

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

**KUZULARIN BEYAZ KAS HASTALIĞINA BAĞLI
KALP KASI HASARININ TEŞHİSİNDE KARDİYAK TROPONIN-I VE
TROPONIN-T KİTLERİNİN KULLANIMI**

Proje No: SBT-07-24

YÜKSEKLİSANS PROJESİ

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Doç. Dr. Vehbi GÜNEŞ
Veteriner Fakültesi/İç Hastalıkları AD

Araştırmacı: Uzm. Vet. Hek. Bayram SUGEN
Veteriner Fakültesi/İç Hastalıkları

Eylül 2008

KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Yükses Lisans tez çalışmamda ilgi ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Vehbi GÜNEŞ'e, çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen ve analiz kısımlarının gerçekleştirilmesinde yardımcı olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Yrd. Doç. Dr. Öznur ASLAN ve Yrd. Doç. Dr. Ali Cesur ONMAZ'a, çalışmamın materyalinin toplanmasına yardımcı olan Veteriner Hekim arkadaşlarıma,

projeyi maddi olarak destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi yetkililerine, çalışmalarım sırasında manevi desteğini esirgemeyen eşime ve ayrıca tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇ KAPAK	I
KABUL VE ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KUZULARIN BEYAZ KAS HASTALIĞI	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. Semptomlar	6
2.1.5. Tedavi	6
2.2. VETERİNER HEKİMLİKTE KALP KÖKENLİ TROPONİN'LERİN ÖNEMİ.....	7
2.2.1. Giriş.....	7
2.2.2. Troponinlerin Fizyolojik ve Biyokimyasal Özellikleri	8
2.2.3. Troponin Analizlerinin Önemi.....	9
2.2.3.1. Kardiyak Troponin-I.....	9
2.2.3.2. Kardiyak Troponin-T.....	10

2.2.4. Veteriner Hekimlikte Kardiyak Troponinlerin Diagnostik Önemi.....	10
--	----

	<u>Sayfa no</u>
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. GEREÇ.....	14
3.1.1. Araştırmada Kullanılan Hayvanlar	14
3.1.2. Araştırmada Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Malzemeler	14
3.2. YÖNTEM.....	15
3.2.1. Anamnezin Alınması.....	15
3.2.2. Klinik Muayene	15
3.2.3. Kan Örneklerinin Toplanması.....	15
3.2.4. Kan Örneklerinin İşlenmesi.....	15
3.2.5. Örnek Analizleri.....	16
3.2.6. Kardiyak Testlerin Değerlendirilmesi	16
3.2.7. İstatistik Analizler	16
4. BULGULAR.....	17
4.1. Klinik Muayene Sonuçları:	17
4.2. Serum Biyokimya Sonuçları:.....	20
4.3. Pratik Kardiyak Test Sonuçları:	22
4.4. Pratik Kardiyak Kit Sonuçlarının Değerlendirilmesi:.....	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	28
6. KAYNAKLAR.....	34
ÖZGEÇMİŞ	

KUZULARIN BEYAZ KAS HASTALIĞINA BAĞLI KALP KASI HASARININ TEŞHİSİNDE KARDİYAK TROPONİN-I VE TROPONİN-T KİTLERİNİN KULLANIMI

ÖZET

Bu çalışmanın amacı insan hekimliğinde kullanılan kardiyak Troponin-I ve kardiyak Troponin-T immünokromatografik test kitlerinin kuzuların beyaz kas hastalığında (BKH) şekillenen miyokardiyal dejenerasyonların teşhisinde kullanılabilirliğini belirlemektir. Bu amaçla, ortalama yaşları 3.1 ± 1.7 haftalık olan akut BKH'li 20 adet kangal ırkı kuzu ve ortalama yaşları 3.6 ± 1.8 haftalık 10 adet aynı ırktan sağlıklı kuzu kontrol için kullanıldı. Rutin klinik muayeneler sonucu akut BKH görülen kuzularda, troponin analizleri ve nekropsileri gerçekleştirildi. Sağlıklı kuzulardan cTn-I ve cTn-T tahlilleri için kan numuneleri alındı. Tropt Sensitive Rapid Assay (Roche-Almanya) testi ile kardiyak Tn-T tespit edildi. Kardiyak Tn-I testleri, hayvan serumlarında immünokromatografik cTn I kitleri (Veda. Lab-Fransa) kullanılarak yapıldı. Ayrıca, kuzulara uygulanan klinik tedavilerinden önce toplanan kan serumu numunelerinde, bir spektrofotometrik analizatör kullanılarak Kreatin kinaz-MB (CK-MB), aspartat amino transferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) aktiviteleri belirlendi. Kardiyak Tn-I ve cTn-T testleri BKH'li yalnızca beş kuzuda pozitif çıkarken, sağlıklı kuzulardan alınan kan numunelerinde negatif çıktı. Beyaz kas hastalıklı 5 kuzuda görülen nekropsisi bulgularında, kardiyak ve iskelet kaslarının kireç beyazı lezyonlar tarafından farklı ölçülerde etkilendikleri gözlemlendi. Hasta kuzularda CK-MB, LDH ve AST enzim aktiviteleri, sırasıyla $216,2 \pm 33,8$ IU/L, $717,7 \pm 657,5$ IU/L ve $126,4 \pm 83,3$ IU/L olarak bulundu. Aynı parametreler sağlıklı kuzularda daha düşüktü ve sırasıyla $171,2 \pm 60,6$ IU/L, $513,2 \pm 210,6$ IU/L ve $59,2 \pm 21,1$ IU/L bulundu. Buna ek olarak, cTn pozitif vakalarda (n=5) bu parametreler sırasıyla $490,5 \pm 167,7$ U/L, $3804,1 \pm 2700,3$ U/L ve $734,5 \pm 226,2$ IU/L olarak bulundu. Bu grupta, ortalama enzim aktiviteleri istatistiksel açıdan diğer gruplardan daha yüksekti ($p < 0,01$). Kalp kasları ile ilgili makroskopik bulgular, serum enzim aktiviteleri ve pozitif cTn sonuçları BKH vakalarıyla bağlantılıydı. Sonuç olarak, Troponin tahlilleri (cTn-T ve cTn-I), miyokardiyal hasarlara sahip küçük geviş getiren hayvanlar için hassas ve kesin bir belirleyici olabilir, ayrıca kuzularda gelecekte görülecek kardiyak hastalıkları tahmin etmek için de kullanılabilir.

Anahtar kelimeler:Kardiyak Troponin, Kardiyak Troponin-T, Beyaz kas hastalığı, Kuzu

THE USE OF CARDIAC TROPONIN-I AND TROPONIN-T KITS IN THE DIAGNOSIS OF MYOCARDIAL DEGENERATION DUE TO WHITE MUSCLE DISEASE IN LAMBS

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the value of human cTn-I and cTn-T immunochromatographic strip kits in the diagnosis of myocardial degeneration due to White muscle disease (WMD) in lambs. For this purpose, 20 lambs with acute WMD, mean age 3.1 ± 1.7 weeks old and 10 clinically healthy lambs, mean age 3.6 ± 1.8 weeks old were used. Routine clinical examinations, troponin analyses and necropsy were performed in the lambs with acute WMD. Only blood samples were collected from healthy lambs for cTn-I and cTn-T assays. Cardiac Tn-T was determined by Tropt Sensitive Rapid Assay (Roche-Germany). Cardiac Tn-I tests were carried out using Immunochromatographic cTn I kits (Veda. Lab-France) in serum of the animals. Also before the clinical treatment of the lambs and the analysis of the obtained blood serum samples Creatine kinase-MB (CK-MB), Aspartate amino transferase (AST) and lactate dehydrogenase (LDH) activities were detected by the use of a spectrophotometric analyzer. Cardiac Tn-I and cTn-T tests were determined as positive in the only five lambs with WMD, but these tests were negative in blood samples collected from healthy lambs. In necropsy findings of the 5 lambs with WMD, the cardiac and skeletal muscles were observed to be affected in varying degrees by chalky white lesions. Mean CK-MB, LDH and AST enzyme activities were found as 216.2 ± 33.8 U/L, 717.7 ± 657.5 U/L and 126.4 ± 83.3 U/L respectively in lambs with WMD. Same parameters were mean 171.2 ± 60.6 U/L, 513.2 ± 210.6 U/L and 59.2 ± 21.1 U/L in healthy lambs, respectively. Additionally these parameters were determined as 490.5 ± 167.7 U/L, 3804.1 ± 2700.3 U/L and 734.5 ± 226.2 U/L in cTn positive cases (n=5) respectively. In this group mean enzyme activities were statistically higher than the other groups ($p < 0,01$). Macroscopic findings of heart muscle,

serum enzymes activities and positive cTn results were correlated in cases with WMD. In conclusion, Troponin assays (cTn-T and cTn-I) may be sensitive and specific marker for small ruminants with myocardial injury, and can be used to predict the future cardiac disorders in lambs.

Keywords: Cardiac Troponin-I, Cardiac Troponin-T, White muscle disease, Lamb

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 4.1. Beyaz kas hastalıklı kuzulara ait bireysel CK-MB, LDH ve AST aktiviteleri. 21	
Tablo 4.2. Sağlıklı kuzulara ait bireysel CK-MB, LDH ve AST aktiviteleri 22	
Tablo 4.3. Beyaz kas hastalıklı, cTn pozitif belirlenen ve sağlıklı kuzuların ortalama CK-MB, LDH ve AST aktiviteleri..... 27	
Şekil 4.1.Beyaz kas hastalığı bulunan bir kuzuda hidroperikardium tablosu	18
Şekil 4.2. Beyaz kas hastalığında kalbin dıştan görünümü. Apexte pişmiş tavuk eti görünümü. 18	
Şekil 4.3. Beyaz kas hastalığında epikard ve endokardiyal yüzeyler ile ventriküler duvarda pişmiş tavuk eti görünümü..... 19	
Şekil 4.4 Beyaz kas hastalıklı bir kuzunun iskelet kaslarında pişmiş tavuk eti görünümü. 19	
Şekil 4.5. ...Üste BKH'li cTn-T negatif, altta beyaz kas hastalıklı cTn-T pozitif örnekler 23	
Şekil 4.6. Beyaz kas hastalıklı iki kuzuya ait belirgin çizgi halinde pozitif cTn-T örnekleri 24	
Şekil 4.7 Beyaz kaslı kuzulara ait negatif (yukarıda) ve pozitif (aşağıda) cTn-T bulguları 24	
Şekil 4.8. Hafif belirgin çizgi, düşük cTn-I düzeyine bir örnek..... 25	
Şekil 4.9. Belirgin çizgi, yüksek cTn-I düzeyine bir örnek. 25	
Şekil 4.10.Pozitif cTn-I kitine ait bir örnek. 26	
Şekil 4.11. Sağlıklı kuzulardan elde edilen cTn-I ve cTn-T testlerine bir örnek, okuma pencerelerinde tek çizgi negatif..... 26	

KISALTMALAR

cTn-I	: Kardiyak Troponin-I
cTn-T	: Kardiyak Troponin-T
cTn-C	: Kardiyal Troponin-C
AST	: Aspartat Amino Transferaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin MB Mass
NMD	: Neonatal Muscle Disease
GSH-Px	: Glutation Peroxidase
MI	: Myokardial Enfarktüs
EKG	: Elektrokardiyografi
RPT	: Retiküloperitonitis Travmatica
BKH	: Beyaz Kas Hastalığı
WMD	: White Muscle Disease

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ**

**KUZULARIN BEYAZ KAS HASTALIĞINA BAĞLI
KALP KASI HASARININ TEŞHİSİNDE KARDİYAK TROPONİN-I VE
TROPONİN-T KİTLERİNİN KULLANIMI**

PROJE NO: SBT-07-24

Proje Yöneticisi: Doç.Dr. Vehbi GÜNEŞ
Araştırmacı: Uzm.Vet.Hek. Bayram SUGEN

Eylül 2008
KAYSERİ
T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ

KUZULARIN BEYAZ KAS HASTALIĞINA BAĞLI
KALP KASI HASARININ TEŞHİSİNDE KARDİYAK
TROPONİN-I VE TROPONİN-T KİTLERİNİN KULLANIMI

PROJE NO: SBT-07-24

Proje Yöneticisi: Doç.Dr. Vehbi GÜNEŞ
Araştırmacı: Uzm.Vet.Hek. Bayram SUGEN

Eylül 2008
KAYSERİ

ONAY

Bu projenin kabulü Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Komisyonunun
..... tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../2008

EÜBAP Komisyon Başkanı

Mühür ve İmza

TEŞEKKÜR

Yükses Lisans tez çalışmamda ilgi ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Vehbi GÜNEŞ'e, çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen ve analiz kısımlarının gerçekleştirilmesinde yardımcı olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Yrd. Doç. Dr. Öznur ASLAN ve Yrd. Doç. Dr. Ali Cesur ONMAZ'a, çalışmamın materyalinin toplanmasına yardımcı olan Veteriner Hekim arkadaşlarıma,

projeyi maddi olarak destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi yetkililerine, çalışmalarım sırasında manevi desteğini esirgemeyen eşime ve ayrıca tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

KUZULARIN BEYAZ KAS HASTALIĞINA BAĞLI KALP KASI HASARININ TEŐEHSİNDE KARDİYAK TROPONİN-I VE TROPONİN-T KİTLERİNİN KULLANIMI

