

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIĞI OLAN ATLARDA
SERUM KOLLEKTİN-11, SURFAKTAN PROTEİN A,
SURFAKTAN PROTEİN D VE AKUT FAZ
PROTEİNLERİ'NİN (DÜZEYLERİNİN) DİAGNOSTİK VE
PROGNOSTİK ÖNEMİ

Hazırlayan
Ömer DENİZ

Danışman
Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL

Doktora Tezi

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Birimi tarafından TDK-2020-10137 kodlu proje ile
desteklenmiştir.

OCAK 2022
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Dokt. Öğr. Ömer DENİZ

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI

“Solunum Sistemi Hastalığı Olan Atlarda Serum Kolektin-11, Surfactan Protein A, Surfactan Protein D ve Akut Faz Proteinleri’nin (Düzeylerinin) Diagnostik ve Prognostik Önemi” adlı Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Dokt. Öğr. Ömer DENİZ

İmza

Danışman

Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL

İmza

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

İmza

Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL danışmanlığında **Ömer DENİZ** tarafından hazırlanan “**Solunum Sistemi Hastalığı Olan Atlarda Serum Kollektin-11, Surfaktan Protein A, Surfaktan Protein D ve Akut Faz Proteinleri’nin (Düzeylerinin) Diagnostik ve Prognostik Önemi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

06.01.2022

JÜRİ:

İMZA

Danışman	: Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL	
Üye	: Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ	
Üye	: Prof. Dr. Meryem EREN	
Üye	: Prof. Dr. Erdoğan UZLU	
Üye	: Prof. Dr. Abuzer ACAR	

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /

.....

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Anabilim Dalı'na adaptasyonumda, çalışmalarımı yönlendirmesinde ve araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek akademik ortamda olduğu kadar insani ilişkilerde de sonsuz desteğiyle gelişmeye katkıda bulunan danışman hocam sayın Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL'e, tez çalışmaları esnasındaki yardımlarından dolayı mesai arkadaşlarıma, laboratuvar çalışmaları sırasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ali Cesur ONMAZ'a ve Patoloji Anabilim Dalı çalışanlarına, University of Veterinary Medicine Department of Internal Medicine kliniğinde çalışmakta olan Jessica Cavalleri, çalışmanın maddi olarak desteklerini esirgemeyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimine, deneysel çalışmalarımı yürüttüğüm Türkiye Jokey Kulübü (TJK) çalışanlarına, laboratuvar çalışmalarımı yürüttüğüm Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi'ne (GENKÖK) ve çalışma süresince birçok fedakârlıklar gösterip beni destekleyerek her an yanımda olan Dr. Araş. Gör. Gencay EKİNCİ'ye, her zaman destek ve sevgileriyle sürekli yanımda olan annem ve babama en derin duygularla teşekkür ederim.

Ömer DENİZ

OCAK 2022, KAYSERİ

“SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIĞI OLAN ATLARDA SERUM KOLLEKTİN-11, SURFAKTAN PROTEİN A, SURFAKTAN PROTEİN D VE AKUT FAZ PROTEİNLERİ’NİN (DÜZEYLERİNİN) DİAGNOSTİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ”

Ömer DENİZ

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doktora Tezi, Aralık 2022

Danışman: Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL

KISA ÖZET

Bu çalışmanın amacı, solunum sistemi hastalığı olan atlarda serum Kollektin-11, Surfaktan Protein A, Surfaktan Protein D ve Akut Faz Proteinleri’nin(düzeylerinin) diagnostik ve prognostik önemidir. Bu amaçla çalışmada, klinik olarak sağlıklı olduğu belirlenen 18 at (Grup I) ve solunum sistemi problemi olan 18 at (Grup II) kullanıldı. Tüm atlardan ilk gün (0. gün) ve ayrıca Grup II’deki hasta atlardan 7. ve 14. günlerde kan örnekleri alındı. Kollektin-11, Surfaktan Protein D, Surfaktan Protein A ve Akut Faz Proteinlerinin konsantrasyonlarının biyokimyasal analizleri incelendi. Hasta grubunun 0. gün Kollektin-11 konsantrasyonu, kontrol grubun konsantrasyonundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P= 0.027$). Hasta grubunun 7. gün Kollektin-11 konsantrasyonu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P= 0.027$). Hasta grubunun 14. gün Kollektin-11 konsantrasyonu, kontrol grubundan daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmadı ($P= 0.052$). SP-D değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görüldü. Hasta grubunun 0. gün SP-D konsantrasyonu, kontrol grubun SP-D konsantrasyonundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P= 0.012$). Hasta grubunun 7. gün SP-D konsantrasyonu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P= 0.004$). Hasta grubunun 14. gün SP-D konsantrasyonu, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P= 0.014$). SP-A değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görüldü. Hasta grubunun 0. gün SP-A konsantrasyonu, kontrol grubunun SP-A konsantrasyonundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P= 0.01$). Hasta grubunun 7. gün SP-A konsantrasyonu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P= 0.03$). Hasta grubun 14. gün SAA konsantrasyonu

ile kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P= 0.041$). Hasta grubunun 0. gün CRP konsantrasyonu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($P= 0.041$). Hasta grubunun 7. gün Hp konsantrasyonu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P= 0.030$). 14. gün Hp konsantrasyonu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P= 0.006$). Hasta grubunun 14. gün Fb konsantrasyonu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P= 0.030$). Elde edilen bu ön bulgulara göre, daha çok at popülasyonlarını içeren çalışmaların yapılması halinde, solunum sistemi hastalıklarının tanı ve prognozunda serum Kollektin-11 konsantrasyonlarının önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: At, Bronko Alveoler Lavaj, ELISA, Kollektin-11, Solunum Sistemi

**" DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC IMPORTANCE OF SERUM
COLLECTIN-11, SURFACTAN PROTEIN A, SURFACTAN PROTEIN D AND
ACUTE PHASE PROTEINS (LEVELS) IN HORS WITH RESPIRATORY
SYSTEM DISEASE "**

Ömer DENİZ

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Veterinary Internal Medicine

PhD Thesis, December 2022

Supervisor: Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL

ABSTRACT

The aim of this study is the diagnostic and prognostic importance of serum Collectin-11, Surfactant Protein A, Surfactant Protein D and Acute Phase Proteins(levels) in horses with respiratory system disease. For this purpose, 18 horses that were determined to be clinically healthy (Group I) and 18 horses with respiratory system problems (Group II) were used. Blood samples were taken from all horses on the first day (day 0) and also from sick horses in Group II on the 7th and 14th days. Biochemical analyzes of the concentrations of Collectin-11, Surfactant Protein D, Surfactant Protein A and Acute Phase Proteins were examined. Collectin-11 concentration of the patient group on day 0 was found to be statistically significantly higher than the concentration of the control group ($P= 0.027$). The 7th day Collectin-11 concentration of the patient group was found to be statistically significantly higher than the control group ($P= 0.027$). Although the 14th day Collectin-11 concentration of the patient group was higher than the control group, this difference was not statistically significant ($P= 0.052$). There was a statistically significant difference between the groups in terms of SP-D variable. The SP-D concentration of the patient group on day 0 was found to be statistically significantly higher than the SP-D concentration of the control group ($P= 0.012$). The SP-D concentration of the patient group on the 7th day was found to be statistically significantly higher than the control group ($P= 0.004$). The 14th day SP-D concentration of the patient group was found to be statistically significantly higher than the control group ($P= 0.014$). There was a statistically significant difference between the groups in terms of SP-A variable. The SP-A concentration of the patient group on day 0 was found to be statistically significantly higher than the SP-A concentration of the control group ($P= 0.01$). The SP-A concentration of the patient group on the 7th day was found to be

statistically significantly higher than the control group ($P= 0.03$). The 14th day SAA concentration of the patient group was found to be statistically significantly higher than the control group ($P= 0.041$). The CRP concentration of the patient group on day 0 was found to be statistically significantly lower than the control group ($P= 0.041$). The 7th day Hp concentration of the patient group was found to be statistically significantly higher than the control group ($P= 0.030$). On the 14th day, Hp concentration was found to be statistically significantly higher than the control group ($P= 0.006$). The 14th day Fb concentration of the patient group was found to be statistically significantly higher than the control group ($P= 0.030$). According to these preliminary findings, it is thought that serum Collectin-11 concentrations may play an important role in the diagnosis and prognosis of respiratory system diseases, if studies involving more equine populations are conducted.

Key Words: Bronchoalveolar Lavage, Collectin-11, ELISA, Respiratory Disease, Horse,

İÇİNDEKİLER

“SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIĞI OLAN ATLARDA SERUM KOLLEKTİN-11, SURFAKTAN PROTEİN A, SURFAKTAN PROTEİN D VE AKUT FAZ PROTEİNLERİ’NİN (DÜZEYLERİNİN) DİAGNOSTİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ”

İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI.....	iii
KABUL ve ONAY SAYFASI.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
KISALTMALAR.....	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xv
RESİM LİSTESİ.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kollektinlerin Patojenler ile Etkileşimleri.....	6
2.1.1. Gram Negatif Bakteriler ile Etkileşimleri.....	11
2.1.1.1. <i>Escherichia Coli</i>	14
2.1.2. Gram Pozitif Bakterilerle Etkileşimleri.....	16
2.1.3. Mikobakterilerle Etkileşim.....	19
2.1.4. Mikoplazmalar ile Etkileşim.....	23
2.1.5 Mantar ve Maya ile Etkileşimleri.....	25
2.1.5.1 <i>Aspergillus fumigatus</i>	26
2.1.6 Virüslerle Etkileşimleri.....	26
2.1.6.1 Herpes Simplex Virus.....	28
2.1.6.2 Rotavirus.....	29
2.1.6.3 Respiratory Syncytial Virus.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1 Hayvan Materyali.....	31

3.2 Hasta Hayvanların Klinik Muayeneleri.....	31
3.3 Kan Örneklerinin Toplanması.....	32
3.4 Endoskopi, Trakeobronşiyal Aspirasyon ve Bronkoalveolar Lavaj	33
3.5. Laboratuvar Analizleri.....	33
3.5.1 Sitolojik İnceleme.....	33
3.6 Tedavi Uygulamaları.....	34
3.7 Biyokimyasal Analizler.....	35
3.7.1 Kollektin-11 Analizi.....	35
3.7.2 At Pulmonary Sürfaktan İlişkili Protein A (SP-A) Analizi.....	36
3.7.3 At Pulmonary Sürfaktan İlişkili Protein D (SP-D) Analizi.....	36
3.7.4 Serum Amyloid A (SAA) Analizi.....	37
3.7.5. Haptoglobin (Hp) Analizi.....	37
3.7.6 Fibrinojen (Fb) Analizi.....	38
3.7.7 CRP Analizi.....	38
3.8 İstatistiki Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	40
4.1 Anamnez Bulguları.....	40
4.2 Klinik Bulgular.....	40
4.3 Laboratuvar Bulguları.....	41
4.3.1 Sitolojik Muayene Bulguları.....	41
4.3.2 Kollektin-11, Sürfaktan Protein A (SP-A), Sürfaktan Protein D (SP-D) SAA, CRP, Fibrinojen ve Haptoglobin Analizleri.....	43
4.3.2.1 Kollektin-11.....	44
4.3.2.2 Sürfaktan Protein A(SP-A).....	44
4.3.2.3 Sürfaktan Protein D(SP-D).....	45
4.3.2.4 Serum Amiloid A (SAA).....	45
4.3.2.5 C-Reaktif Protein (CRP).....	46
4.3.2.6 Fibrinojen (Fb).....	46
4.3.2.7 Haptoglobin (Hp).....	47
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	62
6. KAYNAKLAR.....	75
EKLER.....	95
ÖZGEÇMİŞ.....	98

KISALTMALAR

ABPA	: Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BMDC	: Olgunlaşmamış Kemik İliği Kaynaklı Dendritik Hücreler
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
CL-11	: Kolektin-11
CL-K1	: Kollin Böbrek 1
CLL1	: Kolektin Karaciğer 1
CL-P1	: Kolektin Plasenta 1
CRD	: Lektin veya Karbonhidrat tanıma bölgesi
CRP	: C-Reaktif Protein
Fb	: Fibrinojen
GBS	: B Grubu Streptokok
Hp	: Haptoglobin
HSV	: Herpes Simpleks Virüsü
IAD	: Inflamatuvar Airway Diseases
IFN- α	: Interferon Alfa
IFN- γ	: Interferon Gama
IPA	: Invazif Pulmoner Aspergilloz
LAM	: Lipoarabinomannan
LM	: Lipomannan
LPS	: Lipopolisakkarit
LRTD	: Low Respiratory Tracheal Diseases
LTA	: Lipoteikoik Asit
ManLAM	: Manosile Edilmiş Lipoarabinomannan

MASP	: MBL ile İlişkili Serin Proteazlar
MBL	: Mannoza Bağlayan Lektin
NF- κ B	: Nükleer Faktör-B
OmpA	: Dış Membran Proteini A
PAMP	: Peptidoglikan ve Lipoteikoik Asitler Gibi Patojen ile İlişkili Moleküler Modeller
PepG	: Peptidoglikan
RAO	: Recurrent Airway Diseases
RNI	: Reaktif Azot Ara Maddeleri
RSV	: Solunum Sinsityal Virüsü
SAA	: Serum Amiloid A
SIRP α	: Sinyal Önleyici Düzenleyici Protein A
SP-A	: Surfaktan Protein A
SP-D	: Surfaktan Protein D
TA	: Trakeal Aspirat
TLR2	: Toll Benzeri Reseptör 2
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Kollektinlerin Doku Lokalizasyonu Endodermal Kökenli Dokular.....	7
Tablo 2.	Kollektinlerin Doku Lokalizasyonu Endodermal Kökenli Dokular(Devamı).....	8
Tablo 3.	Kollektinlerin Doku Lokalizasyonu Mezodermal Kökenli Dokular.....	9
Tablo 4.	Kollektinlerin Doku Lokalizasyonu Endodermal Kökenli Dokular.....	10
Tablo 5.	Kollektinlerin Gram Negatif Bakterilerle Etkileşimi.....	12
Tablo 6.	Kollektinlerin Gram Negatif Bakterilerle Etkileşimi(Devamı).....	13
Tablo 7.	Kollektinlerin Gram Pozitif Bakterilerle Etkileşimleri.....	17
Tablo 8.	Kollektinlerin Mikobakterilerle Etkileşimi.....	20
Tablo 9.	Kollektinler'in Mikoplazmalar ile Etkileşimi.....	23
Tablo 10.	Kollektinlerin Mantar ve Maya ile Etkileşimleri.....	25
Tablo 11.	Kollektinlerin Virüs ile Etkileşimleri.....	27
Tablo 12.	Kollektinlerin Virüs ile Etkileşimleri Devamı.....	28
Tablo 13.	Kontrol ve Hasta Grubunda Bulunan Atların Çalışma Başlangıcındaki Klinik Verileri.....	41
Tablo 14.	Grup I ve Grup II' ye Ait Serum Kollektin-11, Surfaktan Protein D (SP-D), Surfaktan Protein A (SP-A), Serum Amiloid A, C Reaktif Protein, Fibrinojen ve Haptoglobin Konsantrasyonları	49
Tablo 15.	Grup I ve Grup II' ye Ait Serum Amiloid A, C Reaktif Protein, Fibrinojen ve Haptoglobin Konsantrasyonları.....	50
Tablo 16.	Parametreler Arası Korelasyon Sonuçları.....	52
Tablo 17.	Hasta Grubunda Zamana Göre Serum Kollektin-11, Surfaktan Protein D (SP-D), Surfaktan Protein A (SP-A), Serum Amiloid A, C Reaktif Protein, Fibrinojen ve Haptoglobin Analiz Sonuçları.....	54

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Çeşitli Kollektinlerin Birincil ve Üçüncül Yapıları.....	11
Şekil 2.	E. coli K12'nin Lipopolisakaritinin Şematik Gösterimi.....	11
Şekil 3.	BAL Sıvısının Sitospin Tekniğiyle Hazırlanan Preperatı, Diff Quik Boyama.....	43
Şekil 4.	ELISA Kollektin-11 Analizi Standart Eğrisi.....	44
Şekil 5.	ELISA SP-A Analizi Standart Eğrisi.....	44
Şekil 6.	ELISA SP-D Analizi Standart Eğrisi.....	45
Şekil 7.	ELISA SAA Analizi Standart Eğrisi.....	45
Şekil 8.	ELISA CRP Analizi Standart Eğrisi.....	46
Şekil 9.	ELISA Fb Analizi Standart Eğrisi.....	46
Şekil 10.	ELISA Hp Analizi Standart Eğrisi.....	47
Şekil 11.	Kollektin-11 Değerlerinin Karşılaştırılması ve Seyri.....	55
Şekil 12.	SP-D Değerlerinin Karşılaştırılması ve Seyri.....	55
Şekil 13.	SP-A Değerlerinin Karşılaştırılması ve Seyri.....	56
Şekil 14.	SAA Değerlerinin Karşılaştırılması ve Seyri.....	56
Şekil 15.	CRP Değerlerinin Karşılaştırılması ve Seyri.....	57
Şekil 16.	Fibrinojen Değerlerinin Karşılaştırılması ve Seyri.....	57
Şekil 17.	Haptoglobin Değerlerinin Karşılaştırılması ve Seyri.....	58
Şekil 18.	Kollektin-11 Değerlerinin Hasta Gruplarında Zamana Bağlı Karşılaştırılma.....	58
Şekil 19.	SP-D Değerlerinin Hasta Gruplarında Zamana Bağlı Karşılaştırılması...	59
Şekil 20.	SP-A Değerlerinin Hasta Gruplarında Zamana Bağlı Karşılaştırılması...	59
Şekil 21.	SAA Değerlerinin Hasta Gruplarında Zamana Bağlı Karşılaştırılması...	60
Şekil 22.	CRP Değerlerinin Hasta Gruplarında Zamana Bağlı Karşılaştırılması...	60
Şekil 23.	Fb Değerlerinin Hasta Gruplarında Zamana Bağlı Karşılaştırılması.....	61
Şekil 24.	Hp Değerlerinin Hasta Gruplarında Zamana Bağlı Karşılaştırılması.....	61

RESİM LİSTESİ

Resim 1.	Endoskopi Muayenesi.....	33
Resim 2.	Endoskopi ile Trakea Muayenesi.....	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum sistemi hastalıkları, kas ve iskelet sistemi hastalıklarından sonra atlarda performansı en çok etkileyen ikinci sıradaki hastalık grubudur (Pascoe ve ark., 1981; Raphael ve ark., 1982). Lower Respiratory Tracheal Diseases, (LRTD) her yaştan atlarda sık olarak görülür. Klinik bulgular ve semptomlar değişkenlik göstermesine rağmen egzersiz intoleransı, öksürük, burun akıntısı, ateş, solunum sıkıntısı, artmış solunum çabası veya genel depresyon, halsizlik ve kilo kaybı görülebilir. Solunum sistemi hastalıkları arasında, LRTD ve Inflammatory Airway Diseases (IAD), düşük performans ve antrenmanların tam olarak yapılmamasına neden olduğu için yarış atlarında erken emekliliğin nedenleri arasında gösterilmiştir (Couetil ve ark., 2007).

Pulmoner savunma mekanizması aşıldığında, orofarinksden gelen bakteriler ürerler ve pnömoniye sebep olabilir. En sık belirlenen gram-pozitif bakteriler *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus* (β -hemolitik) (Chapman ve ark., 2000; Christley ve ark., 2001; Newton ve ark., 2003), *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae*'dir (α -hemolitik) (Chapman ve ark., 2000; Christley ve ark., 2001). Gram negatif izolatların en sık görülenleri *Pasteurella*, *Actinobacillus spp.* (Chapman ve ark., 2000; Christley ve ark., 2001; Newton ve ark., 2003), *Escherichia coli* (Debroy ve ark., 2008; Racklyeft ve Love 2000), *Klebsiella pneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica* (Davis ve ark., 2007) ve *Enterobacter spp.*'dir (Sweeney ve ark., 1991).

Trakeal aspirasyon (TA), solunum hastalıkları için atlarda uygulanan tanısal bir prosedürdür. TA klinisyenlere önemli sitolojik ve mikrobiyolojik bilgiler sağlayabilir (Chapman ve ark., 2000; Takizawa ve ark., 2005). Pnömoni teşhisine yardımcı olmak için Bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı atlarda solunum hastalığı için başka bir tanı prosedürüdür ve BAL sıvısının sitolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik muayeneleri, daha doğru tanısal bilgiler

sağlayabilir (Hobo ve ark., 1997; Ito ve ark., 2001). Takizawa ve ark., (2005) tarafından endoskop kullanılarak elde ettikleri TA'nın tanısal değerinin sitolojik incelemelerde yüksek, ancak bakteriyolojik incelemede oldukça düşük olduğu öne sürülmüştür. Pnömonili atların teşhisinde, BAL sitolojisi TA'ya göre daha kesin bir sonuç sağlayabilir (Ode ve ark., 2007).

Kollektinler, yapısal olarak karbonhidrat tanıma alanlarından (CRD'ler) ve kolajen benzeri bölgelerden oluşan oligomerik patern tanıma proteinleridir (Holmskov ve ark., 2003). Kollektinlerden, Mannan Bağlayıcı Lektinin (MBL) ve yüzey aktif madde proteinleri A (SP-A) ve D'nin (SP-D) işlevleri iyi tanımlanmıştır. MBL, karaciğerde sentezlenen bir serum proteindir ve MBL ile ilişkili serin proteazlar (MASP'ler) yoluyla lektin kompleman yolunu aktive eder (Ikeda ve ark., 1987; Kawasaki ve ark., 1983; Sato ve ark., 1994; Thiel ve ark., 1997). SP-A ve SP-D ise başlangıçta konakçı savunma, inflamasyon ve fosfolipid homeostazında önemli roller oynadıkları akciğer yüzey aktif maddesinden izole edilmiştir (Crouch ve ark., 2000; Persson ve ark., 1988; White ve ark., 1985).

Üç tane daha Kollektin tanımlanmıştır bunlar: Kollektin Karaciğer 1 (CLL1) (Ohtani ve ark., 1999), Kollektin Plasenta 1 (CL-P1) (Ohtani ve ark., 2001) ve Kollektin-11 (CL-11) (Keshi ve ark., 2006). Kollektinlerin antimikrobiyal fonksiyonlarını açıklayan çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır. Bunlar mikroorganizmalara bağlanarak, yapışma ve nötralizasyonu indükleyerek enfektiviteyi azaltırlar (Holmskov ve ark., 2003; Wright 2005). Kollektin-11, renal sistemin epitel hücreleri, intestinal ve bronşiyal yollardaki mukozal hücreler de dahil olmak üzere, çeşitli immün olmayan hücreler tarafından sentezlenen doğuştan bağışıklığın bir bileşenidir (Ma ve ark., 2013; Selman ve ark., 2012).

Bu çalışma ile atların solunum sistemi enfeksiyonlarında ilk defa ortaya konacak olan serum CL-11, SP-A, SP-D ve Akut Faz Proteinlerinin(Düzeylerinin) diagnostik ve prognostik öneminin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca bu çalışma ile Kollektin-11 atların solunum sistemi hastalıklarının teşhisi, tedavi ve prognozun takip edilmesinde bir biyobelirteç olup olmayacağının değerlendirilmesinin yanısıra ilk defa SP-A, SP-D ve akut faz proteinleri ile kıyaslanması da amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Atlar üzerinde öksürüğe neden olan çeşitli inflamatuvar ve hiper reaktif hava yolu sendromları için yıllar içinde birçok terim ve kısaltma kullanılmıştır. Oskültasyonla birlikte detaylı bir klinik muayenede tekrarlı nefes alma sıklıkla sorunun anatomik bölgesini doğrular. Endoskopik inceleme, bronkoalveolar lavaj, trakeal aspirasyon ve endoskopi ile yıkama, torasik ultrason veya torasik radyografi gibi tanısal testler sıklıkla hastalığın teşhisini doğrulamak için kullanılır (Davis ve ark., 2007). Fiber optik endoskopi, at solunum yolunu değerlendirmek için kullanılan önemli bir araçtır. Endoskopik muayene üst solunum yollarının, guttural keselerin, trakeanın ve mainstem bronşların doğrudan görüntülenmesini sağlar. Endoskopik inceleme endikasyonları üst solunum yolu sesleri, inspiratuvar zorluk, zayıf egzersiz performansı ve tek taraflı veya iki taraflı burun akıntısını içerir (Hodgson ve Hodgson, 2003).

Viral solunum sistemi hastalıklarının genç yarış atlarında morbiditesi yüksektir. Her ne kadar çoğu durumda klinik olarak hastalık hızlı bir şekilde iyileşse de, enfeksiyon önemli refah ve finansal sorunları meydana getirebilir (Lunn ve ark., 2009; Bailey ve ark., 1997). Enfeksiyon atları bronkopnömoniye ve astımda predispoze hale getirebilir (Willoughby ve ark., 1992; Doubli-Bounoua ve ark., 2016). Kronik akciğer hastalıkları yarış performansı ve kariyerini kısaltmasından kaynaklı, atçılık endüstrisi için önemli bir ekonomik kayıp oluşturur. Komplikasyonlar meydana gelmese bile, üst ve alt hava yollarını etkileyen klinik hastalıklar, haftalarca veya aylarca sürebilir bu durum antrenmanları olumsuz etkiler (Hogenkamp ve ark., 2007).

Hayvan vücudu, her an her türlü mikroorganizmaya maruz kalabilmektedir. İmmun savunma sistemi, zaman içinde birçok potansiyel patojenlere maruz kalmaktadır ve adaptif bağışıklık sisteminin aracılık ettiği spesifik bir cevap verme kabiliyetine sahiptir. Bununla birlikte, ilk

kez bir patojene rastlanıldığında, plazmada antikorların saptanması dört veya beş gün kadar sürer. Adaptif bağışıklık sistemi daha önce belirli bir antijene rastlasa bile, adaptif bağışıklık sisteminin bir patojene karşı özel olarak yeterli miktarda antikor üretmesi üç gün kadar sürebilir. Birçok fırsatçı patojen, bu süre zarfında dokuya iyi bir şekilde kolonize olabileceğinden, konağın sağlığını korumak için doğrudan bir cevap gereklidir (Hogenkamp ve ark., 2007). Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, patojenlere maruz kalma ve adaptif bağışıklık sisteminin spesifik tepkisi arasında bir köprü oluşturarak potansiyel patojenlere karşı birinci basamak savunma sağlar. Bununla birlikte, doğal immün sistemde, gram negatif hücre duvarından LPS, gram pozitif hücre duvarından peptidoglikan ve lipoteikoik asitler gibi patojen ile ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler) çeşitli tanıma molekülleri tarafından tanınır (Hogenkamp ve ark., 2007).

