$) ve CRP ($r=0,57$; $p<0,05$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon PON-1 ($r=-0,73$; $p<0,001$) ile ise yüksek düzeyde anlamlı negatif korelasyonlar belirlenmiştir. Belirlenen korelasyonlar dikkate alındığında özellikle ADA-1 ile PON-1 arasında belirlenen yüksek düzeyde anlamlı negatif korelasyonun bu parametrelerin FCV ile enfekte kedilerde gelişen yangının ve aktive hücreli immünitenin belirlenmesinde yararlı olacağı ortaya çıkmaktadır.

Paraoksonaz multifonksiyonel bir enzim olup oksidatif yıkılma ve lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu, reaktif moleküllerin detoksifikasyonu, ilaçların biyoaktivasyonu, stresin modülasyonu ve hücrelerin çoğalması ve apoptozisinin regüle edilmesinde rol oynar. PON-1 enzim aktivitesi oksidatif stres şartları tarafından regüle edilir. PON-1'in aynı zamanda high density lipoprotein (HDL)'nin antioksidatif ve antiinflamatör özelliklerini regüle ettiği belirtilmektedir (14,16,18). PON-1'in en önemli özelliği antioksidan bir enzim olması ve lipid peroksidatif ve hidrojen peroksidatif hidroliz ederek HDL ve low density lipoprotein (LDL)'yi oksidasyondan korumasıdır (14,16). Yapılan çalışmalar PON-1'in sadece antioksidan olmadığı aynı zamanda antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu ve karaciğerden sentezlenen önemli bir negatif akut faz protein olduğunu da ortaya koymuştur (14,30,31). Yapılan çalışmalarda birçok hastalıkta Serum PON-1 seviyesinin yangı ve oksidatif strese bağlı olarak düştüğü ortaya konulmuştur (17,30-32). Feline infectious peritonitis (FIP)'li kedilerde yapılan çalışmalarda enfekte kedilerde PON-1 düzeyinin sağlıklı kedilerden anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Yapılan bu çalışmalarda PON-1'in FIP'li kedilerin FIP'li olmayanların ayırımında bir biyomarkır olarak kullanılabileceği ileri sürülmüş olup PON-1'deki düşüş gelişen oksidatif stres ve akut faz yanıtına bağlanmıştır (17). Ayrıca yapılan çalışmalarda PON-1 düzeyi ile CRP arasında anlamlı negatif korelasyonlar belirlenmiş olup PON-1 ve CRP arasındaki korelasyonun sepsisin ve tedavinin takibinde yararlı markırlar olacağı ileri sürülmüştür (30,33). Sonuç olarak yapılan çalışmalarda PON-1'in akut faz yanıtının belirlenmesinde negatif APP olarak ve antioksidan olarak oksidatif stresin belirlenmesinde bir diagnostik biyomarkır olarak

kullanılabileceği rapor edilmiştir (14,15,17,31,32). Yaptığımız bu çalışmamızda elde ettiğimiz veriler FCV ile enfekte kedilerin serum PON-1 düzeylerinin sağlıklı kedilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunu ortaya koymuştur ($p<0,001$). Ayrıca çalışmada FCV ile enfekte kedilerin serum PON-1 düzeyi ile ADA-1 arasında ($r=-0,73$; $p<0,001$) yüksek düzeyde, PON-1 ile SAA ($r=-0,52$; $p<0,05$) ve CRP ($r=-0,5$; $p<0,05$) arasında ise orta düzeyde negatif korelasyon belirlenmiştir. Çalışmada FCV ile enfekte kedilerde belirlenen PON-1 düzeyindeki düşüş enfekte kedilerde oksidatif stresin geliştiğini ve ayrıca akut faz yanıtına bağlı olarak negatif akut faz protein (APP) olan PON-1 sentezinin düştüğünü ortaya koymaktadır. Ayrıca yapılan korelasyon analizleri özellikle ADA-1 ve PON-1'in FCV ile enfekte kedilerde yangısal sürecin ve oksidatif stresin belirlenmesinde yararlı biyomarkırlar olabileceğini ortaya koymaktadır.