ÖZET

Bu çalışmanın amacı insan hekimliğinde kullanılan kardiyak Troponin-I ve kardiyak Troponin-T immünokromatografik test kitlerinin kuzuların beyaz kas hastalığında (BKH) şekillenen miyokardiyal dejenerasyonların teşhisinde kullanılabilirliğini belirlemektir. Bu amaçla, ortalama yaşları 3.1 ± 1.7 haftalık olan akut BKH'li 20 adet kangal ırkı kuzu ve ortalama yaşları 3.6 ± 1.8

haftalık 10 adet aynı ırktan sağlıklı kuzu kontrol için kullanıldı. Rutin klinik muayeneler sonucu akut BKH görülen kuzularda, troponin analizleri ve nekropsileri gerçekleştirildi. Sağlıklı kuzulardan cTn-I ve cTn-T tahlilleri için kan numuneleri alındı. Tropt Sensitive Rapid Assay (Roche-Almanya) testi ile kardiyak Tn-T tespit edildi. Kardiyak Tn-I testleri, hayvan serumlarında immünokromatografik cTn I kitleri (Veda. Lab-Fransa) kullanılarak yapıldı. Ayrıca, kuzulara uygulanan klinik tedavilerinden önce toplanan kan serumu numunelerinde, bir spektrofotometrik analizatör kullanılarak Kreatin kinaz-MB (CK-MB), aspartat amino transferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) aktiviteleri belirlendi. Kardiyak Tn-I ve cTn-T testleri BKH'li yalnızca beş kuzuda pozitif çıkarken, sağlıklı kuzulardan alınan kan numunelerinde negatif çıktı. Beyaz kas hastalıklı 5 kuzuda görülen nekropsisi bulgularında, kardiyak ve iskelet kaslarının kireç beyazı lezyonlar tarafından farklı ölçülerde etkinlendikleri gözlemlendi. Hasta kuzularda CK-MB, LDH ve AST enzim aktiviteleri, sırasıyla $216,2 \pm 33,8$ IU/L, $717,7 \pm 657,5$ IU/L ve $126,4 \pm 83,3$ IU/L olarak bulundu. Aynı parametreler sağlıklı kuzularda daha düşüktü ve sırasıyla $171,2 \pm 60,6$ IU/L, $513,2 \pm 210,6$ IU/L ve $59,2 \pm 21,1$ IU/L bulundu. Buna ek olarak, cTn pozitif vakalarda (n=5) bu parametreler sırasıyla $490,5 \pm 167,7$ U/L, $3804,1 \pm 2700,3$ U/L ve $734,5 \pm 226,2$ IU/L olarak bulundu. Bu grupta, ortalama enzim aktiviteleri istatistiksel açıdan diğer gruplardan daha yüksekti ($p < 0,01$). Kalp kasları ile ilgili makroskopik bulgular, serum enzim aktiviteleri ve pozitif cTn sonuçları BKH vakalarıyla bağlantılıydı. Sonuç olarak, Troponin tahlilleri (cTn-T ve cTn-I), miyokardial hasarlara sahip küçük geviş getiren hayvanlar için hassas ve kesin bir belirleyici olabilir, ayrıca kuzularda gelecekte görülecek kardiyak hastalıkları tahmin etmek için de kullanılabilir.

Anahtar kelimeler:Kardiyak Troponin, Kardiyak Troponin-T, Beyaz kas hastalığı, Kuzu

THE USE OF CARDIAC TROPONIN-I AND TROPONIN-T KITS IN THE DIAGNOSIS OF MYOCARDIAL DEGENERATION DUE TO WHITE MUSCLE DISEASE IN LAMBS

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the value of human cTn-I and cTn-T immunochromatographic strip kits in the diagnosis of myocardial degeneration due to White muscle disease (WMD) in lambs. For this purpose, 20 lambs with acute WMD, mean age 3.1 ± 1.7 weeks old and 10 clinically healthy lambs, mean age 3.6 ± 1.8 weeks old were used. Routine clinical examinations, troponin analyses and necropsy were performed in the lambs with acute WMD. Only blood samples were collected from healthy lambs for cTn-I and cTn-T assays. Cardiac Tn-T was determined by Tropt Sensitive Rapid Assay (Roche-Germany). Cardiac Tn-I tests were carried out using Immunochromatographic cTn I kits (Veda. Lab-France) in serum of the animals. Also before the clinical treatment of the lambs and the analysis of the obtained blood serum samples Creatine kinase-MB (CK-MB), Aspartate amino transferase (AST) and lactate dehydrogenase (LDH) activities were detected by the use of a spectrophotometric analyzer. Cardiac Tn-I and cTn-T tests were determined as positive in the only five lambs with WMD, but these tests were negative in blood samples collected from healthy lambs. In necropsy findings of the 5 lambs with WMD, the cardiac and skeletal muscles were observed to be affected in varying degrees by chalky white lesions. Mean CK-MB, LDH and AST enzyme activities were found as 216.2 ± 33.8 U/L, 717.7 ± 657.5 U/L and 126.4 ± 83.3 U/L respectively in lambs with WMD. Same parameters were mean 171.2 ± 60.6 U/L, 513.2 ± 210.6 U/L and 59.2 ± 21.1 U/L in healthy lambs, respectively. Additionally these parameters were determined as 490.5 ± 167.7 U/L, 3804.1 ± 2700.3 U/L and 734.5 ± 226.2 U/L in cTn positive cases (n=5) respectively. In this group mean enzyme activities were statistically higher than the other groups ($p < 0,01$). Macroscopic findings of heart muscle, serum enzymes activities and positive cTn results were correlated in cases with WMD. In conclusion, Troponin assays (cTn-T and cTn-I) may be sensitive and specific marker for small ruminants with myocardial injury, and can be used to predict the future cardiac disorders in lambs.

Keywords: Cardiac Troponin-I, Cardiac Troponin-T, White muscle disease, Lamb

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇ KAPAK	I
KABUL VE ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KUZULARIN BEYAZ KAS HASTALIĞI	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. Semptomlar	6
2.1.5. Tedavi	6
2.2. VETERİNER HEKİMLİKTE KALP KÖKENLİ TROPONİN'LERİN ÖNEMİ.....	7
2.2.1. Giriş.....	7
2.2.2. Troponinlerin Fizyolojik ve Biyokimyasal Özellikleri	8
2.2.3. Troponin Analizlerinin Önemi.....	9
2.2.3.1. Kardiyak Troponin-I.....	9
2.2.3.2. Kardiyak Troponin-T.....	10
2.2.4. Veteriner Hekimlikte Kardiyak Troponinlerin Diagnostik Önemi.....	10

	<u>Sayfa no</u>
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. GEREÇ.....	14
3.1.1. Araştırmada Kullanılan Hayvanlar	14
3.1.2. Araştırmada Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Malzemeler	14
3.2. YÖNTEM.....	15
3.2.1. Anamnezin Alınması.....	15
3.2.2. Klinik Muayene	15
3.2.3. Kan Örneklerinin Toplanması.....	15
3.2.4. Kan Örneklerinin İşlenmesi.....	15
3.2.5. Örnek Analizleri.....	16
3.2.6. Kardiyak Testlerin Değerlendirilmesi	16
3.2.7. İstatistik Analizler	16
4. BULGULAR.....	17
4.1. Klinik Muayene Sonuçları:	17
4.2. Serum Biyokimya Sonuçları:.....	20
4.3. Pratik Kardiyak Test Sonuçları:	22
4.4. Pratik Kardiyak Kit Sonuçlarının Değerlendirilmesi:.....	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	28
6. KAYNAKLAR.....	34
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

Tablo 4.1.	Beyaz kas hastalıklı kuzulara ait bireysel CK-MB, LDH ve AST aktiviteleri.	21
Tablo 4.2.	Sağlıklı kuzulara ait bireysel CK-MB, LDH ve AST aktiviteleri	22
Tablo 4.3.	Beyaz kas hastalıklı, cTn pozitif belirlenen ve sağlıklı kuzuların ortalama CK-MB, LDH ve AST aktiviteleri.....	27
Şekil 4.1.Beyaz kas hastalığı bulunan bir kuzuda hidroperikardium tablosu	18
Şekil 4.2.	Beyaz kas hastalığında kalbin dıştan görünümü. Apexte şişmiş tavuk eti görünümü.	18
Şekil 4.3.	Beyaz kas hastalığında epikard ve endokardiyal yüzeyler ile ventriküler duvarda şişmiş tavuk eti görünümü.....	19
Şekil 4.4.	Beyaz kas hastalıklı bir kuzunun iskelet kaslarında şişmiş tavuk eti görünümü.	19
Şekil 4.5.	...Üstte BKH'li cTn-T negatif, altta beyaz kas hastalıklı cTn-T pozitif örnekler	23
Şekil 4.6.	Beyaz kas hastalıklı iki kuzuya ait belirgin çizgi halinde pozitif cTn-T örnekleri	24
Şekil 4.7.	Beyaz kaslı kuzulara ait negatif (yukarıda) ve pozitif (aşağıda) cTn-T bulguları	24
Şekil 4.8.	Hafif belirgin çizgi, düşük cTn-I düzeyine bir örnek.....	25
Şekil 4.9. Belirgin çizgi, yüksek cTn-I düzeyine bir örnek.	25
Şekil 4.10.Pozitif cTn-I kitine ait bir örnek.	26
Şekil 4.11.	Sağlıklı kuzulardan elde edilen cTn-I ve cTn-T testlerine bir örnek, okuma pencerelelerinde tek çizgi negatif.....	26

KISALTMALAR

cTn-I	: Kardiyak Troponin-I
cTn-T	: Kardiyak Troponin-T
cTn-C	: Kardiyal Troponin-C
AST	: Aspartat Amino Transferaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin MB Mass
NMD	: Neonatal Muscle Disease
GSH-Px	: Glutation Peroxidase
MI	: Myokardial Enfarktüs
EKG	: Elektrokardiyografi
RPT	: Retiküloperitonitis Travmatica
BKH	: Beyaz Kas Hastalığı
WMD	: White Muscle Disease

1. GİRİŞ AMAÇ VE KAPSAM

Bu çalışmada, cTroponin-I ve cTroponin-T'nin memeli türleri arasındaki benzerlikleri nedeniyle, ilk kez kuzuların beyaz kas hastalığında kalp kasında sarkoplazmik hyalin dejenerasyonlarının pratik kardiyo kitlerle cTn-I ve cTn-T varlığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Erken dönemlerde kalp kasında çok küçük düzeylerdeki dejenerasyonları belirleyebilen bu kitler ile, kalp kası dejenerasyonu yönünden risk altındaki kuzular belirlenip beyaz kas hastalığının standart tedavisi ile birlikte kalp ve dolaşım sisteminin desteklenmesi ile erken ve ani kuzu kayıplarının önüne geçilmesi hedeflenmiştir. Beyaz kas hastalığında ortaya konulabilecek kardiyak troponin varlığının hayvanlardaki diğer myokarditis vakaları için de bir model oluşturması düşünülmüştür. Ayrıca bu çalışmada her iki kalp kası hasarı belirleyici parametrenin diğer kalp parametrelerine (CK-MB, LDH ve AST) göre üstünlükleri ve klinik önemlerinin değerlendirilmesi de amaçlanmıştır.

Beyaz kas hastalığı koyunculuk işletmelerinin önemli problemlerinden biridir. Hastalığın akut formunun ortaya çıktığı sürülerde bölgesel olarak değişmekle birlikte ölüm oranları %90-95'lere kadar ulaşır. Ölüm olayı gerçekleşmese bile hayatta kalan hayvanlarda gelişme geriliği ve verim

kayıpları oluşmaktadır. Çeşitli araştırmacılar hastalığın hem konjenital hem de gecikmiş formu görülen kuzuların klinik laboratuvar bulgularını belirlemişlerdir. Özellikle hastalığın teşhisinde subklinik ve klinik vakalarda serumda kas dejenerasyonlarının göstergeleri olarak CK ve AST aktivitelerindeki yükselmelerin kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca serum LDH düzeylerinin de kas hasarlarına bağlı olarak önemli düzeylerde yükseldiği rapor edilmiştir.

Bu enzim aktiviteleri özellikle tüm çizgili kas hasarlarının bir göstergesi olmakla birlikte özellikle kalp için spesifik göstergeler değildir. Özellikle CK ve LDH' in kalp için spesifik izoenzimleri, CK-MB ve LDH₁'dir.

Son zamanlarda en önemli kalp kası hasarlarının göstergesi olarak troponinler özellikle insan hekimliğinde kullanım alanına girmiştir.