Alveollerin ve akciğerin hava yollarının epitel yüzleri sürekli olarak solunan maddelere, mikroplara ve alerjenlere maruz kalmaktadır. Alveoller, pulmoner epitel hücreleri tarafından salgılanan pulmoner yüzey aktif cisimlerini içeren ince sulu bir film tabakası ile kaplıdır. Yüzey aktif maddenin yaklaşık %90'ı lipitler veya fosfolipitlerdir. Bu akciğerin hava akışkan arayüzünde yüzey gerilimini azaltmak için gereklidir. Yüzey gerilimi, hava ve dolaşım arasında oksijen ve karbondioksitin dağılması için önemlidir. Yüzey aktif maddenin geriye kalan %10'u ise proteinlerdir. Bilinen dört yüzey aktif protein vardır: Bunlar Sürfaktan Protein A (SP-A), Sürfaktan Protein B (SP-B), Sürfaktan Protein C (SP-C) ve Sürfaktan Protein D (SP-D)'dir. SP-A ve SP-D büyük hidrofilik proteinlerdir ve bunlar Kollektin protein ailesinin üyeleridir (Holmskov ve ark., 2003; Wright, 2005). Kollektinler kalsiyum bağımlı (C tipi) lektin üst ailesine aittir (Day ve ark., 1994). Bugüne kadar, çeşitli birçok farklı Kollektin tipleri tanımlanmış ve tanımlanmaları çeşitli dokulara lokalize edilmiştir.

SP-A ve SP-D esas olarak akciğerlerde eksprese edilir (Haagsman ve ark., 1987; White, 1985) ancak ekstrapulmoner dokulara lokalize olmuşlardır (Madsen ve ark., 1995; Oberley ve ark., 2004). SP-A ve SP-D'nin mikrobiyal yüzeylere bağlanması, agregasyonu, nötrleştirilmesi (Jounblat ve ark., 2004), fagositoz için opsonizasyonu (Van Iwaarden ve ark., 1990, 1991) ve direkt gram negatif bakteriyel hücre zarı lizisi (Wu ve ark., 2003; Kuzmenko ve ark., 2006) dahil olmak üzere iyi karakterize edilmiş birkaç antimikrobiyal fonksiyona yol açmakla birlikte, ayrıca bakteri ve mantar üremesini engeller (McCormack ve ark., 2003). SP-A ve SP-D, aynı zamanda gelen tehdide karşı inflamatuvar cevabı belirlenmiştir.

Böylece, serbest ve bağlı kollektin sırasıyla, anti ve proinflamatuvar moleküller olarak hareket edebilir (Gardai ve ark., 2003; Holmskov ve ark., 2003; Wright, 2005). SP-A ve SP-D temel olarak akciğerde Clara hücrelerine, akciğer tip II pnömositlerine, trakeobronşiyal bezlerin seröz hücrelerine ve goblet hücrelerine lokalize oldukları bilinir, ancak her iki molekülün de akciğer dışı bölgelerde üretildiği ve dolaşımda bulundukları bildirilmiştir (Saitoh ve ark., 1998; Madsen ve ark., 2000, 2003a; Kasper ve ark., 2002).

Akciğer lavajı yerine serumda SP-A ve SP-D ölçümleri seviyeleri daha kolay elde edilir. ELISA ile tespit edilen immünoreaktif serum proteinleri tam olarak tanımlanmamıştır; bununla birlikte, hem monoklonal SP-D antikorları (Leth-Larsen ve ark., 2003) hem de SP-A antikorları serumda bir mannoz kolonuna bağlanan ve uygun moleküler ağırlıklara sahip olan proteini tanır. Protein bazlı antikor ölçümlerindeki farklılıklar, farklı antikorların ve standartların kullanımından kaynaklanabilir (Shimizu ve ark., 1989; Griesse ve ark., 1997; Doyle ve ark., 1998a; Phelps ve ark., 2004). SP-A ve SP-D, esas olarak solunum sistemi içinde sentezlenir ve alveollerde salgılanır. Damar içindeki oluşumları, alveollerden dolaşım içine sızıntı ile açıklanmaktadır. Dışa doğru meydana gelen sızıntı, hava-kan bariyerinin bütünlüğünün kaybolmasından kaynaklanabilir; (Sorensen ve ark., 2006). Ayrıca, ilerleyen yaşla birlikte proteinler lavaj sıvısında azalır ve (Hermans ve ark., 2003; Betsuyaku ve ark., 2004; Sorensen ve ark., 2006) dolaşımda artar, bu da belki alveoler epitelinin bozulmasından kaynaklanabilir.

Kollektin-11'in yapısı küre şeklinde bir baş, bunu takip eden bir boyun bölgesi ve bir N-terminal kollajen alanı içerir. Her bir dizi, CL-11 oligomerleri (100–200 kDa) verecek şekilde birleştirilen trimerik CL-11 alt birimleri oluşturmaktadır. Bu oligomerizasyon, monosakarit ligandlarla etkileşimin yüksek aviditesine katkıda bulunur. CL-11'in küresel yapısı, diğer olası ligandlar arasında tercihli olarak L-fukozu bağladığı bildirilen bir CRD içerir (Ma ve ark., 2013; Selman ve ark., 2012). MBL gibi, CL-11 de bakteri, virüs ve mantarların yüzeyleriyle etkileşime girebilir, bu da CL-11'in konak savunmasında önemli bir rol oynadığını gösterir (Ma ve ark., 2013). Yapılan araştırmalarda MBL'nin bazı *Streptococcus pneumoniae* (α -hemolitik) suşlarına bağlanmadığı, fakat Kollektin-11'in açık bir şekilde bağlandığı gözlenmiştir (Ali ve ark., 2012).

2.1. Kollektinlerin Patojenler ile Etkileşimleri

Kollektinler kalsiyum bağımlı (C tipi) lektin üst ailesine aittir (Day ve ark., 1994). Bugüne kadar, çeşitli birçok farklı Kollektin tipleri tanımlanmış ve tanımlanmaları çeşitli dokulara lokalize edilmiştir (Tablo 1-4).

MBL, konglütinin ve Kollektin-43 (CL-43), esas olarak karaciğerde sentezlenen serum proteinleridir (Kawasaki ve ark., 1983; Rothmann ve ark., 1997). Şimdiye kadar, son iki protein yalnızca sığır türlerinde tanımlanmıştır, bunlar da sığır timüsünde ve karaciğerinde eksprese edilen bir kollektin olan Kollektin-46 (CL-46) için de geçerlidir (Hansen ve ark., 2002). SP-A ve SP-D esas olarak akciğerlerde eksprese edilir (Haagsman ve ark., 1987; White, 1985), ancak ekstrapulmoner dokulara lokalize edilmişlerdir (Madsen ve ark., 1995; Oberley ve ark., 2004).

Son zamanlarda tanımlanan Kollektinler, karaciğerde, adrenal bezlerde ve plasentada (Kawai ve ark., 2002; Ohtani ve ark., 1999) en çok eksprese edilen Kollektin karaciğer-1'i (CL-L1) ve vasküler endotel hücrelerinden eksprese edilen bir membran bağlı kollektin olan Kollektin plasenta-1'i (CL-P1) içerir (Ohtani ve ark., 2001; Ohmori ve ark., 2003). Memeli Kollektin1'e homolog olan tavuk Kollektin-2 (cCL-2) laboratuvarlar da yakın zamanda keşfedilmiş ve başka bir özgün Kollektin sınıfı temsil edebilir. Ekspresyonu çeşitli dokularda lokalize idi (Hogenkamp ve ark., 2006). Bildiğimiz kadarıyla Kollektin-11 için başka türlerde doku lokalizasyon çalışmaları yapılmamıştır. cCL-1 ve cCL-3'ün sırasıyla CL-L1 ve CL-P1'in avian homologları olduğu bulunmuştur (Hogenkamp ve ark., 2006).

Tablo 1. Kollektinlerin Doku Lokalizasyonu Endodermal Kökenli Dokular

	İnsan	Rat	Fare	Tavşan
Akciğer	SP-A ^a SP-D ^a CL-L CL-P1 ^b	SP-A ^a SP-D ^a	SP-A ^a SP-D ^a	SP-A ^a SP-D ^a
Özefagus	SP-D ^a	-	SP-D ^a	-
Mide	SP-D ^a CL-L1 ^a	SP-D ^a	SP-A ^a SP-D ^a CL-L1 ^b	-
İnce Bağırsak	SP-D ^a CL-L1 ^b CL-P1 ^b	SP-A ^a	SP-A ^a SP-D ^a CL-L1	-
Kalın Bağırsak	SP-A ^b SP-D ^b CL-P1 ^b	-	-	-
Karaciğer	SP-D ^a MBL ^a CL-L ^b CL-P1 ^b	MBL ^a	SP-A ^a MBL ^a	MBL ^a
Safra Kesesi	SP-D ^a	-	-	-
Pankreas	SP-A ^a SP-D ^a	-	SP-A ^a	-
Timus	SP-A ^a SP-D ^a	-	-	-
Orta kulak / Östaki borusu	-	-	-	SP-A ^a
Plasenta	SP-D ^b CL-L1 ^b CL-P1 ^a	-	-	-

^a Protein düzeyinde gözlemlenen ifade, immünohistokimya, Western Blot ve/veya proteinin izolasyonu ile değerlendirilir.

^b İfade sadece mRNA düzeyinde gözlemlendi. - hiçbir ifade gözlemlenmedi/ölçülmedi

Tablo 2. Kollektinlerin Doku Lokalizasyonu Endodermal Kökenli Dokular(Devamı)

	Domuz	Tavuk	Sığır
Akciğer	SP-A ^a SP-D ^a	SP-A ^b cCL-1 ^b cCL-2 ^b cCL-3 ^b	SP-D ^a
Özefagus	-	cCL-3 ^b	-
Mide	SP-D ^b	-	-
İnce Bağırsak	SP-D ^b	cCL-1 ^b	Konglutinin ^b SP-D ^b
Kalın Bağırsak	SP-D ^b	-	SP-D ^b
Karaciğer	SP-D ^a MBL ^a	cCL-1 ^b cCL-2 ^b cCL-3 ^b	Konglutinin ^b CL-43b CL-46b
Safra Kesesi	-	-	-
Pankreas	-	-	-
Timus	SP-A ^b CL-P1 ^b	cSP-A ^b cCL-1 ^b cCL-2 ^b cCL-3 ^b	Konglutinin ^b
Orta kulak / Östaki borusu	SP-A ^a SP-D ^a	-	-
Plasenta	-	-	-

^a Protein düzeyinde gözlemlenen ifade, immünohistokimya, Western Blot ve/veya proteinin izolasyonu ile değerlendirilir.

^b İfade sadece mRNA düzeyinde gözlemlendi. - hiçbir ifade gözlemlenmedi/ölçülmedi

Bir Kollektinin temel yapısı dört unsurdan meydana gelir; (1) sistein bakımından zengin bir N-terminal bölgesi, (2) bir kollajenöz bölgesi, (3) bir alfa sarmal boyun bölgesi ve (4) kalsiyum bağımlı karbonhidrat bağlanmasına aracılık eden bir lektin veya CRD (Crouch ve ark., 1994; Wallis ve ark., 1999). Kollektinin temel yapısal birimi, üç özdeş polipeptitten ya da iki öz polipeptitten ve bunlarla yakından ilişkili bir monomerden oluşan bir kombinasyondan oluşan bir trimerdir (Şekil 1). SP-D CRD'lerinin uzamsal aralığını önemli ölçüde uzatan haç biçimli dodekamerlerden oluşur (Hogenkamp ve ark., 2007).

Tablo 3. Kollektinlerin Doku Lokalizasyonu Mezodermal Kökenli Dokular

	İnsan	Rat	Fare	Domuz	Tavuk
Kalp	SP-D ^b CL-P1 ^a	-	CL-P1 ^a SP-A ^b SP-D ^b	-	-
İskelet Kası	CL-P1 ^b	-	CL-L1 ^b	SP-D ^b	-
Mesenter	SP-A ^a SP-D ^a	SP-A ^a SP-D ^a	-	-	-
İdrar Kesesi	SP-D ^a	-	-	-	-
Uterus	SP-D ^a CL-P1 ^b	-	SP-D ^a	-	-
Böbrek	SP-D ^a CL-P1 ^b	-	-	-	cCL-1 ^b cCL-2 ^b cCL-3 ^b
Prostat	SP-A ^a SP-D ^a CL-L1 ^b	-	-	-	-
Testis	SP-D ^b CL-P1 ^b	-	CL-L1 ^b SP-D ^b SP-A ^b	-	-
Dalak	SP-D ^b CL-L1 ^a CL-P1 ^b	-	-	-	-

* Tablo 1a'da listelenen bazı türlerin olduğuna dikkat edin. Bu tabloda listelenmemiş. Bu türler için, mezodermal kökenli dokularda Kollektin ekspresyonu kaydı bulunamadı. ^a Protein düzeyinde gözlemlenen ifade, immünohistokimya, Western Blot ve/veya proteinin izolasyonu ile değerlendirilir. ^b İfade sadece mRNA düzeyinde gözlemlendi. - hiçbir ifade gözlemlenmedi/ölçülmedi.

SP-D, genellikle top benzeri yapılar olarak adlandırılan multimerlere bağlanabilir. SP-A ise buket şeklindeki bir sarmala yerleştiğinden, oktadekamerler halinde multimerize olacaktır. Trimerizasyonun boyun bölgesi tarafından başlatıldığı düşünülmektedir. Her dördüncü ve yedinci pozisyonda hidrofobik artıkların mevcudiyeti ile karakterize edilen, heptad adı verilen birkaç tekrar içerir. Bu, her monomerin hidrofobik tortularının hidrofilik tortular arasına sarıldığı üçlü bir amfipatik alfa sarmal sarmal sargının oluşumuna izin verir. SP-D, sembolün üstü benzer yapılar veya adlandırılan daha yüksek multimerlere bağlanabilir (Hogenkamp ve ark., 2007).

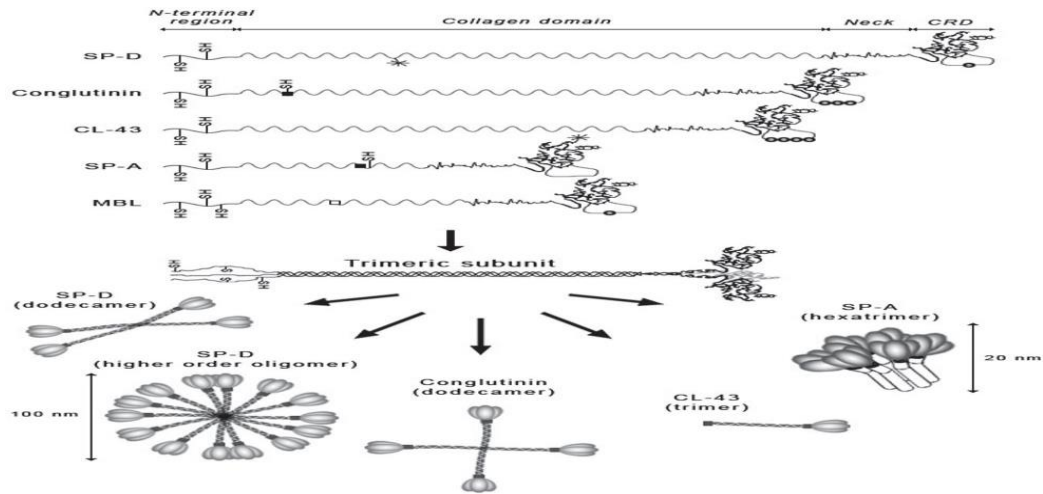
Tablo 4. Kollektinlerin Doku Lokalizasyonu Endodermal Kökenli Dokular

	İnsan	Fare	Tavuk	Sığır
Beyin	SP-D ^b CL-P1 ^b	-	-	-
Tükürük Bezi	SP-A ^b SP-D ^a CL-P1 ^b	SP-D ^b	cCL-3 ^b	SP-D ^b
Meme Bezi	SP-D ^b CL-P1 ^b	-	-	Konglutinin ^b SP-D ^b
Ter Bezi	SP-D ^a	-	-	-
Böbreküstü Bezi	SP-D ^b CL-L1 ^b CL-P1 ^b	-	-	-

* Tabloda listelenen bazı türlerin olduğuna dikkat edin. Listelenmemiş. Bu türler için ektodermal kökenli dokularda kollektin ekspresyonu kaydı bulunamadı. ^a Protein düzeyinde gözlemlenen ifade, immünohistokimya, Western Blot ve/veya proteinin izolasyonu ile değerlendirilir. ^b İfade sadece mRNA düzeyinde gözlemlendi. - hiçbir ifade gözlemlenmedi/ölçülmedi.

Boyun bölgelerinin bu alfa sarmal sargının içine kıvrılması, kolajen zincirlerini hizalayarak, kolajen sarmalının fermuar benzeri katlanmasını sağlamaktadır. Kollajen alanının büyüklüğü, kollektin çeşitlerine göre önemli ölçüde değişebilir. Kolajen alanı düzgün bir şekilde katlandıktan sonra trimerler ayrıca, trimerik alt birimlerin multimerizasyonunda bir rol oynadığına inanılan N-terminali alanının sisteinleri arasında disülfid köprülerinin oluşturulmasıyla stabilize edilir (Hogenkamp ve ark., 2007).

C tipi lektinler nispeten büyük bir monosakarit spesifikliğine sahiptir, ancak mannoz/glukoz tipi veya galaktoz tipi kollektinlere bölünebilir. Tüm kollektinler (CL-P1 hariç), D-mannoz, N-asetil-Dglukosamin ve L-fukoz gibi şekerleri tanıyan mannoz/glukoz tipidir (Ogasawara ve ark., 1995, Haurum ve ark., 1993). Bu şekerlerin ortak özelliği, heksozların şeker halkasının 3- ve 4- pozisyonlarında vicinal, ekvator hidroksil gruplarının varlığıdır. Bir kolajenin bir şekerle bağlanması, hidroksil grupları içeren kovalent olmayan bir bağın oluşması ile meydana gelir, böylece şeker ve bağlı kalsiyum arasında iki koordinasyon bağı oluşturur (Ng ve ark., 1996; Weis ve ark., 1992).

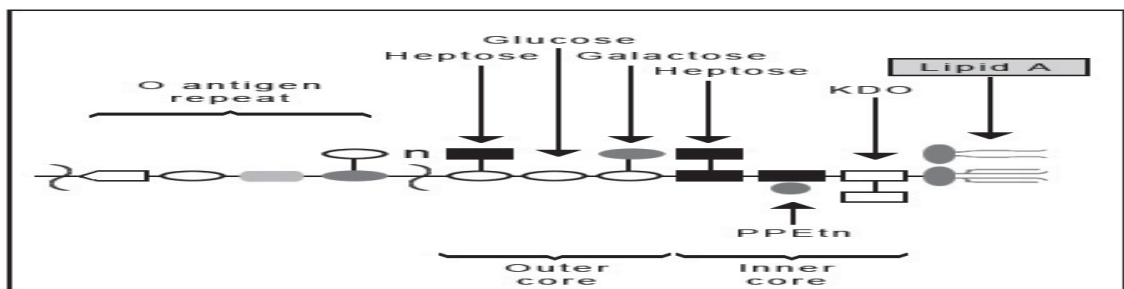


Şekil 1. Çeşitli Kolektinlerin Birincil ve Üçüncül Yapıları

Kollektin ailesinin iyi karakterize edilmiş beş üyesinin polipeptid zincirlerinin alan organizasyonu ölçeklendirilir (üstte) Çizilmiş olan tüm Kollinler, yalnızca Sığır'da bulunan konglütinin ve CL-43 hariç, insandan alınmıştır. Boyun-CRD, insan SP-D'si için belirlendiği gibi ana zincir yapısı olarak gösterilmektedir. CRD'deki açık daireler, MBL kristal yapısının 4. halkasında bulunan SP-A'ya kıyasla ekstra amino asit kalıntılarının sayısını göstermektedir. Yıldız işaretleri korunmuş N-glikosilasyon bölgelerini belirtir; Kolajen alanındaki kareler eksik (beyaz) veya (siyah) üçlü dizisindeki kesinti anlamına gelir. Kollajen alanı üzerinde üçlü sarmal oluşumu, üç CRD'nin kümelenmesine neden olur. Trimer, sadece trimer olarak mevcut olan CL-43 hariç, oligomerik formlara (alt) monte edilen alt ünedir (Hogenkamp ve ark., 2007).

2.1.1. Gram Negatif Bakteriler ile Etkileşimleri

Kollektinin birçok farklı Gram negatif bakteri ile etkileşime girdiği gösterilmiştir (Tablo 5,6). Bu etkileşimin en önemli amacı, lipid A, KDO (3-deoksi-D-manno-okt-2-ulosonik asit) alanları, ilave çekirdek ve O-antijen şekerleri olarak bilinen bir hidrofobik alandan oluşan lipopolisakarit (LPS)'tir (Raetz ve ark., 2002). Pürüzsüz LPS tüm bu alanları içerir, ancak sadece lipid A ve (giderek daha kısa olan) çekirdek oligosakaritlerden oluşan LPS, pürüzlü LPS olarak adlandırılır. (Hancock ve ark., 1994) (Şekil 2).



Şekil 2. *E. coli* K12'nin lipopolisakaritinin şematik gösterimi (Gerrissen, 2006'dan uyarlanmıştır).

KDO= 3 - deoksi - D - manosiltulosonik asit, P= fosfat, Etn= etanolamin-B.

Tablo 5. Kollektinlerin Gram Negatif Bakterilerle Etkileşimi

Tür	Kollektin	Gözlenen etkiler – Eksiklik Durumunda Gözlemlenen Etkiler
<i>Escherichia coli</i>	SP-A	Kümeleşme/Toplanma Nötrofiller tarafından artan alım/Makrofajlar ile artan öldürme Artan membran geçirgenliği
	SP-D	Agregasyon Nötrofiller tarafından artan alım Kümeleşme/Toplanma BMDC’ler ile artan ilişki ve antijen sunumu Artan membran geçirgenliği
<i>Haemophilus influenzae</i>	SP-A	Kümeleşme/Toplanma Makrofajlar ile artan öldürme Makrofajlar tarafından azaltılmış öldürme Artmış inflamasyon ve inflamatuvar hücre göçü
	SP-D	Artmış inflamasyon ve inflamatuvar hücre göçü
	MBL	Bağlama
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SP-A	Bağlama Makrofajlarla gelişmiş fagositoz RNA’yı azaltır Sentez
	SP-D	Kümeleşme/Toplanma Gelişmiş internalizasyon ve makrofajlar tarafından öldürme Akciğer epitel hücrelerine azalmış bağlanma

Tablo 6. Kollektinlerin Gram Negatif Bakterilerle Etkileşimi(Devamı)

Tür	Kollektin	Gözlenen etkiler - Eksiklik Durumunda Gözlemlenen Etkiler
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SP-A	Bağlama Alveoler makrofajlar tarafından gelişmiş sunum Daha yavaş temizleme oranı Makrofajlar tarafından azalmış sunum
	SP-D	Bağlama Kümeleşme/Toplanma Makrofajlarla artan fagositoz Monositler tarafından artan fagositoz Artan/azalan TNF- α üretimi Korneal hücresi invazyonunun engellenmesi Daha yavaş temizleme oranı Daha şiddetli inflamasyon
	MBL	Akciğer fonksiyonuna olumsuz etki Yanık yaralanmasından sonra sistemik yayılmanın önlenmesi
<i>Helicobacter pylori</i>	SP-D	Bağlama Motilitenin azalması
<i>Chlamydia trachomatis</i>	SP-A	Bağlama Makrofajlarla fagositozun gelişimi
	SP-D	Makrofajlarla fagositozun gelişimi Endoservikal hücrelerin enfeksiyonunun inhibisyonu Prostat bezi epitel hücrelerinin enfeksiyonunun inhibisyonu
	MBL	HeLa hücrelerinin enfeksiyonunun inhibisyonu
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	SP-A	Bağlama Makrofajlarla fagositozun gelişimi
	SP-D	Bağlama Makrofajlarla fagositozun gelişimi
	MBL	HeLa hücrelerinin enfeksiyonunun inhibisyonu Koroner arter hastalığı riskinin arttığı birliktelik
<i>Chlamydia psittaci</i>	MBL	HeLa hücrelerinin enfeksiyonunun inhibisyonu

Kollektinlerin başlangıçta sadece kaba LPS'ye bağlanabileceği düşünülmüştür. *Salmonella minnesota* ve *E. coli* LPS mutant formlarının analizi, LPS'nin çekirdek oligosakaritini içeren glukozun, SP-D'nin CRD'ye bağlı bağlanması için yeterli olduğunu göstermiştir (Kuan ve

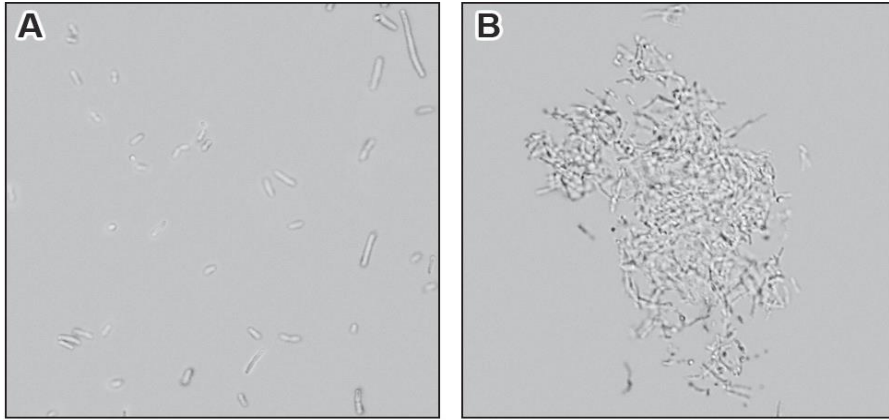
ark., 1992). SP-D, *Klebsiella pneumoniae* LPS'yi lektin benzeri bir şekilde bağlama yeteneğine sahiptir (Ofek ve ark., 2001) ve bağlama çalışmaları, SP-A'nın LPS'nin lipit A alanına bağlandığını göstermiştir (Van Iwaarden ve ark., 1994).

Bu bağlanma, CRD veya SP-A'nın CRD'sinde bulunan karbonhidrat parçasının aracılık ettiği görünmez, çünkü bağlanma mannan ve heparin varlığında meydana gelir. SP-D ve MBL ile karşılaştırıldığında, SP-A hidrofobik yüzey veren konformasyonel bir fark gösterir. Bu fark SP-A'nın lipit A'ya yüksek afinitesinin diğer kollektinlere kıyasla daha fazla olduğunu açıklayabilir (Head ve ark., 2003). SP-A, *E. coli* O111: B4'ün doğal tip suşuna bağlanamadığı için, terminal oligosakarit kısmının lipit A'yı maskeleyebileceği böylece SP-A ve lipit A'nın etkileşimini önleyebileceği önerilmiştir (Van Iwaarden ve ark., 1994).

Bununla birlikte, SP-A ve SP-D, *Pseudomonas aeruginosa*'nın hem yumuşak hem de pürüzlü formlarını bağlayabilmektedir (Bufler ve ark., 2003). Ayrıca SP-D, O-serotipleri tarafından eksprese edilen LPS formlarını, O-polisakaritlerinde mannoz bakımından zengin birimlerle sorunsuz bir şekilde bağlanır. Ek olarak, SP-A, *Haemophilus influenzae*'ye ana dış membran proteini P2 yoluyla kalsiyum bağımlı bir şekilde bağlanabilir (McNeely ve ark., 1994). SP-A'nın, C-terminal bölgesi vasıtasıyla *H. influenzae* bağlandığı, ancak sadece CRD'ye bağlı olmadığını göstermektedir. (Hogenkamp ve ark., 2007).

