

FELİN İMMUN YETMEZLİK VİRUS'UNUN (FİV) SEROPOZİTİF OLDUĞU KEDİLERDE KAN PIHTILAŞMA SİSTEMİNİN KONTROLÜ*

Abdülkerim Deniz¹

Control of the Blood Coagulation System in Feline Immunodeficiency Virus- (FIV) Seropositive Cats.

Summary: The blood coagulation systems were examined in 42 feline immunodeficiency virus- (FIV) seropositive cats measuring the prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), thrombin time (TT) and fibrinogen concentration (FC). In addition, the plasma albumine and total protein concentrations (TPC) were measured in the same cats. In all cats, PT measured with the optimized test (31.95(1.99 sec.) was between the normal ranges, and therefore, there was not any disorder in the exogeneous system of the blood coagulation. Twelve of infected cats (28.6%) showed a pathologic prolonged aPTT (25.6±18.52 sec.), and 15 of cats (35.7%) showed a prolonged TT (23.73±6.98 sec.). FC in 20 cats (54.05%) and TPC in 10 cats (24.4%) were higher than the reference ranges, but the albumine concentration of 11 infected cats (36.6%) was found to be lower than the normal ranges. TPC and FC in the infected cats with a prolonged TT (30.09±1.89 sec.) were found higher than the cats with a normal (19.89±0.38 sec.) TT ($p<0.05$). The concentration of albumine in the infected cats with a prolonged TT were observed lower than the cats with a normal TT ($p<0.05$). In conclusion, this study showed that the FIV seropositive cats had no disorder in the exogeneous coagulation system. But, the endogeneous system of the blood coagulation and the fibrin formation were blocked. Disorders in the endogeneous coagulation system may be the result of decreased activities of factors and blocked fibrin formation. Although the FC was found as normal and high, there was a prolonged TT in infected cats. In spite of decreased plasma albumine concentration, the high TPC in the infected cats, especially in cats with prolonged TT may show that the increase of acute phase proteins such as α and β globulins, and gammaglobulins in the form of paraproteins may have disturbed the formation of fibrin from fibrinogen. Disorders in the endogeneous coagulation system and in the formation of fibrin did not cause hemorrhagical sign in the infected cats. According to these results, disorders of the blood coagulation in FIV-seropositive cats may not be dangerous for spontaneous bleeding.

Key words: Feline immunodeficiency virus, blood coagulation.

Özet: Felin immün yetmezlik virus'una (FİV) karşı seropozitif olan 42 kedide kan pıhtılaşma sistemi, protrombin zamanı (PZ), aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ), trombin zamanı (TZ) ve fibrinojen konsantrasyonu (FK) ölçülerek kontrol edilmiştir. Ayrıca bu kedilerde plazma albümin ve toplam protein konsantrasyonları da (TPK) ölçülmüştür. FİV seropozitif kedilerin tümünde optimize edilmiş test ile ölçülen PZ'lerinin normal (31.95±1.99 san.) olduğu saptanmıştır. Bu da infekte kedilerin eksojen pıhtılaşma sistemlerinde her hangi bir bozukluk olmadığını göstermiştir. İnfekte kedilerin 12'sinde (%28.6) APTZ'nin (25.6±18.52 san.) ve 15'inde (%35.7) TZ'nin (23.73(6.98 san.) patolojik olarak uzadığı görülmüştür. FK 20 (%54.05) ve TPK 10 (%24.4) infekte kedide normalden yüksek bulunmuştur. Albümin konsantrasyonu ise 11 (% 36.6) kedide düşük olarak saptanmıştır. TZ'ları patolojik uzamış kedilerin (30.09±1.89 san.) plazma TPK'ları ve FK'ları, TZ'ları normal kedilerden (19.89±0.38 san.) önemli derecede yüksek ($p<0.05$), plazma albümin konsantrasyonu ise düşük olarak saptanmıştır ($p< 0.05$). Sonuç olarak, araştırmada,

Geliş Tarihi : 03.10.1998

* Araştırma, Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Almanyada yapılmıştır.
1. Başçavuş sok. 23/33, Küçükesat/Ankara.