Hayvanlardaki kalp kökenli troponinlerin aminoasit dizilişlerinin, insan Troponin'leriyle yüksek düzeyde benzer yapıda olması nedeniyle; troponinlerin hayvanlarda da şekillenen miyokarditlerin teşhisinde bir belirleyici olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma, ayrıca Kayseri yöresindeki kuzuların beyaz kas hastalığına bağlı kalp kası hasarının teşhisinde ilk defa cTroponin-I ve cTroponin-T kitlelerinin kullanılması açısından da önem taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KUZULARIN BEYAZ KAS HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Kuzularda beyaz kas hastalığı vitamin E ve selenyum eksikliğinden ileri gelmektedir. Hastalık subklinik, perakut, akut ve kronik seyirlidir. Normal koşullarda yeni doğmuş veya 3-4 aylık olan kuzularda görülmektedir. Gecikmiş formları 9-12 aylık kuzularda ölümcül olarak seyreder. Gebelik döneminde vitamin E ve selenyumdan yoksun beslenen koyunların kuzularında intrauterin dönemde dejeneratif kas değişiklikleri meydana geldiği gibi (konjenital beslenmeye bağlı kas distrofisi-NMD), büyüme döneminde de kas distrofisi şekillenir (postnatal NMD) (1, 2). Konjenital beyaz kas hastalığı beslenmeye bağlı vitamin E ve selenyumun eksik alınımına veya vitamin E ve selenyumun diaplazenter transportunun blokajından ileri gelir. Doğum sonrası oluşan

beyaz kas hastalığının nedeni ise, kuzuların ana sütü veya yem maddeleri yoluyla vitamin E ve selenyumunu yetersiz almalarıdır (1-3).

2.1.2. Etiyoloji

Toprak ve yem maddelerinde selenyum eksikliği primer hastalık nedenidir (2, 3). Rasyonlarda E vitamini ve selenyumun normalden aşağı olması, doymamış yağ asitlerinin fazlalığı ve kükürt içeren amino asitlerin azlığı hastalığın oluşumunda önemli rol oynamaktadır (4). Kaslardaki dejenerasyonların oluşumunda besinlerle alınan oksidan maddelerin fazlalığı ile E vitamini ve/veya selenyum noksanlığı sonucunda antioksidatif yetersizliğe bağlı olarak oluşan serbest radikaller sorumlu tutulmaktadır (1-3, 5).

Kum esaslı topraklarda selenyum miktarı 0,02 mg/kg'nın altındadır. Ayrıca yem maddelerindeki selenyum miktarı yem maddelerinin türüne göre farklılık göstermektedir (6). Selenyumun bağırsaklardaki emilimi suda çözünübilirliği ile direkt ilişkilidir. Elementer selenyum güç emilir. Anorganik ve organik selenyum bileşiklerinin emilim düzeyleri birbirinden farklıdır. Organik selenyum bileşiklerinin emilimi >selinate >selinite >selinide şeklinde sıralanır. Selenyum elementinin emilimini yem maddelerindeki mevcut sülfatlar olumsuz etkilemektedir (5, 7).

Selenyum yönünden fakir toprakların bitkilerinde, ayrıca fazla yağışlı yıllarda ve erezyona maruz kalan yerlerde yetişen bitkilerde selenyum azlığı söz konusu olmaktadır. Baklagiller familyasına bağlı bitkiler (yonca, tıfıl, lüpen) selenyumunu daha az biriktirirler. Ayrıca topraktaki kobalt, gümüş, bakır, kadmiyum, çinko ve vanadyum gibi maddeler, bitkilerdeki selenyum kullanımını olumsuz yönde etkilerler. Sülfatlar bakımından zengin çorak topraklarda oldukça risklidir (3, 4). Rasyonda kükürt içeren aminoasitlerin (methionin, cystin) azlığı, doymamış yağ asitlerinin fazlalığı ve yüksek fosfor miktarı, E vitamini ve selenyumun kullanılmasını olumsuz yönde etkilerler (4). Stres faktörleri (çok soğuk ve çok sıcak iklim, infeksiyöz hastalıklar, başka yetersizlik hastalıkları, kalabalık ahırlar v.s) de kaslardaki dejenerasyonları hızlandırmaktadır (7-9).

Koyunlarda selenyum gereksinimi kişisel, genetik ve emilim oranına bağlı olarak değişmekle beraber yem kuru maddesinde 0,2-1,0 mg/kg olarak saptanmıştır (7, 10).

Kuzu ve oğlakların plazma selenyum düzeyi koyun ve keçilerin aldıkları biyolojik selenyum düzeyi ile direkt ilişkilidir. Yeşil yem ile beslenen koyunlarda selenyum düzeyi ahır besisine tabi tutulanlara oranla daima yüksektir. Doğum sonrası yapılan ölçümlerde kuzuların selenyum

düzeyi ana kanındaki düzeye oranla % 50 daha düşüktür. Koyun kanında selenyum düzeyi ne kadar yüksek ise, sütte o ölçüde yüksek selenyum bulunur. Tersine de geçerlidir (9, 10).

Koyun ve keçiler vitamin E gereksinimini çayır otları ve yonca türü yem maddelerinden tokoferoller (öncelikle α -tokoferoller) yoluyla sağlarlar. Kurutma esnasında % 95, silaj olarak hazırlamada % 5 düzeyinde α -tokoferoller tahrip olur. Tahılların, değirmen artıklarının ve patatesin α -tokoferol miktarı yeşil yemlerden çok düşüktür. Diğer taraftan

yem maddelerinin saklanması ve depolanması esnasında propionik asit olumsuz yönde etkileyerek α -tokoferolün dayanıklılığını azaltır (4, 7).

Süt yerine geçen ikame mamalar doymamış yağ asitlerini büyük miktarda içerdikleri için vitamin E eksikliği ortaya çıkar. Süt yerine geçen ikame mamalar maksimum % 20 yağ ve kilogramında en az 20 mg vitamin E içermelidir (3, 5).

Koyun ve keçilerin vitamin E gereksinimi rasyonun bileşimine, rasyondaki mevcut yağ ve doymamış yağ asitlerinin miktarına göre değişir. Günlük gereksinim 2-4 mg/kg düzeyindedir. Vitamin E'nin displazenter geçişi hiç olmaz veya sınırlıdır (3-5).

Vitamin E ve selenyum eksikliğinden ileri gelen kas değişiklikleri bilateral ve simetrik olup, miyokardiyum yanında diğer iskelet kaslarında da meydana gelir. Beyaz kas hastalığının meydana gelişinde selenyum eksikliği daha önemlidir. Selenyum miktarı yeterli düzeyde ise, E vitamini noksan olsa bile hastalık önlenir. Ancak rasyonda doymamış yağ asitleri mevcut ve bu asitler parçalanır ise tek başına selenyum enjeksiyonları yeterli değildir (1, 5).

Kas gruplarında meydana gelen dejenerasyon klinik olarak iskelet kasları dejenerasyonu, özefagus ve dil kaslarında dejenerasyon, interkostal ve diyaframatik kaslarda dejenerasyon ve miyokardial dejenerasyon olmak üzere dört şekildedir. Bu dört grup arasında karışık dejenerasyon tipleri de görülebilir (11).

2.1.3. Patogenez

Selenyum, glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin yapısında kofaktör olarak görev yapar (12, 13). Bu enzim vücudun antioksidan koruma sistemine dahildir. Gerçek görevi tam olarak bilinmemekle beraber lipid peroksid ve hidrojen peroksid gibi oksidan maddeleri redükte ederek zararsız hale getirdiği; böylece bu maddelerin hücrede dejeneratif ve nekrotik bozukluklar yapmasını önlediği sanılmaktadır. Lipid metabolizmasına ilişkin olarak peroksid oluşan tüm dokularda, GSH-Px enzimi hücreyi korumak amacıyla bulunmaktadır (14-16).

Vitamin E de antioksidandır. Peroksitlerin hücre duvarı üzerindeki yıkıcı etkisini azaltır. Vitamin E, hücre zarının üç önemli yapı taşı olan fosfolipidler, trigliseridler ve kolesterol ile yakından ilişkilidir (1, 9). Bu vitaminin diğer bir görevi de araziidonik asit metabolizması üzerinde etkili olarak thromboxane, leukotriene, prostoglandin ve prostasiklin gibi yangı mediatörlerinin oluşumunu engellemektir (17).

Selenyum ve vitamin E eksikliği, dokularda lipoperoksidasyonun yaygın şekilde oluşmasına ve bundan dolayı kas liflerinde hyalin dejenerasyonu (Zenker dejenerasyonu) ve kalsifikasyona yol açmaktadır. Kaslardaki dejenerasyon sonucu; LDH, aldoz ve CPK gibi enzimler serbest kalmaktadır (17, 18). Bunlardan özellikle CPK aktivitesi, mükümler distrofinin tanısında önemli yer tutar (15, 17, 19).

Selenyum ve E vitamini arasında karşılıklı ve önemli (sinerjistik) bir ilişki bulunmaktadır. Selenyum, ayrıca E vitaminin organizmada aşırı kullanımını da azaltmaktadır (7, 9).

2.1.4. Semptomlar

Beyaz kas hastalığı, perakut, akut veya kronik seyirlidir (1, 2).

Doğuştan (kongenital) hasta olan hayvanlar ayağa kalkıp annelerini ememezler, başlarını düzgün tutamazlar, solunum güçlüğü çekerler ve dolayısıyla kolostrum alamayıp akut kalp yetmezliğinden birkaç saat içinde ölürlür (1, 2, 8).

Kongenital form doğum sonrası sıklıkla 2-12 hafta içinde şekillenen genel zayıflık, kaslarda güçsüzlük, ayakta duramama, köpek oturuşu pozisyonu alma, lateral pozisyonda yatma, abdominal solunum, yutma güçlüğü, düzensiz kalp atımları ve sentral sinir sistemi belirtileri gibi atipik semptomlarla (akut form) karakterizedir. Kuzular çok çabuk yorulur. Baş ve boynu yukarıda tutamazlar. Doğuştan hasta kuzular kalkıp annelerini ememezler (1-4).

Perakut formda ayakta duramama, durgunluk, solunum ve kalp frekansında artış, aritmi ve ekstrasistoller şekillenerek kısa bir süre içinde konjestif kalp yetmezliğinden ölüm meydana gelir. Akut ve kronik formlar daha uzun seyirlidir. Yürümede isteksizlik, ayakta duramama, arka ekstremitelere davranamama, sırtta kamburluk, solunum ve nabız sayısında artış mevcuttur (7, 9, 20). Dorsolumbal, gluteal ve skapular kaslarda yapılan palpasyonda, simetrik olarak kasların şişkin ve normalden sert olduğu dikkati çeker. Hastaların çoğunda iştah yerindedir, elden yem verilecek olursa veya annelerinin yanına götürülüp yardım edilirse annelerini emebilirler (7). 1-2 hafta içinde iyileşme olabileceği gibi, konjestif kalp yetmezliği veya asfeksiden ölebilirler (1, 3, 7).

2.1.5. Tedavi

Hasta hayvanlar meraya ıkarılmayıp, ayrı ve sessiz bir ortamda tutulurlar, kalp ve dolaşım yetersizliğinden dolayı fazla hareket ettirilmezler. Gerektiğinde başlarını kaldırmalarına yardım ederek içecek almaları sağlanır ve rasyon değiştirilir (E vitaminince zengin, doymamış yağ asitlerince fakir gıdalar verilir) (2, 7).

Hastalığın spesifik ilacı E vitamini-selenyum kombinasyonudur. Kuzu ve oğlaklara 0,5-1,5 mg selenyum (2,2 mg sodyum selenit = 1 mg selenyum) ve 300-450 nite E vitamini deri altı yolla verilir (2, 7). Enjeksiyonlar en erken 3-4 hafta ara ile tekrar edilebilir (1). Gerektiğinde gün aşırı bir-iki kez tekralanabilir. Hastalığın başlangıç döneminde bu tedaviler hemen sonuç verir.

Kuzulara E vitamini ve selenyumun oral yolla uygulanmasından sonra ilk 24 saat içinde plazma selenyum düzeyi artar ve 10 gün süre ile normalin 3 katı değere ulaşır. 4 ml = 4,4 mg selenyum asetat uygulanan bir kuzuda plazma selenyum düzeyi 921 ng/ml olarak olmştr. Bu yüksek değere karşın kuzuda selenyum zehirlenme belirtileri saptanmamıştır. Oral yolla selenyum ve E vitamini uygulamanın emilim kolaylığı nedeni ile yüksek plazma değerleri sağladığı bildirilmektedir. Kaslardaki dejenerasyonların ilerlediği ve uzun süredir yerde yatan hastalarda tedaviden sonuç alınmayabilir. Solunum güçlüğünün şekillendiği ve pnömoni tehlikesi bulunan hastalarda sulfanamid veya antibiyotik uygulaması önerilebilir (2, 4, 7, 9).

Diğer taraftan selenyum elementi toksik etkilidir. Kuzulara 10 mg selenyum tozunun oral verilmesi (2,2 mg selenyum/kg C.A.) veya 5 mg sodyum selenitin (>=1 mg selenyum Kg/C.A.) kas içi uygulanması sonucunda kuzularda selenyum zehirlenmesi meydana gelir (1, 2).