CRP ve SAA yangı sırasında gelişen AFY cevap olarak karaciğerden sentezlenen pozitif AFP'lerdendir. Sağlıklı hayvanlarda oldukça düşük düzeyde bulunurken yangı sırasında kandaki konsantrasyonları hızla yükselmektedir. Ancak akut faz proteinlerin diagnostik önemi hayvan türlerine göre değişmekte olup kediler için CRP orta düzeyde, SAA ise yüksek düzeyde diagnostik öneme sahiptir (20,21). Yapılan çalışmalarda bu akut faz proteinlerin yangıya bağlı olarak birçok hastalıkta yükseldiği ortaya konulmuştur (19,34). Aynı zamanda CRP'nin bakteriyel enfeksiyonların viral enfeksiyonlardan ayırımında da kullanılabildiğini ortaya koymaktadır (19). Ayrıca yapılan çalışmalar CRP'nin sadece yangının akut markır olmadığı aynı zamanda önemli bir yangı düzenleyici protein olduğunu göstermiştir. Dolayısı ile CRP enfeksiyonlarda konakçı savunma sistemi için kilit rol oynayan bir proteindir (21). Yapılan çalışmalarda hastalık sırasında serum CRP ve SAA artışı ile hastalığın ciddiyeti ve tedaviye cevabı arasında mükemmel bir korelasyonu olduğu belirlenmiştir (35). Bu nedenle SAA ve CRP yangısal olayların şiddetinin belirlenmesinde, yangısal hastalıkları yangısal olmayan hastalıklardan ayırmada, hastalık süreci ve tedavi başarısının izlenmesinde yararlı olduğu rapor edilmiştir (19,20,34,35). Yaptığımız mevcut bu çalışmada FCV ile enfekte kedilerin serum SAA ($p<0,001$) ve CRP ($p<0,001$) düzeyleri sağlıklı kedilere göre önemli düzeyde yüksek bulunmuş olup bu yükselişin muhtemel nedeni ise gelişen AFY sonucu artan AFP sentezleri olduğu düşünülmektedir. Ayrıca SAA ile ADA-1 ($r=0,6$; $P<0,01$) arasında ve SAA ile CRP ($r=0,057$; $p<0,01$) arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon belirlenmiş olup bu korelasyon SAA ve CRP'nin yangının belirlenmesinde yararlı olabileceğini göstermektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak yapılan bu çalışma ile ilk defa FCV ile enfekte kedilerde serum ADA-1, SAA ve CRP düzeylerinin arttığı buna karşın PON-1 seviyesinin ise düştüğü ortaya konulmuştur. FCV ile enfekte kedilerde serum ADA-1 düzeylerindeki artış bu kedilerde hücreli immün yanıtın aktive olduğunu ortaya koymaktadır. FCV ile enfekte kedilerin serum PON-1 düzeylerinin sağlıklı kedilerden daha düşük olması enfekte kedilerde oksidatif stresin geliştiğini göstermektedir. Antioksidan bir enzim olan PON-1 seviyesindeki düşüş enfekte kedilerde antioksidan kapasitenin düştüğünün bir

işareti olarak yorumlanabilir. Ayrıca FCV ile enfekte kedilerde pozitif akut faz proteinleri olan SAA ve CRP düzeylerinde önemli artışlar belirlenmiş olup bu artışlar enfekte kedilerde yangıya bağlı AFY'nin geliştiğini ve karaciğerden AFP'lerin sentezinin uyarıldığını göstermektedir. Çalışmada elde edilen sonuçlar FCV ile enfekte kedilerde yangının belirlenmesinde ADA-1, SAA ve CRP, hücrel immün yanıtın durumunun belirlenmesinde ADA-1 ve oksidatif stresin belirlenmesinde ise PON-1 ölçümlerinin yararlı olacağı ve bu parametrelerin FCV ile enfekte kedilerde faydalı biyomarkırlar olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

BEYANNAMELER

Etik Onayı

Bu çalışma hayvan sahiplerine onam formu imzalatılarak ve Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu izni alınarak yapılmıştır (Etik Kurul no: 2019/498).

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Yazar Katkıları

Tüm yazarlar makalenin her aşamasına katkıda bulunmuştur.

Veri kullanılabilirliği

Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler makul talep üzerine sorumlu yazardan temin edilebilir.