2.1.1.1. *Escherichia coli*

SP-A ve SP-D, *E. coli* LPS ile etkileşime girer ve her iki Kollektinin de, *E. coli* J5'i (pürüzlü bir tür) toplayabilir, ancak SP-D'ye göre maksimum toplanmaya ulaşmak için daha yüksek SP-A konsantrasyonları gereklidir. *E. coli* O111 (yumuşak bir suş) her iki Kollektin ile inkübe edildiğinde, hiçbir birikme gözlenmedi. SP-A, *E. coli* J5'in bir opsonini olarak işlev gören *E. coli* J5'in sıçan alveolar makrofajlarına bağlanmasını gerçekleştirir, ancak SP-D bunu gerçekleştiremez. SP-A ve SP-D ayrıca *E. Coli* K12'nin nötrofil alımını kalsiyuma bağımlı bir şekilde arttırabilir.



Şekil 3. *E. coli* K12'nin Domuz SP-D ile Toplanması (A) kontrol, (B) *E. coli* K12, 25 ug/ml pSP-D ile inkübe edildi (Hogenkamp, 2007).

Alımı arttırma kabiliyeti, her iki toplama maddesinin bakterileri biriktirme kabiliyeti ile ilişkilidir (Şekil 3), çünkü agregasyona neden olan SP-D ve SP-A konsantrasyonları, nötrofiller tarafından *E.coli*'nin artan alımını uyaranlara karşılık gelir. Ayrıca, SP-D'nin trimerik terkipleri, nötrofiller tarafından bakteri alımını toplayamaz veya uyaramaz. Bununla birlikte, nötrofiller SP-A veya SP-D ile önceden inkübe edildiğinde ve daha sonra *E. coli* K12 eklenmeden önce yıkandığında, alım da artar, bu da kolleklerin nötrofillerle doğrudan etkileşimi olduğunu gösterir (Hartshorn ve ark., 1998). SP-D ayrıca *E. coli* HB101'in olgunlaşmamış kemik iliği kaynaklı dendritik hücrelerle ilişkisini de arttırır. Ayrıca, SP-D, *E. coli* HB101 ile ifade edilen bir ovalbümin füzyon proteininin dendritik hücreler tarafından ovalbümin spesifik MHC sınıf II T hücre hibridomlarına antijen sunumunu arttırır (Brinker ve ark., 2001).

Bu sonuçlar pulmoner Kollektinlerin *E. coli* 'nin immün hücrelerle etkileşimlerini arttırmada önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Kollektinlerin olası doğrudan antimikrobiyal etkileri üzerinde durulmuş ve *E. Coli* 'nin SP-A veya SP-D ile inkübe edildiğinde *E. coli* K12'nin makromoleküler sentezinin azaldığı bulundu. Bakteriyel büyüme, bakteri SP-A veya SP-D varlığında büyüdüğünde de inhibe edilir. Bu etkiler, radyal difüzyon deneylerinde bakteri üremesinde bir azalma da gözlemlendiğinden ve antibakteriyel antikorların aracılık ettiği agregasyon, *E. coli* K12'nin makromoleküler sentezini etkilemediğinden topaklanmadan bağımsız görünmektedir. Ayrıca, SP-A ve SP-D, bakterilerden protein kaçağı ve hayati boya lekelenmesi ile değerlendirildiği gibi bakteriyel geçirgenliği arttırır (Wu ve ark., 2003).

E. coli laboratuvar suşu için RNA-sentezi inhibisyonu araştırıldığında O-antijeni için koruyucu bir fonksiyon ortaya konulmuştur. Bununla birlikte, kaba tip LPS'li bir klinik izolat *E. coli* ne SP-A ne de SP-D'de ile etkileşime girmemiştir ve *E. coli* K12'nin O-antijeninin kısmi restorasyonu, kollektinlerin aracılık ettiği RNA sentezinin inhibisyonunu etkilememiştir. Tüm bunlar birlikte ele alındığında, SP-A ve SP-D'nin hücre zarı ile etkileşime girerek bakterileri öldürebileceğini gösterilmiştir (Sonntag ve ark., 1978).

2.1.2. Gram Pozitif Bakterilerle Etkileşimleri

Lipoteikoik asit (LTA) ve peptidoglikan (PepG) Gram pozitif bakterilerde iki önemli hücre duvarı bileşenidir. PepG, proinflamatuvar sitokinlerin immün hücrelerden aşırı salınımını sağlayabilir (Gupta ve ark., 1995) ve LTA'nın Gram pozitif bakterilerin hücre duvarlarına bağlanmasına aracılık ettiği gösterilmiştir (Sutcliffe ve ark., 1991). *Bacillus subtilis* 'in LTA'sı SP-D ile bağlanır, ancak SP-A bağlanamaz (Van de Wetering ve ark., 2001) Ancak SP-A'nın LTA ile etkileşimi göz ardı edilemez. Bu, SP-A ve SP-D'nin LTA'nın farklı kısımlarını bağladığı anlamına gelir. SP-D ayrıca *Staphylococcus aureus* 'un PepG'sine de bağlanabilir, ancak SP-A'nın PepG'ye bağlandığı gözlenmemiştir (Van de Wetering ve ark., 2001; Murakami ve ark., 2002).

SP-A, Toll benzeri reseptör 2'nin (TLR2) hücre dışı bölgesine boyun bölgesi yoluyla bağlanır (Murakami ve ark., 2002). TLR2'nin hücre dışı alanı, *S. aureus* (Iwaki ve ark., 2002) 'tan üretilen PepG'ye bağlanır ve PepG için bir hücre sinyal reseptörü olarak görev yapar (Yoshimura ve ark., 1999; Schwandner ve ark., 1999). TLR2'nin SP-A ile birlikte kullanımı, sTLR2'nin PepG'ye bağlanmasını azaltır ve SP-A'nın varlığında PepG'nin neden olduğu nükleer faktör-B (NF-B) aktivitesini azaltır. Ayrıca, SP-A, makrofaj benzeri bir hücre soyu olan sıçan alveoler makrofajları ve U937 hücreleri tarafından PepG ile ortaya çıkan TNF-a salgılanmasını önemli ölçüde azaltır (Murakami ve ark., 2002).

Tablo 7. Kollektinlerin Gram Pozitif Bakterilerle Etkileşimleri

Tür	Kollektin	Gözlenen etkiler – Eksiklik Durumunda Gözlemlenen Etkiler
<i>Staphylococcus aureus</i>	SP-A	Toplanma Makrofajlar tarafından artan bağlanma ve fagositoz Nötrofiller tarafından fagositozu artırın
	SP-D	Bağlanma Nötrofiller tarafından artan fagositoz
	MBL	Bağlanma
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SP-A	Toplanma Makrofajlar tarafından geliştirilmiş fagositoz
	SP-D	Toplanma Makrofajların bağlanmasında azalma Akciğerlerde Artan İnflamasyon
<i>Group B Streptococcus</i>	SP-A	Bağlanma Makrofajların bağlanmasında azalma Artan sistemik yayılma Artan Bakteri Yoğunluğu ve akciğer İnflamasyonu
<i>Alloiococcus otitidis</i>	SP-A	Bağlanma Makrofajlar tarafından geliştirilmiş fagositoz
	MBL	Bağlanma Makrofajlar tarafından geliştirilmiş fagositoz

Bu, SP-A'nın TLR2 ile doğrudan etkileşiminin PGN kaynaklı hücrelerin sinyalini değiştirdiğini ve böylece inflamatuvar bir yanıtın azaldığını gösterir. Bu bulgular, kollektinler'in doğuştan gelen immün sistemin Gram pozitif bakterilerle etkileşmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Tablo 7). *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* yoğun olarak incelenmiştir (Hartshorn ve ark., 1998).

In vitro çalışmalar, SP-A'nın tip 25 *Streptococcus pneumoniae*'ye bağlandığını göstermiştir, *S. pneumoniae*'nin bakterilere immün opsoninler eklendiğinde bile doğrudan makrofajlarla ilişkisini arttırmadığını göstermiştir (McNeely ve ark., 1993). Bununla birlikte, SP-A eksikliği olan fareler intratrakeal olarak *Group B Streptococcus* (GBS) ile aşılandığı zaman daha az bakteri alveolar makrofajları gözlemlenmiştir (LeVine ve ark., 1997). Şekil değiştirme farklılıkları bu zıt bulguları açıklayabilir, ancak akciğerde bulunan diğer faktörler de etkili olabilir. SP-A eksikliği olan farelerde makrofajların pulmoner infiltrasyonu

değişmez ancak bakteriyel yük, pulmoner inflamasyon ve GBS'nin sistemik yayılımı artmaktadır (LeVine ve ark., 1997).

Ayrıca SP-A (ancak SP-D değil) alveolar makrofajların *S. pneumoniae*'nin fagositozunu artırır. Bu etkinin (kalsiyum bağımlı) SP-A'nın bakterilere bağlanmasından bağımsız olduğu görülmektedir, çünkü EDTA'nın eklenmesi SP-A'nın arttırdığı alım üzerinde bir etkiye sahip değildir (Kuronuma ve ark., 2004).

Scavenger reseptör A'nın Gram pozitif bakterilerin opsonin-bağımsız fagositozuna makrofajlar tarafından aracılık ettiği gösterilmiştir (Thomas ve ark., 2000). İlginç bir şekilde, SP-A, Casein Kinaz 2 aktivitesinin uyarılması yoluyla Scavenger reseptör A'nın hücre yüzeyi lokalizasyonunu artırır. Casein Kinaz 2'nin neden olduğu protein fosforilasyonu muhtemelen Scavenger reseptör A'nın hücre yüzeyinde lokalizasyonunun artmasına aracılık eder. SP-A'nın Casein Kinaz 2'nin aktivitesini nasıl uyardığı bilinmemektedir, ancak henüz tanımlanamayan bir SP-A reseptörünün dahil olması olasıdır. SP-A muhtemelen Scavenger reseptör A'ya bağlanmaz, çünkü Scavenger reseptör A ligandları fucoidan ve polinosinik asitler kemik iliği kaynaklı makrofajlara bağlanma için SP-A ile rekabet etmezler (Chroneos ve ark., 1996). Bununla birlikte, bu proteinin bir şekilde SP-A aracılı Scavenger reseptör A geri dönüşümü ile ilgili olup olmadığı açık değildir, ancak SP-R210'a karşı poliklonal bir antikorun SP-A'ya bağlı *Mycobacterium bovis bacillus*'un SP-A bağımlı alımını engelleyebildiği bildirilmiştir (Weikert ve ark., 1997).

Genel olarak, SP-D seviyeleri GBS ile enfekte olmuş SP-A eksikliği olan farelerde artmaz, bu da SP-A eksikliğinin SP-D ifadesinin artmasıyla telafi edilmediğini gösterir (LeVine ve ark., 1999). Bununla birlikte, Western Blot analiziyle değerlendirildiği üzere, hem vahşi tipte hem de SP-A eksikliği olan farelerde enfeksiyondan 48 saat sonra SP-D seviyeleri azalmış gibi görünüyordu. Niteliksel bir değerlendirme içerdiğinden, kesin sonuçlar çıkarmak zordur, ancak SP-A'nın yokluğunda bakterilere vahşi tip farelerde olduğundan daha fazla SP-D'nin bağlanması mümkündür. SP-D veya SP-A agrega bakterileri oluşturduğunda mukosiliyer açıklıktan atılabilirler. Bu mekanizma, SP-A eksikliği olan farelerde düşük SP-D seviyelerini hesaba katabilir (LeVine ve ark., 1999).

Alveolar makrofajların bakteriyel alımı SP-A eksikliği olan farelere kıyasla benzer şekilde bozulmuş olsa da, GB-B'nin öldürülmesi SP-D eksikliği olan farelerde azalmaması gariptir, çünkü SP-A'nın aksine, SP-D, sıçan alveoler makrofajları ile *S. pneumoniae*'nin

fagositozunu arttırmaz (Kuronuma ve ark., 2004). SP-D eksikliği olan farelerde bakteriyel öldürme, akciğer iltihabının artması ve oksidan üretiminin artmasıyla ilişkilidir. Artmış oksidan üretimi, SP-D eksikliği olan farelerin akciğerlerinde daha etkili bakteriyel öldürmeye katkıda bulunabilir (LeVine ve ark., 2000).

Bu sonuçlar, SP-D'nin *S. pneumoniae* enfeksiyonundaki rolünü netleştirmez. SP-D'nin yanı sıra SP-A, *S. pneumoniae*'yi bağlayabilir ve bir araya getirebilir ve her iki kollektinde bakteri nötrofil fagositozunu artırır (Hartshorn ve ark., 1998). Genel olarak, bu sonuçlar, SP-D'nin, *S. pneumoniae* enfeksiyonu sırasındaki inflamatuvar yanıtı azaltma işlevi gördüğünü ve alveoler makrofajlardan başka fagositlerin de SP-D tarafından uyarıldığını göstermektedir (Hogenkamp ve ark., 2007).

2.1.3. Mikobakterilerle Etkileşim

Mikobakteriler, mikobakteriaceae familyasına aittir ve bir Gram boyama gerçekleştirildiğinde kristal menekşe lekesini tutmasalar bile, bir dış hücre zarı eksikliğinden dolayı Gram pozitif bakteriler olarak sınıflandırılır. *Mycobacterium tuberculosis*, akciğer hastalığının önemli bir nedenidir ve dünya nüfusunun yaklaşık üçte birini enfekte eder (Raviglione ve ark., 1995). Bu organizmalar fagositoz (Jones, 1974) tarafından girilen makrofajlarda (Lucas 1989; Mackaness 1952) yaşar ve çoğalır. Kollektinlerin mikobakterilerle etkileşimleri Tablo 8'de listelenmiştir.

İki ana mikobakteriyel hücre duvarı lipoglikanı olan lipomannan (LM) ve manosile edilmiş lipoarabinomannan (ManLAM), SP-A için ligandlar olarak tanımlanmıştır. (Sidobre ve ark., 2000) SP-A'nın *M. tuberculosis*'e spesifik bağlanması gerçekten ispatlanmıştır (Pasula ve ark., 1997). HIV-enfekte hastalardan elde edilen BAL sıvısında SP-A seviyeleri üç kat artar ve bu da alveoler makrofajlar tarafından *M. tuberculosis* fagositozunun daha yüksek bir seviyesine yol açar (Downing ve ark., 1995). Altta yatan mekanizma, mannoz reseptörünün hücre yüzeyi ekspresyonunun SP-A aracılı geliştirmesini içerir.

Tablo 8. Kollektinlerin Mikobakterilerle Etkileşimi

Tür	Kollektin	Gözlenen etkiler – Eksiklik Durumunda Gözlemlenen Etkiler
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	SP-A	Bağlanma Makrofajlarla artan fagositoz Reaktif azot ara ürünlerinin seviyesini azalması Makrofajlarla artan inflamatuvar cevap
	SP-D	Kümeleşme/Toplanma Makroofaj ve monositler tarafından azalmış fagositoz Hücre İçi Büyümenin Azaltılması
	SP-A	Bağlanma Makrofajlarla artan fagositoz
	SP-D	Bağlanma Makrofaj ve monositler tarafından azalmış fagositoz
	MBL	Bağlanma Nötrofiller ile artmış fagositoz
<i>Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin (BCG)</i>	SP-A	Makrofajlarla fagositozun gelişimi Artmış TNF- α ve nitrik oksit seviyeleri
	MBL	Nötrofiller tarafından artmış fagositoz
<i>Mycobacterium leprae</i>	MBL	Enfeksiyona karşı olası koruma

Bu işlem, CRD’de bulunan her iki N-bağlantılı karbonhidratı (Behark ve ark., 2002; Gaynor ve ark., 1995) hem de SP-A’nın kollajen benzeri bölgesini içerir, çünkü kesilmiş SP-A mutant formlarının çok daha az etkili olduğu gösterilmiştir (Pasula ve ark., 1997). SP-A ayrıca, lektin benzeri bir şekilde *M. avium*’a bağlanır ve sıçan alveoler makrofajları ve insan monositlerinden türetilmiş makrofajlarla bakterilerin fagositozu artar. Bu, *M. tuberculosis*’te olduğu gibi MR’nın gelişmiş hücre yüzey ekspresyonu aracılık eder (Sidobre ve ark., 2000). Bu nedenle, SP-A, mikobakterilerin alımını çeşitli şekillerde etkileyebilir. SP-A, mikobakterilere lektin benzeri bir şekilde bağlanabilir.

SP-A eksikliği olan farelerin Alveolar makrofajları, vahşi tip farelere kıyasla MR ekspresyonu azaltmıştır, bu da, makrofajların SP-A’ya maruz kaldığında MR hücre yüzeyi ekspresyonunun arttırıldığı varsayımının doğrulamıştır (Behark ve ark., 2002).

SP-A, *M. tuberculosis* enfeksiyonuna cevabı, inflamatuvar cevabın modülasyonu yoluyla etkiler. İnterferon- γ (IFN- γ) ile prime edilmiş kemirgen alveolar makrofajları, *M. tuberculosis* ile inkübe edildiklerinde daha yüksek seviyelerde reaktif azot ara maddeleri (RNI) üretir. SP-A'nın varlığında, RNI seviyeleri baskılanır. Bu etkinin SP-A'nın CRD'sinde bulunan N-bağlantılı karbonhidratlara bağlı olduğu bulunmuştur (Pasula ve ark., 1999). SP-A'nın, daha önce tartışılan gelişmiş fagositoz ile kombinasyon halinde, makrofajlarda *M. tuberculosis*'in hayatta kalmasına katkıda bulunan alveoler makrofajların sitotoksik tepkisini azalttığı görülmektedir (Hogenkamp ve ark., 2007).

SP-A, spesifik bir SP-A alıcısı olan SP-R210 (Weikert ve ark., 1997) ile etkileşime girerek makrofajlar tarafından *Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin* (BCG) alımını artırır (Chroneos ve ark., 1996). Pasula ve ark., (1999) bulgularının aksine, BCG'nin tetiklediği TNF- α üretimi ve nitrik oksit üretimi SP-A tarafından üretilmiştir (Weikert ve ark., 2000). Ek olarak, SP-A, alınan BCG'nin öldürülmesini artırır; ancak makrofajlar, BCG ve SP-A'ya maruz kalmadan önce IFN- γ tarafından aktiveleştirilmemiştir. IFN- γ sıçan kemik iliği kaynaklı makrofajlara (Chroneos ve ark., 1995) SP-A bağlanmasını arttırdığından, Weikert ve ark., (2000) sonuçları ile Pasula ve ark., (1999) arasındaki farkların, SP-A mikobakteriyel kompleksleri için değiştirilmiş sinyalleşme mekanizmalarına veya giriş yollarına bağlı olduğunu belirtilmiştir.

Bununla birlikte, IFN- γ , TNF- α 'ya bağımlı bir mekanizma yoluyla murin alveolar makrofajları ile nitrik oksit üretimini uyarır (Hussain ve ark., 2003). Makrofajlara *M. avium* ilavesi bu cevabı artırırken, uyarılmamış makrofajlara *M. avium* ilavesi nitrik oksit üretimini arttırmamaktadır. SP-A, TNF- α salgılanmasını inhibe eder, dolayısıyla hem tek başına IFN- γ hem de IFN- γ *M. avium* tarafından uyarılan makrofaj nitrik oksit üretimini uyarır. Hussain ve ark., (2003) SP-A'nın aracılık ettiği inflamatuvar yanıtlardaki farklılıkların, nitrik oksit üretiminin murin ve sıçan alveolar makrofajları tarafından farklılaştırılmasıyla açıklayabilmişlerdir. Alveolar makrofajlarda nitrik oksit üretimini arttırmak için IFN- γ ve mikrobiyal stimülasyon gereklidir (Stamme ve ark., 2000).

İlginç bir şekilde, SP-A'nın *M. tuberculosis* enfeksiyonu varlığında inflamasyonu teşvik ettiği ve enfekte olmayan makrofajlarda inflamasyonu inhibe ettiği bulunmuştur (Gold ve ark., 2004). Bu şekilde, henüz enfeksiyon bulunmamış olan akciğer bölgeleri, inflamatuvar tepkilerin neden olduğu zararlardan korunabilir. Bu bulgular, SP-A'nın, CRD ile sinyal önleyici düzenleyici protein a'ya (SIRP a) bağlanarak makrofajlar tarafından proinflamatuvar

sitokin salınımını baskıladığını tespit eden Gardai ve ark., (2003) tarafından önerilen modeli kısmen yansıtabilir. SP-A'nın CRD'si LPS'ye veya nekrotik hücre döküntülerine bağlandığında, SP-A'nın kollajen alanı CD91-calreticulin'e bağlanır ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarır (Hogenkamp ve ark., 2007).

Mikobakteriyel enfeksiyonda SP-D ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. SP-D, *M. tuberculosis*'i lektin benzeri bir şekilde bağlayabilir ve toplayabilir (ancak avirulent *M. smegmatis* değil). Lipoarabinomannan (LAM), SP-D için ana bağlayıcı molekül olarak tanımlanmıştır. SP-D'nin *M. tuberculosis*'e bağlanması, insan monosit kaynaklı makrofajlar ve insan alveolar makrofajlar tarafından azalmış bir fagositozu ile sonuçlanır (Ferguson ve ark., 1999). Fagositozun bu inhibisyonu, *M. tuberculosis*'in SP-D tarafından toplanmasından bağımsızdır, çünkü SP-D, biraraya gelmek için gerekli olanların altındaki konsantrasyonlarda bile fagositozu önler. Ayrıca, boyun bölgesinden ve biraraya gelmeye neden olmayan CRD'den oluşan SP-D'nin bir kolajen silme mutanı, *M. tuberculosis*'in fagositozunu da azaltır. Ek olarak, *M. tuberculosis*'in hücre içi büyümesi, SP-D ile azalır. SP-D'nin yüzeye maruz LAM'a bağlanması, *M. tuberculozu* makrofajlar üzerindeki mannoz reseptörü ile etkileşime sokarak fagositozun azalmasına neden olabilir. Bu azalmış etkileşimin, makrofajlarda azalmış *M. tuberculosis* hayatta kalma seviyelerine nasıl katkıda bulunduğu net değildir (Ferguson ve ark., 2002).

Bunun aksine SP-D büyük olasılıkla MR'ın hücre yüzeyi ekspresyonunu güçlendirmek suretiyle, sıçan alveoler makrofajları ve insan monosit kaynaklı makrofajları ile *M. avium*'un fagositozunu artırır (Kudo ve ark., 2004). *M. avium*'un SP-D arttırılmış fagositozu EDTA tarafından inhibe edilmez, ancak MR ligandlarının LAM, zymosan veya mannan eklenmesi SP-D'nin etkisini hafifletir. SP-D'nin, MR'ın hücre yüzeyinde monosit kaynaklı makrofajlar üzerindeki lokalizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir, ancak söz konusu olan mekanizma tam olarak olarak araştırılmamıştır. SP-D'nin *M. avium*'a bağlanması kalsiyumdan bağımsızdır ve LAM ilavesiyle inhibe edilir. Şaşırtıcı bir şekilde, SP-D'nin *M. avium* türevli LAM'a bağlanması kalsiyuma bağlıdır ve bu, *M. avium* yüzeyindeki diğer moleküllerin kalsiyum yokluğunda SP-D ile bağlandığını gösterir (Hogenkamp ve ark., 2007). SP-A için gösterildiği gibi kolajen alanının dahil edilmesinin (Pasula ve ark., 1997; Behark ve ark., 2002), SP-D için muhtemel olmadığı anlaşılmaktadır, çünkü bir kolajen silme mutanı, *M. tuberculosis*'in fagositozunu da inhibe etmiştir (Ferguson ve ark., 1999). Haç yapısı nedeniyle SP-D, SP-A'dan daha fazla ligandlara daha fazla bağlanabilme yeteneğine

sahiptir; bu nedenle, Kudo ve ark., (2004) ile Ferguson ve arkadaşlarının bulguları arasındaki farklılık, *M. tuberculosis* ve *M. avium*'un (Khoo ve ark., 2001) LAM'ının yapısal farkı ile açıklanabilir. SP-D'nin, MR hücre yüzeyi lokalizasyonunun arttırılmasında rol oynayan ligandlar için afinitesinin, *M. tuberculosis*'in LAM'si ile olan afinitesine kıyasla daha düşük olması mümkündür; *M. avium*'dan LAM için SP-D'nin düşük olması, bazı CRD'lerin makrofajlarla etkileşime girmesine izin verebilir.

2.1.4. Mikoplazmalar ile Etkileşim

Mikoplazmalar, üyeleri küçük genomları ve kalıcı bir hücre duvarı eksikliği ile karakterize *Mollicutes* adlı bir sınıfın üyeleridir (Johansson ve ark., 2002). *Mollicutes*'ın Gram pozitif bakterilerin *Streptococcus* kolundan ayrıldığı düşünülmektedir (Maniloff ve ark., 1992). Mikoplazmalar, hücre varoluş yeteneğine sahip en küçük kendini kopyalayan organizmalardır (Wilson ve Collier 1976). Mikoplazma türlerinin çoğu, hücre dışı patojenlerdir. Ökaryotik hücreye bağlanmak için yüksek adezyon konsantrasyonuna sahip uç organellerini kullanırlar. Konakçı hücrelere girmek için uç organellerini kullanan mikoplazmalar da vardır (Rottem ve ark., 2002). Kollektinlerin mikoplazmalar ile etkileşimleri Tablo 9'da listelenmiştir. Hem insan hem de sıçan SP-D, *M. pneumoniae*'ye bağlanabilir. *M. pneumoniae* membranlarındaki insan SP-D için ana ligandlar, özellikle insan SP-D'nin bağlanması hidrofobik yüzey aktif cisimleri tarafından inhibe edilmediğinden, SP-D'nin alveoler ortamındaki *M. pneumoniae*'yi tanıma olasılığını gösteren lipitlerdir (Chiba ve ark., 2002).

Tablo 9. Kollektinler'in Mikoplazmalar ile Etkileşimi

Tür	Kollektin	Eksiklik Durumunda Gözlemlenen Etkiler
<i>Mycoplasma pneumonia</i>	SP-A	Bağlanma Büyüme İnhibisyonu
	SP-D	Bağlanma Enfeksiyonun Olası İnhibisyonu
	MBL	Bağlayıcı
<i>Mycoplasma pulmonis</i>	SP-A	Bağlayıcı Makrofajlar ile artan öldürme Daha yavaş temizleme oranı

MBL, mycoplasma enfeksiyonunda MBL'nin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (Hamvas ve ark., 2005). SP-A, *M. pulmonis*'e kalsiyum bağımlı bir şekilde bağlanabilir, ancak mannosil-BSA ilavesinin, SP-A'nın mikoplazmalara toplam bağlanması üzerinde bir etkisi olmadığından, CRD veya boyun alanındaki N-bağılı karbonhidratın dahil olduğunu gösterir. SP-A, alveoler makrofajlar tarafından nitrik oksit üretimine neden olur ve bu da mikoplazmal öldürmenin artması ile sonuçlanmıştır (Hickman-Davis ve ark., 1998). Bakır-çinko süperoksit dismutaz eklenmesiyle toksik oksijen-azot ara maddesi olarak alveoler makrofajlar tarafından üretilen peroksinitritinin etkisiz olmasıyla bu etki ortadan kalkmaktadır (Hickman-Davis ve ark., 1999).