2.2. VETERİNER HEKİMLİKTE KALP KÖKENLİ TROPONİNLERİN ÖNEMİ

2.2.1. Giriş

Kardiyak hastalıkların klinik değerlendirilmesi ve teşhisinde fiziksel muayeneler, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulguları ile bazı serum biyokimyasal parametrelerin analizleri önemli bir yer tutar. Bu parametreler arasında özellikle kalp kası hastalıklarının teşhisinde, myogloblin, CK-MB, LDH ve AST enzimlerinden sıkça faydalanılır. Bu teşhis metodları özellikle akut koroner sendromlu hastaların değerlendirilmesi ve sınıflandırılması için gereklidir. Çoğu zaman klinisyenler tarafından koroner sendromun tipik klinik belirtileri görülmeyebilir veya göz ardı edilebilir. Örneğin, miyokard enfarktüslü hastaların 1/3'ünde

işemi belirtileri bulunmayabilir (21). Ayrıca akut myokard enfarktüsünü birçok hasta atipik belirtilere de sahip olabilir (22). Kalp hastalıklarında yukarıda bahsedilen teşhis metodlarının da yetersiz kaldığı bazı durumlar bulunabilir. Myokardiyal enfarktüsün (MI) değerlendirilmesinde EKG bulguları gereklidir. Buna rağmen MI'lı hastaların % 45'i EKG ile teşhis edilebilir. Ayrıca, MI nedeniyle hospitalize edilmiş hastaların yaklaşık % 60'ında ST segmentinde uzamanın görülmeyebileceği de bildirilmiştir (21). Kalp hastalıklarının teşhisinde bir takım serum biyokimyasal belirleyiciler uzun bir süredir insan hekimliğinde kullanılmaktadır. İlk olarak 1979 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından total CK aktivitesi, LDH ve AST'nin akut koroner sendromlu hastaların belirlenmesinde kullanılabileceği rapor edilmiştir. Daha sonraki yıllarda ise myoglobin, CK-MB, LDH ve AST insan hekimliğinde kullanım alanına girmiştir. Akut koroner sendromlu hastaların teşhisinde özellikle myoglobin ve CK-MB rutin olarak kullanılan iki biyokimyasal belirleyicidir (23). Özellikle CK-MB düzeylerindeki tipik artış ve azalmalar, 1980'li yıllardan 1995 yılına kadar kabul edilen bir teşhis markası olarak kalmıştır. Myoglobin ilk olarak 1970'lerde akut MI teşhisi için kullanıldı. Fakat acil klinik pratikte yavaş ilerleyen analiz metodları ve kullanımındaki yetersizlikler nedeniyle çok fazla popülarite kazanamadı. Bununla birlikte son yıllarda ise myoglobin için hızlı assay teknikleri de geliştirilerek kullanıma sunulmuştur. Myoglobin sadece kalp için spesifik bir belirleyici değildir. Aynı zamanda iskelet kasları için de spesifik bir ajandır. Fakat bu belirleyicinin MI'lı hastaların teşhisinde kullanılan diğer belirleyicilerden daha erken bir duyarlılığa sahip olduğu da bildirilmiştir (24, 25).

Son yıllarda, koroner sendrom vakalarının değerlendirilmesi için serum kalp troponinleri özellikle troponin-I (cTn-I) ve troponin-T (cTn-T) kalp hastalıklarında yeni bir gösterge olarak kullanılmaya başlanmıştır. Serum kalp troponinlerinin insanlarda akut koroner hastalıkların teşhisinde en erken dönemde belirlenebilen biyokimyasal belirleyici olduğu klinik denemelerle gösterilmiştir (26-28).

2.2.2. Troponinlerin Fizyolojik ve Biyokimyasal Özellikleri

Kalp kasının miyofibrilleri aktin ve myozin isimli iki alt üiteden oluşur. Aktin filamentini oluşturan başlıca yapılardan birisi troponin kompleksidir. Bu kompleks zayıf aktin filamenti boyunca düzenli aralıklarla yerleşmiştir. Troponinler vücutta çizgili kaslar üzerinde yer alan globüler yapıdaki proteinlerdir. Üç temel üiteden oluşurlar. Bunlar Tn-I, Tn-T ve Tn-C olarak isimlendirilirler (24, 29). Bu üç protein troponin kompleksini oluşturur. Troponin-T tropomyozine troponin kompleksini bağlayan ve tropomyozin için güçlü bir affiniteye sahip olan proteindir. Troponin-I ise aktin filamentini için güçlü bir affiniteye sahiptir ve aktomyozin ATPaz aktivitesinin bir inhibitörü olarak rol oynar ve aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi düzenler (30). Troponin-C ise troponin kompleksinin kalsiyumu bağlayan bir ünitesidir (31, 32). Kalsiyum iyonları kalp kasının kontraksiyonlarını takiben troponin kompleksine bağlandığı takdirde aktin ve tropomyozin arasında uyumlu bir değişiklik meydana gelir. Her üç troponin proteini de miyofibrillerin gerilme ve gevşeme süreci içerisinde tamamlayıcı olarak yer alırlar (22, 33).

Her bir troponin proteininin de yine alt üiteleri bulunmaktadır. Sığır kalp kasında bulunan Tn-T'nin TnT-1 ve TnT-2 olmak üzere iki alt ünitesi olduğu tespit edilmiştir. Leszky (34) tüm yapının amino asit dizilişini ortaya koyarak, TnT-1 izoformunun daha bol olduğunu vurgulamıştır. İzole edilen total Tn-T'nin yaklaşık % 75'ni TnT-1'in oluşturduğunu rapor etmiştir. Sonuçta, TnT-1 ve TnT-2 arasındaki farklılığın amino terminal bölgelerindeki farklılıktan kaynaklandığını bildirmiştir (34, 35).

Troponin kompleks proteinlerinin farklı izoformları hem Tn-T hemde Tn-I için kalp ve iskelet kaslarında bulunur. Kalp formları cTn-T ve cTn-I olarak gösterilir. Aminoasit farklılıkları özellikle kalp formlarını tanımlamaya yardımcı olan antikorların üretimine neden olur. Troponin-C kalp için spesifik bir belirleyici değildir. Çünkü Tn-C'nin aminoasit dizilişi hem iskelet ve hem de kalp kaslarında benzerdir (24, 36).

2.2.3. Troponin Analizlerinin Önemi

Kalp hücrelerinin ölümlerini belirlemek amacıyla hem cTn-T hem de cTn-I'nın faydalı bir biyokimyasal gösterge olduğu rapor edilmiştir. Akut miyokardiyal sendrom ve nekrozis sonucunda cTn-T ve cTn-I dolaşıma salınmaktadır (23, 32, 37).

2.2.3.1. Kardiyak Troponin-I

Miyokardiyal dejenerasyonların belirlenmesinde cTn-I'nın önemli bir serolojik ve yüksek oranda spesifik bir belirleyici olduğu bulunmuştur (38, 39). Tek bir aminoasit zincirine sahip olduğu için kalp için spesifiktir. Troponin-I aynı zamanda infarktüslerin ileri dönemleri veya kardiyak hücre ölümleri içinde prognostik bir göstergedir. Bilhassa kardiyak işeminin, kardiyak kontüzyon ve düzensiz angina pektorisin spesifik bir belirleyicisidir (39, 40). Çok küçük kardiyak hasarların belirlenmesinde üst düzeyde duyarlı bir gösterge olduğu bulunmuştur. Troponin I'nın sensitivitesi CK-MB'ninkine eşit veya daha yüksektir. Kalp kökenli Tn-I'nın serumda belirlenme zamanı da CK-MB'ninkine eşittir. Fakat serumda Tn-I düzeyi akut MI'nın başlamasını takiben hızlıca yükselir (5-7 saat) ve yaklaşık 12. saatte serum düzeyleri en üst noktaya ulaşarak, CK-MB'ye göre belirgin şekilde daha yüksek oranda yüksek kalır. Troponin-I birkaç gün sonra ikinci bir pik de yapar. İlk pik sentezlendiği yer olan miyokardiyal sitozolden serbest troponinlerin salınımı nedeniyle şekillenirken ikinci pik dejenere olmuş miyofibrillere bağlı troponin'lerin serbest bırakılması ile oluşur. Troponin-I akut MI'dan sonraki 8. güne kadar yükselmiş olarak kalır. Daha sonraki infarktüslerin veya kardiyak ölümlerin bir göstergesi olabileceği rapor edilmiştir (22). Christenson ve ark. (26) MI'lü hastaların teşhisi için ACCESS adı verilen yeni bir cTn-I analiz metodu geliştirmişlerdir. Bu metodun sensitivitesi %88.9 ve spesifitesi %91.8 olarak bulunmuştur. Troponin-I düzeyleri miyokardiyal dejenerasyonların büyüklüğü ve şiddeti ile doğrudan ilişkilidir. Buna ilaveten anormal Tn-I düzeyleri akut MI'lı 32 hastanın tamamında göğüs ağrısının başlangıcını takiben 12 saat içerisinde yüksek bulunmuştur (26).

2.2.3.2. Kardiyak Troponin-T

Miyokardiyal hasarlar süresince dolaşıma salınan diğer bir kalp yapısı proteini de cTn-T'dir. Troponin-T faydalı bir kardiyak gösterge olmasına rağmen insanlarda akut MI için CK-MB'den daha duyarlı değildir. Tn-T'nin spesifitesi aynı olaylarda da sınırlıdır. Çünkü bu protein kalp kası kadar iskelet kası hastalıklarında da dolaşıma salınır. Ayrıca nefritli hastaların serumlarında da Tn-T'nin yükseldiği bildirilmiştir (41). Bu bilgiler ışığında CK-MB ile karşılaştırıldığında cTn-T'nin diagnostik bir avantaja sahip olmadığı görülmektedir. Fakat faydalı bir prognostik göstergedir (21). Bertsch ve ark (42) orciprenaline sulphat vererek

ratlarda indükledikleri miyokardiyal hasarın oluşmasından 2 saat sonra hızlı bir cTn-T'yi serumda belirlemişlerdir (42). Hastalardaki Tn-T düzeyindeki yükselmeler akut MI'lı hastalar için yüksek oranda risk taşıyor (43). Kliniğe oldukça geç getirilen akut MI'lı hastaların teşhisi için cTn-T ile birlikte CK-MB'nin belirlenmesinin de çok daha faydalı olabileceği belirtilmektedir (44).

2.2.4. Veteriner Hekimlikte Kardiyak Troponinlerin Diagnostik Önemi

Miyokardiyal hasarlı hastaların değerlendirilmesi için kardiyak göstergelerin yalnız başına veya birlikte belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu göstergeler insan ve hayvanlardaki kardiyak hücre ölümlerinin veya nekrozun en önemli belirleyicileridir. Özellikle kardiyak nekrozun delilleri arasında son yıllarda cTn-I ve cTn-T analizleri başarıyla gerçekleştirilmiştir (45).

Kardiyak hasarlı hayvanların teşhisi için kan testleri henüz yeterince tatminkar değildir. Hayvanlarda troponin kompleks proteinlerinin belirlenmesine rağmen, onların klinik kullanımları hakkında sınırlı sayıda çalışma vardır. Hayvanlardaki çalışmalar özellikle insanlardaki miyokardiyal enfarktüslerin belirlenmesi için laboratuvar hayvanları kullanılarak dizayn edilmiştir (26, 45-50). O'Brien ve ark (51) insan cTn-I'ni belirlemek amacıyla yeni bir immunoassay metoduyla çeşitli türlerdeki cTn-I'nin doku reaktivitelerini karşılaştırmışlardır (49-51). Onların verileri, tüm memeli türlerinde kardiyak yaralanmalarının mükemmel bir aday biyogöstergesi olduğunu göstermiştir. Kardiyak Tn-I'nin immunoassay reaktivitesi miyokardium için iskelet kasındakinden daha yüksektir. Ayrıca hayvanlar arasında kardiyak reaktivite belirli oranda farklılık göstermektedir. Büyük memeli hayvanların küçük memeli hayvanlardan 1.7 kat, kuşlardan 10 kat ve balıklardan 100 kat daha büyük bir reaktiviteye sahip olduğunu bulmuşlardır. Buna karşılık, iskelet kaslarındaki reaktivite de ise memeli hayvanlar ve kuşlar arasında bir fark bulunmamıştır. Büyük memeli hayvanlarda kalp kasının reaktivitesi küçük memelilerdekinden 2 kat, kuşlardakinden ise 8 kat büyük olduğu bulunmuştur (50). Köpeklerde plazma cTn-I düzeyleri 0.03 ng/ml ile 0.07 ng/ml arasında (ortalama 0.02 ng/ml) olarak belirlenmiştir. Kedilerde ise 0.03 ng/ml ile 0.16 ng/ml arasında (ortalama 0.04 ng/ml) bir düzeyde olduğu bildirilmiştir (48-50-52). Hayvanlarda miyokardiyal hücre hasarını güvenilir bir şekilde belirleyecek yeterli biyokimyasal analizler yoktur. Fakat insanlarda kalp hastalıklarının araştırılmasında hayvan modelleri önemlidir. Aynı zamanda bu

testlerin sensitivitesi ve spesifitesi de belirlenmemiştir. Buna rağmen laboratuvar hayvanlarında miyokardiyal hasarın indüklendiği bir kaç deneysel çalışma vardır (36, 37, 47, 53, 54). Fredericks ve ark (47) köpek, maymun, domuz ve ratlardan topladıkları kalp ve iskelet kaslarında kardiyak troponinleri ve CK izoenzimlerini analiz etmişlerdir. Bu çalışma da iskelet kaslarındaki cTn-T ve cTn-I içeriği tüm hayvan türleri için kalp kasındakinden %0.6 düşük bulunmuştur. Aynı şekilde tüm hayvan türleri için iskelet kasındaki CK içeriği kalp kasındakinden daha yüksek bulunmuştur ve onlar çeşitli laboratuvar hayvanlarındaki cTn-T ve cTn-I'nın, miyokardiyal hasarın spesifik belirleyicisi olduğuna karar vermişlerdir (47). Diğer bir çalışmada O'Brien ve ark (36) cTn-T immunoassayının farklı türlerdeki kardiyak reaktivitesini analiz etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucu cTn-T immunoassayının diagnostik kullanımı serum CK ile eş zamanlı yapılması gerekliliğini göstermiştir (54). Çapraz reaksiyon ve iskelet kasının kalpten daha büyük olan kısmi kütlesi nedeniyle kardiyak hasarlarda belirlenen cTn-T iskelet kasının belirgin yaralanmalarında da hatalı pozitif sonuçlara yol açabilir (36). Koyunlarda deneysel oluşturulan reperfüzyonlu ve reperfüzyonsuz miyokardiyal infarktüslerin kreatin kinaz ve Tn-T düzeylerinde belirgin artışlara neden olduğu da bulunmuştur (43).