FİV enfeksiyonunun seyri esnasında eksojen pıhtılaşma sisteminin normal, fakat endojen pıhtılaşma sisteminde ve fibrin oluşum sürecinde bir bozukluk olduğu saptanmıştır. Endojen sistemdeki bozukluğun fibrin oluşumunun gecikmesinden veya bu sistemin faktör aktivitelerindeki düşüklüğünden kaynaklanacağı kanısına varılmıştır. Pıhtılaşabilen FK'nun yüksek olmasına rağmen, TZ'nı patolojik olarak saptanmıştır. Özellikle TZ uzamış kedilerde düşük albümin miktarına rağmen, TPK'nun yüksek olması, \pm ve \pm globülinler gibi artan akut faz proteinlerinin veya gammaglobülinlerin (paraprotein formunda) fibrin oluşumunu engellemiş olmasıyla açıklanabilir. Endojen pıhtılaşma sistemindeki ve fibrin oluşumundaki bozukluklar infekte kedilerde kanamalı bir klinik belirtiye sebep olmamıştır. Bu sonuçlara göre, FİV seropozitif kedilerin kan pıhtılaşma bozuklukları spontan kanamalar için tehlikeli olmayabilir.

Anahtar kelimeler: Felin immun yetmezlik virusu, kan pıhtılaşması.

Giriş

Kan pıhtılaşma sisteminin kontrolü, protrombin zamanı (PZ), aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ) ve trombin zamanı (TZ) gibi testler ile yapılmaktadır (Lutze ve Kutschmann, 1991; Hart ve Nolte, 1994). Pıhtılaşmada rol oynayan pıhtılaşma faktörlerinin aktivitelerinin insan ve kediler arasında farklılık göstermesi, metodların optimasyonunu zorunlu kılmıştır (Lutze ve Kutschmann, 1991; Mischke ve ark., 1994 ve 1995). Bu testler, araştırmacılar tarafından kediler için optimize edilmiş ve kedilerde kullanılabilir hale getirilmiştir (Deniz ve ark., 1995; Mischke ve ark., 1996).

Plazmatik pıhtılaşma sisteminin eksojen bölümü (faktör VII, X, V ve II aktiviteleri) PZ ölçümü ile, endojen bölümü ise (Yüksek molekülü kininogen, prekallikrein, faktör XII, XI, VIII, IX, X, V, II aktiviteleri ve fibrinojen konsantrasyonu) APTZ ölçümü ile kontrol edilmektedir. Pıhtılaşmanın son aşaması olan fibrinojenin trombin (faktör II) vasıtası ile fibrin monomerlerine dönüştürülmesi işlemi ise, TZ'nın ölçümü ile kontrol edilmektedir (Green, 1989; Barthels ve Poliwooda, 1993). TZ, fibrinojen miktarına, fibrinojen yapısına, antikoagulant etkili heparin, fibrin ve fibrinojen parçalanma ürünleri ve paraproteinlerin ortamdaki varlığına bağlı olarak uzayabilmektedir (Weiss ve ark., 1980; Hiller ve Kraft, 1985; Green, 1989).

Kan pıhtılaşma sistemi, infeksiyöz hastalıkların birçoğunda, karaciğer hastalıklarında, dissemine intravasal koagülasyonlarda, zehirlenmelerde ve doğuştan var olan bir gen defektine bağlı olarak bozulabilmektedir. Bu durumlarda, ölçülen screening

testler'den bir veya bir kaç normal sürelerini aşarak uzamakta ve koagülopatinin sistemin hangi bölümünde olduğunu göstermektedirler (Feldmann ve ark., 1983; Akol ve ark., 1993; Hart ve Nolte, 1994; Deniz ve ark., 1995).

Felin immun yetmezlik virus'u (FİV) oluşturduğu immun yetmezliğe bağlı olarak kedilerde bir çok kronik hastalıklara (kronik stomatitis, gingivitis, lenfadenopati, üst solunum yolu enfeksiyonları, karaciğer ve börek hastalıklarına sebep olan bir çok sekonder hastalıklar vs.) neden olmaktadır (Shelton ve ark., 1990; Hartmann ve Hinze, 1991).

İnfekte kedilerin plazmatik pıhtılaşma sistemleri üzerine yapılmış araştırma sayısı oldukça az olup, FİV ile infekte kedilerde yapılan çalışmalar kedilerin anemi, trombositopeni ve lökopeni gibi hematolojik sapmalara sahip olduklarını göstermektedir (Shelton ve ark., 1990 ve 1991; Hart ve Nolte, 1994). Saptanmış trombositopeni vakalarının bir kanamaya sebep olmadığı'nı bildiren araştırmaların yanında (Shelton ve ark., 1990 ve 1991), aksini idda eden çalışmalar da bulunmaktadır (Friend ve ark., 1990). FİV enfeksiyonlu kedilerde yapılan bir çalışmada (Hart ve Nolte, 1994), APTZ ve TZ'nın patolojik olarak uzadığı belirtilmiştir. Fakat, bu sistemlerin nasıl etkilendiği konusunda açıklık getirilmemiştir. İnfeksiyonun kedilerde kanamalı bir klinik bulguya sebep olmadığı bu araştırmacılar tarafından da dile getirilmiştir.