SP-A eksikliği olan fareler, 129/J fareden, temsil edilen bir ana suştan ve duyarlı bir suş olan CH3 farelerden daha yavaş bir hızda *M. pulmonis*'i temizler (Hickman-Davis ve ark., 1999). Bir C57BL/6 arka planına karşı SP-A eksikliği olan fareler, C57BL/6 kontrollerine kıyasla *M. pulmonis*'i temizleme kabiliyetinde bir azalmaya sahiptir (Hickman-Davis ve ark., 2004). Bu farklılıklar doza ve zamana bağlıdır. SP-A eksikliği olan farelerde mikoplazmaların önemli ölçüde azalması, sadece düşük dozlarında ve *M. pulmonis* enfeksiyonun erken evresinde görülür (Hogenkamp ve ark., 2007).

Ek olarak, enfekte olmamış C57BL/6 fareleri, SP-A eksikliği olan farelere kıyasla daha düşük bronkoalveolar lavaj nitrit ve nitrat seviyelerine sahipken, enfekte C57BL/6, SP-A eksikliği olan farelere göre daha yüksek nitrit ve nitrat seviyelerine sahiptir. Bu nedenle, SP-A, bakterilerin yokluğunda nitrik oksit üretimini baskılayan, ancak enfeksiyon sırasında nitrik oksit üretimini artıran spesifik bir uyarıcıya cevap olarak nitrik oksit üretimini düzenlemeye yardımcı olabilir. Her ne kadar SP-A eksikliği olan farelerde (Hickman-Davis ve ark., 2004) enfeksiyondan sonra daha yüksek TNF- α seviyeleri bulunsa da, daha önce bulunan nitrik oksit üretiminin TNF- α bağımlı regülasyonu ile korelasyon göstermediler (Hussain ve ark., 2003).

İnsan ve sıçan SP-A'ları, kalsiyuma bağımlı bir şekilde yüksek afiniteli *M. pneumoniae*'ye bağlanır (Piboonpocanun ve ark., 2005; Kannan ve ark., 2005). SP-A ayrıca SP-A ligandının bir lipit veya yüksek proteaz dirençli bir protein olması gerektiğini belirten proteaz ile muamele edilmiş *M. pneumoniae*'ye bağlanır (Piboonpocanun ve ark., 2005).

İlginç bir şekilde, *M. pneumoniae* kültürlerine SP-A'nın eklenmesi, insan SP-A'nın *M. pneumoniae* üzerinde doğrudan bir bakteriyostatik etkiye sahip olduğunu gösteren koloni

oluşumu, metabolik aktivite ve DNA replikasyonu ile değerlendirildiği üzere organizmanın büyümesini azaltır (Piboonpocanun ve ark., 2005).

2.1.5 Mantar ve Maya ile Etkileşimleri

Mantarlar ve mayalar, örneğin ekmek ve bira (*Saccharomyces cerevisiae*) veya peynir (*Penicillium roqueforti*) çok faydalı olabilecek ökaryotik organizmalardır. Bununla birlikte, özellikle immün sistemi baskılanmış konakçılarda ciddi hastalıklara neden olabilecek birkaç mantar ve maya vardır. Kollektinlerin çeşitli mantar ve mayalarla etkileşime girdiği gösterilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Kollektinlerin Mantar ve Maya ile Etkileşimleri

Tür	Kollektin	Gözlenen etkiler – Eksiklik Durumunda Gözlemlenen Etkiler
Aspergillus Fumigatus	SP-A	Toplanma Makrofaj ve nötrofiller tarafından artan öldürme Polimorfonükleer hücreler tarafından artan öldürme IgE'ye alerjen bağlanması inhibisyonu Bazofillerden histamin salınımının inhibisyonu
	SP-D	Toplanma Makrofaj ve nötrofiller tarafından artan öldürme Polimorfonükleer hücreler tarafından artan öldürme IgE'ye alerjen bağlanması inhibisyonu Bazofillerden histamin salınımının inhibisyonu
	MBL	Toplanma Polimorfonükleer hücreler tarafından artan öldürme
Pneumocystis Carinii	SP-A	Bağlanma Makrofajlara gelişmiş bağlanma (sıçan SP-A) Makrofajlara azaltılmış bağlanma (insan SP-A)
	SP-D	Toplanma Makrofajlara artan bağlanma Daha yavaş temizleme oranı
	MBL	Bağlanma Nötrofillerde solunum patlamasının uyarılması

2.1.5.1 *Aspergillus fumigatus*

Aspergillus fumigatus, Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz (ABPA) ve İnvazif Pulmoner Aspergilloz (IPA) dahil olmak üzere geniş bir klinik koşul spektrumuna neden olan havadaki bir mantardır (Sharma ve ark., 1998; Bardana ve ark., 1981). İnsan SP-A, SP-D ve MBL, *A. fumigatus conidia*'ya agresyon gösterir (Madan ve ark., 1997).

SP-A ve SP-D saflaştırılmış alerjenlere gp55 ve gp45'i karbonhidrata özgü ve kalsiyuma bağlı bir şekilde bağlar, muhtemelen karbonhidrat kalıntılarıyla etkileşime girerek bağlanma alerjenlerin glikosile edilmesiyle inhibe edilir. SP-A ve SP-D, *A. fumigatus conidia*'nın alveolar makrofajlar tarafından öldürülmesini artırır. Murin nötrofilleri için artan öldürme, artırılmış oksidatif reaksiyon ile ilişkilidir (Madan ve ark., 1997). İnsan SP-A, SP-D ve MBL ayrıca *A. fumigatus* fagositozunu artırır (Madan ve ark., 1997) MBL'nin neden olduğu fagositoz, SP-A ve SP-D'ye kıyasla daha düşüktür.

A. fumigatus ile duyarlılaştırılmış farelerde, SP-A protein seviyelerinin hızla düştüğü ve bu düşüşlerin, ekstrasvatsal plazma proteinlerinin neden olduğu dilüsyondan kaynaklanmış olabileceği bildirilmiştir. Bir başka açıklama ise mantarlara bağlanmanın serbest SP-A'yı tüketmesi olabileceğidir (Scanlon ve ark., 2005). *A. fumigatus*'un yoğun olduğu farelerde SP-D ile yapılan tedaviden sonra akciğer direnci ve hava yolu duyarlılığı önemli ölçüde artmıştır (Erpenbeck ve ark., 2006).

2.1.6 Virüslerle Etkileşimleri

Virüsler, çoğalmak için konakçı hücrelere ihtiyaç duyarlar. Bu enfeksiyonun AIDS, hepatit ve grip gibi ciddi hastalıklara yol açan yıkıcı etkileri olabilir. Antiviral tedavi zordur, çünkü antibiyotiklerin virüsler üzerinde etkisi yoktur ve sadece birkaç antiviral ilaç bilinmektedir. Kollektinler birkaç farklı virüsle etkileşime girebilir (Tablo 11 ve Tablo 12) ve bu istilacı patojenlere karşı birinci basamak savunma görevi görür. Bazı belirgin örnekler aşağıda açıklanmıştır (Hogenkamp ve ark., 2007).

Tablo 11. Kollektinlerin Virüs ile Etkileşimleri

Tür	Kollektin	Gözlenen etkiler – Eksiklik Durumunda Gözlemlenen Etkiler
Herpes Simplex Virus	SP-A	Bağlanma Makrofajlar Tarafından Artan Fagositoz
	MBL	Bağlanma Artan İnflamasyon
	Konglutinin	Bağlanma Artan Enfeksiyon
Rotavirus	SP-D	Bağlanma Hemaglutinasyon, İnhibisyon ve Nötralizasyon
	Konglutinin	Bağlanma Hemaglutinasyon, İnhibisyon ve Nötralizasyon
	CL-43	Bağlanma Hemaglutinasyon, İnhibisyon ve Nötralizasyon
Respiratory Syncytial Virus	SP-A	Bağlanma Viral Enfeksiyonun Azaltılması Daha Yavaş Klerans Oranı
	SP-D	Bağlanma Makrojaflar ve Nötrofiller Tarafından Geliştirilmiş Fagositoz Daha Yavaş Klerans Oranı
Human Immunodeficiency Virus	SP-D	Bağlanma Bulaşıcılığın Azalması
	MBL	Bağlanma T Hücrelerine DC-SIGN Aracılı Transferin İnhibisyonu
	Konglutinin	Bağlanma

Tablo 12. Kollektinlerin Virüs ile Etkileşimleri (Devamı)

Tür	Kollektin	Gözlenen etkiler – Eksiklik Durumunda Gözlemlenen Etkiler
<i>Hepatitis B Virus</i>	MBL	Bağlanma Hastalığın İlerlemesinde Olası İlişki.
<i>Hepatitis C Virus</i>	MBL	İnterferon tedavisine zayıf yanıt Hastalığın Seyri Kronik İnfeksiyonla İlişki
<i>Influenza A Virus</i>	SP-A	Bağlanma Hemagglütinasyon aktivitesinin inhibisyonu Makrofajlar Tarafından Artan Alım Daha yavaş temizleme oranı Artan İnflamasyon
	SP-D	Bağlanma Hemagglütinasyon aktivitesinin inhibisyonu Nötrofillere artan bağlanma Nötrofiller tarafından artan solunum patlama tepkileri Daha Yavaş Klerans Oranı Artan İnflamasyon Alveolar Hasarın Artması
	MBL	Bağlanma Artan Virus İnflamasyonu Viral genişlemenin engellenmesi
	Konglutinin	Toplanma Hemagglütinasyon aktivitesinin inhibisyonu Virüs bulaşmasının nötralizasyonu
	CL-43	Bağlanma Hemagglütinasyon aktivitesinin inhibisyonu Nötrofiller tarafından artan alım

2.1.6.1 Herpes Simplex Virus

Herpesviridae familyasının üyeleri, *Herpes Simpleks Virüsü* (HSV) I ve II'yi içeren çift sarmallı DNA virüsleridir. HSV-I enfeksiyonu genellikle soğuk bir yara olarak tanımlanır, ancak aynı zamanda bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda pnömoniye neden olabilir iken HSV-II ise genital herpes'e neden olur (Ljungman ve ark., 1990).

Sıçan alveoler makrofajları tarafından SP-A, HSV-I komplekslerinin fagositozunu artırarak, HSV-I için bir opsonin görevi görebilir. SP-A'nın, hücrelere virüs girişini önlemede bir rolü olabilecek HSV-I'e bağlanmasının, SP-A'nın CRD'sine bağlı N-bağlı şeker yoluyla

gerçekleştiği düşünülmektedir. SP-A'nın HSV-I'in fagositozuna nasıl aracılık ettiği açık değildir. SP-A'nın kolajen alanının makrofajlarla etkileşime girmesi mümkündür, ancak C1q, SP-A'ninkine benzer bir kolajen alanı içermesine rağmen fagositozu uyarmaz. Buna karşılık, insan MBL ve sığır konglutinin farelerde HSV-II enfeksiyonuna aracılık ettiği gösterilmiştir. Hem MBL hem de konglütinin, kalsiyum bağımlı bir şekilde hareketsizleştirilmiş HSV-II antijenlerine karbohidratlarla inhibe edilir (Fischer ve ark., 1994; Van Iwaarden ve ark., 1991).

Bununla birlikte, her iki Kollektin, intravenöz HSV-II ile enfekte olmuş fareleri tedavi etmek için kullanıldığında ertesi gün, karaciğerde virüs titrelerinde bir artış gözlenir. Bu, MBL ve konglutinin'in herhangi bir opsonize edici aktivitesinin duyarlı hücrelere alternatif bir giriş yolu sağladığını göstermektedir. Hem MBL-A hem de MBL-C'nin, HSV-II'ye bağlandığı ve kompleman aktivasyonunu tetiklediği gösterilmiştir (Gadjeva ve ark., 2004). MBL-C seviyeleri etkilenmeden kalırken intraperitoneal HSVII ile enfekte olmuş farelerde artmıştır. MBL-A ve -C fareler karaciğerinden HSV-II'yi yabani tip farelere göre daha az verimli bir şekilde temizler ve bu, karaciğer fonksiyonuyla ilişkilidir. Dalakta veya beyinde viral yükte hiçbir fark gözlenmediğinden, MBL aracılı korumanın karaciğer homeostazının korunması ile sınırlı olması mümkündür (Gadjeva ve ark., 2004).

2.1.6.2 Rotavirus

Rotavirüsler, bebeklerde ve genç hayvanlarda yaygın olarak viral gastroenterite neden olan zarflanmamış, çift sarmallı RNA virüsleridir. Conglutinin, CL-43 ve sığır SP-D, lektin benzeri bir şekilde bir sığır rotavirüs suşuna bağlanabilmektedir ve kapsid glikoproteini VP7'ye spesifik bağlanma gözlemlenmiştir. Bağlanma hemaglutinasyon inhibisyonu ve rotavirüs enfektivitesinin nötralizasyonu ile sonuçlanır, CL-43 her iki analiz tipinde de en yüksek aktiviteyi gösterir. CL-43 basit bir trimerik birim olarak mevcut olduğundan, bu sonuç rotavirüslere karşı antiviral aktivite için oligomerizasyonun zorunlu olmadığını, en azından o collin için olmadığını gösterir (Reading ve ark., 1998).

2.1.6.3 Respiratory Syncytial Virus

Paramiksovirüsler, çok çeşitli enfeksiyonlara neden olan tek zincirli RNA negatif iplik virüsüdür. Respiratory Syncytial Virus (RSV) bronşit ve zatürreye neden olabilir. İki

bütünleşik zarf glikoproteinleri, hücre ekine (G glikoprotein) ve viryonun hücre zarı (F glikoprotein) ile füzyonuna aracılık eder (Collins, 1991).

SP-A, ancak MBL değil, viryon enfektivitesini nötralize eden RSV'nin F glikoproteine kalsiyum bağımlı bir şekilde bağlanır (Ghildyal ve ark., 1999). Bu sonuçlarla tutarlı olarak, MBL değişken alelleri, RSV'nin sıklığı veya ciddiyeti ile ilişkili değildir (Kristensen ve ark., 2004). SP-A eksikliği olan farelerin, RSV'yi vahşi tip farelere kıyasla daha yavaş bir oranda temizlediği ve RSV uygulamasından sonra nötrofillerin sızmasının makrofaj inflamatuvar protein-2'de gözlenen bir artışla tutarlı olarak daha şiddetli olduğu gösterilmiştir. İnsan SP-A'nın teşvik ettiği viral klirensin uygulanması ve inflamatuvar hücreler tarafından pulmoner infiltrasyon, vahşi tip farelerinkilerle karşılaştırılabilir seviyelere düşürülür (LeVine ve ark., 1999). G-glikoproteine SP-A bağlanması da gösterilmiştir (Hickling ve ark., 2000), ancak artan SP-A konsantrasyonları bir insan larinks karsinom hücre hattında RSV enfeksiyonu seviyesini arttırmıştır. Eksojen SP-A'nın uygulanması, vahşi tip farelerde viral klirensi etkilemediğinden, SP-A'nın G glikoproteine eklenmesi, *in vivo* enfeksiyonu arttırmaz (LeVine ve ark., 1999).

Başka bir paramiksovirus ile enfeksiyon sırasında, parainfluenza, ovin SP-A ve SP-D'nin mRNA seviyeleri artar ve mRNA ekspresyonundaki artışa parainfluenza virüsü replikasyonunda bir azalma eşlik eder (Grubor ve ark., 2004). SP-A protein seviyelerinde bir değişiklik gözlenmedi (SP-D protein seviyeleri ölçülmedi), ancak SP-A protein seviyelerinde bir artışın ölçülmemesi olasıdır, çünkü viryonlara bağlanma için daha fazla protein kullanılmıştır. RSV'ye maruz kaldıktan sonra önemli ölçüde daha fazla SP-A mRNA ifade eden kültürlenmiş insan alveoler tip II epitel hücrelerinde benzer etkiler görülmüştür, ancak SP-D mRNA ifadesinde herhangi bir değişiklik ölçülmemiştir. SP-A proteinlerinin yanı sıra SP-A protein salgılanmasının hücre içi seviyeleri, RSV ile enfekte olmuş hücrelerde azalır; bu, RSV'nin SP-A mRNA çevirisinin yanı sıra SP-A protein salgılanmasını azaltabileceğini gösterir (Alcorn ve ark., 2005).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hayvan Materyali

Çalışmada klinik olarak sağlıklı görünen 18 adet sağlıklı (Grup I). Genel sağlık kriterleri; vücut sıcaklığı: 37.2-38.3 °C, solunum sayısı: 10-24/dk, nabız: 28-44/dk, kapiller dolum süresi:1-3/Sn ve normal akciğer sesleri bulguları gösteren atlar ve 18 adet solunum sistemi hastalığı belirtileri gösteren (Grup II) olmak üzere toplam 36 adet İngiliz ırkı at kullanıldı. Grup I'deki hayvanların ortalama yaşı 13±5 yıl ve ortalama ağırlığı 557±27 kg iken, Grup II'deki hayvanların ortalama yaşı 12±3 yıl, ortalama ağırlığı ise 552±55 kg idi. Atlar Türkiye Jokey Kulübü Hipodromları ve Haralarından temin edildi. Atların bulundukları ahır boksları 7/24 temiz bol altlıklı olup, boyutları 6-12 m² arasındadır. Atlara verilen standart günlük rasyonlar yulaf ezmesi %44 kg (2.64), kırılmış arpa %24 kg (1.44), mısır %12 kg (0.72), soya küspesi %15 kg (0.9), kepek %4 kg (0.24), tuz kg (0.03), konsantre pelet yem kg (6), kuru ot kg (5), yonca kg (4) ve 1 adet mineral bloğunu içermektedir. Atlar günde iki kez (06:00 ve 18:00) beslendi. Atların su ihtiyacı *ad libitum* olarak karşılandı. Çalışma, Şubat 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında aktif yarış hayatı devam eden, yarıştan ayrılmış veya damızlık yetiştiriciliği yapılan işletmelerdeki atlar üzerinden yürütüldü.

3.2 Hasta Hayvanların Klinik Muayeneleri

Grup I'deki sağlıklı ve Grup II'deki solunum sistemi hastalığı belirtileri gösteren hayvanların rektal vücut sıcaklığı, dakikadaki solunum sayıları ve kalp frekansları ölçüldü. Atlar tekrarlı öksürük, genişleyen burun delikleri ve burun akıntısı, solunum güçlüğü, taşipne ve egzersiz intoleransı yönünden klinik muayeneye tabi tutuldu.

Klinik skor tablosu;

Skor	0	1	2	3
Öksürük	Yok	Günün Belirli Saatlerinde Öksürükler (Beslenme/Egzersiz Anında/Uyuma Sırasında)	Periyodik Olmayan Sık Öksürük	Periyodik Olarak Sık Öksürük
Burun Deliklerinin Genişleme	Yok	İnspirasyon Sırasında Genişleyen Burun Delikleri (İnspirasyon Sonunda Normale Döner)	İnspirasyon ve Ekspirasyon Sırasında Genişleyen Burun Delikleri	İnspirasyon ve Ekspirasyon Sırasında Şiddetli Genişleyen Burun Delikleri
Abdominal Solunum	Yok	Abdomende Hafif Düzleşme	Belirgin Abdominal Solunum	Şiddetli Abdominal Solunum
Pulmoner Oskültasyon	Normal	İnspirasyonda ve Ekspirasyonda Sert Sesler	Çıtırtı ve Hırıltı Sesi	Şiddetli Çıtırtı ve Hırıltı Sesi
Burun Akıntısı	Yok	Seröz Akıntı(Az yada Çok)	Mukuslu Akıntı(Az)	Mukuslu Akıntı(Çok)

3.3 Kan Örneklerinin Toplanması

Grup I'deki kontrol grubunda bulunan atlardan bir kez (0. gün) ve Grup II'deki hasta atlardan 0. 7. ve 14. günlerde *vena jugularisten* 21 gauge iğneli Vacutainer® holder ile 9 ml negatif basınçlı tüplere venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletildi ve santrifüj cihazında 3000 rpm/10 dakika santrifüj edilerek serumları çıkartıldı. Serum örnekleri mikropipet yardımıyla eşit olarak eppendorf tüplerine (1.5 ml) aktarıldı. Serum örneklerine numara ve tarih yazılarak kayıt altına alındı ve analizler yapılınca kadar -80°C'de saklandı.

3.4 Endoskopi, Trakeobronşiyal Aspirasyon ve Bronkoalveolar Lavaj Örnekleme

Gup II'deki hasta atların üst ve alt solunum yollarının değerlendirilmesinde 200 cm uzunluğunda ve 9.5 mm çapında bir videoendoskop (Olympus CV-170, Germany) kullanıldı. Endoskopi uygulanabilmesi amacıyla atlar, 0.01 mg/kg dozunda Detomidin HCL (Domesodan®, Pfizer Corporation, Viyana, Avusturya) ve 0.01 mg/kg dozunda Butafanol (Butomidor®, Wels, Viyana, Avusturya) ile sedasyona alındı. Bronkofiberoskop nazal kanala girdikten sonra ventral meatusa yerleştirildi ve trakeaya kaudal olarak hareket ettirildi. Bifurkasyon alanına ulaşıncaya kadar alt solunum yolları değerlendirildi. Hava yolunu örneklemek için lavaj örnekleri, endoskopik muayene esnasında, önceden hazırlanmış %2'lik lidokain içeren steril %0.9 serum fizyolojik solüsyonu kullanılarak özel olarak tasarlanmış bir sonda aracılığıyla alındı. Alınan lavaj örneklerin sitolojik analizleri Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi.



Resim 1. Endoskopi Muayenesi



Resim 2. Endoskopi ile Trakea Muayenesi

3.5. Laboratuvar Analizleri

3.5.1 Sitolojik İnceleme

BAL sıvısı önce santrifüj edildi (Hettich EBA200, Santrifüj). Örnekler, 15 ml'lik dibi konik falkon tüpü hafif yatay tutulup tüpün içine Mucollexx aktararak 30 dakika bekletildi. Santrifüj tüpleri karşılıklı dengede olacak şekilde santrifüj cihazına yerleştirilerek santrifüj (1500 devirde 10 dk) edildi. Santrifüj işleminden sonra supernatant (pellet üzerinde, tüp yüzeyinde toplanan sıvı) dökülerek uzaklaştırıldı. Tüpün dibinde kalan kısma, 3-4 kısım

“Mucollex” solüsyonu eklenerek vortex (Stuart ST-SA8 Vortex mixer, variable speed) ile karıştırıldı. Sitospin makinasında (Cytospint; Shandon Southern Ltd., Cheshire, England) 1000 devirde 15 dakika santifüj edilerek hücreler poly-L-lysine lamlarda toplandı. Daha sonra ıslak slaytlar kurutularak smearlar Papanicolaous (PAP), Hematoksilen eosin (H&E), Diff Quick (DQ), ile boyandı. Kesitler ışık mikroskobunda incelenerek fotoğraflandı. Resimler (Olympus DP71 mikroskopla uyumlu digital kamera (Olympus DP71) ve dijital program ile (DP Controller and the DP Manager) ile görüntülendi. Sitospin hazırlama slaytları incelendi (Pickles ve ark., 2002). Rutin sitolojik analizin bir parçası olarak minimum 300 hücreli (x1000 büyütme) diferansiyel sayımı yapıldı. BAL sıvı sitolojisi, atları normal, hafif/orta inflamasyon veya şiddetli inflamasyon grubu olacak şekilde üç gruptan birine dâhil etmek için kullanıldı. Hücreler, makrofaj, lenfosit, nötrofil (PMN), eozinofil ve hücrelerinin sayım yüzdesi olarak sınıflandırıldı. Tüm slaytlar Diff Quikc ile boyandı (Bedenice ve ark., 2008). Atlarda (>%5 nötrofil, >%1 eozinofiller, >%2 mast hücreleri, >20-50 lenfosit, >40-80 makrofaj) normal değerlerin üzerindeki parametreler olarak değerlendirilir (Hoffman, 1998; Davis ve Sheats, 2019). Sitolojik skor tablası aşağıdaki gibi yapılmıştır.

Normal	Hafif/Orta Nötrofilik	Hafif/Orta Mastositik	Hafif/Orta Karışık	Ciddi
≤%5 Nötrofiller	%7-19 Nötrofiller	≥%3 Mast hücreleri	7–19% Neutrophils	≥%20 Nötrofiller veya
≤2% Mast hücreleri	≤2% Mast hücreleri	≤%6 Nötrofiller	≥3% Mast cells	↑ Solunum hızı/ dinlenmede efor
≤%1 Eozinofiller				

3.6 Tedavi Uygulamaları

Atlar çevresel olarak stabil ve temiz yerlere alındı. Beslenmeleri düzenlendi. Hastalık belirtileri gösteren atlarda standart tedavi prosedürleri uygulandı (Davis, 2003; Henderson ve ark., 2008; Nogradi ve ark., 2011). Penisilin (Reptopen®) IM yolla 6600-16000IU/kg dozunda günde 1 kere olmak üzere 7 gün süresince, Gentamisin (Gentadur %10 enjeksiyonluk çözelti) 6.6 mg/kg dozunda IV olarak günde 1 kere 7 gün boyunca uygulandı. Standart tedaviye ek olarak bazı durumlarda Kortikosteroid (Devamed®) 0.1 mg/kg/gün, IM yolla 10 gün, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç olarak flunixin meglumin (Flumed®) 2.2 mg/kg dozda ve 3 gün süreyle IV yolla uygulandı. Solunum sıkıntısı şiddetli olan atlara oral olarak 1 mg/kg

dozda azalarak Prednisolone (Deltracortril®) tablet ile günde iki kez 5 dk süreyle 2 µg/kg dozda Salbutamol (Ventolin) nebulizatör aracılığı ile uygulandı. Destekleyici uygulama olarak vitamin C (Provet Vitamin-C®) 10 ml dozunda IM yolla 3 gün uygulandı.

3.7 Biyokimyasal Analizler

Grup I'deki sağlıklı atlardan 0. ve Grup II'deki hasta atlardan 0. 7. ve 14. günde toplanan serumlar mikropleyte konulmadan önce prosedürüne uygun oranlarda dilüe edildi. Kan serumlarında Kollektin-11, SP-D, SP- A, SAA, CRP, Hp ve plazmadan Fb düzeyleri, ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü. Çalışmanın güvenilirliğini arttırmak amacıyla standartlar dublike çalışıldı. Serum örneklerinden Kollektin-11 (Mybiosource Horse Collectin Sub-Family Member 11 (COLEC) ELISA Kit 96 Test cat. No: MBS9361413 San Diego, Kaliforniya, ABD), Surfaktan Protein D (Mybiosource Horse Pulmonary Surfactant Associated Protein D (SPD) ELISA Kit 96 Test cat. No: MBS040510 San Diego, Kaliforniya, ABD), Surfaktan Protein A (Mybiosource Horse Pulmonary Surfactant Associated Protein A (SPA) ELISA Kit 96 Test cat. No: MBS033347 San Diego, Kaliforniya, ABD), SAA değerleri (Sun red Horse SAA ELISA Kit 96 Test-cat. No:201-03-0088 Shanghai China), CRP (Sun red Horse CRP ELISA Kit 96 Test-cat. No:201-03-0089 Shanghai China), Fb (Sun red Horse Fbg ELISA Kit 96 Test-cat. No:201-03-0087 Shanghai China), Hp düzeyleri (Sun red Horse HPT/HP ELISA Kit 96 Test-cat. No:201-03-0064 Shanghai China), ticari kitlerin test prosedürüne uygun olarak ELISA yöntemiyle belirlendi ve sonuçlar Biotek ELx800 ELISA cihazında 450 nm dalga boyunda okundu.