Memeli hayvanların miyokardiumu cTn-I immunoassay için yüksek oranda reaktiviteye sahiptir ve bu reaktivite miyokardium için yüksek oranda seçicidir.

İskelet kasındakinden 1000 kat daha yüksektir. Aminoasit dizilişi açısından insan ve hayvanlardaki troponin proteinleri arasında yapısal benzerlikler vardır. Ayrıca hayvanlar arasında da aminoasit dizilişleri benzerdir. Sığır, tavşan ve tavuk cTn-T aminoasit dizilişleri karşılaştırıldığında amino-terminal 13 aminoasit kısmına (tavukların kalp geninin exon 2 ve 3) yakın bir benzerliği olduğu bulunmuştur ve C-terminal 230 kısmına (exon 9-18) büyük oranda benzerdir (53, 55). Bir çalışma da insanlarda kardiyak hasarların teşhisi için geliştirilen cTn-I immunoassay tekniği farklı hayvan türleri arasında test edilmiştir. Bu testle çeşitli türlerdeki kalp ve iskelet kaslarının farklı reaktiviteleri belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmanın verileri; insanlardaki cTn-I ile sığır kalp kasındaki cTn-I ile %96.4, fare ve rat kalbindeki ile %92.8, tavşan kalbindeki ile %91.4, tavuk kalbindeki ile %71.5 oranında benzer dizilişe sahip olduğunu göstermiştir. Sağlıklı kontrol köpekleriyle karşılaştırıldığında kalp yetmezlikli

köpeklerde kardiyak reaktivitede %32'lik bir azalma olduğu belirtilmiştir ve tüm memeli türlerinde kardiyak yaralanmanın mükemmel bir göstergesi olarak cTn-I bildirilmiştir (51, 56-58).

Sonuçta, gerek cTn-T gerekse cTn-I analizleri, myokardiyal hasarlı hayvanlar için duyarlı ve spesifik bir belirleyici olabilir. Ayrıca şekillenecek kalp kası hastalıklarının başlangıçtan itibaren tahmin edilmesinde kullanılabilir. Evcil hayvanlarda çok çeşitli nedenlerle kalp kasında dejenerasyonlar meydana gelmektedir. Bu nedenlerin başında kardiyotoksik ilaçlar (doxorubicin, isoprenalin), retiküloperitonitis travmatika (RPT), bakteriyel (pastörella, stafilokok, streptokok) ve viral enfeksiyonlar (şap hastalığı), mineral ve vitamin eksiklikleri (kuzuların beyaz kas hastalığı) sayılabilir (38, 59, 60). Güvenilir metodlarla miyokart bozukluklarının belirlenmesi önemlidir. Özellikle kliniklerimiz de çok sık karşılaştığımız RPT olaylarının önemli bir kısmında perikarditis komplikasyonu ile karşılaşılmaktadır (38). Bu durum miyokarditislere de yol açmaktadır. Erken dönemlerde pratik testlerle troponin düzeylerinin belirlenmesi hayvanların daha fazla verim kaybına uğratılmadan kesime sevk edilmesi ekonomik yönden oldukça önemlidir. İnsanlarda MI teşhisinde troponinlerin; CK-MB, myoglobin, LDH ve AST'ye göre önemli avantajları bulunduğu için, myokardiyal hastalıklı hayvanların belirlenmesinde de bu parametreden faydalanılabilir. Hayvanlarda cTn-T ve cTn-I'nin spesifitesi ve sensitivitesi henüz belirlenmemiştir. Bu nedenle ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Veteriner hekimlikte troponinlerin diagnostik ve prognostik avantajlarının belirlenmesi de gereklidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

3.1.1. Araştırmada Kullanılan Hayvanlar

Bu projede, Kayseri yöresinde bulunan 2 koyunculuk işletmesine ait 2-8 haftalık (ortalama 3.1 ± 1.7 hafta), konjenital ve edinsel beyaz kas hastalıklı toplam 20 adet kangal ırkı kuzu kullanıldı. Bu kuzular araştırmanın çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubunu ise yine aynı yöredeki, aynı ırk ve yetiştirme şartları altındaki, 2-8 haftalık (ortalama 3.6 ± 1.8 hafta) 10 adet sağlıklı kangal ırkı kuzu oluşturdu.

3.1.2. Araştırmada Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Malzemeler

cTn-T Pratik Kardi Kit (Roche, Almanya): Sağlıklı ve beyaz kastalıklı kuzulardan toplanan heparinli kan örneklerinde kalp kasına özgü Tn-T varlığını belirlemek amacıyla kullanılan immünokromatografik kit.

cTn-I Pratik Kardi Kit (Veda Lab, Fransa): Sağlıklı ve beyaz kastalıklı kuzulardan toplanan antikoagulantsız kan örneklerinden elde edilen serumlarda kalp kasına özgü Tn-I varlığını belirlemek amacıyla kullanılan immünokromatografik kit.

Shimadzu UV mını 1240 marka spektrofotometre: Çalışma gruplarından elde edilen serumlarda CK-MB, LDH ve AST analizlerinin yapıldığı spektrofotometri cihazı.

CK-MB, LDH ve AST kitleri (Biolabo, Fransa): Serum örneklerinde söz konusu enzim aktivitelerini belirlemek için kullanılan ve reaktifleri içeren kitler.

Ependorf Tüpü (1,5 ml): Serum ve heparinli kan örneklerinin analiz işlemlerine kadar saklandıkları tüpler.

Holder ve Uygun İğne: Kuzuların vena jugularisinden kan almak amacıyla kullanılan iğne takımları.

Plazma İçin Vakumlu Heparinli Tüp (10 ml): Heparin içeren kan alma tüpleri

Serum Tüpü Cam Vakumlu Antikoagulantsız (10 ml): Antikoagulant içermeyen kan alma tüpleri

Santrifüj (10 ml x 20 Tüplük): Antikoagulantsız kan örneklerinde serum çıkarılması için kullanılan santrifüj.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Anamnezin Alınması

Hayvan sahipleri ve Veteriner Hekimlerden koyunculuk işletmelerinde bulunan hayvanlar hakkında gerekli bilgiler alındı.

3.2.2. Klinik Muayene

Hayvanların genel klinik muayeneleri yapıldı. Ayağa kalkıp annelerini ememeyen, başlarını düzgün tutamayan, solunum güçlüğü çeken ve kolostrum alamayan kuzular ile; zayıflık, kaslarda güçsüzlük, ayakta duramama, köpek oturuşu pozisyonu alma, lateral pozisyonda yatma, abdominal solunum, yutma güçlüğü, düzensiz kalp atımları ve sental sinir sistemi belirtileri gibi atipik semptomlar belirlenen kuzular projeye dahil edildi. Beyaz kas hastalığı çıkan

sürülerde klinik bulguların doğrulanması amacıyla ölen kuzuların göğüs ve karın boşluğu makroskopik incelemeler için açıldı. Sirt ve bacak kaslarında beyaz kas hastalığına ait lezyonlar arandı, kalpte ve iskelet kaslarında belirlenen lezyonlar fotoğraflandı.

3.2.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Hayvanların vena jugularisinden serum CK-MB, LDH, AST ve cTn-I analizleri için vakumlu antikoagülsüz cam tüplere holder ve uygun iğne yardımı ile 5 ml, cTn-T analizleri için de vakumlu heparinli cam tüplere 2 ml kan örnekleri alındı.

3.2.4. Kan Örneklerinin İşlenmesi

Vakumlu antikoagülsüz tüplere alınan kan örnekleri 1 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra 6000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları çıkarıldı ve ayrılan serumlar ilk yarım saat içinde cTn-I testine tabi tutuldu. Daha sonra örnekler enzim analizleri yapılanaya kadar -20 °C de derin dondurucuda saklandı. Heparinli kan örnekleri ise alınır alınmaz cTn-T analizlerine tabi tutuldu.

3.2.5. Örnek Analizleri

Kalp kökenli Troponin-I için ticari Veda. Lab Troponin I-Check-1 (Fransa) test kitlerinden yararlanıldı. Troponin-T'nin belirlenmesi amacıyla yine piyasadan ticari olarak temin edilen Tromp-T test kiti (Almanya) kullanıldı. Testler prospektüslerinde belirtilen açıklamalar doğrultusunda uygulandı.

CK-MB, LDH ve AST analizleri ise ticari kitler (Biolabo-Fransa) ile spektrofotometrik olarak yapıldı

3.2.6. Kardiyak Testlerin Değerlendirilmesi

Heparinli kan örnekleri, cTn-T analizi için özel olarak düzenlenmiş Tromp-T test kitlerinin prosedüründe belirtildiği gibi 150 µl özel pipetiyle alınarak, kitin özel gözüne konulmuş ve 20 dakika sonra cTn-T ye ait kırmızı bandın oluşmasına göre testin sonucu değerlendirilmiştir. Bundan hemen sonra aynı kuzulardan elde edilen serum örnekleri cTn-I analizi için hazırlanarak; Veda. Lab test prosedüründe belirtildiği gibi bu serumlardan kitin özel pipetiyle 3-4 damla (150 µl) alınarak aynı şekilde kitin özel gözüne damlatılmış, 10-15 dakika sonra cTn-I'ya ait pembe bandın belirmesi ve kontrol bandındaki daha açık pembe bir bandın oluşması ile sonucun pozitif olduğu ortaya konulmuştur.

3.2.7. İstatistik Analizler

Ede edilen tüm veriler Minitap 12.0 programında bilgisayara yüklenerek, kontrol ve deneme grubu arasındaki verilerin istatistiksel önemleri “Two sample student-t” testi ile analiz edildi. Veriler tablolarda ortalama \pm standart sapma şeklinde listelendi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

3.1.1. Araştırmada Kullanılan Hayvanlar

Bu projede, Kayseri yöresinde bulunan 2 koyunculuk işletmesine ait 2-8 haftalık (ortalama 3.1 ± 1.7 hafta), konjenital ve edinsel beyaz kas hastalıklı toplam 20 adet kangal ırkı kuzu kullanıldı. Bu kuzular araştırmanın çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubunu ise yine aynı yöredeki, aynı ırk ve yetiştirme şartları altındaki, 2-8 haftalık (ortalama 3.6 ± 1.8 hafta) 10 adet sağlıklı kangal ırkı kuzu oluşturdu.

3.1.2. Araştırmada Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Malzemeler

cTn-T Pratik Kardi Kit (Roche, Almanya): Sağlıklı ve beyaz kastalıklı kuzulardan toplanan heparinli kan örneklerinde kalp kasına özgü Tn-T varlığını belirlemek amacıyla kullanılan immünokromatografik kit.

cTn-I Pratik Kardi Kit (Veda Lab, Fransa): Sağlıklı ve beyaz kastalıklı kuzulardan toplanan antikoagulantsız kan örneklerinden elde edilen serumlarda kalp kasına özgü Tn-I varlığını belirlemek amacıyla kullanılan immünokromatografik kit.

Shimadzu UV minı 1240 marka spektrofotometre: Çalışma gruplarından elde edilen serumlarda CK-MB, LDH ve AST analizlerinin yapıldığı spektrofotometri cihazı.

CK-MB, LDH ve AST kitleri (Biolabo, Fransa): Serum örneklerinde söz konusu enzim aktivitelerini belirlemek için kullanılan ve reaktifleri içeren kitler.

Ependorf Tüpü (1,5 ml): Serum ve heparinli kan örneklerinin analiz işlemlerine kadar saklandıkları tüpler.

Holder ve Uygun İğne: Kuzuların vena jugularisinden kan almak amacıyla kullanılan iğne takımları.

Plazma İçin Vakumlu Heparinli Tüp (10 ml): Heparin içeren kan alma tüpleri

Serum Tüpü Cam Vakumlu Antikoagulantsız (10 ml): Antikoagulant içermeyen kan alma tüpleri

Santrifüj (10 ml x 20 Tüplük): Antikoagulantsız kan örneklerinde serum çıkarılması için kullanılan santrifüj.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Anamnezin Alınması

Hayvan sahipleri ve Veteriner Hekimlerden koyunculuk işletmelerinde bulunan hayvanlar hakkında gerekli bilgiler alındı.

3.2.2. Klinik Muayene

Hayvanların genel klinik muayeneleri yapıldı. Ayağa kalkıp annelerini ememeyen, başlarını düzgün tutamayan, solunum güçlüğü çeken ve kolostrum alamayan kuzular ile; zayıflık, kaslarda güçsüzlük, ayakta duramama, köpek oturuşu pozisyonu alma, lateral pozisyonda yatma, abdominal solunum, yutma güçlüğü, düzensiz kalp atımları ve sental sinir sistemi belirtileri gibi atipik semptomlar belirlenen kuzular projeye dahil edildi. Beyaz kas hastalığı çıkan sürülerde klinik bulguların doğrulanması amacıyla ölen kuzuların göğüs ve karın boşluğu makroskopik incelemeler için açıldı. Sırt ve bacak kaslarında beyaz kas hastalığına ait lezyonlar arandı, kalpte ve iskelet kaslarında belirlenen lezyonlar fotoğraflandı.