Bu çalışmada, FİV ile enfekte kedilerde plazmatik pıhtılaşma sistemi screening testler ile tetkik edilip, endojen yada eksojen pıhtılaşma yollarında, ya da fibrin oluşum sürecinde bir hata olup olmadığı araştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Araştırmada Hannover Veteriner Fakültesi/Almanya Küçük Hayvan Kliniğine değişik şikayetler ve amaçlarla getirilen toplam 42 FIV seropozitif kedi (35 erkek, 7 dişi, 1 aylık- 15 yaşında, çoğunluğu kısa tüylü avrupa ev kedisi) kullanılmıştır.

Kan alımı: Kan vena cephalica antebrachii'den steril bir kanül (0.9x40 mm) ile ilk bir kaç damla kan atılımından sonra, sırası ile sodyum sitratlı tüpcüğe (1.8 ml kan + 0.2 ml 0.11 molar sodyum sitrat) ve lityum heparinli tüpcüğe alındı. Kan alındıktan hemen sonra tüpcükler yavaşça kendi etraflarında döndürülerek kan ile antikoagulantın iyice karışımı sağlanmıştır.

Kanın işlenmesi: Kan ile dolu sodyum sitratlı kan tüpcükleri, trombosit ve diğer kan hücrelerini içermeyen bir plazma elde etmek ve pıhtılaşma analizleri için kullanılmak üzere 3000 devirde 20 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen plazmalar porsiyonlar halinde - 70 °C'de dondurulmuştur. Pıhtılaşma analizlerinin yapılacağı zaman gerekli plazma porsiyonu 37 °C'lik su banyosunda tekrar çözülerek hemen kullanılmıştır. Lityum heparinli kan tüpcükleri ise 10000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma albümin ve toplam protein konsantrasyonlarının saptanması ve FİV'nun serolojik teşhisi için hemen kullanılmıştır.

Analizler: Plazma albümin ve toplam protein konsantrasyonu tam otomatik otoanalizörde (Hitachi 704, Boehringer Mannheim) Biüret Metodu ile üretici firmanın uygun kitleri yardımıyla, aletin kalibrasyonu yapıldıktan sonra (Calibrator for automat system ve Precicorm^R ile) ölçülmüştür (Bühs, 1993; Deniz ve Mischke, 1995).

FİV'unun serolojik teşhisi lityum heparinli plazmadan Cite KombiR FIV/FeLV ELISA test kitleri (Idexx GmbH, Wörstadt) ile firmanın önerdiği işlem sırasına göre yapılmıştır (Fucks ve ark., 1994).

Protrombin zamanı ölçümü: PZ Mischke ve ark. (1996) tarafından geliştirilmiş optimize test ile ölçülmüştür. Bu amaçla, 100 µl 1:20 oranında sulandırılmış sitrat plazma (dietyl barbüturat asetat buffer ile =DBA) ve 100 µl fibrinojen çözeltisi (2 gr. humanfibrinojen/L izotonik NaCl'de) 37 °C'de ko-

agülometrede (Schnitger u. Gross koagulometresi) 2 dakika inkube edildikten sonra, 37 °C'de 15 dakika ısıtılmış 100 µl kalsiyum tromboplastin reaktif'i (Tromborel S, standardize human plasenta tromboplastini, Behringwerke AG Marburg) bu karışıma ilave edilerek pıhtılaşma başlatılmıştır. PZ, oluşan ilk pıhtı ile birlikte duran koagülometredeki dijital saaten saniye olarak okunmuştur.

Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı ölçümü: APTZ Deniz ve ark. (1995) tarafından önerilen standard metod ile ölçülmüştür. Bunun için, 100 µl sitrat plazma ve 100 µl Pathromtin (yüzey aktivatörü olan Kaolin içeren APTZ reaktif'i, Behringwerke AG Marburg) ile birlikte 37 °C'de koagülometrede 2 dakika inkube edildikten sonra, 100 µl CaCl₂ çözeltisi (25 mmol/L, 37 (C) bu karışıma ilave edilmiş ve pıhtılaşma başlatılmıştır. İlk pıhtı oluşumu ile birlikte duran koagülometrede ki dijital saaten APTZ saniye olarak okunmuştur.