3.7.1 Kollektin-11 Analizi

Duyarlılık: Kollektin-11 analizinde kullanılan bu kitin duyarlılığı 0.1 µg/ml'dir.

Saptama Aralığı: 0.625ng/ml-20ng/ml'dir.

Standart Konsantrasyonları (S6 - S1): 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625ng/ml'dir.

Testin Yapılışı: Test kiti oda sıcaklığına getirildi. İlk kuyucuk blank olarak kullanıldı ve boş bırakıldı, ilk kuyucuğu takip eden 12 kuyucuğa standartlardan 50'şer µl (S1-S6) iki tekrarlı olacak şekilde ilave edildi. Kalan kuyucuklara ise 50'şer µl serum örnekleri ilave edildi. 2 saat inkübasyon yapıldı. Boş kuyucuklar hariç, her kuyucuğa 100 µl HRP-Konjugat eklendi. Plate'in üstü kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda pleyt 4

kez yıkandı. Her kuyuya 50 µl Kromojen Solüsyonu A ve 50 µl Kromojen Solüsyonu B ilave edildi ve nazikçe karıştırıldıktan sonara 37°C’de 15 dakika inkübe edidi. Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. 15 dakika içinde ELISA okuyucu (BioTek ELX800) ile 450 nm’de blank, standart ve örneklerin absorbans degerleri okutuldu.

3.7.2 At Pulmoner Surfaktan İlişkili Protein A (SP-A) Analizi

Duyarlılık: SP-A analizinde kullanılan bu kitin duyarlılığı 0.1 µg/ml’dir.

Saptama Aralığı: 6.25pg/ml-200pg/ml.’dir.

Standart Konsantrasyonları (S6 - S1): 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25 pg/ml’dir.

Testin Yapılışı: Test kiti oda sıcaklığına getirildi. İlk kuyucuk blank olarak kullanıldı ve boş bırakıldı, ilk kuyucuğu takip eden 12 kuyucuğa standartlardan 50’şer µl (S1-S6) iki tekrarlı olacak şekilde ilave edildi. Kalan kuyucuklara ise 50’şer µl serum örnekleri ilave edildi. Boş kuyucuklar hariç, her kuyucuğa 100 µl HRP-Konjugat eklendi. Plate’in üstü kapatılarak 37°C’de 60 dakika inkübe edidi. İnkübasyon süresi sonunda pleyt 4 kez yıkandı. Her kuyuya 50 µl Kromojen Solüsyonu A ve 50 µl Kromojen Solüsyonu B ilave edildi ve nazikçe karıştırıldıktan sonara 37°C’de 15 dakika inkübe edidi. Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. 15 dakika içinde ELISA okuyucu (BioTek ELX800) ile 450 nm’de blank, standart ve örneklerin absorbans degerleri okutuldu.

3.7.3 At Pulmoner Surfaktan İlişkili Protein D (SP-D) Analizi

Duyarlılık: SP-D analizinde kullanılan bu kitin duyarlılığı 0.1 µg/ml’dir.

Saptama Aralığı: 6.25ng/ml-200ng/ml’dir.

Standart Konsantrasyonları (S6 - S1): 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25 ng/ml’dir.

Testin Yapılışı: Test kiti oda sıcaklığına getirildi. İlk kuyucuk blank olarak kullanıldı ve boş bırakıldı, ilk kuyucuğu takip eden 12 kuyucuğa standartlardan 50’şer µl (S1-S6) iki tekrarlı olacak şekilde ilave edildi. Kalan kuyucuklara ise 50’şer µl serum örnekleri ilave edildi. Boş kuyucuklar hariç, her kuyucuğa 100 µl HRP-Konjugat eklendi. Plate’in üstü kapatılarak 37°C’de 60 dakika inkübe edidi. İnkübasyon süresi sonunda pleyt 4 kez yıkandı. Her kuyuya 50 µl Kromojen Solüsyonu A ve 50 µl Kromojen Solüsyonu B ilave edildi ve nazikçe

karıştırıldıktan sonara 37°C’de 15 dakika inkübe edidi. Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. 15 dakika içinde ELISA okuyucu (BioTek ELX800) ile 450 nm’de blank, standart ve örneklerin absorbans degerleri okutuldu.

3.7.4 Serum Amyloid A (SAA) Analizi

Duyarlılık: SAA analiz kitinin duyarlılığı 0.15 µg/ml’dir.

Saptama Aralığı: Bu kitin saptama aralığı 0.2 µg/ml-40 µg/ml’dir.

Standart Konsantrasyonları (S5- S1): 24, 12, 6, 3, 1.5 µg/ml

Testin Yapılışı: Test kiti oda sıcaklığına getirildi. İlk kuyucuk blank olarak kullanıldı ve boş bırakıldı, ilk kuyucuğu takip eden 10 kuyucuğa standartlardan 50’şer µl (S1-S5) iki tekrarlı olacak şekilde ilave edildi. Kalan kuyucuklara ise 40’ar µl serum örnekleri ilave edildi. Örneklerin ilave edildiği kuyucuklara ayrıca 10 µl anti-SAA Antikor ilave edildi. Boş kuyucuklar hariç, her kuyucuğa 50 µl Streptavidin-HRP 50 µl eklendi. Plate’in üstü kapatılarak 37°C’de 60 dakika inkübe edidi. İnkübasyon süresi sonunda pleyt yıkama Solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Her kuyuya 50 µl Kromojen Solüsyonu A ve 50 µl Kromojen Solüsyonu B ilave edildi ve nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C’de karanlık bir ortamda 10 dakika inkübe edidi. Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. 15 dakika içinde ELISA okuyucu (BioTek ELX800) ile 450 nm’de blank, standart ve örneklerin absorbans degerleri okutuldu.

3.7.5. Haptoglobin (Hp) Analizi

Duyarlılık: HPT/HP analiz kitinin duyarlılığı 3.965 µg/ml’dir.

Saptama Aralığı: Bu kitin saptama aralığı 5 µg/ml- 1000 µg/ml’dir.

Standart Konsantrasyonları (S5- S1): 600, 300, 150, 75, 37.5 µg/ml

Testin Yapılışı: Test kiti oda sıcaklığına getirildi. İlk kuyucuk blank olarak kullanıldı ve boş bırakıldı, ilk kuyucuğu takip eden 10 kuyucuğa standartlardan 50’şer µl (S1-S5) iki tekrarlı olacak şekilde ilave edildi. Kalan kuyucuklara ise 40’ar µl serum örnekleri ilave edildi. Örneklerin ilave edildiği kuyucuklara ayrıca 10 µl anti- HPT/HP Antikor ilave edildi. Boş kuyucuklar hariç, her kuyucuğa 50 µl Streptavidin-HRP 50 µl eklendi. Plate’in üstü

kapatılarak 37°C’de 60 dakika inkübe edidi. İnkübasyon süresi sonunda pleyt yıkama Solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Her kuyuya 50 µl Kromojen Solüsyonu A ve 50 µl Kromojen Solüsyonu B ilave edildi ve nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C’de karanlık bir ortamda 10 dakika inkübe edidi. Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. 15 dakika içinde ELISA okuyucu (BioTek ELX800) ile 450 nm’de blank, standart ve örneklerin absorbans degerleri okutuldu.

3.7.6 Fibrinojen (Fb) Analizi

Duyarlılık: Fibrinojen analiz kitinin duyarlılığı 0.052 mg/ml’dir.

Saptama Aralığı: Bu kitin saptama aralığı 0.06 mg/ml-16 mg/ml’dir.

Standart Konsantrasyonu: 19.2 mg/ml

Standart Solüsyonlarının Hazırlanması: Standart solüsyonu hazırlamak için orjinal standart solüsyonundan 120 µl alınıp üzerine 120 µl standart dilüent ilave edilerek seri dilüsyonlarla final konsantrasyonu 0.6 mg/ml’e ayarlandı.

Testin Yapılışı: Test kiti oda sıcaklığına getirildi. İlk kuyucuk blank olarak kullanıldı ve boş bırakıldı, ilk kuyucuğu takip eden 10 kuyucuğa standartlardan 50’şer µl (S1-S5) iki tekrarlı olacak şekilde ilave edildi. Kalan kuyucuklara ise 40’ar µl serum örnekleri ilave edildi. Örneklerin ilave edildiği kuyucuklara ayrıca 10 µl anti-Fbg Antikor ilave edildi. Boş kuyucuklar hariç, her kuyucuğa 50 µl Streptavidin-HRP 50 µl eklendi. Plate’in üstü kapatılarak 37°C’de 60 dakika inkübe edidi. İnkübasyon süresi sonunda pleyt yıkama Solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Her kuyuya 50 µl Kromojen Solüsyonu A ve 50 µl Kromojen Solüsyonu B ilave edildi ve nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C’de karanlık bir ortamda 10 dakika inkübe edidi. Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. 15 dakika içinde ELISA okuyucu (BioTek ELX800) ile 450 nm’de blank, standart ve örneklerin absorbans degerleri okutuldu.

3.7.7 CRP Analizi

Duyarlılık: CRP analiz kitinin duyarlılığı 0,15 µg/ml’dir.

Saptama Aralığı: Bu kitin saptama aralığı 0.2 µg/ml-40 µg/ml’dir.

Standart Konsantrasyonu: 48 µg/ml

Standart Solüsyonlarının Hazırlanması: Standart solüsyonu hazırlamak için orijinal standart solüsyonundan 120 µl alınıp üzerine 120 µl standart dilüent ilave edilerek seri dilüsyonlarla final konsantrasyonu 1.5 µg/ml'ye ayarlandı.

Testin Yapılışı: Test kiti oda sıcaklığına getirildi. İlk kuyucuk blank olarak kullanıldı ve boş bırakıldı, ilk kuyucuğu takip eden 10 kuyucuğa standartlardan 50'şer µl (S1-S5) iki tekrarlı olacak şekilde ilave edildi. Kalan kuyucuklara ise 40'ar µl serum örnekleri ilave edildi. Örneklerin ilave edildiği kuyucuklara ayrıca 10 µl CRP Antikor ilave edildi. Boş kuyucuklar hariç, her kuyucuğa 50 µl Streptavidin-HRP 50 µl eklendi. Plate'in üstü kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Inkübasyon süresi sonunda pleyt yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Her kuyuya 50 µl Kromojen solüsyonu A ve 50 µl Kromojen Solüsyonu B ilave edildi ve nazıkçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de karanlık bir ortamda 10 dakika inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. 15 dakika içinde ELISA okuyucu (BioTek ELX800) ile 450 nm'de blank, standart ve örneklerin absorbans değerleri okutuldu.

3.8 İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), normal dağılım olanlarda aritmetik ortalama±standart sapma veya normal dağılım olmayanlarda medyan ve çeyrekler açıklığı (Q1-Q3) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Deney ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar normal dağılım gösteren değişkenlerde (Fb ve Hp) Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde (Kollektin-11, SP-D, SP-A, SAA ve CRP) Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Grup içi karşılaştırmalar tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi veya Friedman testi ile yapıldı. 0, 7 ve 14. günlerde parametreler arası ilişkiler normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson korelasyon, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Spearman korelasyon analizi yapıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Anamnez Bulguları

Sağlıklı ve hasta atlara daha önceden aşı yapıp yapılmadığı Türkiye Jokey Kulübü hasta kayıt sisteminden kontrol edildi. Sağlıklı ve hasta atlara daha önce herhangi bir tedavi uygulanmadığı öğrenildi. Hasta atların özellikle egzersiz intoleransı, solunum güçlüğü, burun akıntısı, hırıltılı solunum akciğerlerinde kanama ve tekrarlayan öksürük bulguları gösterdiği andan itibaren akut durumlarda müdahale edildi.

4.2 Klinik Bulgular

Bu çalışmada kullanılan Grup I'deki atlara ait 0. günü ve Grup II'deki atlara ait 0. 7. ve 14. günlerdeki ortalama vücut sıcaklıkları, kalp frekansı ve solunum sayıları ve bu verilere ait standart sapmalar Tablo 13'te verilmiştir. Solunum sistemi rahatsızlığından etkilenmiş atlarda, özellikle uzamış ekspiratuar faz, inspiratorik dispne, çıtırtı ve hırıltı sesleri belirlenmiştir. Endoskopik muayenede solunum sistemi rahatsızlığından etkilenmiş atlarda, hava yollarında aşırı mukus birikmesi tespit edilmiştir. IAD bulguları gösteren atlarda, alt solunum yollarının sürekli tıkanması, bronkospazm, aşırı mukus üretimi ve terminal hava yolu obstrüksiyonu görülmüştür. Egzersiz intoleransı olanlarda ise, dispne, mukopurulent nazal akıntı, anormal pulmoner sesler ve genişlemiş bir perküsyon alanı da görülmüştür. Çalışma öncesi klinik belirtiler şiddetli öksürük, hırıltılı solunum, burun akıntısı ve belirgin abdominal kontraksiyonlar ile ortaya çıktığı için tanı koymak daha kolay olmuştur. Hastalığın erken belirtilerinde subklinik vakalar olduğu için atlar atik, canlı ve normal bir görünüm sergilemiştir. Normal padok veya boks istirahatinde, yem yerken tek klinik bulgu

zaman zaman meydana gelen öksürük olmuştur. İlerleyen dönemde, öksürük ataklarının sıklığı ve yoğunluğu artmıştır. Hastalığın şiddetlenmesi ile birlikte taşipne, burun deliklerinin büyümesi ve çift zamanlı ekspirasyon hareketleri gözlenmiştir. Vücut kondüsyonu iyi olan atlarda zamanla kilo kayıpları yaşanmıştır. Hastalığı hafif geçiren atların bazılarında istirahat halinde torasik oskültasyonda anormallikler görülmemiştir. Fakat hastalığı şiddetli geçiren atların muayenesi ile pulmoner periferde yer alan ekspiratuar sesler ortaya çıkmıştır.

Çalışmada kullanılan atlar yaş ve canlı ağırlıklar açısından değerlendirildiğinde, gruplar arası herhangi bir istatistiksel fark gözlenmedi ($P>0.05$). Beden sıcaklığında da istatistiksel bir değişiklik görülmezken ($P>0.05$), solunum sayısı ve kalp frekansında gruplar arasında anlamlı bir farkın olduğu tespit edildi ($P<0.01$). Grup I deki atların vital parametrelerinin normal fizyolojik sınırlar içerisinde olduğu gözlenirken, Grup II deki atların solunum sayısı ve kalp frekansı reaksiyonlara bağlı yüksek bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13. Kontrol ve Hasta Grubunda Bulunan Atların Çalışma Başlangıcındaki Klinik Verileri

Parametre	Grup I (Kontrol Grubu)	Grup II (Hasta Grubu)	Grup II (Hasta Grubu)	Grup II (Hasta Grubu)	P Değeri
	0. gün	0. gün	7. gün	14. gün	
Yaş (Yıl)	13±5	12±3	0	0	>0.05
Canlı Ağırlık (Kg)	557±27	552±55	0	0	>0.05
Beden Sıcaklığı (°C)	37±2	38±1	38±3	37±2	>0.05
Solunum (Sayı/dk)	12±4	31±5	23±5	14±2	<0.01
Kalp Frekansı (Atım/dk)	36±3	48±5	43±5	39±2	<0.01

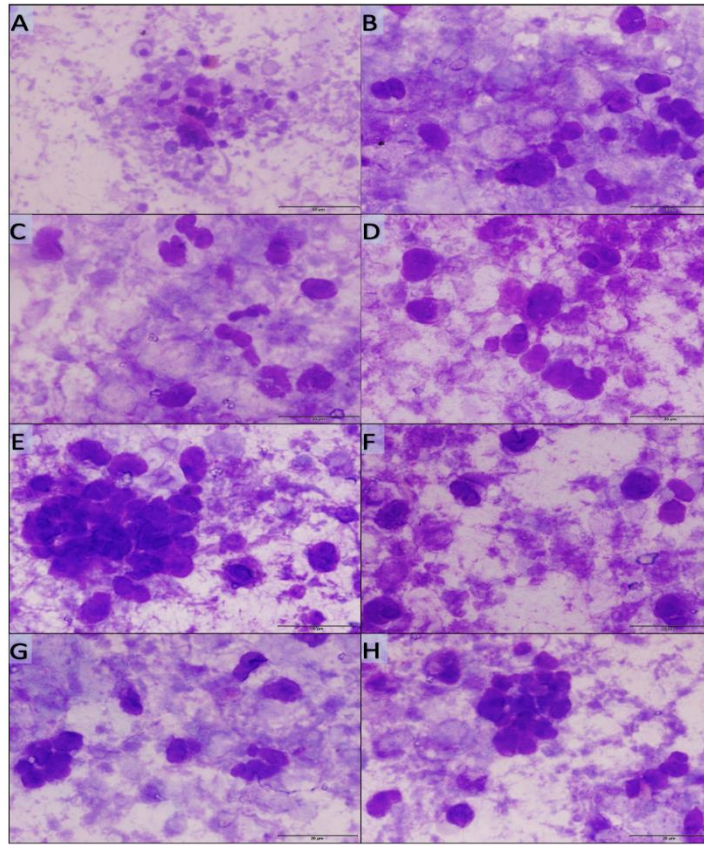
4.3 Laboratuvar Bulguları

4.3.1 Sitolojik Muayene Bulguları

Grup II'ye ait atlardan elde edilen BAL örneklerinin sitolojik incelemelerinde yeterli hücresellik mevcuttu. Bu örneklerin 3 tanesinde yoğun nötrofilik hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Bu hücrelerin çoğunda nekrotik değişiklikler dikkati çekerken bazılarında lizise

rastlandı. Reaktif nötrofillere böyle alanlarda yaygın olarak rastlandı (Şekil 4). Bu alanların zeminlerinde yoğun mukus dikkat çekiciydi. Diğer örneklerin hemen tamamında makrofajların oldukça büyük olduğu ve vakuolizasyonun bulunduğu, lenfositlerin yoğun olduğu alanlar belirgindi (Şekil 4). Sitosantrifüj preparatlarında >%5 nötrofil, nötrofilik yangı olarak değerlendirildi. Epitel hücreleri sayılmadı. Hücrelerin lizisi, siliyer hücrelerin ve siliyer hücrelerde kirpiklerin korunması ve mukusun varlığı veya yokluğu (pembe, filamentli arka plan malzemesi) her slaytta kalitatif olarak değerlendirildi. İki farklı makrofaj türü gözlemlendi. Farklılaşmamış alveoler makrofajlar baskın olup, nispeten büyük (10 ila 15 µm), eksantrik yuvarlakdan oval çekirdeğe ve bol granüler sitoplazmaya sahip yuvarlakdan oval hücrelere kadar tanımlanmıştır. Buna karşılık, aktifleştirilmiş alveoler makrofajlar daha büyüktü ve sitoplazmaları daha boldu ve sıklıkla çok sayıda sitoplazmik vakuol içeriyordu. Nötrofiller morfolojik olarak periferik kanda bulunanlara benzer idi. İki farklı tipte lenfosit de gözlenmiştir. Küçük lenfositler, yoğun nükleer kromatin ve kötü boyanmış sitoplazmanın yetersiz bir kenarına sahip yuvarlak çekirdeklere sahip idi. Reaktif (aktif) lenfositler daha bol, daha yoğun boyanmış sitoplazma ve eksantrik olarak yerleştirilmiş çekirdeklerle daha büyüktü Silyer epitel hücreleri de az sayıda örnekte dikkati çekti.

Sağlıklı atlardan elde edilen BAL sıvısının, ağırlıklı olarak alveolar makrofajlar, lenfositler ve eozinofil lökositleri içerdiği gözlemlendi. Daha az sayıda kirpikli ve siliyer olmayan bronşiyal epitel hücreleri, eozinofiller, nötrofiller, "bazofiloid hücreler" ve plazma hücreleri de mevcut idi. BAL sıvısının makrofajları normal atlarda yaygın olarak tanınan büyük çok çekirdekli makrofajlar ve mitotik formlar ile değişen boyut ve morfolojiye sahip idi. Geniş bir sitoplazmaya: nükleer orana sahipti ve büyük hücrelerdi. Lenfositler ağırlıklı olarak, yetersiz sitoplazmaya ve yoğun şekilde oval veya böbrek şekilli çekirdeklere sahip idi. Birçoğunda küçük intrasitoplazmik granül kümesi mevcuttu. Kirpikli kolumnar epitel hücreleri de az sayıda mevcut idi.

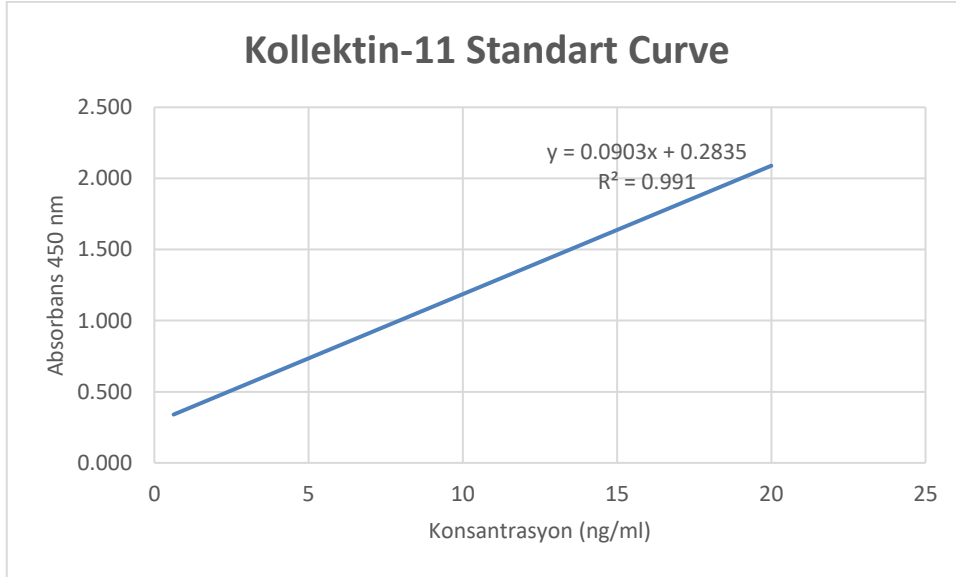


Şekil 3. BAL Sıvısının Sitospin Tekniğiyle Hazırlanan Preperatı, Diff Quick (DQ) Boyaması. Hücreler, kolayca tespit iç hücre yapısı ile belirgin bir morfolojiye sahiptir. Makrofajlar, çok çekirdekli makrofaj, lenfositleri gösteren normal bir ata ait BAL sıvısı. Arka zeminde mukus granülleri olan hafif hiperplastik epitel hücreler mevcuttur. Dejeneratif epitel hücrelerini de içeren çok sayıda mononükleer hücreleri (lenfosit, plazma hücresi) Hücresellik esas olarak nispeten az sayıda lenfosit ile karıştırılmış alveolar makrofajlardan ibarettir. Eozinofiller (büyük, kırılğan eozinofilik intrasitoplazmik granülleri ile dikkat çekmekte. "Bazofiloid hücreler" nadiren mevcuttur. Bar: 20µm (A-F).

4.3.2 Kollektin-11, Surfaktan Protein A (SP-A), Surfaktan Protein D (SP-D) SAA, CRP, Fibrinojen ve Haptoglobin Analizleri

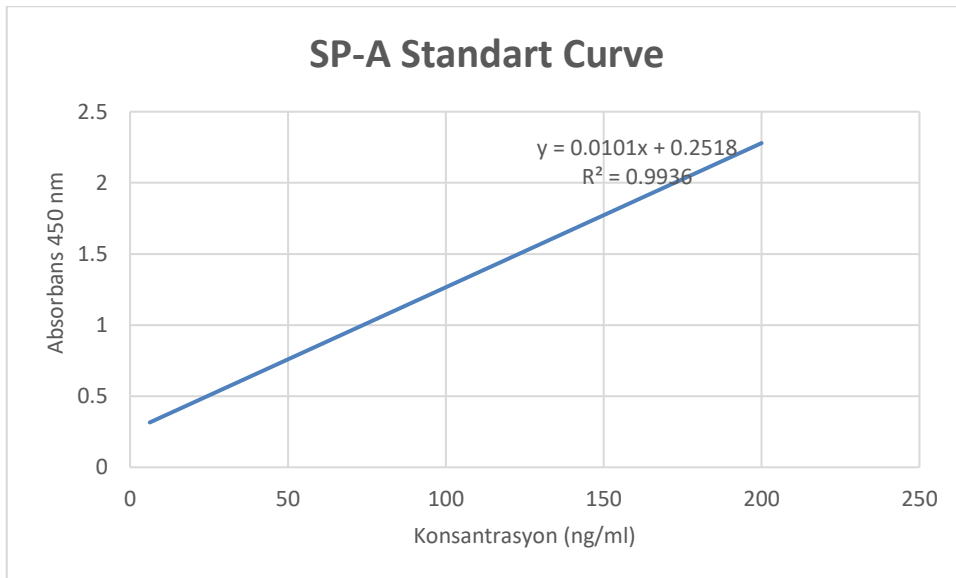
Çalışmada analiz edilen her bir parametere için; standart test sonuçlarının doğruluğu, doğru standart eğrilerin üretilmesine bağlıdır. Her bir ortalama değerinden elde edilen standart eğrinin korelasyon katsayısı (R^2) 0.950 veya daha fazla olmalıdır. Bu doğrultuda, çalışma da analizi yapılan her bir parametre için elde edilen standart eğrileri ve standart eğrinin doğrusal gerilemesinin korelasyon katsayıları Şekil 5-12'de sunulmuştur.