3.2.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Hayvanların vena jugularisinden serum CK-MB, LDH, AST ve cTn-I analizleri için vakumlu antikoagülsüz cam tüplere holder ve uygun iğne yardımı ile 5 ml, cTn-T analizleri için de vakumlu heparinli cam tüplere 2 ml kan örnekleri alındı.

3.2.4. Kan Örneklerinin İşlenmesi

Vakumlu antikoagülsüz tüplere alınan kan örnekleri 1 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra 6000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları çıkarıldı ve ayrılan serumlar ilk yarım saat içinde cTn-I testine tabi tutuldu. Daha sonra örnekler enzim analizleri yapılana kadar -20 °C' de derin dondurucuda saklandı. Heparinli kan örnekleri ise alınır alınmaz cTn-T analizlerine tabi tutuldu.

3.2.5. Örnek Analizleri

Kalp kökenli Troponin-I için ticari Veda. Lab Troponin I-Check-1 (Fransa) test kitlerinden yararlanıldı. Troponin-T'nin belirlenmesi amacıyla yine piyasadan ticari olarak temin edilen Tromp-T test kiti (Almanya) kullanıldı. Testler prospektüslerinde belirtilen açıklamalar doğrultusunda uygulandı.

CK-MB, LDH ve AST analizleri ise ticari kitler (Biolabo-Fransa) ile spektrofotometrik olarak yapıldı

3.2.6. Kardiyak Testlerin Değerlendirilmesi

Heparinli kan örnekleri, cTn-T analizi için özel olarak düzenlenmiş Tromp-T test kitlerinin prosedüründe belirtildiği gibi 150 µl özel pipetiyle alınarak, kitin özel gözüne konulmuş ve 20 dakika sonra cTn-T ye ait kırmızı bandın oluşmasına göre testin sonucu değerlendirilmiştir. Bundan hemen sonra aynı kuzulardan elde edilen serum örnekleri cTn-I analizi için hazırlanarak; Veda. Lab test prosedüründe belirtildiği gibi bu serumlardan kitin özel pipetiyle 3-4 damla (150 µl) alınarak aynı şekilde kitin özel gözüne damlatılmış, 10-15 dakika sonra cTn-I'ya ait pembe bandın belirmesi ve kontrol bandındaki daha açık pembe bir bandın oluşması ile sonucun pozitif olduğu ortaya konulmuştur.

3.2.7. İstatistik Analizler

Elde edilen tüm veriler Minitap 12.0 programında bilgisayara yüklenerek, kontrol ve deneme grubu arasındaki verilerin istatistiksel önemleri "Two sample student-t" testi ile analiz edildi. Veriler tablolarda ortalama \pm standart sapma şeklinde listelendi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Miyokardial hasarlı hastaların değerlendirilmesi için kardiyak göstergelerin yalnız başına veya birlikte belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu göstergeler insan ve hayvanlardaki kardiyak hücre ölümlerinin veya nekrozisin en önemli belirleyicileridir. Özellikle kardiyak nekrozisin delilleri arasında son yıllarda cTn-I ve cTn-T analizleri başarıyla gerçekleştirilmiştir. Hayvanlardaki çalışmalar özellikle insanlardaki miyokardial enfarktüslerin belirlenmesi için laboratuvar hayvanları kullanılarak dizayn edilmiştir (26, 45, 47). O'Brien ve ark. (51) insan cTn-I'ni belirlemek amacıyla yeni bir immunoassay metoduyla çeşitli türlerdeki cTn-I'nın doku reaktivitelerini karşılaştırmışlardır. Onların verileri, cTn-I'nın tüm memeli türlerinde kardiyak yaralanmalarının mükemmel bir aday biyo göstergesi olduğunu göstermiştir (51).

Daha sonraları veteriner sahada yapılan çalışmalarla kalp kökenli troponinler daha iyi tanınmış ve günümüzde küçük hayvan kliniklerinde rutin kullanım alanına girmiştir (50). Kalp kökenli troponinlerin besine bağlı veya diğer nedenli myokardiyopatili küçük ruminantlarda kullanımına dair sadece birkaç yayın vardır (58, 60). Deneysel olarak oluşturulmuş myokardiyal enfarktüslü koyunlarda yapılan bir çalışmada CK ve Troponin-T düzeylerinde önemli artışlar olduğu kaydedilmiştir (61). Tunca ve ark. (58) beyaz kas hastalığına tutulan kuzuların kalplerinde cTn-I ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz düzeylerini belirlemişlerdir (58). Ayrıca bu kuzuların serumlarında cTn-I konsantrasyonlarının $10,49 \pm 0,25$ ng/ml'ye ulaştığını ve aynı kuzuların myositlerinde de cTn-I kaybını tanımlamışlardır. Beyaz kas hastalıklı kuzularda belirlediğimiz kalp hasarının göstergesi olan immünoreaktif pratik kitlerle pozitif olarak belirlenen sonuçlar kalp kökenli troponin I ve troponin T'nin kuzular için de geçerliliğini ortaya koymuştur.

Kardiyak Tn-I'nın immunoassay reaktivitesi miyokardium için iskelet kasındakinden daha yüksektir. Ayrıca hayvanlar arasında kardiyak reaktivite belirli oranda farklılık göstermektedir. Büyük memeli hayvanların küçük memeli hayvanlardan 1.7 kat, kuşlardan 10 kat ve balıklardan 100 kat daha büyük bir reaktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Buna karşılık, iskelet

kaslarındaki reaktivite karşılaştırmasında ise memeli hayvanlar ve kuşlar arasında bir fark bulunmamıştır. Büyük memeli hayvanlarda kalp kasının reaktivitesi küçük memelilerdekinden 2 kat, kuşlardakinden ise 8 kat büyük olduğu ortaya konulmuştur (51). Köpeklerde plazma cTn-I düzeyleri 0,03 ng/ml ile 0,07 ng/ml arasında (ortalama 0,02 ng/ml) belirlenmiştir. Kedilerde ise 0,03 ng/ml ile 0,16 ng/ml arasında (ortalama 0,04 ng/ml) bir düzeyde olduğu bildirilmiştir (52). Hayvanlarda miyokardial hücre hasarını güvenilir bir şekilde belirleyecek yeterli biyokimyasal analizler mevcut değildir. Fakat insanlarda kalp hastalıklarının araştırılmasında hayvan modelleri önemlidir. Aynı zamanda bu testlerin sensitivitesi ve spesifitesi de belirlenmemiştir. Buna rağmen laboratuvar hayvanlarında miyokardiyal hasarın indüklendiği bir kaç deneysel çalışma vardır (36, 37, 47, 53, 54). Fredericks ve ark. (47) köpek, maymun, domuz ve ratlardan topladıkları kalp ve iskelet kas örneklerinde kardiyak troponinleri ve CK izoenzimlerini analiz etmişlerdir. Bu çalışmada iskelet kaslarındaki cTn-T ve cTn-I içeriği tüm hayvan türleri için kalp kasındakinden %0,6 oranında daha düşük olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde tüm hayvan türleri için iskelet kasındaki CK içeriği kalp kasındakinden daha yüksek bulunmuştur ve çeşitli laboratuvar hayvanlarında cTn-T ve cTn-I'nin miyokardiyal hasarın spesifik belirleyicisi olduğuna karar vermişlerdir (47). Bu proje ile birlikte beyaz kas hastalıklı kuzularda kalp kası hasarını gösteren enzimlerdeki yükselmelere paralel olarak her iki troponin sonuçlarının pozitif olması kuzuların kalp kası hasarı için çok yüksek oranda spesifik olduğunun bir göstergesidir. Bu sayede her iki parametrenin önemli birer diyagnostik gösterge olduğu belirlenmiştir.

Miyokardiyal dejenerasyonların ortaya konulmasında cTn-I'nin önemli bir serolojik ve yüksek oranda spesifik bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (39). Troponin-I tek bir aminoasit zincirine sahip olduğundan kalp için spesifiktir ve aynı zamanda infarktüslerin ileri dönemleri veya kardiyak hücre ölümleri içinde prognostik bir göstergedir. Özellikle kardiyak işeminin, kardiyak kontüzyon ve düzensiz angina pektorisin spesifik bir belirleyicisidir. Çok küçük kardiyak hasarların belirlenmesinde üst düzeyde duyarlı bir gösterge olduğu bulunmuştur (39). Bu nedenle bu projede myokarditis oranının bu denli yüksek bulunması kalp kası hasarları için çok spesifik bir belirleyici olan cTn-I testinin önemini ortaya koymaktadır. Troponin I'nin sensitivitesi CK-MB'ninkine eşit veya daha yüksektir. Kalp kökenli Tn-I'nin serumda belirlenme zamanı da CK-MB'ninkine eşittir. Fakat serumda Tn-I düzeyi akut miyokard enfarktüsünün başlamasını takiben hızlıca yükselir (5-7 saat). İlk pik sentezlendiği yer olan miyokardial sitozolden serbest troponinlerin salınımı nedeniyle şekillenir ve yaklaşık 12. saatte serum düzeyleri en üst noktaya ulaşarak, CK-MB'ye göre belirgin bir şekilde daha yüksek kalır. Bu çalışmada elde edilen cTn-I

ve CK-MB düzeyleri karşılaştırıldığında bu iki parametrenin büyük çoğunlukla uyum içerisinde olduğu görülmüştür (Tablo 4.3). Kanda Troponin-I ilk salınmasından birkaç gün sonra ikinci bir pik de yapar. İkinci pik dejenere olmuş miyofibrilere bağlı troponinlerin serbest bırakılması ile oluşur. Troponin-I akut miyokard enfarktüsünden sonraki 8. güne kadar yüksek olarak kalması nedeniyle daha sonraki enfarktüslerin veya kardiyak ölümlerin bir göstergesi olabileceği rapor edilmiştir. Fakat CK-MB için bu durum söz konusu değildir (22). cTn-I'nin artmış konsantrasyonlarının miyokard hasarı için yüksek oranda spesifiteye sahip olduğunun gösterildiği bir çalışmada, bu parametrenin daha uzun süre kanda bulunması nedeniyle CK-MB'ye göre daha duyarlı olduğu da belirlenmiştir (62). Christenson ve ark (26) miyokard enfarktüsü hastaların teşhisi için ACCESS adı verilen yeni bir cTn-I analiz metodu geliştirmişlerdir. Bu metodun sensitivitesi %88,9 ve spesifitesi %91,8 olarak bulunmuştur. Troponin-I düzeyleri miyokardiyal dejenerasyonların büyüklüğü ve şiddeti ile doğru orantılıdır. Ayrıca anormal Tn-I düzeyleri akut miyokard enfarktüsü 32 hastanın tamamında göğüs ağrısının başlangıcını takiben 12 saat içerisinde yüksek bulunduğu bildirilmiştir (26). Miyokardiyal hasarlar süresince dolaşıma salınan diğer bir kalp yapısı proteini de cTn-T'dir. Troponin-T faydalı bir kardiyak gösterge olmasına rağmen insanlarda akut miyokardiyal enfarktüsler için CK-MB'den daha duyarlı değildir. Tn-T'nin spesifitesi aynı olaylarda da sınırlıdır. Çünkü bu protein kalp kası kadar iskelet kası hastalıklarında da dolaşıma salınır. Ayrıca nefritli hastaların serumlarında da Tn-T'nin yükseldiği bildirilmiştir (41). Bu çalışmada 5 beyaz kas vakasında cTn-I testlerinin paralelinde cTn-T pozitif bulunmuştur. Bu tip vakalar için cTn-I kadar cTn-T'nde spesifik olduğuna karar verilmiştir.

Özellikle CK-MB ile karşılaştırıldığında cTn-T'nin diyagnostik bir avantaja sahip olmayıp, daha çok prognostik bir gösterge olduğu da rapor edilmiştir (21). O'Brien ve ark. (36) cTn-T immunoassayının farklı türlerdeki kardiyak reaktivitesini analiz ettikleri çalışmalarında cTn-T immunoassayının diyagnostik amaçlı kullanımının serum CK ile eş zamanlı olarak yapılması gerekliliğini ortaya koymuşlardır. Çapraz reaksiyon ve iskelet kasının kalpten daha büyük olan kısmi kütlesi nedeniyle kardiyak hasarlarda belirlenen cTn-T iskelet kasının belirgin yaralanmalarında da hatalı pozitif sonuçlara yol açabilir. Bunlar cTn-T'nin önemli dezavantajları olarak sayılabilir (36). Koyunlarda deneysel oluşturulan reperfüzyonlu ve reperfüzyonsuz miyokardiyal enfarktüslerin CK ve Tn-T düzeylerinde belirgin artışlara neden olduğu da tespit edilmiştir (61). Bertsch ve ark. (42) orciprenaline sülfat vererek ratlarda indükledikleri miyokardiyal hasarın oluşmasından 2 saat sonra hızlı bir cTn-T'yi serumda belirlemişlerdir.