Trombin zamanı (TZ) ölçümü: Deniz (1995) tarafından önerilen modifiye metod ile ölçülmüştür. Buna göre, 100 µl sitratlı plazma ve 100 µl DBA buffer'i 37 °C'deki koagülometrede 1 dk. inkube edildikten sonra, 100 µl trombin reagent'i (30 I.U./ml'lik Test Thrombin reaktif'i, 1:10 oranında bidistile su ile sulandırılmış ve 3 I.U./ml trombin reaktif'i elde edilmiştir, Behringwerke AG Marburg) bu karışıma ilave edilerek pıhtılaşmaya start verilmiştir. Oluşan ilk fibrin monomeri ile birlikte duran koagülometreden TZ saniye olarak okunmuştur.

Fibrinojen konsantrasyonu (FK) ölçümü: FK Mischke (1995) tarafından önerilen modifiye Clauss metodu ile ölçülmüştür. Yani, 200 µl 1:10 oranında sulandırılmış (DBA buffer ile) sitrat plazma 1 dk 37 °C'deki koagülometrede inkube edildikten sonra, 200 µl fibrinojen reaktif'i (Thrombin solüsyonu, Boehringer Mannheim) buna ilave edilmiş ve pıhtılaşma başlatılmıştır. Koagülometrenin durmasıyla elde edilen dijital saatteki süre, aynı reaktif ile oluşturulmuş eğride gram cinsinden fibrinojen miktarına çevrilmiştir (Mischke ve Menzel, 1994).

İstatistik Analizler

Ölçülen değişik parametrelerin sonuçları, aritmetik ortalama (x), standart hata (±sx), minimum

ve maksimum değerler olarak verilmiştir. Her bir parametre için literatürden alınan normal değerler ışığında, ölçülen değerlerin normal'in dışında olması durumunda, bu vakaların sayısı (P n) ve yüzdesi verilmiştir. TZ normal olan kediler ile patolojik (uzamış) olanlar'ın değişik parametreleri arasındaki farkın önemliliğinin bulunması için, t-test'i kullanılmıştır.

Analiz sonuçları tablo 1-2'de verilmiştir. FIV seropozitif kedilerin hiç birinde PZ patolojik olarak değişmemiştir (Tablo 1). Oysa, endojen sistemi tetkik eden APTZ'nin infekte kedilerin 12'sinde (%28.6) patolojik olarak uzadığı tespit edilmiştir (Tablo 1).

Fibrin oluşum sürecini kontrol eden TZ, infekte

Tablo 1. Felin immun yetmezlik virus'unun seropozitif olduğu kedilerde ölçülen kan parametrelerin ortalaması (\bar{x}), standart hata ($\pm s$) ve patolojik vakaların sayısı (P n) ve yüzdesi.

Kan Parametreleri	Normal Değer *	n	$\bar{x} \pm sx$	Minimum	Maksimum	Pn (%)
PZ saniye	24.6-49.7 ¹	42	31.95 \pm 1.99	13.8	49.3	-
APTZ saniye	14.6-24.4 ²	42	25.6 \pm 2.75	13.1	122.4	12 \uparrow (%28.6)
TZ Saniye	17-22.5 ³	42	23.73 \pm 1.07	16.1	56.1	15 \uparrow (%35.7)
Fibrinojen g/dl	1-3 ⁴	37	3.61 \pm 0.26	1.40	8.03	20 \uparrow (%54)
Toplam Protein g/dl	Yaş Bağımlı ⁵	41	8.33 \pm 1.21	5.54	10.65	10 \uparrow (%24.4)
Albümin g/dl	3.1-4.3 ⁶	30	3.24 \pm 0.07	2.74	4.15	11 \downarrow (%36.6)

* Kaynak: ¹(Mischke ve ark., 1996); ²(Deniz ve ark., 1995); ³(Deniz, 1995); ⁴(Mischke, 1995); ⁵(Bühs, 1993), <1Yıl : 5.9-9.0, 1Yıl-3Yıl : 6.3-9.2, >3Yıl : 7.1-9.2.; ⁶(Deniz ve Mischke, 1995). PZ: protrombin zamanı, APTZ: aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı., TZ: trombin zamanı.

Tablo 2. Trombin zamanı normal olan ve patolojik olarak uzamış feline immun yetmezlik virus'unun seropozitif olduğu kedilerde ölçülen parametrelerin ortalama (\bar{x}), standard hata ($\pm s$) ve minimum ve maksimum (min-mak) değerleri.