4.3.2.1 Kollektin-11 (CL-11)



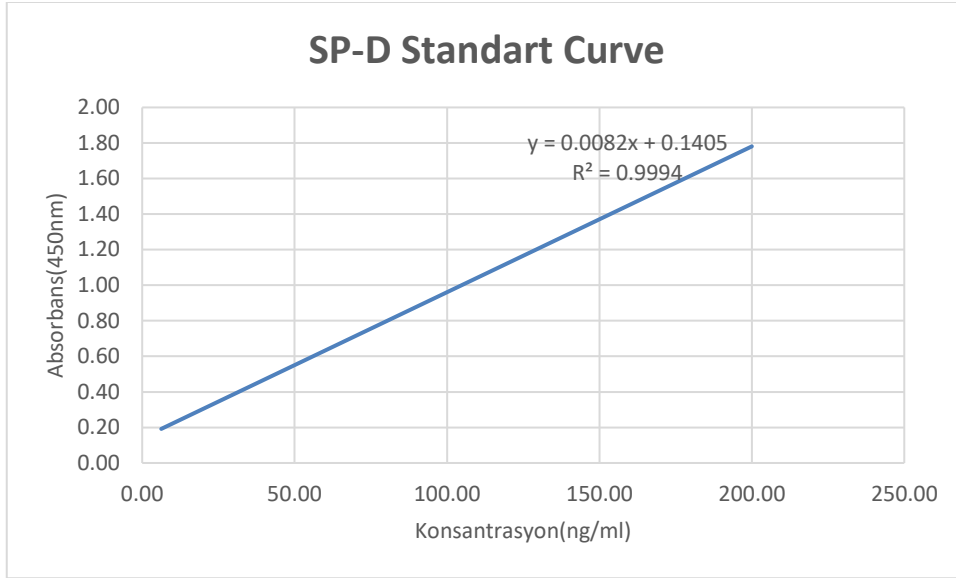
Şekil 4. ELISA Kollektin-11 Analizi Standart Eğrisi: X eksen: standart solüsyon konsantrasyonunu, Y eksen: 450 nm’de okunan absorbanlar. Korelasyon katsayısının karesi ($R^2=0.991$)

4.3.2.2 Surfaktan Protein A (SP-A)



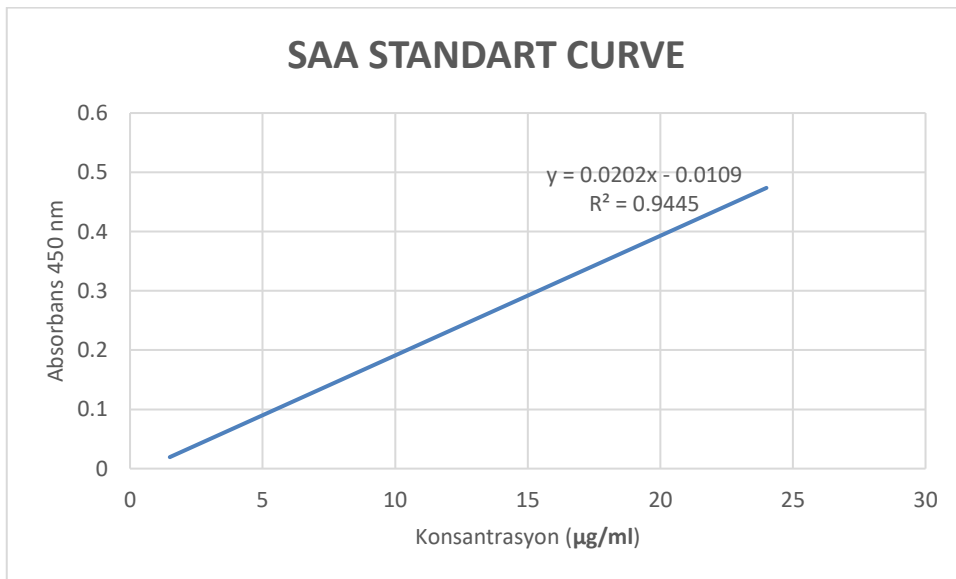
Şekil 5. ELISA SP-A Analizi Standart Eğrisi: X eksen: standart solüsyon konsantrasyonunu, Y eksen: 450 nm’de okunan absorbanlar. Korelasyon katsayısının karesi ($R^2=0.9936$)

4.3.2.3 Surfaktan Protein D (SP-D)



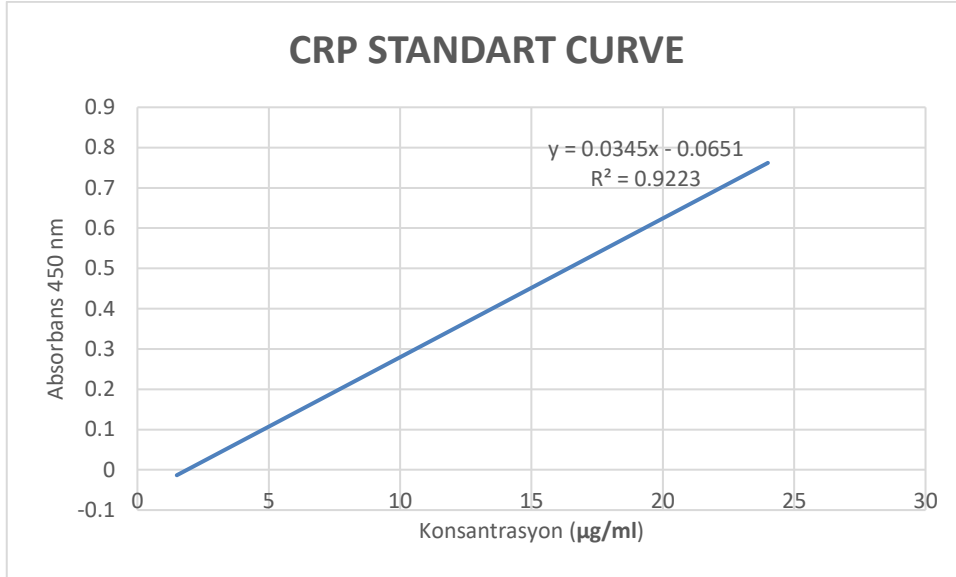
Şekil 6. ELISA SP-D Analizi Standart Eğrisi: X eksen: standart solüsyon konsantrasyonunu, Y eksen: 450 nm’de okunan absorbanlar. Korelasyon katsayısının karesi ($R^2=0.9994$)

4.3.2.4 Serum Amiloid A (SAA)



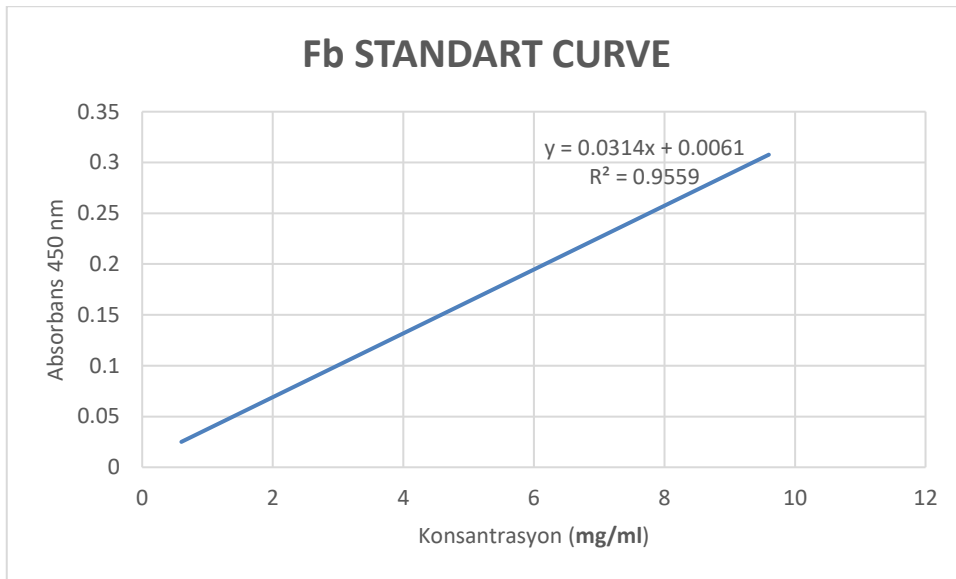
Şekil 7. ELISA SAA Analizi Standart Eğrisi: X eksen: standart solüsyon konsantrasyonunu, Y eksen: 450 nm’de okunan absorbanlar. Korelasyon katsayısının karesi ($R^2=0.9445$)

4.3.2.5 C-Reaktif Protein (CRP)



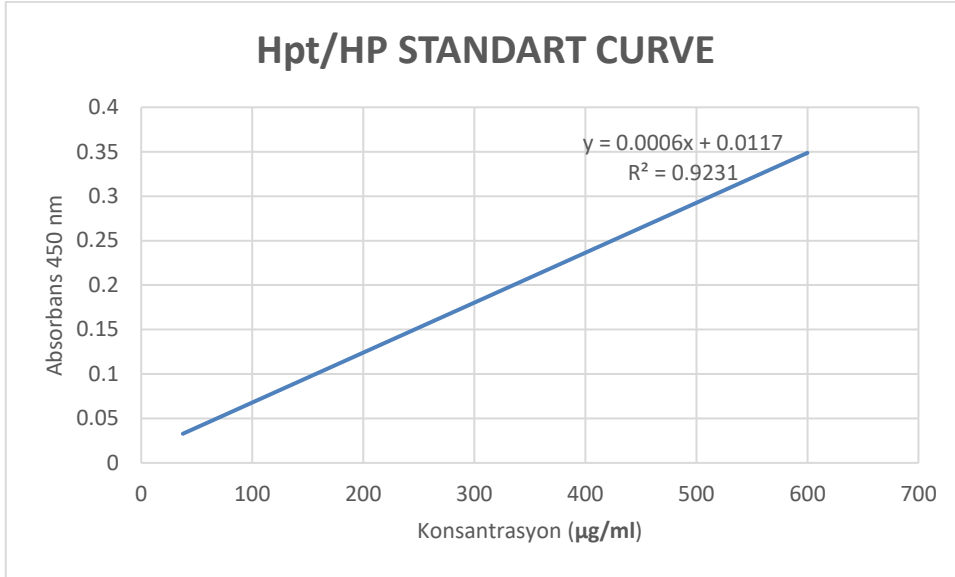
Şekil 8. ELISA CRP Analizi Standart Eğrisi: X eksen: standart solüsyon konsantrasyonunu, Y eksen: 450 nm’de okunan absorbanlar, ($R^2=0.9223$)

4.3.2.6 Fibrinojen (Fb)



Şekil 9. ELISA Fb Analizi Standart Eğrisi: X eksen: standart solüsyon konsantrasyonunu, Y eksen: 450 nm’de okunan absorbanlar, ($R^2=0.9559$)

4.3.2.7 Haptoglobin (Hp)



Şekil 10. ELISA Hp Analizi Standart Eğrisi: X eksen: standart solüsyon konsantrasyonunu, Y eksen: 450 nm’de okunan absorbanlar, ($R^2=0.9231$)

Kollektin-11 değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görüldü. Hasta grubunun 0. gün Kollektin-11 konsantrasyonu 2.05 (1.51-2.76) µg/ml kontrol grubundan 0.63 (0.44-2.09) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.027$). 7. gün Kollektin-11 konsantrasyonu 1.57 (1.30-3.04) µg/ml kontrol grubundan 0.63 (0.44-2.09) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.027$). 14. gün ise Kollektin-11 değişkeni açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark görülmedi ($p=0.052$) (Tablo 14).

SP-D değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görüldü. Hasta grubunun 0. gün SP-D konsantrasyonu 17.19 (13.23-31.51) µg/ml kontrol grubundan 9.09 (8.17-14.42) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.012$). 7. gün SP-D konsantrasyonu 22.49 (16.25-27.31) µg/ml kontrol grubundan 9.09 (8.17-14.42) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.004$). 14. gün SP-D konsantrasyonu 19.57 (14.42-25.75) µg/ml kontrol grubundan 9.09 (8.17-14.42) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.014$). SP-A değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görüldü. Hasta grubunun 0. gün SP-A konsantrasyonu 5.86 (1.73-9.18) µg/ml kontrol grubundan 0.90 (0.67-1.92) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.01$). 7. gün SP-A

konsantrasyonu 6.22 (1.76-12.30) µg/ml kontrol grubundan 0.90 (0.67-1.92) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.004$). 14. gün ise SP-A değişkeni açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark görülmedi ($p=0.077$) (Tablo 14).

SAA değişkeni açısından 0 ve 7. gün SAA konsantrasyonu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi. Fakat 14. gün SAA konsantrasyonu 4.20 (3.92-5.03) µg/ml kontrol grubundan 3.81 (3.40-4.17) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.041$) (Tablo 15). Hasta grubunun 0. gün CRP konsantrasyonu 3.82 (3.61-4.09) µg/ml kontrol grubundan 4.25 (3.89-4.93) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.041$). 7 ve 14. günlerde hasta grubunun CRP konsantrasyonu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görünmedi (Tablo 15). 7. gün Hp konsantrasyonu 119.38 ± 18.60 µg/ml kontrol grubundan 103.98 ± 12.60 µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.030$) ve 14. gün Hp konsantrasyonu 127.39 ± 22.36 µg/ml kontrol grubundan 103.98 ± 12.60 µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.006$) (Tablo 15). Hasta grubunun 14. Gün Fb konsantrasyonu 2.14 ± 0.10 mg/ml kontrol grubundan 1.49 ± 0.06 mg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.030$) (Tablo 15).

Tablo 14. Grup I ve Grup II' ye Ait Serum Kolektin-11, Surfaktan Protein D (SP-D), Surfaktan Protein A (SP-A), Serum Amiloid A, C Reaktif Protein, Fibrinojen ve Haptoglobin Konsantrasyonları

		Grup I(n=18)	Grup II(n=18)			p değeri*		
Parametre	Referans Aralıkları	0. gün	0. gün	7. gün	14. gün	p0	p7	p14
CL-11 (µg/ml)	*	0.63 (0.44-2.09)	2.05 (1.51-2.76)	1.57 (1.30-3.04)	1.65 (1.15-2.72)	0.027	0.027	0.052
SP-D (µg/ml)	3.88-10 (µg/ml)	9.09 (8.17-14.42)	17.19 (13.23-31.51)	22.49 (16.25-27.31)	19.57 (14.42-25.75)	0.012	0.004	0.014
SP-A (µg/ml)	0.1-0.7 (µg/ml)	0.90 (0.67-1.92)	5.86 (1.73-9.18)	6.22 (1.76-12.30)	1.42 (0.98-9.31)	0.01	0.003	0.077

*p0: 0. gün Kontrol - 0. gün deney, p7: 0. gün Kontrol - 7. gün deney, p14: 0. gün Kontrol - 14. gün deney, veriler ortalama ve standart sapma ($X \pm SD$), medyan (M), birinci çeyreklik (Q1) ve üçüncü çeyreklik (Q3) olarak verildi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan veriler ise, ortanca (Birinci çeyrek (Q1) - üçüncü çeyrek (Q3)) olarak ifade edildi. Grup I: Sağlıklı, Grup II: Hasta. CL-11: Kolektin-11, SP-D: Surfaktan Protein D, SP-A: Surfaktan Protein A

Tablo 15. Grup I ve Grup II' ye Ait Serum Amiloid A, C Reaktif Protein, Fibrinojen ve Haptogloblin Konsantrasyonları

		Grup I(n=18)	Grup II(n=18)			p değeri*		
Parametre	Referans Aralıkları	0. gün	0. gün	7. gün	14. gün	p0	p7	p14
SAA (µg/ml)	0-20 (µg/ml)	3.81 (3.40-4.17)	3.41 (3.21-3.65)	3.93 (3.47-4.45)	4.20 (3.92-5.03)	0.053	0.623	0.041
CRP (µg/ml)	7-8 (µg/ml)	4.25 (3.89-4.93)	3.82 (3.61-4.09)	4.20 (4.03-4.48)	4.30 (4.20-4.70)	0.041	0.856	0.421
Fb (mg/ml)**	1.5-3.3 (mg/ml)	1.49±0.06	1.51±0.06	1.71±0.08	2.14±0.10	0.074	0.068	0.030
Hp (µg/ml)**	500-2000 (µg/ml)	103.98±12.60	104.25±15.76	119.38±18.60	127.39±22.36	0.964	0.030	0.006

*p0: 0. gün Kontrol - 0. gün deney, p7: 0. gün Kontrol - 7. gün deney, p14: 0. gün Kontrol - 14. gün deney, veriler ortalama ve standart sapma ($X \pm SD$), medyan (M), birinci çeyreklik (Q1) ve üçüncü çeyreklik (Q3) olarak verildi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan veriler ise, ortanca (Birinci çeyrek (Q1) - üçüncü çeyrek (Q3)) olarak ifade edildi. **Normallik varsayımını sağlayan değişkenler. Grup I: Sağlıklı, Grup II: Hasta. SAA: Serum Amilod A, CRP: C-Reaktif Protein, :Hp: Haptogloblin, Fb: Fibrinojen

CL-11 ile SP-D değişkenleri arasında pozitif yönde, zayıf, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=0.388$, $p=0.003$). CL-11 ile SP-A değişkenleri arasında pozitif yönde, zayıf, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=0.439$, $p=0.001$). CL-11 ile SAA, CRP, Hp, Fb değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon görülmedi (Tablo 16).

SP-D ile SP-A değişkenleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=0.612$, $p<0.001$). SP-D ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon görülmedi. SP-A ile SAA, CRP, Hp, Fb arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon görülmedi (Tablo 16).

SAA ile CRP değişkeni arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=0.613$, $p<0.001$). SAA ile HP değişkeni arasında pozitif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=0.462$, $p<0.001$). SAA ile Fb değişkeni arasında pozitif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=0.594$, $p<0.001$). SAA ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon görülmedi (Tablo 16).

CRP ile Hp değişkeni arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=0.664$, $p<0.001$). CRP ile Fb değişkeni arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=0.678$, $p<0.001$). CRP ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon görülmedi. HP ile Fb değişkeni arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon görüldü ($r=0.732$, $p<0.001$). Hp ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon görülmedi. Fb ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon grlmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Parametreler Arası Korelasyon Sonuçları

	CL-11		SP-D		SP-A		SAA		CRP		Hp		Fb	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
CL-11	1	-	0.388	0.003	0.439	0.001	-0.162	0.234	-0.002	0.989	0.114	0.404	-0.057	0.675
SP-D	0.388	0.003	1	-	0.612	<0.001	0.062	0.641	-0.149	0.263	0.041	0.762	0.019	0.887
SP-A	0.439	0.001	0.612	<0.001	1	-	0.031	0.819	-0.227	0.087	-0.112	0.401	-0.132	0.324
SAA	-0.162	0.234	0.062	0.641	0.031	0.819	1	-	0.623	<0.001	0.462	<0.001	0.594	<0.001
CRP	-0.002	0.989	-0.149	0.263	-0.227	0.087	0.623	<0.001	1	-	0.664	<0.001	0.678	<0.001
Hp	0.114	0.404	0.041	0.762	-0.112	0.401	0.462	<0.001	0.664	<0.001	1	-	0.732	<0.001
Fb	-0.057	0.675	0.019	0.887	-0.132	0.324	0.594	<0.001	0.678	<0.001	0.732	<0.001	1	-

r=Korelasyon Kat Sayısı, *p*=İstatistik Önem Derecesi. CL-11: Kolektin-11, SP-D: Surfaktan Protein D, SP-A: Surfaktan Protein A, SAA: Serum Amilod A, CRP: C-Reaktif Protein, Hp: Haptogloblin, Fb: Fibrinojen. Korelasyon kat sayısının değerlendirilmesinde, 0.0-0.2= Çok Zayıf, 0.2-0.4= Zayıf, 0.4-0.6=Orta, 0.6-0.8= Güçlü, 0.8-1.0= Çok Güçlü

Hasta grubunda yer alan atların 0. gün ortalama SAA konsantrasyonu 3.41 (3.21-3.65) µg/ml, 7. gün SAA konsantrasyonundan 3.93 (3.47-4.45) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$). Benzer şekilde 0. gün SAA konsantrasyonu 3.41 (3.21-3.65) µg/ml, 14. gün SAA konsantrasyonundan 4.20 (3.92-5.03) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$). 7. gün SAA konsantrasyonu ile 14. gün SAA konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi (Tablo 16).

Hasta grubunda yer alan atların 0. gün ortalama Hp konsantrasyonu 104.25 ± 15.77 µg/ml, 7. gün Hp konsantrasyonundan 119.38 ± 18.60 µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$). Benzer şekilde 0. gün Hp konsantrasyonu 104.25 ± 15.77 µg/ml, 14. gün HP konsantrasyonundan 127.38 ± 22.36 µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$). 7. gün Hp konsantrasyonu ile 14. gün Hp konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi (Tablo 16).

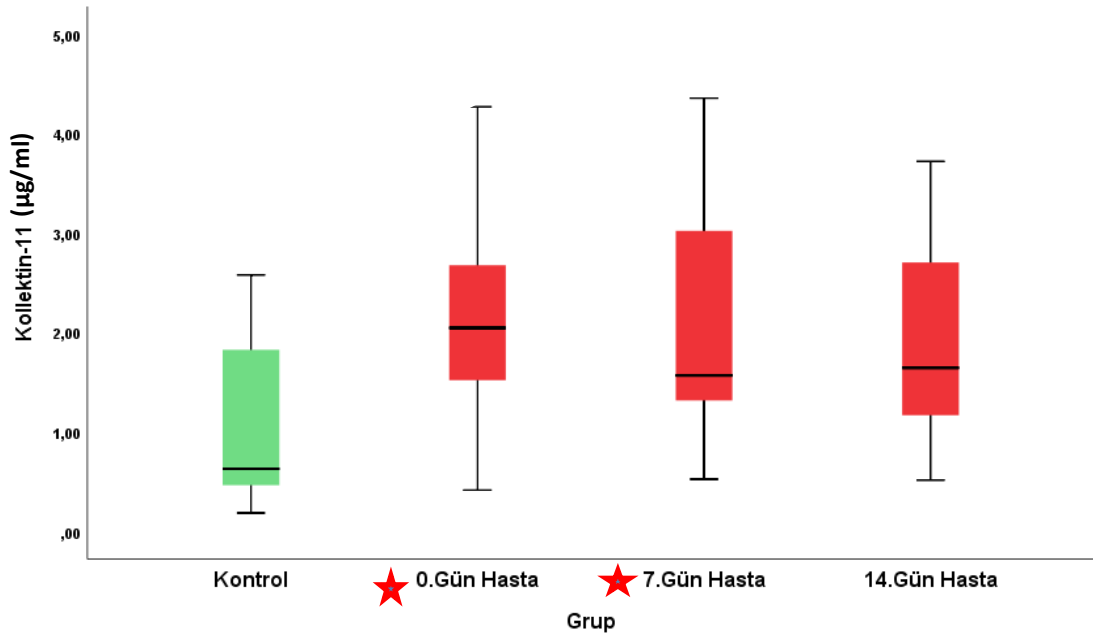
Hasta grubunda yer alan atların 0. gün ortalama CRP konsantrasyonu 3.82 (3.61-4.09) µg/ml 7. gün CRP konsantrasyonundan 4.20 (4.03-4.48) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$). Benzer şekilde 0.gün CRP konsantrasyonu 3.82 (3.61-4.09) µg/ml 14. gün CRP konsantrasyonundan 4.30 (4.20-4.70) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$). 7. gün CRP konsantrasyonu 4.20 (4.03-4.48) µg/ml ile 14. gün CRP konsantrasyonu 4.30 (4.20-4.70) µg/ml arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$).

Hasta grubunda yer alan atların 14. gün ortalama Fb konsantrasyonu 2.14 ± 0.10 mg/ml 7. gün Fb konsantrasyonundan 1.71 ± 0.08 mg/ml]istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$). Benzer şekilde 14. gün Fb konsantrasyonu 2.14 ± 0.10 mg/ml 0. gün Fb konsantrasyonundan 1.51 ± 0.06 mg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$). 7. gün Fb konsantrasyonu 1.71 ± 0.08 mg/ml ile 14. gün Fb konsantrasyonu 2.14 ± 0.10 mg/ml arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu.

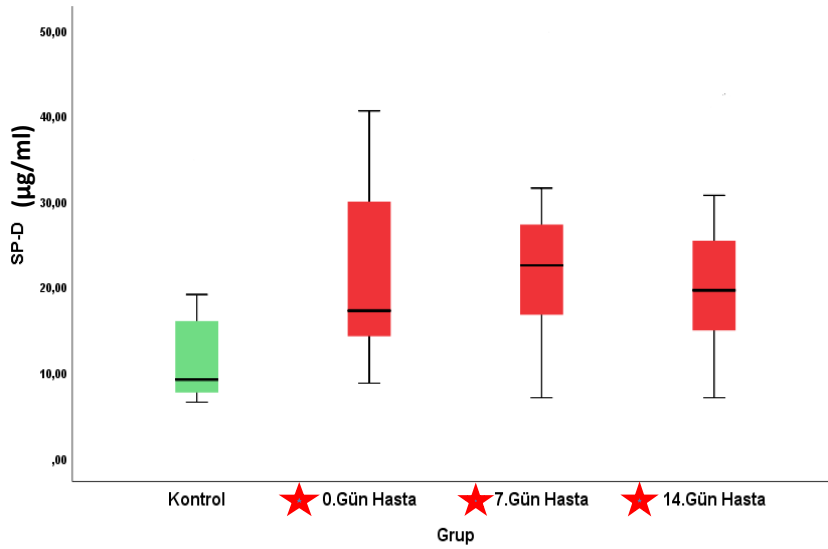
Tablo 17. Hasta Grubunda Zamana Göre Serum Kollektin-11, Surfaktan Protein D (SP-D), Surfaktan Protein A (SP-A), Serum Amiloid A, C Reaktif Protein, Fibrinojen ve Haptoglobin Analiz Sonuçları

Parametre	Grup II (Hasta Grubu)(n=18)			p değeri*
	0.gün	7.gün	14.gün	
CL-11 (µg/ml)	2.05 (1.51-2.76)	1.57 (1.30-3.04)	1.65 (1.15-2.72)	0.383
SP-D (µg/ml)	17.19 (13.23-31.51)	22.49 (16.25-27.31)	19.57 (14.42-25.75)	0.370
SP-A (µg/ml)	5.86 (1.73-9.18)	6.22 (1.76-12.30)	1.42 (0.98-9.31)	0.110
SAA (µg/ml)	3.41 (3.21-3.65)A	3.93 (3.47-4.45) B	4.20 (3.92-5.03) B	<0.001
CRP (µg/ml)	3.82 (3.61-4.09) A	4.20 (4.03-4.48) B	4.30 (4.20-4.70) C	<0.001
Fb (mg/ml)	1.51±0.06A	1.71±0.08 B	2.14±0.10 C	<0.001
Hp (µg/ml)	104.25±15.77 A	119.38±18.60 B	127.38±22.36 B	<0.001

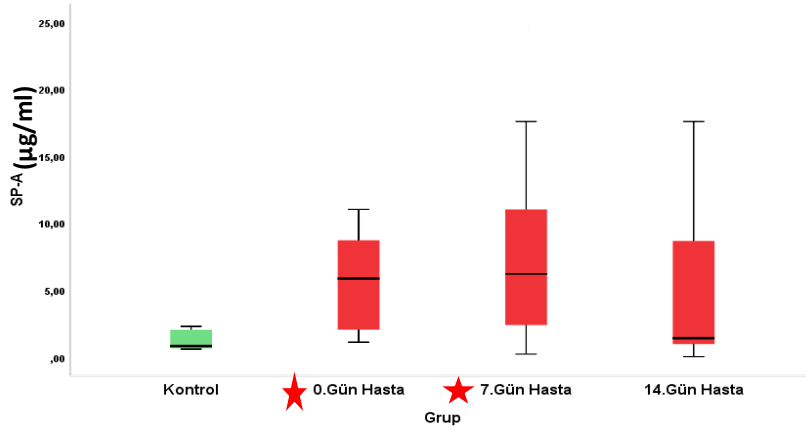
Aynı satırdaki aynı büyük harfler gruplar(zamanlar) arası benzerliği, farklı harfler ise farklılığı ifade etmektedir. CL-11*P0: 0. gün Kontrol - 0. gün deney, P7: 0. gün Kontrol - 7. gün deney, P14: 0. gün Kontrol - 14. gün deney, veriler ortalama ve standart sapma ($X \pm SD$), medyan (M), birinci çeyreklik (Q1) ve üçüncü çeyreklik (Q3) olarak verildi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan veriler ise, ortanca (Birinci çeyrek (Q1) - üçüncü çeyrek (Q3)) olarak ifade edildi. **Normallik varsayımını sağlayan değişkenler. Grup II: Hasta. CL-11: Kollektin-11, SP-D: Surfaktan Protein D, SP-A: Surfaktan Protein A, SAA: Serum Amiloid A, CRP: C-Reaktif Protein, :Hp: Haptoglobin, Fb: Fibrinojen