Teşekkür

Bu araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0577-YL-19 proje numarası ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Berger A, Willi B, Meli ML, Boretti FS, Hartnack S, Dreyfus A et al. Feline Calicivirus and other respiratory pathogens in cats with Feline Calicivirus related symptoms and in clinically healthy cats in Switzerland. *Vet Res* 2015;11:1-12.
- Radford AD, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T et al. Feline Calicivirus infection. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg* 2009;11(7):556-64.
- Coyne KP, Jones BRD, Kipar A, Chantrey J, Porter CJ, Barber PJ et al. Lethal outbreak of a disease associated with feline Calicivirus infection in cats. *Vet Record*, 2006a;158:544-550.
- Reynolds BS, Poulet H, Pingret JL, Jas D, Brunet S, Lemeter C et al. A nosocomial outbreak of feline Calicivirus associated virulent systemic disease in France. *J Feline Med Surg* 2009;11(8):633-644.
- Dowers KL, Hawley JR, Brewer MM, Morris AK, Radecki SV, Lappin MR. Association of Bartonella species, feline Calicivirus, and feline herpesvirus 1 infection with gingivostomatitis in cats. *J Feline Med Surg*, 2010;12(4):314-321.
- Coyne KP, Dawson S, Radford AD, Cripps PJ, Porter CJ, McCracken CM et al. Long term analysis of feline Calicivirus prevalence and viral shedding patterns in naturally infected

colonies of domestic cats. *Vet Microbiol* 2006b;118(1-2):12-25.

7- Coyne KP, Gaskell RM, Dawson S, Porter CJ, Radford AD. Evolutionary mechanisms of persistence and diversification of a Calicivirus within endemically infected natural host populations. *J Virology*, 2007;81(4):1961-1971.

8- Foley J, Hurley K, Pesavento PA, Poland A, Pedersen NC. Virulent systemic feline Calicivirus infection: local cytokine modulation and contribution of viral mutants. *J Feline Med Surg* 2006;8:55-61.

9- Poulet H, Jas D, Lemeter C, Coupier C, Brunet S. Efficacy of a bivalent inactivated non-adjuvanted feline calicivirus vaccine: Relation between in vitro cross-neutralization and heterologous protection in vivo. *Vaccine* 2008;26:3647-3654.

10- Antonioli L, Colucci R, La Motta C, Tuccori M, Awwad O, Da Settimo F, Blandizzi C, Fornai M. Adenosine deaminase in the modulation of immune system and its potential as a novel target for treatment of inflammatory disorders. *Current Drug Targets*, 2012;13:842-862.

11- Brigida I, Sauer A, Ferrua F, Gianelli S, Scaramuzza S, Pistoia V et al. B-cell development and functions and therapeutic options in adenosine deaminase-deficient patients. *J. Allergy and Clin Immunol*, 2014;133:799-806.

12- Climent N, Martinez-Navio JM, Gil C, Garcia F, Rovia C, Hurtado C et al. Adenosine deaminase enhances T-cell response elicited by dendritic cells loaded with inactivated HIV. *Immunol and Cell Biology* 2009; 87:634-639.

13- Flinn AM, Gennery A. Adenosine deaminase deficiency: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:1-7.

14- Ceron JJ, Tecles F, Tvarijonaviciute A. Serum paraoxonase 1 (PON1) measurement: an update. *BMC Vet Res* 2014;10:1-11.

15- Kulka M. A review of paraoxonase 1 properties and diagnostic applications. *Polish J Vet Sci* 2016;19:225-232.

16- Litvinov D, Mahini H, Garelnabi M. Antioxidant and Anti-Inflammatory Role of Paraoxonase 1: Implication in Arteriosclerosis Diseases. *North Am J Med&Sci* 2012;4(11):523-532.

17- Meazzi S, Ferriani R, Paltrinieri S, Giordano A. Preliminary data about Paraoxonase-1 (PON-1) as a maker for Feline Infectious Peritonitis (FIP). *Int J Health, Anim Sci & Food Safety*, 2018;5(1):1-5.

18- Shunmoogam N, Naidoo P, Chilton R. Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. *Vascular Health and Risk Management*, 2018;14:137-143.

19- Chiu IM, Huang LC, Chen IL, Tang KS, Huang YH. Diagnostic values of C-reactive protein and complete blood cell to identify invasive bacterial infection in young febrile infants. *Pediatrics and Neonatology* 2019;60:197-200.