Kan Parametreleri	Trombin Zamanı Normal Grup		Trombin Zamanı Uzamış Grup		p*
	$\bar{x} \pm s$ (min-mak)	n	$\bar{x} \pm s$ (min-mak)	n	
TZ Saniye	19.89 \pm 0.38 (16.1 - 22.1)	26	30.09 \pm 1.89 (23.9 - 35.1)	16	0.000
APTZ Saniye	21.28 \pm 1.49 (13.1 - 40.4)	26	30.87 \pm 6.67 (15.4 - 122.4)	16	0.179
Fibrinojen g/dl	3.16 \pm 0.30 (1.85 - 8.05)	22	4.27 \pm 0.41 (1.40 - 7.98)	15	0.034
Toplam Protein g/dl	8.0 \pm 0.24 (5.54 - 10.63)	25	8.84 \pm 0.26 (7.62 - 10.65)	16	0.030
Albümin g/dl	3.43 \pm 0.83 (2.85 - 4.15)	17	2.99 \pm 0.57 (2.77 - 3.38)	13	0.000

* Trombin zamanı normal olan ve patolojik olan grupların ortalamaları arasındaki farkın önemliliği, p<0.05= fark önemli, p>0.05= fark önemsiz. TZ: trombin zamanı, APTZ: aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı.

kedilerin 15'inde (%35.7) normal değerlerden uzun olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

FİV seropozitif kedilerin 20'sinde (%54.05) plazma FK normalden yüksek bulunmuş ve hiçbir kedide hipofibrinojenemi görülmemiştir. Aksine, 8.06 g/dl'ye varan FK'ları tespit edilmiştir (Tablo 1).

İnfekte kedilerin 10'unda (%24.4) plazma total protein konsantrasyonu, kedilerin yaşları'da göz önüne alındığında normal değerlerden yüksek bulunurken, Plazma albümin konsantrasyonu ise infekte kedilerin 11'inde (%36.6) düşük olarak saptanmıştır (Tablo 1).

FİV seropozitif kedilerin patolojik olarak uzamış TZ'na sahip olanlarında, plazma toplam protein konsantrasyonu, normal TZ'na sahip kedilerinki ile karşılaştırıldığında, yüksek olarak bulunmuştur ($p<0.05$). Aynı şekilde, TZ uzamış kedilerde FK'nun diğerlerine göre önemli derecede ($p<0.05$) yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 2), albümin konsantrasyonu ise düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Tartışma ve Sonuç

FİV enfeksiyonlu kedilerde kan pıhtılaşma sisteminin eksojen bölümünde rol oynayan faktör X, VII, V, ve II aktivitelelerinde bir düşüklük olmadığı, tüm kedilerde ölçülen normal PZ ile ortaya çıkarılmıştır. Mischke ve ark. (1996) tarafından kediler için geliştirilmiş PZ ölçüm metodunun kullanımı, eksojen pıhtılaşma sisteminde rol oynayan pıhtılaşma faktörlerinin aktivite düşüklüklerinden (toplam %25-100) kaynaklanan pıhtılaşma bozukluklarını, %90-100 oranındaki bir sensitivite ile ortaya çıkarılabilmektedir.

FİV enfeksiyonu seyrinde kedilerde PZ'nin anormal olarak uzamadığı, metodik farklılığa rağmen diğer araştırmacılar tarafından da bulunmuştur (Hart ve Nolte, 1994). Bu araştırmacılar tarafından yapılan araştırmada, eksojen sistemde rol oynayan faktörlerin aktivitelelerinde patolojik bir durum saptanmamıştır. Diğer yandan başka bir araştırmamızda (Deniz ve ark., 1995), FİV in-

feksiyonu tespit edilen iki kediden birinde, pıhtılaşma faktörü X ve II'nin aktivitelelerinin düştüğü bildirilmişti, bu kedilerde PZ'nin ölçülmemesi bir eksiklik olarak görülmektedir. Deniz ve ark.'nın (1995) yaptığı bu çalışma, bizim sonuçlarımızla çelişmekte ve eksojen pıhtılaşma yolunun enfeksiyondan etkilendiğini göstermektedir.

İnfeksiyonlu kedilerin %28.6'sında saptadığımız patolojik olarak uzamış APTZ, endojen pıhtılaşma sisteminin FİV enfeksiyonu seyrinde olumsuz etkilendiğini göstermektedir. Hart ve Nolte, (1994) bu oranın %55'lere ulaşabileceğini bildirmektedirler. Yüksek moleküllü kininojen, prekallikrayn, faktör XII, XI, X, IX, VIII:C, V, II ve fibrinojenin katıldığı endojen pıhtılaşma sistemi (Barthels ve Poliwoda, 1993), eksojen sistemin bir kısmını içine aldığından (faktör X, V ve II) ve bu sistemin de normal olmasından dolayı, enfeksiyon seyrinde yüksek moleküllü kininojen, prekallikrayn, faktör XII, XI, IX ve VIII:C aktivitelelerinin yada plazma fibrinojen konsantrasyonunun düşmüş olabileceği düşünülebilir. Bir kedide saptadığımız 122.4 saniye APTZ'na rağmen, bu ve diğer kedilerde kanamalı bir belirtinin görülmemesinden dolayı pıhtılaşma sisteminde ağır hasar olmadığı söylenebilir.