Hastalardaki Tn-T düzeyindeki yükselmeler akut miyokardial enfarktüs'lü hastalar için yüksek oranda risk taşır (61). Kliniğe oldukça geç getirilen akut miyokardial enfarktüs'lü hastaların teşhisi için cTn-T ile birlikte CK-MB'nin belirlenmesinin çok daha faydalı olabileceği belirtilebilmektedir (44). Yukarıdaki araştırmacıların ortak olarak vardıkları yargılardan birisi, özellikle ilaç toksikasyonları gibi ilerleyici özellik gösteren myokard dejenerasyonlarında cTn-T'nin daha çok prognostik öneme sahip bir biyomarker olabileceğidir (29, 56, 62).

Memeli hayvanların miyokardiyumu cTn-I immunoassayı için yüksek oranda reaktiviteye sahiptir ve bu reaktivite miyokardium için yüksek oranda seçicidir. İskelet kasından 1000 kat kadar daha yüksektir. Aminoasit dizilişi açısından insan ve hayvanlardaki troponin proteinleri arasında yapısal benzerlikler vardır. Ayrıca hayvanlar arasında da aminoasit dizilişleri benzerdir. Sığır, tavşan ve tavuk cTn-T aminoasit dizilişleri karşılaştırıldığında amino-terminal 13 aminoasit kısmına (tavukların kalp geninin exon 2 ve 3) yakın bir benzerliği olduğu bulunmuştur ve C-terminal 230 kısmına (exon 9-18) büyük oranda benzerdir (57). Bir çalışmada (51) insanlarda kardiyak hasarların teşhisi için geliştirilen cTn-I immunoassay tekniği farklı hayvan türleri arasında test edilmiştir. Bu testle çeşitli türlerdeki kalp ve iskelet kaslarının farklı reaktiviteleri belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmanın verileri; insanlardaki cTn-I ve cTn-T ile koyun kalp kasındaki bu parametrelerin yüksek oranda benzerlik olduğunu da göstermiştir. Kalp yetmezliği bulunan köpeklerle sağlıklı kontrol köpekleri karşılaştırıldığında hasta köpeklerde kardiyak reaktivitede %32'lik bir azalma olduğu tespit edilmiş ve tüm memeli türlerinde kardiyak yaralanmanın mükemmel bir göstergesi olarak cTn-I bildirilmiştir.

Bu çalışmada cTn konsantrasyonları belirlenmemiştir, fakat vakaların 5 tanesinde pozitif cTn kit sonuçları belirlenmiştir. Bu bulgular küçük ruminantlar üzerinde daha önce yapılan çalışmaların bulguları ile paralellik göstermektedir (58, 60). Elde edilen pozitif kit sonuçları beyaz kas hastalığı sonucu şekillenen miyokardial dejenerasyona bağlı kan dolaşımına salınan cTn-I ve cTn-T düzeyleri ile ilişkilidir. Tunca ve ark. (58) tarafından da rapor edildiği gibi kalp kasındaki mikro düzeylerdeki yaralanmalarda dahi troponinler belirli düzeylerde dolaşıma salınmaktadır. Bu nedenle diğer konvansiyonel testlerden daha güvenilir bir kalp kası testi olduğu da belirtilmektedir (23, 32, 37).

Bu çalışmada, beyaz kas hastalıklı 5 kuzudan elde edilen ortalama serum CK-MB, AST ve LDH aktivitelerinin sağlıklı kuzulara oranla önemli oranda yüksek bulunması Vitamin-E ve Selenyum eksikliğine bağlı nutrisyonel miyokardiyopati sonucunda oluşan kalp kası dejenerasyonlarının önemli bir göstergesidir. Fakat bu parametrelerin, özellikle CK-MB ve LDH aktivitesinin geniş

aralıklarda seyretmesi, 5 vaka dışında diğerlerinin CK-MB açısından sağlıklılardan farklı olmaması ve çalışmanın hasta grubunda her üç parametrenin de farklı oranlarda dalgalanma göstermesi bu parametrelerin kısa yarılanma zamanına bağlı olabilir. Vakaların hastalığa tutulma dönemleri ve oranları farklılıklar gösterebileceği için enzim aktivitelerinde de değişiklikler beklenebilir. Zira yapılan çalışmalarda (47, 62–68) nutrisyonel myopatili kuzularda özellikle hastalığın başlangıç dönemlerinde bu enzim düzeylerinin artış gösterebileceği belirtilmiştir (62-68). Özellikle CK enzim aktivitesi ilerleme göstermeyen kalp kası hasarlarında başlangıçtan itibaren 6–12 saatte maksimum yükseklığe çıkar ve 24–48 saat içinde normal düzeyine iner. LDH aktivitesi de serum CK aktivitesine paralel seyrederek 48–72 saatte pik yapar. Bu özellikler söz konusu parametrelerin troponinlere göre önemli dezavantajı sayılabilir. Ayrıca enzim analizlerinin yapılabilmesi için laboratuvar şartlarına ihtiyaç vardır.

İnsanlardaki klinik çalışmalar serum kardiyak troponinlerin akut koroner hastalıkların seyri esnasında en erken belirlenen biyokimyasal göstergeler olduğunu belirlemiştir (26-28). Çiftlik hayvanlarında herediter, vitamin-E ve selenyum eksikliği, mikrobiyal ajanlar, travmatik yaralar ve kalp parazitleri nedeniyle oluşmuş kalp kası hasarlarının teşhisi önemlidir (11), çünkü böyle vakalar belirlenecek olursa ani ölümden önce gerekli tedaviler uygulanabilir veya en azından ölümden önce kesim sağlanabilir. Kardiyak Tn'ler mikro düzeydeki yaralanmalarında dahi kan dolaşımına salındıkları için (23, 26, 32, 69, 70) çiftlik hayvanlarında da bu işlem için kullanılabilir. Beyaz kas hastalıklı kuzularda myokardiyal dejenerasyonların teşhisi klinik belirtiler, histopatoloji ile yapılabilirdi, fakat bu çalışma ile görülmüştür ki insanlar için üretilen cTn kitleri ile kuzulardaki nutrisyonel kalp kası hasarları laboratuvar ortamına gerek kalmadan güvenli bir biçimde belirlenebilmiştir.

Bu çalışmada elde edilen cTn sonuçları aynı zamanda fiziksel muayene ve biyokimyasal bulguların etkinliğini arttırmıştır. Sonuçta cTn analizleri (cTn-T and cTn-I) küçük ruminantlar için de sensitiv ve spesifik bir marker olabilir, gelişecek kalp kası bozukluklarının tahmin edilmesinde veteriner sahada kullanılabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Aytuğ CN. Metabolizma ve Noksanlık Hastalıkları, Koyun-Keçi Hastalıkları ve Yetiştiriciliği, TÜM VET Hayvancılık Hizmetleri, Teknografik Matbaası, İstanbul, 1990: 289.
2. Bilal T Koyun-Keçilerin İç Hastalıkları ve Beslenmesi, Metabolizma ve Eksiklik Hastalıkları, İstanbul üniversitesi, İstanbul, 2005: 251–257.
3. Ergün A. ve Tuncer Ş. Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları, Medipres, Ankara, 2001: 85–91.
4. Sarı M, Çerçi İH, Yemler, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları, Elazığ, 1993: 31–36.
5. Altuğ N, Ağaoğlu ZT, Yüksek N, Kaya A, Keleş İ. Diagnostic parameters as an addition to routine enzymes used in the diagnosis of white muscle diseases in lambs: adenosine deaminase, Medycyna Vet 2006; 62: 1007.
6. Beytut E, Karataş F and Beytut E. Lambs with white muscle disease and selenium content of soil and meadow hay in the region of Kars, Turkey. The Veterinary Journal 2002; 163: 214-217.
7. Gül Y. Gevişgetiren Hayvanların İç Hastalıkları (Sığır, Koyun-Keçi), Malatya, Medipres Matbaacılık Yayıncılık Ltd Şti, 2002; 446–447.

8. Bostedt H, Schramel P, The importance of selenium in the prenatal and postnatal development of calves and lambs. *Biol Trace Elem Res* 1990 Feb; 24(2): 163–71.
9. Aslan V. *Evcil Hayvanların İç Hastalıkları*, Konya, Mimoza, 1994; 185
10. Ergün A. *Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları*, Malatya, Medipres Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti, 2004: 388–389.
11. Van Vleet JF, Ferrans VJ. Myocardial disease of animals. *Am J Pathol* 1986; 124 (1): 98–178.
12. Or ME, Dodurka HT ve Kayar A. Beyaz kas hastalıklı kuzularda eritrosit glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi ve bazı serum parametrelerinin diagnostik önemi. *Turk J Vet Anim Sci* 2003;27: 1-6.
13. Whanger PD, Weswig PH, Schmitz JA, Oldfield JE, Effects of various methods of selenium administration on white muscle disease, glutathione peroxidase and plasma enzyme activities in sheep. *J Anim Sci* 1978 Nov; 47(5): 1157–66.
14. Voyvoda H, Sekin S, Yur F, Bildik A, Van'daki kuzularda beyaz kas hastalığı ve enzootik ataksi'nin kombine olarak görülebilirliği. *YYÜ Vet Fak Derg* 1996; 7 (1–2): 35-41.
15. Erman OM, Dodurka HT ve Kayar A. Kuzularda beyaz kas hastalığının tanısında eritrosit glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesinin önemi ve bazı kan serum parametrelerinde gözlenen değişimler. IV. Ulusal Vet İç Hast Kongresi, ss 189–194, 2001, Selçuk Üniversitesi, Konya.
16. Whanger PD, Weswig PH, Schmitz JA, Oldfield JE. Effects of various methods of selenium administration on white muscle disease, glutathione peroxidase and plasma enzyme activities in sheep. *J Anim Sci* 1978 Nov; 47(5): 1157–68.
17. Ok M ve Taşçı Ö. Karapınar yöresindeki kuzularda beyaz kas hastalığının görülebilirliği ve hastalığın teşhisinde kreatin kinaz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz ve alkalin fosfat enzimlerinin önemi. IV. Ulusal Vet İç Hast Kongresi, ss 269–272, 2001, Selçuk Üniversitesi, Konya.
18. Beytut E, Erişir M ve Aksakal M. Beyaz hastalıklı kuzuların kalp, iskelet kası ve karaciğerlerinde redükte glutasyon ve malondialdehit düzeyleri ile katalaz enzim aktivitesi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fak Derg* 2001; 7: 1–5.

19. Fry JM, Allen JG, Speijers EJ, Roberts WD. Muscle enzymes in the diagnosis of ovine weaner nutritional myopathy. *Aust Vet J* 1994; 71 (5): 146–150.
20. Kokuuslu C, Drommer W, Özkul IA. and Camas H. Kuzuların beyaz kas hastalığında oluşan histolojik ve elektron mikroskopik bulguların incelenmesi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 1986; 33: 97–112.
21. Jurlander B, Clemensen P, Wagner GS, Grande P. Very early diagnosis and risk stratification of patients admitted with suspected acute myocardial infarction by the combined evaluation of a single serum value of cardiac troponin-T, myoglobin and creatine kinase MB. *Eur Heart J* 2000; 21: 382–389.
22. Rice MS. Appropriate roles of cardiac troponins in evaluating patients with chest pain. *J Am Board Fam Pract* 1999; 12(3): 214–218.
23. Azzazy HME, Christenson RH. Cardiac markers of acute coronary syndrome: Is there a case for point-of-care testing. *Clin Biochem* 2002; 35: 13–27.
24. Kaneko JK. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 5th ed, Academic Press, San Diego, pp, 1997: 413
25. Panteghini M. Present issues in the determination of troponins and other markers of cardiac damage. *Clin Biochem* 2000; 33: 161–166.
26. Christenson RH, Apple FS, Morgan DL, Alonsozona GL, Mascotti K. et al Cardiac troponin-I measurement with the Access immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics. *Clin Chem* 1998; 44: 52–60.
27. Boccara G, Pouzeratte Y, Troncin R, Bonardet A, Boularan AM. et al The risk of cardiac injury during laparoscopic fundoplication. Cardiac troponin I and ECG study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 398–402.
28. Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of Antemortem serum creatine kinase-MB, troponin-I and troponin-T with cardiac pathology. *Clin Chem* 2000; 46(3): 338–344.
29. O'brien PJ, Smith DE, Knechtel TJ, Marchak MA, Pruijboom-Brees I. et al. Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Lab Anim* 2006 Apr; 40(2): 153-71.