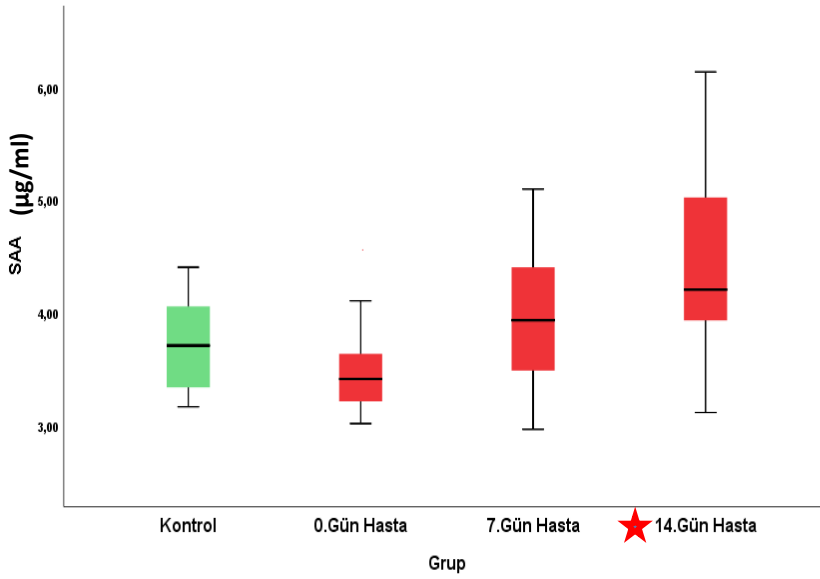
Şekil 11. Kollektin-11 Değerlerinin Karşılaştırılması ve Seyri (Grafikte yer alan istatistikler: min, Q1, medyan, Q3, max değerleridir)



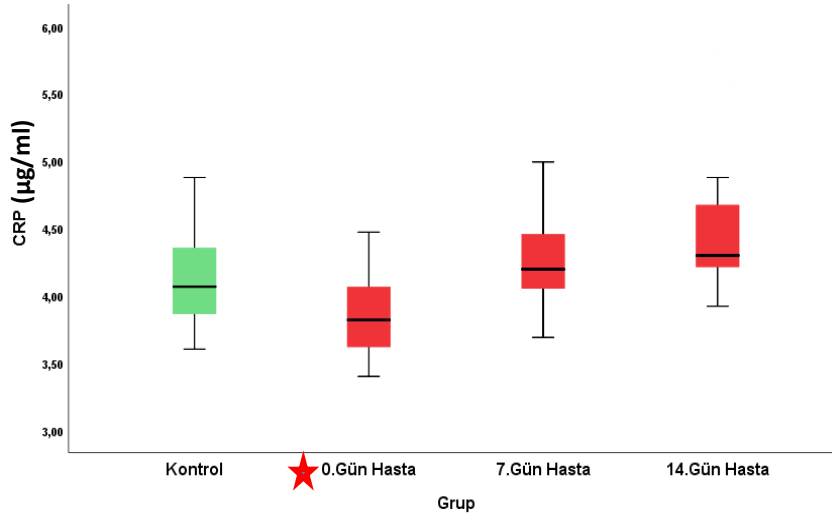
Şekil 12. SP-D Değerlerinin Karşılaştırılması ve Seyri (Grafikte yer alan istatistikler: min, Q1, medyan, Q3, max değerleridir)



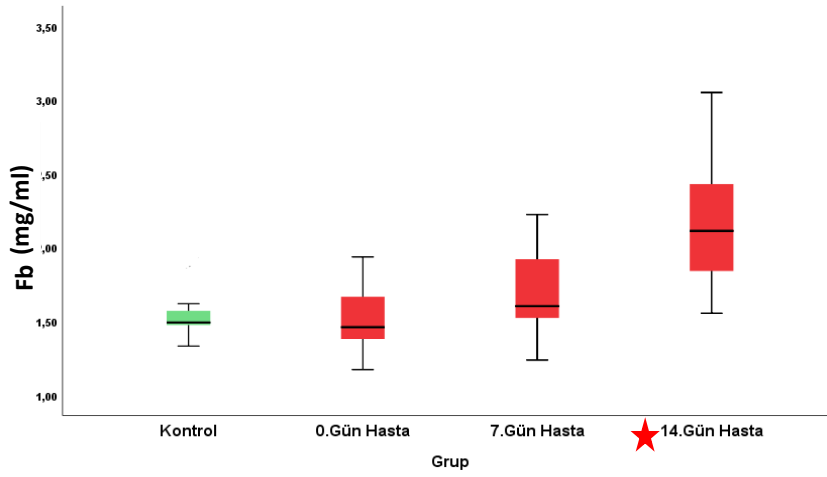
Şekil 13. SP-A Değerlerinin Karşılaştırılması ve Seyri (Grafikte yer alan istatistikler: min, Q1, medyan, Q3, max değerleridir)



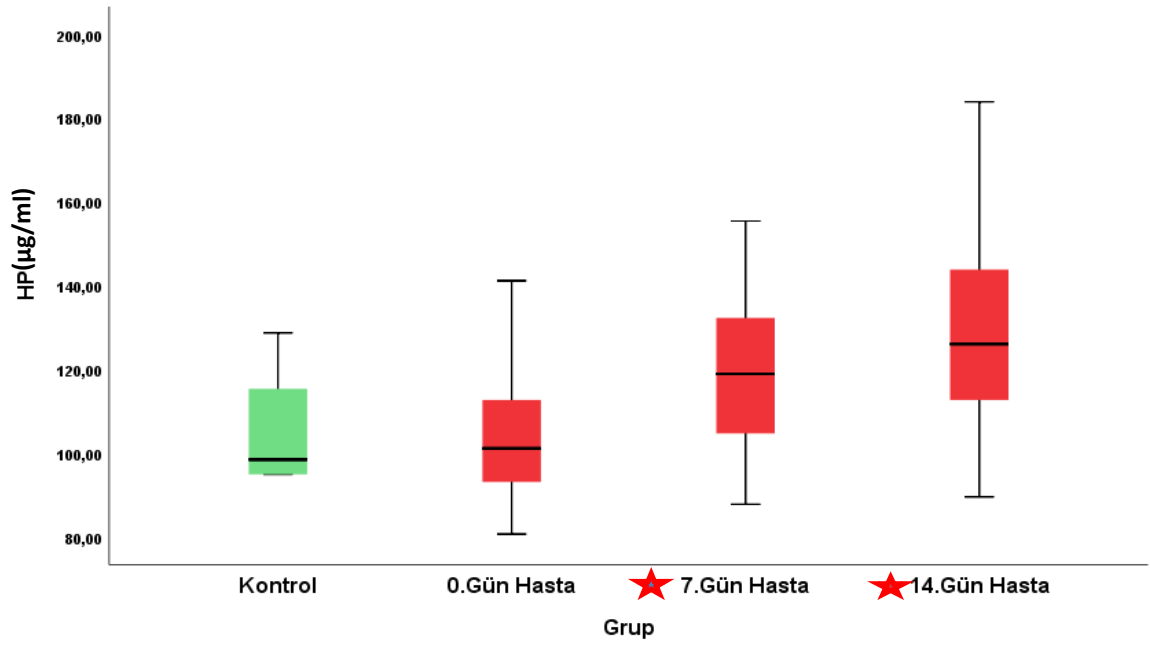
Şekil 14. SAA Değerlerinin Karşılaştırılması ve Seyri (Grafikte yer alan istatistikler: min, Q1, medyan, Q3, max değerleridir)



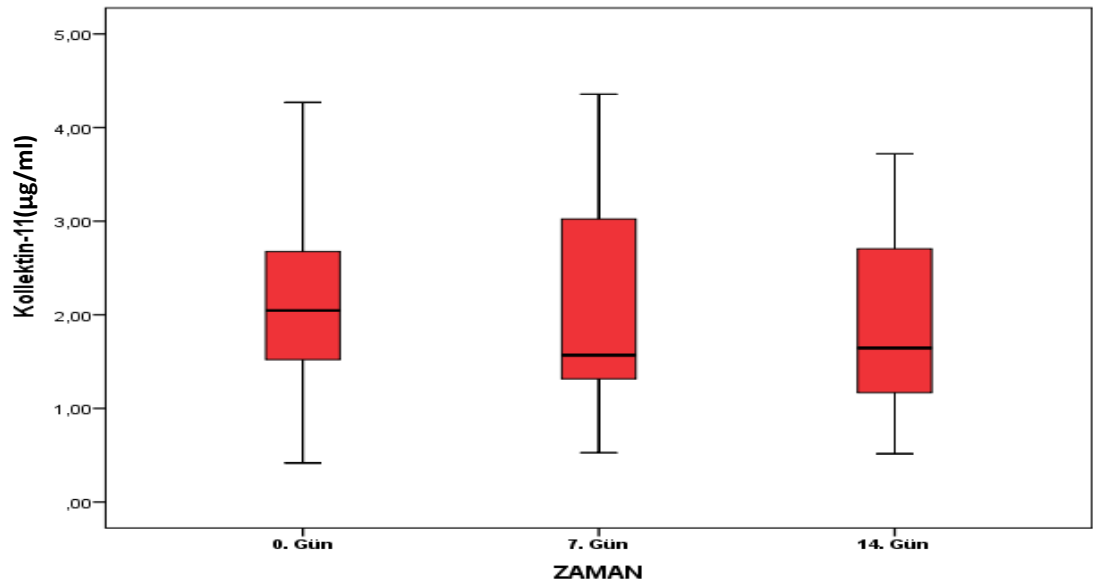
Şekil 15. CRP Değerlerinin Karşılaştırılması ve Seyri (Grafikte yer alan istatistikler: min, Q1, medyan, Q3, max değerleridir)



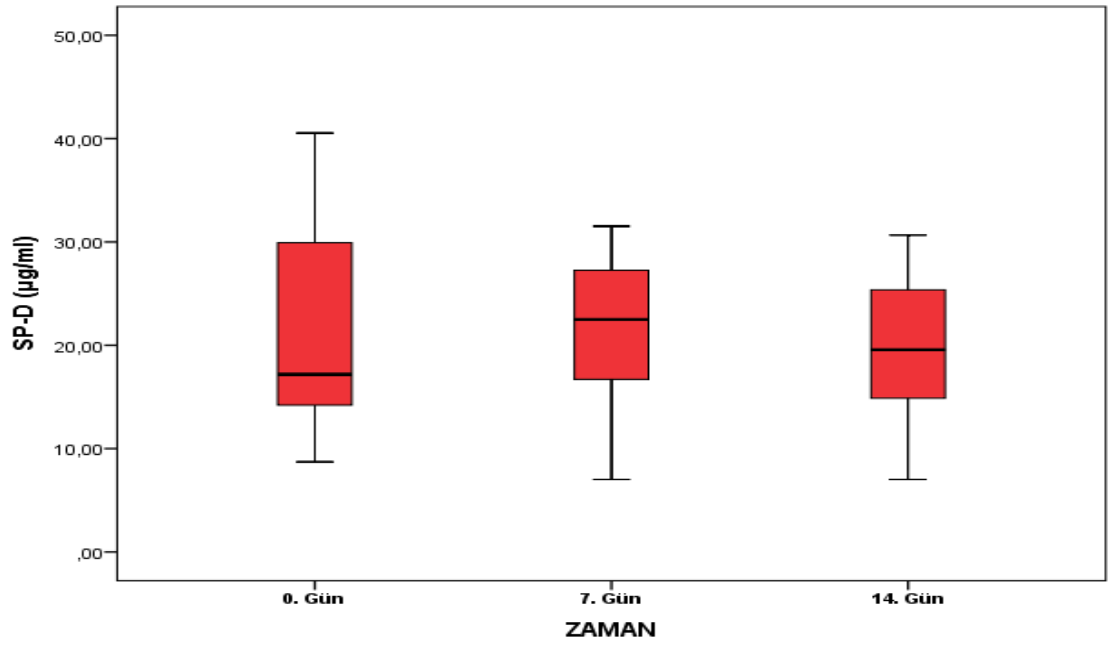
Şekil 16. Fb Değerlerinin Karşılaştırılması ve Seyri (Grafikte yer alan istatistikler: min, Q1, medyan, Q3, max değerleridir)



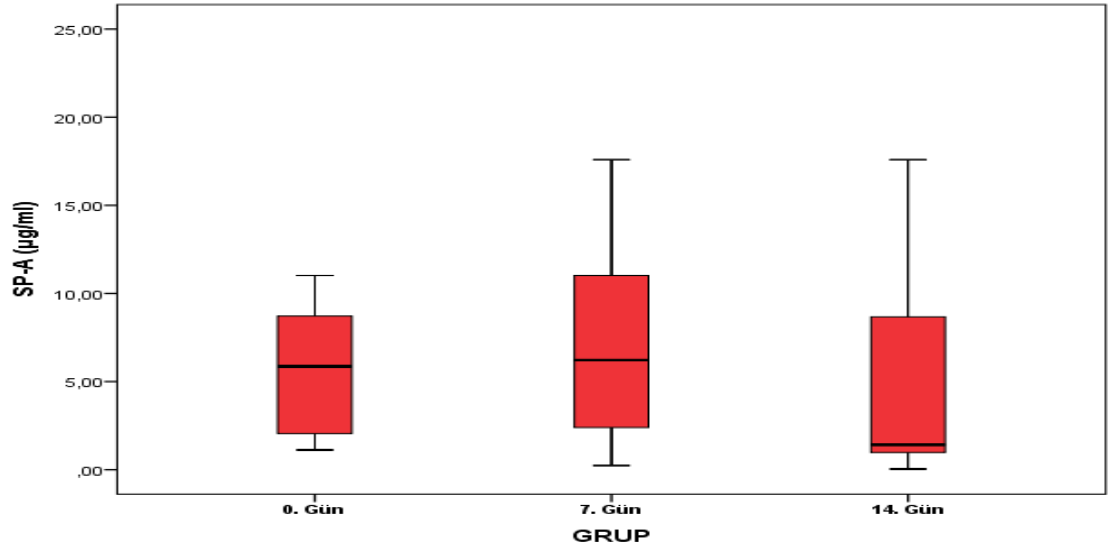
Şekil 17. Hp Değerlerinin Karşılaştırılması ve Seyri (Grafikte yer alan istatistikler: min, Q1, medyan, Q3, max değerleridir)



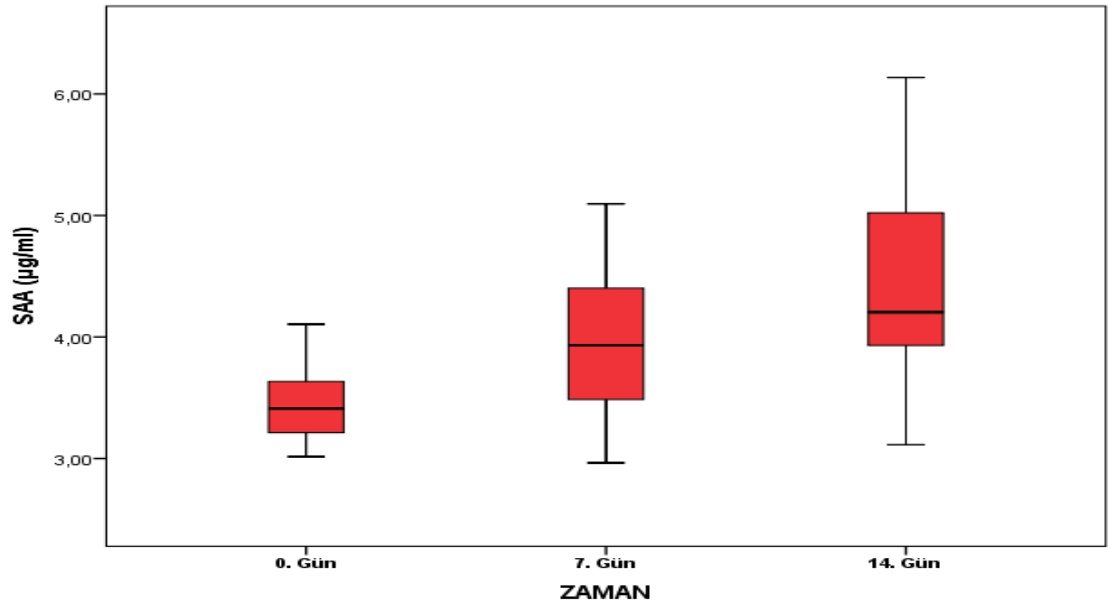
Şekil 18. Kollektin-11 Değerlerinin Hasta Gruplarında Zamana Bağlı Karşılaştırılması ve Seyri (Grafikte yer alan istatistikler: zamana bağlı Kollektin-11 konsantrasyonları)



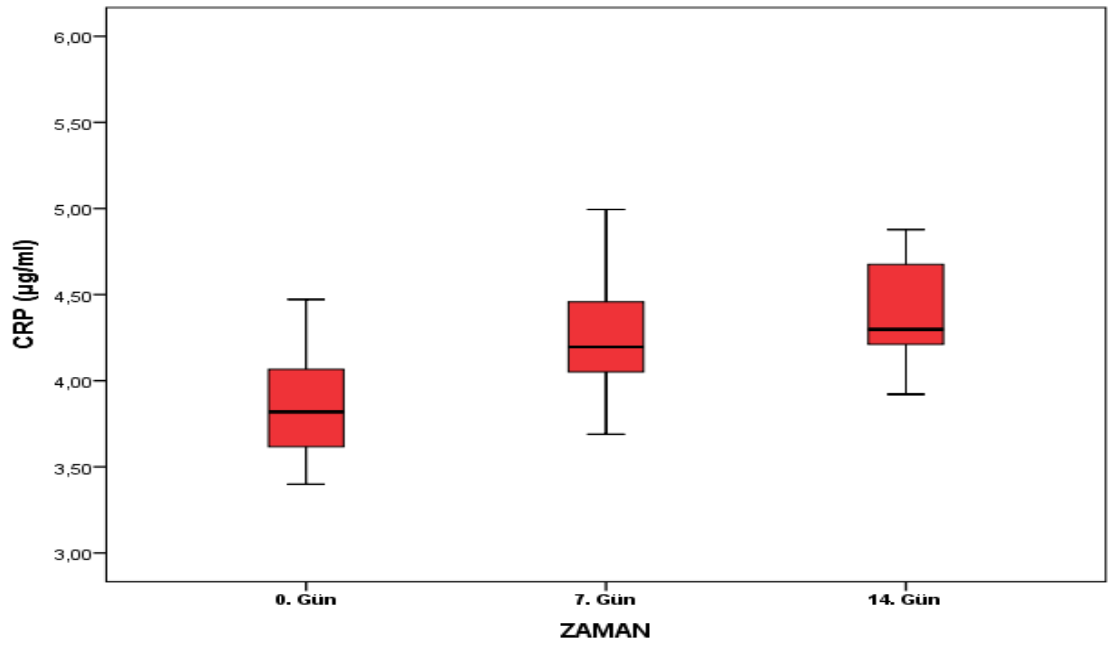
Şekil 19. SP-D Değerlerinin Hasta Gruplarında Zamana Bağlı Karşılaştırılması ve Seyri (Grafikte yer alan istatistikler: zamana bağlı SP-D konsantrasyonları)



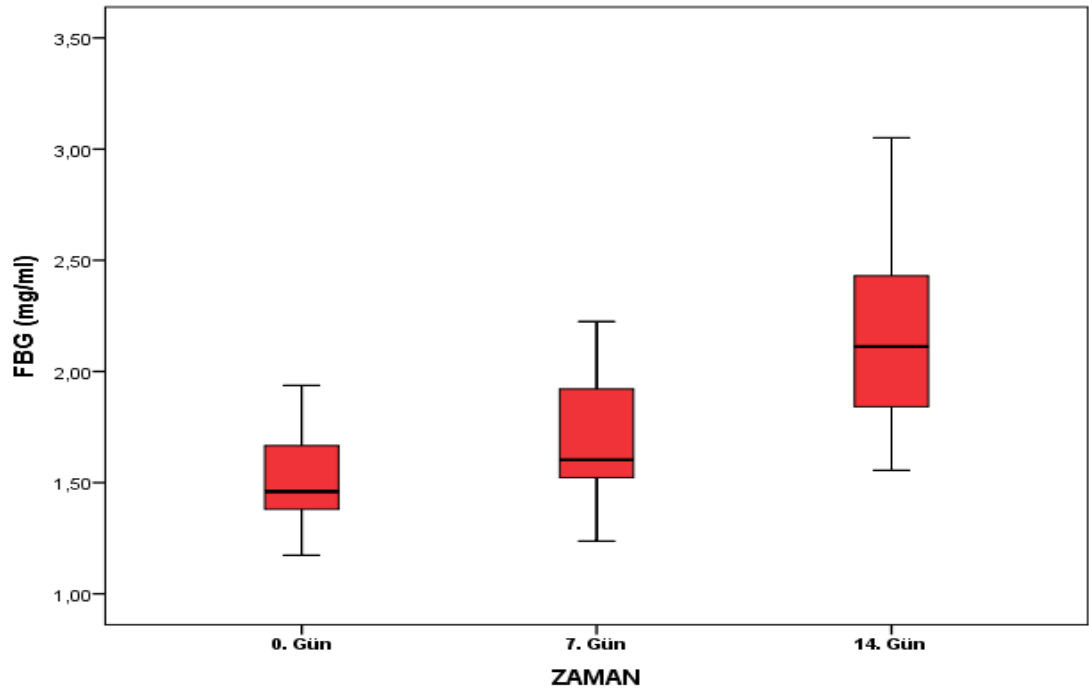
Şekil 20. SP-A Değerlerinin Hasta Gruplarında Zamana Bağlı Karşılaştırılması ve Seyri (Grafikte yer alan istatistikler: zamana bağlı SP-A konsantrasyonları)



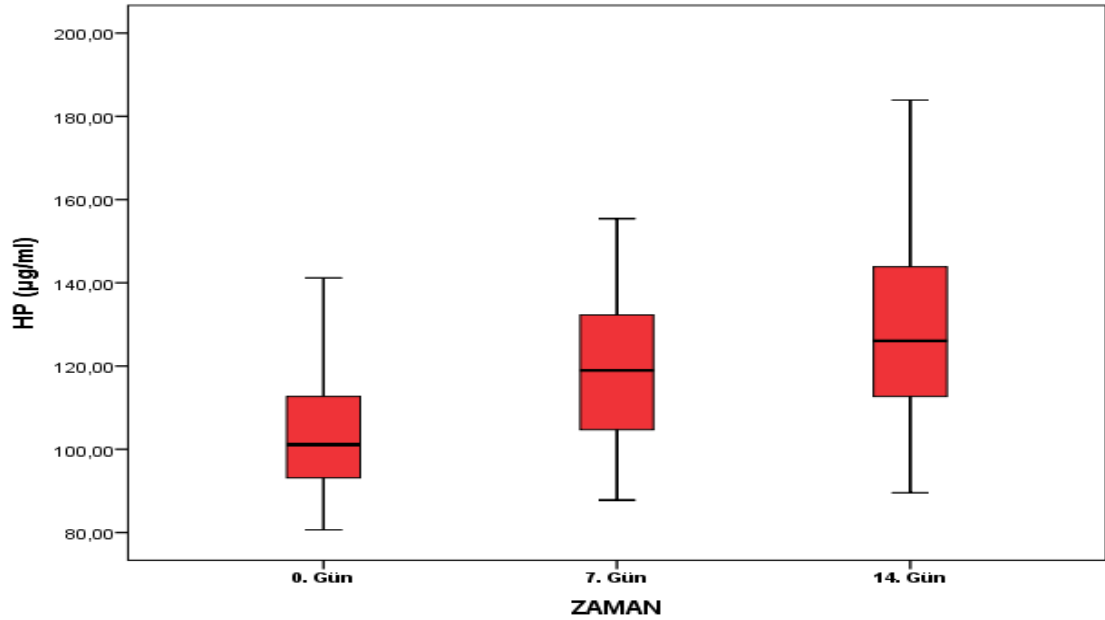
Şekil 21. SAA Değerlerinin Hasta Gruplarında Zamana Bağlı Karşılaştırılması ve Seyri (Grafikte yer alan istatistikler: zamana bağlı SAA konsantrasyonları)



Şekil 22. CRP Değerlerinin Hasta Gruplarında Zamana Bağlı Karşılaştırılması ve Seyri (Grafikte yer alan istatistikler: zamana bağlı CRP konsantrasyonları)



Şekil 23. Fb Değerlerinin Hasta Gruplarında Zamana Bağlı Karşılaştırılması ve Seyri (Grafikte yer alan istatistikler: zamana bağlı Fb konsantrasyonları)



Şekil 24. Hp Değerlerinin Hasta Gruplarında Zamana Bağlı Karşılaştırılması ve Seyri (Grafikte yer alan istatistikler: zamana bağlı Hp konsantrasyonları)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada doğal olarak solunum sistemi hastalığı bulunan atlarda ilk defa ortaya konulan olan serum Kollektin-11, Surfaktan Protein A, Surfaktan protein D ve Akut Faz Proteinlerin düzeylerinin diagnostik ve prognostik önemi araştırılmıştır. Ayrıca bu çalışma ile Kollektin-11 atların solunum sistemi hastalıklarının teşhisi, tedavi ve prognozunu takip edilmesinde etkin bir biomarker olup olamayacağını değerlendirilmesi yanısıra ilk defa SP-A, SP-D, Hp, CRP, SAA ve Fb ile kıyaslanmıştır.

Çalışmada kullanılan atlar yaş ve canlı ağırlıklar açısından değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel fark gözlenmedi ($p<0.05$). Grup I (Kontrol) muayenelerinde bütün bulguların normal olduğu ve fizyolojik ölçümlerin (vücut sıcaklığı, kalp frekansı ve solunum sayısı) normal değerlerde olduğu belirlendi. Grupların klinik bulguları Tablo 13’de gösterildi. Grup II’ de (Hasta grubu) bulunan atların klinik muayenelerinde egzersiz intoleransı, tekrarlayan öksürük, burun akıntısı gözlemlenmiş ve bulgular diğer çalışmalardaki bildirimlerle uyumlu bulunmuştur (Couetil ve ark., 2016). Bu atlarda genellikle abdominal solunum olduğu not edilmiştir. Grup I, 0. gün solunum sayıları ortalaması 12 ± 4 sayı/dk. Grup II’nin 0. gün solunum sayıları ortalaması 31 ± 5 olarak tespit edilmiştir ($p<0.01$). Grup I’in vücut sıcaklığı ortalaması 37 ± 2 , Grup II’nin vücut sıcaklıkları ortalaması 38 ± 1 olarak bulunmuştur ($p>0.05$). Grup I’in ortalama kalp frekansı 36 ± 3 , Grup II’nin kalp frekansı 48 ± 5 olarak belirlenmiştir ($p<0.01$) (Tablo 13). Grup II deki atların vücut sıcaklığı hariç, solunum ve kalp frekansları değerlendirildiğinde anlamlı bir farkın olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Grup II’deki atların solunum sayıları ve kalp frekansları ortalamalarının ise artmış olduğu tespit edilmiştir. Grup II’de

gözlemlenen bu klinik bulgular diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (Leclere ve ark., 2011; Couëttil ve ark., 2016).