Deniz ve ark. (1995) tarafından iki FİV seropozitif kedide de patolojik olarak uzamış APTZ'ye rastlanmıştır. Bu kedilerin her ikisinde de faktör XI'in aktivitesinin düştüğü, birinde ise ilaveten faktör IX ve VIII:C aktivitelelerinde patolojik olarak düştüğü saptanmıştır. FİV enfeksiyonunda faktör XII aktivitesindeki düşüklüğe bağlı uzamış APTZ'nı da görülmektedir (Hart ve Nolte, 1994). Hart ve Nolte (1994) pıhtılaşma faktörlerinin aktivitelelerindeki bu düşüklüğün sebebi konusunda bir bilgi vermemektedir.

Glikoprotein yapısındaki pıhtılaşma faktörleri karaciğerde (faktör XIII hariç) sentez edilmektedir (Green, 1989; Barthels ve Poliwoda, 1993). Hepatopati vakalarında pıhtılaşma faktörlerinin aktiviteleleri sentez yetersizliğine bağlı patolojik olarak değişmektedir (Green, 1989). FİV enfeksiyonu seyrinde karaciğer rahatsızlıkları %14.6 düzeyinde oluşabilmektedir (Hartmann ve Hinze, 1991). Endojen pıhtılaşma sisteminde rastlanan bozukluk, sistemde rol oynayan faktörlerin karaciğerdeki sentez ek-

sikliğinden kaynaklanmış olabilir. Diğer yandan, faktör XI'e karşı organizma tarafından üretilmiş immunglobülin E'nin bir kedide APTZ'nin aşırı uzamasına sebep olduğu Feldmann ve ark. (1983) tarafından belirtilmiştir. FIV infeksiyonlu kedilerde saptadığımız hiperproteinemi, bu kedilerdeki düşük albümin konsantrasyonundan kaynaklanan boşluğun diğer plazma proteinleri tarafından (globülin fraksiyonları) giderildiğini göstermektedir. Bu durumda, pıhtılaşma faktörlerinden bir veya birkaçına karşı üretilmiş immunglobülin'in varlığı da düşünülebilir.

Fibrinojen ve fibrin parçalanma fragmentleri (FFF) dissemine intravasal pıhtılaşmalarda (DİP) kanda artmaktadır (Weiss ve ark., 1980; Boudreux ve ark., 1989). DİP'ların gelişimi PZ, APTZ, TZ'nin patolojik olarak uzaması ve fibrinojen konsantrasyonunun düşmesi ile sonuçlanır ki, bu durumda her iki sistemde rol oynayan pıhtılaşma faktörlerinin aktiviteleri de düşmüştür. FIV seropozitif kedilerde saptadığımız normal PZ ile normal ve artmış plazma fibrinojen konsantrasyonu bir DİP olgusunu desteklememektedir. Hart ve Nolte (1994) FIV ile infekte kedilerde DİP için spesifik olan plazma FFF'nin anormal olarak artmadığı ileri sürmüştür.

Plazma FFF'nin pıhtılaşmanın son aşaması olan fibrinojenin fibrine dönüşümünü engellemekte ve TZ'nin uzamasına neden olmaktadır (Weiss ve ark., 1980; Hiller ve Kraft, 1985; Green, 1989). TZ'nin uzadığı diğer bir durum ise, plazma fibrinojen konsantrasyonunun normalden düşük olması (hipofibrinojenemi) yada disfibrinojenemi durumlarıdır (Weiss ve ark., 1980; Boudreux ve ark., 1989). Kanda dolaşım halinde bulunan paraproteinler de (bozuk yapıdaki globulin fraksiyonları) fibrinojenin fibrine dönüşümünü engellemektedir (Feldmann, 1992). FIV ile infekte kedilerde saptadığımız %35.7 düzeyindeki patolojik olarak uzamış TZ, Hart ve Nolte (1994) tarafından da saptanmıştır. Bu sonuç ilk aşamada bir hipofibrinojenemiyi yada disfibrinojenemiyi işaret etse de, aksine infekte kedilerin %54.1'inde plazma fibrinojen konsantrasyonu normalden yüksek (hiperfibrinojenemi) çıkmıştır ve hiç bir kedide hipofibrinojenemi saptanmamıştır. Başka bir araş-

tırmada (Hart ve Nolte, 1994), FIV infeksiyonu seyrinde hiperfibrinojeneminin %67.5 düzeyinde saptandığı bildirilmiştir. Plazma fibrinojen miktarının Clauss metodu ile ölçülmesi pıhtılaşabilen fibrinojen moleküllerinin saptanmasına olanak sağlamaktadır (Lane ve ark., 1977). Bir disfibrinojenemi düşüncesi bu şekilde bertaraf edilebilir.