30. Gunes V, Atalan G, Citil M, Erdogan HM. Use of cardiac troponin kits for the qualitative determination of myocardial cell damage due to traumatic reticuloperitonitis in cattle. *Vet Record* 2008 Apr 19; 162 (16): 514-7.
31. Klaus U. *Vergleichende Biochemie Der Tiere*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1990: 306–307.
32. M-Bardorff M, Hallermayer K, Schro A, Ebert C. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem* 1999; 43(3): 458–466.
33. Reece WO. *Physiology of Domestic Animals*, 2nd Ed., A Williams and Wilkins, USA, pp 1997: 72-92.
34. Leszyk J, Dumaswala R, Potter JD, Gusev NB, Verin AD, et al Bovine cardiac Troponin-T: Amino acid sequences of the two isoforms. *Biochemistry* 1987; 26(22): 7035–7042.
35. Jesty SA, Sweeney RA, Dolente BA, Reef BA. Idiopathic and cardiac tamponade in two cows. *Journal Of American Veterinary Medical Association* 2005; (226): 1555-1558.
36. O'Brien PJ, Dameron GW, Beck ML. Differential reactivity of cardiac and skeletal muscle from various species in two generations of cardiac troponin-T immunoassays. *Res Vet Sci* 1998; 65: 135–137.
37. Bertsch T, Bleuel H, Aufenanger J. et al Comparison of cardiac troponin-T and cardiac troponin-I concentrations in peripheral blood during orciprenaline induced tachycardia in rats. *Exp Toxicol Pathol* 1997; 49, 467–468.
38. Gunes V, Erdogan HM, Citil M, Ozcan K. Assay of cardiac troponins in the diagnosis of myocardial degeneration due to foot-and-mouth disease in a calf. *Vet Rec* 2005; 156: 714-715.
39. Giuliani I, Bertinchant JP, Lopez M, Coquelin H, Granier C, et al Determination of cardiac troponin-I forms in the blood of patients with unstable angina pectoris. *Clin Biochem* 2002; 32: 111-117.
40. Adin DB, Oyama MA, Sleeper MM, Milner RJ. Comparison of canine cardiac troponin I concentrations as determined by 3 analyzers. *J Vet Intern Med* 2000: 1136-42.

41. Möckel M, Schindler R, Knorr L, Müller C, Heller G. et al. Prognostic value of cardiac troponin T and I elevations in renal disease patients without acute coronary syndromes: a 9-month outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1489-1495.
42. Bertsch T, Bleuel H, Deschl U, Rebel W. A new sensitive cardiac Troponin T rapid test (TROPT) for the detection of experimental acute myocardial damage in rats. *Exp Toxicol Pathol* 1999; 51: 565–569.
43. Charles CJ, Elliott JM, Nicholls MG, Rademaker MT, Richards M. Myocardial infarction with and without reperfusion in sheep: early cardiac and neurohumoral changes. *Clinical Science* 2000; 98: 703–711.
44. Koukkunen H, Penttila K, Kemppainen A, Penttila I, Halinen M, et al Ruling out myocardial infarction with troponin T and creatine kinase MB Mass: Diagnostic and prognostic aspects. *Scand Cardiovasc J* 2001; 35: 302–306.
45. McAuliffe JJ, Robbins J. Troponin T expression in normal and pressure-loaded fetal sheep Heart. *Pediatr Res* 1991; 29: 580–585.
46. Ricchiuti V, Sharkey SW, Murakami MM, Voss EM, Apple FS. Cardiac troponin I and T alterations in dog hearts with myocardial infarction: correlation with infarct size. *Am J Clin Pathol* 1998; 110(2): 241–247.
47. Fredericks S, Merton GK, Lerena MJ, Heining P, Carter ND, et al. Cardiac troponins and creatine kinase content of striated muscle in common laboratory animals. *Clin Chim Acta* 2001; 304: 65–74.
48. Rishniw M, Barr SC, Simpson KW, Winand NJ, Wootton JA, Cloning and sequencing of the canine and feline cardiac troponin I genes. *Am J Vet Res* 2004 Jan; 65(1):53-8.
49. Oyama MA, Sisson DD. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *J Vet Intern Med* 2004 Nov-Dec; 18(6): 831–9.
50. Braun JP, Diquelou A, Trumel C, Lefebvre H. Biochemical markers of cardiac damage and dysfunction in dogs and cats; 1st TSAVA “Anadolum” Continuing Education Congress, 10-11 November 2006, İstanbul.
51. O’Brien PJ, Landt Y, Ladenson JH. Differential reactivity of cardiac and skeletal muscle from various species in a cardiac troponin I immunoassay. *Clin Chem* 1997a; 43: 2333–2338.

52. Sleeper MM, Clifford CA, Laster LL. Cardiac troponin-I in the normal dog and cat. *J Vet Intern Med* 2001; 15(5): 501–503.
53. Bleuel H, Deschl U, Bertsch T, Bolz G, Rebel W. Diagnostic efficiency of troponin T measurement in rats with experimental myocardial cell damage. *Exp Toxicol Pathol* 1995; 47(2–3): 121-127.
54. O'Brien PJ, Dameron GW, Beck ML, Kang YJ, Erickson BK, et al. Cardiac troponin T is a sensitive specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Lab Anim Sci* 1997b; 47(5): 486–495.
55. Burgener IA, Kovacevic A, Mauldin GN, Lombard CW. Cardiac troponins as indicators of acute myocardial damage in dogs. *J Vet Intern Med.* 2006 Mar-Apr; 20(2): 277-83.
56. Chema AH, Gilani SH. Cardiac myopathies in neonatal lambs: Histological and histochemical studies. *Biol Neonate* 1978; 34: 84-91.
57. Cooper TA and Ordahl CP. A single cardiac troponin-T gene generates embryonic and adult isoforms via developmentally regulated alternate splicing. *J Biol Chem* 1985; 260: 11140–11148.
58. Tunca R. ve ark. Evaluation of cardiac troponin I and inducible nitric oxide synthase expressions in lambs with White Muscle Disease. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Science* 2008b.
59. Hungerford TG. *Diseases of Livestock*, 9th ed. Mc Graw-Hill book Company, Sydney/Australia, pp 1990: 487.
60. Smith BP. *Large Animal Internal Medicine*, Mosby-year book, inc, 2 nd ed. Philadelphia/USA, pp 1996: 858–860.
61. Charles CJ, Elliott JM, Nicholls MG, Rademaker MT, Richards M. Myocardial infarction with and without reperfusion in sheep: early cardiac and neurohumoral changes. *Clinical Science* 2000; 98: 703–711.
62. Sobiech P, Kuleta Z. Usefulness of some biochemical indicators in detection of early stages of nutritional muscular dystrophy in lambs. *Small Rumin Res* 2002; 45: 209–215.
63. Çama H, Ertürk K, Ersoy E. Normal ve muskuler distrofi kuzuların kan serumlarında total protein, protein fraksiyonları, kreatinin, kreatin fosfokinaz, glutamik piruvat transaminaz

- ve glutamik okzalasetik transaminaz yönünden araştırmalar. A Vet Fak Derg 1976; 23: 249–259.
64. Roncero V, Redondo E, Gazquez A, Duran E. Histopathological study of enzootic nutritional myodystrophy in sheep and goats. *Medicina Veterinaria*. 1989; 6: 366–370.
 65. Sekin S, Voyvoda H, Bildik A, Yur F. Kuzuların subklinik ve klinik beyaz kas hastalığının tanısı ve prognozunun tayininde serum kreatin kinaz (CK), aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) aktivitelerinin önemi. *Tr J of Veterinary and Animal Sciences* 1996; 20: 225–230.
 66. Nizamlıoğlu M, Tiftik AM, Turgut K, Traş B. Kuzuların beyaz kas hastalığında vitamin E, glutamik okzalasetik transaminaz, kreatin kinaz ve laktat dehidrogenaz aktivitelerinin araştırılması. *Tr. J. of Veterinary and Animal Sciences* 1991; 15: 65–71.
 67. Osame S, Ohtani T, Ichijo S. Studies on serum tocopherol and selenium levels and blood glutathione peroxidase activities in lambs with White Muscle Disease. *Jpn J Vet Sci* 1990; 52: 705–710.
 68. Ramos JJ, Verde MT, Fernandez A, Sanz MC, Saez T, et al. Estimation of glutathione peroxidase in sheep in the southern region of Zaragoza province. *Avances-en-Alimentaciony-Mejora-Animal* 1995; 35: 13–14.
 69. Oyama MA, Solter PF. Validation of an immunoassay for measurement of canine cardiac troponin I. *Vet Cardiol* 6; 17–24
 70. Mellor PJ, Mellanby RJ, Baines EA, Villiers EJ, Archer J, et al. High serum troponin I concentration as a marker of severe myocardial damage in a case of suspected exertional heatstroke in a dog. *J Vet Cardiol* 2006; 8; 55–62.

ÖZGEÇMİŞ

Bayram SUGEN 03.12.1979 tarihinde Kayseri'de doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimini Kayseri'de tamamladı. 1998 yılında Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesine girmeye hak kazandı. 2004 yılında Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesinden mezun oldu. Ağustos 2004- Ağustos 2005 tarihleri arasında Askerlik hizmetini yerine getirdi. 2005 yılında E.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açmış olduğu Veteriner İç Hastalıkları Anabilim dalı Yüksek Lisans programının sınavını kazanarak aynı bölümde Yüksek Lisans eğitimine başladı. Evli ve bir kız

ocuk babasıdır. Halen Kayseri ili Talas ilçesi Kepez kasabasında Sözleşmeli Veteriner Hekim olarak çalışmaktadır.

İLETİŞİM BİLGİLERİ

Adres: Kepez Kasabası Zafer Mah. Tarım Kredi Koop. Loj. No:59

Talas / KAYSERİ

Tel: 0 532 591 30 55

E-posta: bayram_sugen@hotmail.com

PROJE SONUÇ RAPORU YAZIMINDA UYULMASI GEREKEN KURALLAR

Proje sonuç raporu yazımında A4 ebadında kağıt alanı kullanılmalı, sayfalardaki sağ, sol ve alt boşluk 2.5 cm, üst boşluk ise 3 cm olmalıdır.

Proje sonuç raporunun tam metni, **tek bir pdf dosyası** olarak elektronik ortamda ERÜ-PRODİS sistemi üzerinden birime sunulmalıdır. Dosya isimleri aşağıdaki formata uygun olmalı ve isim verilirken Türkçe karakter kullanılmamalıdır:

projeno.pdf (örnek: FBA_09_1236.pdf)

Proje sonuç raporu içeriği aşağıda belirlenen düzende olmalıdır:

KAPAK: Yukarıda verilen formata uygun olarak hazırlanmalıdır.

BOŞ SAYFA: Kapaktan sonra boş bir sayfa bırakılmalıdır.

TEŞEKKÜR: Bu kısım isteğe bağlı olarak eklenebilir.

İÇİNDEKİLER: Rapor içindeki başlıkları, alt başlıkları ve bunların sayfa numaralarını verecek şekilde hazırlanmalıdır.

ÖZET: Proje başlığı ile birlikte en az 100, en çok 250 sözcükten oluşan Türkçe özet verilmelidir. Zorunlu hallerde özet 400 sözcüğe kadar çıkabilir. Özet'in bitiminde "Anahtar Kelimeler" yer almalıdır.

ABSTRACT: Proje başlığı ile birlikte en az 100, en çok 250 sözcükten oluşan İngilizce özet verilmelidir. Zorunlu hallerde özet 400 sözcüğe kadar çıkabilir. Özet'in bitiminde "Key words" yer almalıdır.

Önerilen Proje Metni Ana Bölümleri,

GİRİŞ / AMAÇ VE KAPSAM
GENEL BİLGİLER
GEREÇ VE YÖNTEM
BULGULAR
TARTIŞMA VE SONUÇ
KAYNAKLAR
EKLER

Tartışma ve Sonuç bölümünde, projenin öneri aşamasında ortaya konulan hedeflere ne ölçüde ulaşıldığı açıkça ortaya konulmalı, ulaşılamayan hedefler var ise bunların gerekçeleri de tartışılmalıdır.

Araştırmacıların sonuç raporu yazımında ilgili enstitü veya uzmanlık eğitiminin yapıldığı fakültenin belirlediği tez yazım formatını kullanmaları önerilir.

Proje çalışmasından elde edilen veriler veya sonuçlar kullanılarak üretilmiş yayımlar var ise, rapor sonunda listelenmeli ve yayının bir rneği rapora eklenmelidir.

Hatırlatma

(Uygulama Yönergesinin Sonuç Raporu İle İlgili Maddesi)

Madde 15. Proje yürütücüsü, protokolde belirtilen bitiş tarihini izleyen 1 ay içerisinde, araştırma sonuçlarını içeren ve BAP Komisyonu tarafından belirlenen formata uygun olarak hazırlanmış Proje Sonuç Raporunu, tez projesi yürütücüsü ise tezin elektronik ortamdaki nüshasını proje değerlendirme ve izleme sistemi aracılığı ile BAP Koordinasyon Birimine sunar. Ayrıca, var ise proje kapsamında gerçekleştirilmiş yayımlar da rapora eklenir. Tez projeleri için, proje yürütücüleri tezin başarılı bulunarak tamamlandığına dair ilgili enstitüden alınmış bir belgeyi de birime teslim etmek zorundadır. Güdümlü projeler ve sempozyum düzenleme projeleri için, sonuç rapor formatına bağlı kalınmaksızın bu desteğin nasıl kullanıldığını açıklayan bir rapor hazırlanır ve BAP Birimi'ne sunulur. Araştırma projelerine ait sonuç raporları, hakem değerlendirmesi işığında değerlendirilerek projenin başarılı sayılıp sayılmayacağına Komisyon tarafından karar verilir. Diğer projelerin sonuç raporları ise doğrudan Komisyon tarafından değerlendirilerek karara bağlanır. Araştırma projeleri kapsamında gerçekleştirilen çalışmalar ve elde edilen sonuçlar, yüksek lisans, doktora veya tıpta uzmanlık tezlerinde kullanılamaz. Bu kapsamdaki sonuçlar, ancak literatürdeki diğer kaynakların kullanıldığı oranda ve kaynak gösterilerek kullanılabilir.