- 20- Gökçe Hİ ve Bozukluhan K. Çiftlik Hayvanlarında Önemli Akut Faz Proteinleri ve Bunların Veteriner Hekimlikte Alanındaki kullanımı. *Dicle Üniv Vet Fak Derg* 2009;1(1):1-14.
- 21- Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of inflammation and infection. *Frontiers in Immunology*, 2018;9:1-11.
- 22- Schulz C, Hartmann K, Mueller RS, Helps C, Schulz BS. Sampling sites for detection of feline herpesvirus-1, feline Calicivirus and Chlamydia felis in cats with feline upper respiratory tract disease, *J Feline Med Surg* 2015;17(12):1012-9.
- 23- Akhtardanesh B, Ghalekhani, N, Abshenas J, Nematollahi H, Sharifi H. Serum adenosine deaminase as a diagnostic marker of chronic infectious disease in dogs. *Vet Res* 2013;17:592-595.
- 24- Baba K, Hoosen AA, Langeland N, Dyrhol-Riise AM. Adenosine Deaminase Activity Is a Sensitive Marker for the Diagnosis of Tuberculous Pleuritis in Patients with Very Low CD4 Counts. *PLOSone*, 2018;13:1-5.
- 25- Ellah MRABD, Nishimori K, Goryo M, Okada K, Yasuda J. Serum adenosine deaminase activity in bovine liver diseases, *J Vet Med Sci*, 2004;66(11):1421-1422.
- 26- Kahraman MA, Gökçe HI. Investigations of Adenosine Deaminase and C-reactive Protein in Cats with Feline Infectious Peritonitis. *MAE J Health Sci Inst.*, 2020; 8,98-107.
- 27- Rodrigues DSLF, Oliveira, MEF, Teixeira PPM, Cavalcante IJM, Vale MR). Adenosine deaminase activity as a biochemical marker of inflammatory response in goats infected by caprine arthritis–encephalitis virus. *Small Rum Res* 2012;108(1–3):120-126.
- 28- Çırak KA, Tekgül S, Bilaçeroğlu S, Kömürücü B, Uçar MA, Yalnız E. Diagnostic values of pleural fluid, and serum C-reactive protein, Adenosine deaminase, and Lactate dehydrogenase levels and pleural fluid/serum ratios in the differentiation of malignant from benign pleural effusions. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*, 2012;2:75-82.
- 29- Kim JW, Yang IA, Oh AE, Rhyhoo YG, Jang YH . C reactive protein, sialic acid and adenosine deaminase levels in serum and pleural fluid from patients with pleural effusion. *The Korean J Int Med* 1988;3:122-127.
- 30- Novak F, Vavrova L, Kodydkova J, Novak F Sr, Hynkova M, Zak A et al. Decreased paraoxonase activity in critically ill patients with sepsis. *Clin Exp Med* 2010;10:21–25.
- 31- Scavone D, Sgorbini M, Borges AS, Oliveira-Filho JP, Vitale V, Paltrinieri S. Serial measurements of Paraoxonase-1 (PON-1) activity in horses with experimentally induced endotoxemia. *BMC Vet Res* 2020;16:1-7.
- 32- Farid AS, Kazuyuki Honkawa K, Fath EM, Nonaka N, Horii Y. Serum paraoxonase-1 as biomarker for improved diagnosis of fatty liver in dairy cows. *BMC Vet Res*, 2013;9:1-11.
- 33- Rossi G, Giordano A, Pezzia F, Kjelgaard-Hansen M, Paltrin S. Serum paraoxonase 1 activity in dogs: Preanalytical and analytical factors and correlation with C-reactive protein and alpha-2-globulin. *Vet Clin Pathol*, 2013;42:329-341.
- 34- Ruiz-Gonzalez A, Bielsa S, Falguera M, Porcel JM. The Diagnostic Value of Serum C-Reactive Protein for Identifying Pneumonia in Hospitalized Patients with Acute Respiratory Symptoms. *J Biomarkers*, 2016;2016:1-5.
- 35- Kodama J, Miyagi Y, Seki N, Tokumo K, Yoshinouchi M, Kobashi Y et al. Serum C-reactive protein as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. *European Journal of . Obstetrics&Gynecology* 1999;82:107.