Fibrinojen bir akut faz proteini olup, yangı ile seyreden hastalıklarda, tıpkı α - ve β - globülinler gibi plazmadaki miktarı artmaktadır (Duncan ve ark., 1994). TZ patolojik olarak uzamış kedilerin plazma fibrinojen konsantrasyonu, TZ normal olanlarınkinden yüksek olması bu kedilerde yangısal sürecin siddetini gösterirken, bulunan yüksek toplam protein konsantrasyonu'nda (TPK) α - ve β - globülinlerin ve gammaglobülinlerin artmış olabileceğini göstermektedir.

Fibrin oluşumundaki bozukluğun (TZ uzaması) plazmada artan FFF'den veya bozuk yapıdaki immunglobülin benzeri protein fraksiyonlarından (paraproteinler) kaynaklanabileceği düşüncesi ortaya çıkmaktadır. FIV seropozitif kedilerde FFF'nin ölçülmemiş olmasına rağmen, saptadığımız normal PZ'dan ve plazmada ölçülen normal veya yüksek fibrinojen konsantrasyonundan dolayı bir DİP vakasından şüphelenilmemektedir. Nitekim, Hart ve Nolte (1994) FFF'nin FIV infeksiyonunda artmadığını bildirmişlerdir.

İnfekte kedilerde hipergammaglobulineminin neden olduğu hiperproteinemi olgusu araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (Shelton ve ark., 1990 ve 1991). TZ anormal olarak uzamış kedilerin, TZ normal olanlara göre plazma TPK yüksek, fakat albümin konsantrasyonunun düşük olması, bu kedilerde bir hiperglobulinemiyi ve aynı zamanda hiperfibrinojenemiyi göstermektedir. Karlson (1971) immunglobülin benzeri ve dalak veya kemik iliği gibi tümör hücrelerinin sentezlediği protein fraksiyonlarını paraprotein olarak tanımlamaktadır. Diğer taraftan, Dorfman ve Dimski (1992) paraproteinlerin (monoklonal gammapati) kedi ve köpeklerde multi myelom, primer makroglobulinemi, lenfoproliferatif tümörler ve kronik infeksiyonların seyrinde görüldüğünü bildirmişlerdir. Sistemik etkileri olarak ise pıhtılaşma bozuklukları gösterilmiştir (Dorfman ve Dimski, 1992). Bu sonuçlara göre, bu

çalışmada saptanan fibrin oluşum bozukluğunun plazmada artmış bozuk yapıdaki immunglobülin fraksiyonları (paraproteinler) tarafından oluşturulduğu düşüncesine varılmıştır.

Bu çalışmada, FİV seropozitif kedilerin eksojen pıhtılaşma sisteminde bir bozukluk olmadığı, aksine endojen sistemde ve fibrin oluşum sürecinde bir hata olduğu saptanmıştır. TZ patolojik olarak uzamış kedilerde, TZ normal olanlara göre daha yüksek fibrinojen konsantrasyonu ve TPK'nun saptanması bu kedilerde yangısal sürecin siddetini ve globulin fraksiyonlarının plazmada artışını göstermiştir.

Tespit edilen bu pıhtılaşma bozukluklarına rağmen, FİV ile infekte kedilerde her hangi bir kanamalı bulguya rastlanmamıştır. Buda, koagülasyon sistemlerinde henüz çok büyük bir hasar olmadığını göstermektedir.

Kaynaklar

Akol, K. G., Washabau, R. L., Saunders, H. M., Hendrich, M. J. (1993) Acute pancreatitis in cats with hepatic lipidosis. *J. Vet. Intern. Med.* 4, 205-209.

Barthels, M., und Poliwoda, H. (1993) 'Gerinnungsanalysen: Interpretation, Schnellorientierung, Therapiekontrollen', 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

Boudreau, M.K., Weiss, R.C., Cox, N., et al. (1989) Evaluation of antithrombin -III activity as a coindicator of disseminated intravascular coagulation in cats with induced feline infectious peritonitis virus infection. *Am.J.Vet.Res.* 50, 1910-1913.

Bühs, M., (1993) Referenzwerte des Blutes gesunder Katzen. Tierärztliche Hochschule Hannover, Dissertation, Germany.

Deniz, A. (1995) Einzelfaktorempfindlichkeit der Thromboplastinzeit und aktivierten partiellen Thromboplastinzeit bei der Katze. Tierärztliche Hochschule Hannover, Dissertation, Germany.

Deniz, A., Mischke, R. (1995) Ionisiertes Calcium und Gesamtcalsium bei der Katze. *Berl. Much. Tierärztl. Wochschr.* 108, 105-108.

Deniz, A., Mischke, R., Nolte, I. (1995) Eignung der ak-

tivierten partiellen Thromboplastin Zeit (aPTT) als screeningtest für gering- bis mittelgradige Gerinnungsfaktorverminderung bei der Katze. *Deut. Tierärztl. Wochschr.* 102, 206-208.

Dorfman, M., Dimski, D.S. (1992) Paraproteinemias in small animal medicine. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 14, 621-632.

Duncan, J. R., Prasse, K. W., Mahaffey, E. A. (1994) 'Veterinary Laboratory Medicine, Clinical Pathology', 3 ed. Iowa State University Press, Ames.

Feldmann, B. F., Soeres, C. J., Kitchell, B.E., Brown, C. C., O'Neill, Sh. (1983) Hemorrhage in a cat caused by inhibition of factor XI (plasma thromboplastin antecedent). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 182, 589-591.

Feldmann, B.F. (1992) Diagnostic approaches to coagulation and fibrinolytic disorders. *Semin. Vet. Med. Surg. (small animal).* 7, 315-322.

Friend, S.C.E., Birch, C.I., Lording, P.M., et al. (1990) Feline immunodeficiency virus: prevalence, disease association and isolation. *Aust. Vet. J.* 67, 237-243.

Fuchs, A., Binzel, L., Lonsdorfer, M. (1994) Epidemiologie der FeLV-und FIV-Infektion in der Bundesrepublik Deutschland. *Tierärztl. Prax.* 22, 273-277.

Green, R. (1989) Hemostatic disorders: coagulopathies and thrombotic disorders. In 'Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dogs and Cats'. Ed. Ettinger, S. J., W.B. Saunders Company, Philadelphia.

Hart, S., und Nolte, I. (1994) Hemostatic Disorders in Feline Immunodeficiency Virus- Seropositive Cats. *J. Vet. Intern. Med.* 5, 355-362.

Hartmann, K., Hinze, K. (1991) Epidemiologie und Klinik der FIV-Infektion in Bayern. *Tierärztl. Prax.* 19, 545-555.

Hiller, D., und Kraft, W. (1985) Fibrin-und Fibrinogen spaltprodukte (FSP) bei Feliner Infektöser Panleukopenie. *Kleintierpraxis,* 30, 279-284.

Karlson, P. (1971) Les Proteines. In 'Biochemie'. Editions Doin, Paris.

Lane, D.A., Scully, M.F., Thomas, D.P., et al. (1977) Acquired dysfibrinogenaemia in acute and chronic liver diseases. *Br. J. Haematol.* 35, 301-308.

Lutze, G., und Kutschmann, K. (1991) Untersuchung zum plasmatischen Gerinnungssystem der Hauskatze. *Berl. Munch. Tierärztl. Wochschr.* 104, 53-54.

Mischke, R., Deniz, A., Nolte, I. (1994) Optimierte Methode zur Messung der Gerinnungsfaktoren II, V, VII und

X bei der Katze. Deut. Tierärztl. Wocshr. 101, 430-433.

Mischke, R. und Menzel, D. (1994) Messung der Fibrinogenkonzentration beim gesunden Hund: Standardisierung, Methodenvergleich und Referenzwerte. J. Vet. Med. A. 41, 587-598.

Mischke, R. (1995) Hämostase. In 'Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin'. Ed. Kraft, W., Dürr, U., Schattauer Verl. Stuttgart.

Mischke, R., Deniz, A., Nolte, I. (1995) Messung der Aktivität der Gerinnungsfaktoren VIII:V, XII, XI und IX bei der Katze. J. Vet. Med. A. 42, 513-520.

Mischke, R., Deniz, A., Nolte, I. (1996) Influence of

sample predilution on the sensitivity of prothrombin time in feline plasma. J. Vet. Med. A. 43, 155-162.

Shelton, G.H., Linenberger, M.L., Grant, C.K., Abkowitz, J.L. (1990) Hematologic manifestations of feline immunodeficiency virus infection. Blood. 76, 1104-1109.

Shelton, G.H., Linenberger, M.L., Abkowitz, J.L. (1991) Hematologic abnormalities in cats seropositive for feline immunodeficiency virus. JAVMA. 10, 1353-1357.

Weiss, R. C., Dodds, W. J., Scott, F. W. (1980) Disseminated intravascular coagulation in experimentally induced infectious peritonitis. Am. J. Vet. Res. 41, 663-671.