Trakeal mukus birikiminin BAL sıvısının nötrofil yüzdesi ile pozitif, BAL sıvısının mast hücre yüzdesi ile negatif ilişkili olduğu rapor edilmektedir (Koblinger ve ark., 2011). RAO'lu atların BAL sıvı sitolojisi incelendiğinde orta ve şiddetli nötrofili, azalmış lenfosit ve alveolar makrofajlar (Couëttil ve ark., 2001), IAD'li atların sitolojisinde ise hafif veya orta nötrofil, eozinofil ve mast hücrelerin yüzdesinde artış görülür (Couëttil ve ark., 2001). Bu çalışmada, BAL sıvısı örneklerinin sitolojik incelemelerinde, hücrelerin kolayca tespit iç hücre yapısı ile belirgin bir morfolojiye sahip mukus granülleri olan hafif hiperplastik epitel hücreler olduğu belirlenmiştir. Dejeneratif epitel hücrelerini de içeren çok sayıda mononükleer hücreleri (lenfosit, plazma hücresi) esas olarak nispeten az sayıda lenfosit ile karışmış alveolar makrofajlardan ibaret olduğu gözlenmiştir. Eozinofiller (büyük, kırılğan eozinofilik intrasitoplazmik granülleri ile dikkat çekmekte olduğu ve bazofiloid hücrelerin nadiren mevcut olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmada doğuştan bağışıklığın bir bileşeni olan renal sistemin epitel hücreleri, intestinal ve bronşiyal yollardaki mukozal hücreler de dahil olmak üzere, çeşitli immün olmayan hücreler tarafından sentezlenen Kollektin-11 incelenmiştir. Kollektinler, lektin yolunun aktivasyonunda önemli rolü olan kalsiyum bağımlı karbonhidrat tanıma molekülleridir. Kollektin polipeptitleri, N terminal sistein açısından zengin alan, bir kolajen alanı, boyun bölgesi ve CRD oluşur (Gadjeva ve ark., 2004). CL-11'in küresel yapısı, diğer olası ligandlar arasında tercihlili olarak L-fukozu bağladığı bildirilen bir karbonhidrat tanıma alanı (CRD) içerir (Ma ve ark., 2013; Selman ve ark., 2012). Kollektinlerin oligomerizasyon durumu ve patojenlerin yüzeyindeki ligandların sayısı, patojenlere bağlanma afinitesini etkiler (van de Wetering ve ark., 2004). Kollektin ailesi, MBL, Surfaktan protein A ve D (SP-A ve SP-D) içerirler (Selman ve Hansen, 2012). Bunlardan sadece MBL, CL-10 ve CL-11'in şu anda komplement aktivasyonuna doğrudan dahil olduğu bilinmektedir. Mannoza Bağlayan Lektin (MBL) gibi, CL-11 de bakteri, virüs ve mantarların yüzeyleriyle etkileşime girebilir, bu da CL-11'in konak savunmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Ma ve ark., 2013). Kollektin-11, *E. coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Influenza A* virüsüne bağlanma yeteneğine sahiptir (Hansen ve ark., 2010; Troegeler ve ark., 2015).

CL-11'in sadece kompleman aktivasyonunda değil aynı zamanda gelişimsel süreçlerde de rolü vardır. Son araştırmalar, CL-11 ve MASP-1 genlerindeki mutasyonların, Carnvale, Mingarelli Malpuech ve Micheles Sendromu (3MC sendromu) adlı nadir görülen bir otozomal bozukluğa neden olabileceğini göstermektedir (Rooryck ve ark., 2011). Yapılan araştırmalarda MBL'nin bazı *Streptococcus pneumonia* suşlarına bağlanmadığı, fakat CL-11'in açık bir şekilde bağlandığı gözlemlendi (Ali ve ark., 2012). Bu bulgular, Kollektin-11 gibi moleküllerin MBL eksikliğini telafi edebileceğini ve MBL'nin neden kısmen önemsiz olduğunu açıkladığını açıkça göstermektedir. Bu amaçla at serumunda CL-11 analizleri için ticari bir ELISA kiti kullanılmıştır. Üretici firma analizlerin güvenilirliği açısından korelasyon katsayısı karesini (R^2)=0.95 ve üzeri olması gerektiği belirtilmiştir. Bu çalışmada ELISA Kollektin-11 analizi kalibrasyon eğrisi incelendiğinde, korelasyon katsayısı karesi (R^2)=0.991 olarak tespit edilmiş ve değer güvenilir olarak kaydedilmiştir.

Kollektin-11 değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görüldü. Hasta grubunun 0. gün Kollektin-11 konsantrasyonu 2.05 (1.51-2.76) µg/ml kontrol grubundan 0.63 (0.44-2.09) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p= 0.310$). 7. gün Kollektin-11 konsantrasyonu 1.57 (1.30-3.04) µg/ml kontrol grubundan 0.63 (0.44-2.09) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p= 0.310$). 14. gün Kollektin-11 konsantrasyonu 1.65 (1.15-2.72) µg/ml kontrol grubundan 0.63 (0.44-2.09) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p= 0.421$).

Bu çalışmanın sonuçlarından elde edilen serum Kollektin-11 konsantrasyonları, bu konuda daha önceden atlarda yapılan bir çalışma bulunmadığı ve literatürde bir bildirim olmadığı için karşılaştırılamamıştır. Fakat beşeri hekimlikte yapılan çalışmalar incelendiğinde, bulduğumuz sonuçlar paralel bir şekilde gerçekleşmiştir. Sağlıklı grup ile hasta gruplara bakıldığında, enfeksiyonun 0. gününde artan kollektin değerleri yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında aynı sonuçlar elde edilmiştir. Bunun yanı sıra, hastalığın ilerleyen dönemlerinde akut fazda yüksek bir artış tespit etmiş olduğumuz Kollektin-11 değeri giderek azalan bir eğri çizmiştir.

Yapılan çalışmalarda cinsiyet ve yaştan bağımsız serum CL-11 konsantrasyonunun yaklaşık 300 ng/mL olduğu rapor edilmiştir (Selman ve ark., 2012; Yoshizaki ve ark., 2012). Bir diğer çalışmada Selman ve ark., (2011) Sandviç ELISA kullanılarak, 100

Danimarkalı kan bağışçısında ortalama serum CL-11 konsantrasyonunun 284 ng/ml olduğu ve %95 güven aralığının 269-299 ng/ml olduğu tahmin edilmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada ise Antony ve ark., (2015) insanlarda Schistosomiasis enfeksiyonunda, hasta bireylerde Kollektin-11 serum seviyelerini medyan gruplarında sırasıyla 161 ng/ml, 206 ng/ml ve 175 ng/ml olarak bulmuşlardır.

Bu çalışmada grup II'de bulunan solunum sistemi hastalığı bulunan atlarda uygulanan tedaviye yanıt veren ve klinik tablosu düzelmeyen atların serum Kollektin-11 konsantrasyonları arasındaki farklar ve bununla ilişkili bir eşik değer belirlenmesi yapılmadığı için, Kollektin-11'in prognostik önemi ile ilgili detaylı bir değerlendirilme yapılamadı. Bununla birlikte, sağlıklı atlara kıyasla solunum sistemi hastalığı olan atlarda 0. günde rakamsal olarak yüksek olduğu, tedaviyi takiben 7 ve 14. günlerde düşük ve sağlıklı atların düzeylerine doğru yaklaştığı görüldü diagnostik olarak önemi tespit edildi.

Son araştırmalar, CL-11 ile pıhtılaşma arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda kanamaya ve tromboza neden olan pıhtılaşma sisteminin düzensizliğinden kaynaklanan yaygın intravasküler koagülopatili hastalarda sağlıklılara göre yüksek CL-11 seviyelerinin (yaklaşık %70 artışı) olduğu rapor edilmiştir (Takahashi ve ark., 2014). Yapılan başka bir çalışmada insanlarda CL-10/CL-11-heterooligomerlerin, patojene karşı bağışıklık tepkisinin büyüklüğü ile ters orantılı olduğu, tüberküloz hastalarında dolaşımdaki CL-10/CL-11 *M. tuberculosis*'i bağladığı kanıtlanmıştır. *M. tuberculosis* ile enfekte hastalarda serum CL-L ve CL-K seviyeleri düşmüş olsa da, CL-11 eksikliği olan farelerde *M. tuberculosis*'e duyarlılık açısından bir fark olmadığını tespit etmişlerdir (Troegeler ve ark., 2015). Ayrıca, insan Kollektin-11, *Str. pneumoniae*'ye bağlanır ve MASP-2 ile kompleks oluşturma eğiliminde olduğu ve Kolektin-11, *Str. pneumoniae* yüzeyinde lektin yolunun aktivasyonunu yönlendirmede kritik bir role sahip olabileceği bildirilmiştir (Ali ve ark., 2012).

Son zamanlarda yapılan çalışmalardan birinde, CL-11'in renal iskemik reperfüzyonun ilerlemesinde belirgin bir role sahip olduğu öne sürülmüştür. Bir fare modeli kullanılarak, CL-11'in iskemik sonrası renal tübül hücrelerinde anormal şekilde eksprese edilen Fuc'u tanıdığı ve ardından doku yıkımına neden olmak için MASP'ler yoluyla komplemanı kademeli olarak aktive ettiği gözlemlenmiştir (Farrar ve ark., 2016). Bir başka çalışmada ise kronik rinosinüzitisli hastalarda serum Kollektin-11 düzeyinin, 200-600 (µg/ml) arasında bulunmuştur (Gaunsbaek ve ark., 2012). Beşeri Hekimlikte güncel yapılan bir

çalışmada COVID-19'lu hastalardan bir yıl süreyle tübüllerden elde edilen biyopsi sonuçları, Hemolitik Üremik Sendrom'lu hasta biyopsi sonuçları ile karşılaştırılmış ve ilginç bir şekilde COVID-19'lu hastalarda daha yüksek bir CL-11 mRNA ifadesinin gözlemlendiği rapor edilmiştir (Pfister ve ark., 2020).

Kollektin-11, yukarıda tartışıldığı gibi, solunum hastalıklarında, tahmin edici bir biyobelirteç olarak çeşitli klinik çalışmalarda rol oynamıştır. Kollektin-11 *M. tuberculosis*, *K. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *Influenza A* virüs ve *Streptococcus pneumoniae* vb. hastalıklarının bir biyobelirteci olup, devam eden klinik araştırmalar, hastaların tanımlanmasında bir biyobelirteç olup olmadığının klinik doğrulamasını gündeme getirmektedir. Kollektin-11 daha önce atlar üzerinde hiç çalışılmamıştır. Bizim çalışmamızda Kollektin-11'in SP-D ve SP-A ile pozitif yönde korelasyonun olduğunu görmekteyiz. Bahsetmiş olduğumuz iki surfaktan proteinde solunum sistemi hastalıklarının teşhisinde önemli iki biyobelirteç olarak görev almaktadır. Solunum sistemi hastalıklarının patofizyolojisinde Kollektin-11'in rolünü tam olarak aydınlatmak ve klinik karar vermede faydasını tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Gelecekte Kollektin-11'in solunum araştırmalarının önemli bir odak noktası olmaya devam edeceği açıktır.

SP-A ve SP-D, sırasıyla 26-36 kDa ve 43 kDa'lık daha büyük glikoproteinlerdir (Wright ve ark., 2005). Bu proteinler hidrofilitiktir ve akciğerin enfeksiyöz hastalıklarında önemli immün düzenleyici fonksiyonlara sahiptir (Forbes ve ark., 2010). Holmskov ve ark., (2003) SP-A ve SP-D, kollektin protein ailesinin üyeleri olup, karbonhidrat bağlama yeteneklerinde ve patojenlerle etkileşimlerinde ortak ve farklı işlevlere sahiptir. Kollektin proteinlerinin hem gram pozitif hem de gram negatif bakterileri, virüsleri, alerjenleri ve mantarları opsonize ettiğini ortaya konulmuştur. Bizim çalışmamızda SP-D değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptandı. Hasta grubunun 0. gün SP-D konsantrasyonu 17.19 (13.23-31.51) µg/ml kontrol grubundan 9.09 (8.17-14.42) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.012). 7. gün SP-D konsantrasyonu 22.49 (16.25-27.31) µg/ml kontrol grubundan 9.09 (8.17-14.42) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.004). 14. gün SP-D konsantrasyonu 19.57 (14.42-25.75) µg/ml kontrol grubundan 9.09 (8.17-14.42) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.014). SP-A değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar

görüldü. Hasta grubunun 0. gün SP-A konsantrasyonu 5.86 (1.73-9.18) µg/ml kontrol grubundan 0.90 (0.67-1.92) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.01). 7. gün SP-A konsantrasyonu 6.22 (1.76-12.30) µg/ml kontrol grubundan 0.90 (0.67-1.92) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.004). 14. gün ise SP-A değişkeni açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark görülmedi (p=0.077).

Shepherd ve ark., (2002) yapmış oldukları bir çalışmada, SP-A ve SP-D' nin *E. coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram negatif bakterilerle etkileşime girdiğini ortaya koymuşlardır. van de Wetering ve ark., (2004) çalışmalarında SP-A ve SP-D'nin bakteri üremesi üzerinde doğrudan inhibitör etkilere sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada, serum SP-D'nin atlarda inflamatuvar hava yolu hastalığının teşhisindeki potansiyel rolü yakın zamanda bildirilmiştir (Bullone ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda idman ya da yarış sonrasında yapılan muayenelerinde IAD teşhisi koyduğumuz yarış atlarında da SP-D ve SP-A serum konsantrasyonları yüksek bulunmuştur.

Hobo ve ark., (2007) yaptıkları çalışmalarında deneysel olarak *Str. zooepidemicus* ile enfekte edilmiş atların akciğerlerinde serum SP-D seviyelerinin arttığı bulmuşlardır. Çalışmada SP-D konsantrasyonlarının sağlıklı gruptaki atlarda 0.2 ng/ml ve enfekte grupta 32 ng/ml'ye kadar artış gösterdiği tespit edilmiştir (Hobo ve ark., 2007). Sasaki ve ark., (2020) yapmış oldukları bir çalışmada Serum SP-A'nın, intersitisyel pnömoni hastalarda negatif kalp bulgularını tahmin etmek için bir biyobelirteç olarak kullanılabildiğini tespit etmişlerdir. İnsan serum SP-D konsantrasyonunun solunum yolu hastalığının şiddeti (Kawasaki ve ark., 2011) ve klinik sonuç (Eisner ve ark., 2003) ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Lomas ve ark., (2009) Serum SP-D konsantrasyonlarının daha önce KOAH'lı bireylerde oral kortikosteroid tedavisinin tamamlanmasını takiben başlangıç düzeyine geri dönerek önemli ölçüde düştüğünü tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da buna paralel olarak SP-D ve SP-A değerlerinin, hastalığın ilk gününden son gününe doğru giderek azalan bir eğilim gösterdiği belirlenmiştir.

Richard ve ark., (2012) IAD'lı atlarda dolaşımdaki SP-D konsantrasyonlarında orta düzeyde de olsa saptanabilir bir artışla ilişkili olduğunu vurgulamaktadır. IAD'den etkilenen atlarda istirahatte ölçülen SP-D serum konsantrasyonları, egzersizden 60 dakika sonra ölçülen değerlerde olduğu gibi (56.9; 48.0-87.1 ng/ml ve 24.0; 19.9- 35.8 ng/ml)

kontrol grubu atlarınınkinden önemli ölçüde daha yüksekti. Bu biyokimyasal parametre, bu nedenle, at alt solunum yolu iltihabının potansiyel olarak değerli ve kolayca erişilebilir bir kan biyobelirtecini temsil edebilir. Gy ve ark., (2019)'da Hp ve SP-D'nin, alt solunum yolu hastalığı ve nötrofilik pulmoner inflamasyonun klinik belirtileri olan atlarda tanıya yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir. Yetişkin insanlarda yapılmış olan bir çalışmada sürfaktan protein serum seviyelerinin akut enfeksiyonla birlikte yükseldiği bildirilmiştir (Leth-Larsen ve ark., 2003). Alerjik astımlı hastaların serumunda SP-D'nin konsantrasyonu önemli ölçüde yükseldiği ve *Dermatophagoides pteronyssinus* alerjisinden sonra hem serum SP-D hemde serum SP-A konsantrasyonu yükseldiği bildirilmiştir. Ayrıca, serum SP-D'nin alerjen tehdidinden sonra geç astım yanıtı ve eozinofil katyonik protein konsantrasyonları için öngörücü olduğu rapor edilmiştir (Koopmans ve ark., 2004). Çalışmamızda da solunum sistemi rahatsızlığı olan atların sağlıklı gruba göre yüksek SP-D ve SP-A değerlerine sahip olduğu ve yukarıda belirtilen çalışmalar ile uygunluk gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, SP-D ve SP-A'nın ortaya konulan sonuçlarından bahsedersek; Her iki biyobelirtecin diyagnostik olarak önem derecelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra SP-A'nın hem diyagnostik hem de prognostik önemi yapmış olduğumuz çalışmada göze çarpmaktadır.

Akut faz reaksiyonu (AFR), enfeksiyona veya doku hasarına karşı karmaşık, yüksek oranda korunmuş doğuştan gelen bir yanıttır ve endojen ve eksojen tehlikeyle ilişkili moleküler modeller tarafından indüklendiği bilinmektedir (Bianchi 2007). AFR, ateş, lökositoz, vasküler geçirgenlik değişiklikleri, metabolik değişiklikler ve diğer birkaç savunma reaksiyonu ile karakterize olup, AFR'nin düzenlenmesinde hepatositlerden salınan AFP'ler aracılık eder (Tilg ve ark., 1997; Crispe ve ark., 2016). Hayvanlarda klinik-biyokimyasal olarak en ilgili proteinler; albümin, globulin, pıhtılaşma faktörleri, SAA, CRP, Hp ve Fb gibi AFP'lerdir. AFP'ler için esas kaynak karaciğer iken, SAA, CRP ve Hp gibi bazı AFP'ler akciğerlerden de eksprese edildiği tespit edilmiştir (Ramage ve ark., 2004; Upragarin ve ark., 2005). SAA, atlarda tanımlanan ve sağlıklı olan atlarda çok düşük seviyelerde olup, şiddetli inflamasyonlu hayvanlarda 5.000 ila 10.000 mg/L'ye kadar çıkan önemli bir AFP'dir (Kjelgaard-Hansen ve ark., 2011; Belgrave ve ark., 2013). Çalışmamızda hasta grubunda yer alan atların 0. gün ortalama SAA konsantrasyonu 3.41 (3.21-3.65) µg/ml, 7. gün SAA konsantrasyonundan 3.93 (3.47-4.45) µg/ml sağlıklı grubun 0. gün 3.81 (3.40-4.17) µg/ml değerlerinden istatistiksel olarak bir fark

bulunmadı. Benzer şekilde hastalıklı grubun 14. gün SAA konsantrasyonundan 4.20 (3.92-5.03) µg/ml sağlıklı grubun 0. gün SAA konsantrasyonu 3.81 (3.40-4.17) µg/ml, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$).

Viner ve ark., (2017) yapmış oldukları çalışmada, sağlıklı atlar ile IAD, *Equine Influenza Virus* (EIV), *Equine Herpes Virus-4* (EHV-4), *Streptococcus equi* ss *equi* enfeksiyonuna sahip hasta atlarda SAA'nın konsantrasyonunu incelemişlerdir. Yapılan çalışmada; sağlıklı atların çoğunda saptanamayan SAA değeri bulunmuştur (minimum, 0 mg/ml; maksimum, 2 mg/l; ortanca, 0 mg/l. IAD'li altı atın, 586 mg/l'ye (minimum, 0 mg/l; maksimum, 586 mg/l; medyan 0 mg/l kadar saptanabilir SAA'ya sahip olduğu tespit edilmiştir. Bakteriyel ve viral enfeksiyöz solunum yolu hastalıkları arasında SAA değerlerinde önemli bir fark olmasına rağmen, bu iki grup arasında SAA değerlerinde çok fazla örtüşme olduğunu rapor etmişlerdir (Viner ve ark., 2017). Hobo ve ark., (2007) yapmış oldukları çalışmada; bakteriyel enfeksiyon (*Streptococcus equi subsp. zooepidemicus* (*S. zooepidemicus*) enjekte ederek enfeksiyon oluşturmuşlardır. Sağlıklı grubun SAA konsantrasyonu'nu 0.1 ± 0.1 µg/ml bulmuşlardır. Takip grubunda 1. günde bakteri inokulasyonundan sonra yüksek rektal sıcaklık dahil klinik bulgulara şiddetlenme gözlemlenmiştir. Bakteri aşılama sırasında ve 24 saat sonra takip grubunda, SAA değerinde önemli bir artış görmüşlerdir. Bakteri aşılamasından 3 gün sonra SAA seviyesi pik noktaya çıktığını tespit etmişlerdir. Bakteriyel aşılama sonrası 15. günde iyileşmenin meydana gelmesine kadar geçen sürede, SAA değerinin düştüğünü gözlemlenmiştir (Hobo ve ark., 2007).

İnfluenza virüsü (Hultén ve ark., 1999) ve *Rhodococcus equi* pnömonisi olan taylarda (Hultén ve Demmers 2002) SAA konsantrasyonlarında artış gözlemlenmiştir. İnfluenza virüsü enfeksiyonu olan atlarla yapılan bir çalışmada, SAA'nın fibrinojenden daha hızlı reaksiyona girdiği gözlemlenmiştir (Hultén ve ark., 1999). IAD'li atlarda SAA konsantrasyonları, kontrol atlarına kıyasla 3.5 kat daha yüksektediği bildirilmiştir (Bullone ve ark., 2015). Başka bir deyişle, SAA'nın doku hasarının derecesi ile orantılı olarak arttığı öne sürülmekle birlikte, egzersiz intoleranslı atlarla yapılan bir çalışmada, IAD bulguları gösteren ve göstermeyen atlar arasında, SAA konsantrasyonu yönünden bir fark olmadığını ortaya konulmuştur (Leclerc ve ark., 2015). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise gruplar sadece solunum sistemi rahatsızlığı bulguları gösteren atlar olduğu için spesifik bir ayırım olmamıştır ve sadece hastalıklı grubun 14. gününde sağlıklı grup

ile arasında bir fark görülmüştür. Ayrıca çalışmamız yarış atlarında gerçekleştirildiğinden tipik egzersiz intoleranslı atlardaki sonuçlara benzer düzeyler bulunmuş olup, her iki grup SAA değerleri arasında bir fark göremememizin hayvanlarda doku hasarının gelişmemesinden kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir.

C-reaktif protein, adını daha önce bahsedildiği gibi Streptokok C-polisakkariti bağlama yeteneğinden almıştır. Bu nedenle, bu proteinin yüksek bir sayısı genellikle zatürreye neden olan akciğerlerin viral enfeksiyonunun bakteriyel olduğunu gösterir. Enfeksiyondan kaynaklanan iltihaplanmanın erken evresinde, rektal sıcaklık yükselmeden önce bu proteinde önemli bir artış vardır, bu nedenle erken evrede hastalığın iyi bir göstergesidir (Hagbard ve ark., 2003). Çalışmamızda hasta grubunda yer alan atların 0. gün ortalama CRP konsantrasyonu 3.82 (3.61-4.09) µg/ml, 7. gün CRP konsantrasyonundan 4.20 (4.03-4.48) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$). Benzer şekilde 0.gün CRP konsantrasyonu 3.82 (3.61-4.09) µg/ml, 14. gün CRP konsantrasyonundan 4.30 (4.20-4.70) µg/ml istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$). 7. gün CRP konsantrasyonu 4.20 (4.03-4.48) µg/ml ile 14. gün CRP konsantrasyonu 4.30 (4.20-4.70) µg/ml arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$).

Özellikle atlarda, karbonhidrat kaynaklı laminitis sırasında ve ayrıca pnömoni, enteritis, artritli atlarda ve kastrasyon sonrası CRP düzeylerinde büyük bir artış olduğu gösterilmiştir (Hagbard ve ark., 2003). Takiguchi ve ark., (1990) yapmış oldukları çalışmada, kas içi terebentin enjeksiyonlarının neden olduğu aseptik inflamasyondan bulguları gösteren atlarda artan CRP serum konsantrasyonu bulmuşlardır. Sağlıklı atlar için CRP konsantrasyonunun 5.0-9.6 mg/L aralığında olduğu rapor edilmiştir (Mitsuyoshi, 1989). Leclere ve ark., (2015) tarafından yapılan bir çalışmada egzersiz intoleransı olan IAD'li atlarda ve egzersiz intoleransı olmayan IAD'li atlarda CRP değerleri sırasıyla 4.63 µg/ml ye 10.87 µg/ml tespit edilmiştir. CRP için 3.27 µg/ml, ortalamaları arasında 12.50 ± 9.63 µg/ml ile 9.23 ± 10.99 µg/ml fark bulunmuştur.

Sadece çizelgelere bakarak hasta ve sağlıklı atlar arasındaki farkı söylemek zordur, çünkü bunlar birbirine çok benzer ve aynı şekilde değişir. Bu araştırmada alınan örneklerden CRP değişkeni açısından gruplar arasında kontrol grubu ve hasta grubun 0. gününde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görüldü. Hasta grubunun 0. gün CRP konsantrasyonu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu

($P=0.041$). 7 ve 14. günlerde hasta grubunun CRP konsantrasyonu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görünmedi. Ancak CRP değerinin kontrol grubu ve hasta atların günler bazında grafikleri ve istatistik analizleri incelendiğinde, hasta grubun 0. günün istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. CRP değerleri tek başına tanısal olarak kullanılamaz, ancak klinik ve patolojik sonuçlar tarafından yorumlanabilir. Ancak erken teşhiste çok yardımcı olabilir (Mark ve ark., 2003). Bu sebepten ötürü örneklem büyüklüğünün düşük olması ve hastalığı erken tespit etmekten kaynaklı CRP değerinde yüksek bir değer artışı tespit edilememiştir. Bunların yanı sıra atların spesifik akut faz proteinleri arasında CRP değişkeni olmadığı için bulunan sonuçların değişkenliği bu sebepten kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada hasta grubunda yer alan atların 0. gün ortalama Hp konsantrasyonu 104.25 ± 15.77 $\mu\text{g/ml}$, 7. gün Hp konsantrasyonundan 119.38 ± 18.60 $\mu\text{g/ml}$ istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0.001$). Benzer şekilde 0. gün Hp konsantrasyonu 104.25 ± 15.77 $\mu\text{g/ml}$, 14. gün Hp konsantrasyonundan 127.38 ± 22.36 $\mu\text{g/ml}$ istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0.001$). 7. gün Hp konsantrasyonu ile 14. gün Hp konsantrasyonu arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamsızdı. Atlarda yapılan çalışmalarda, serum Hp'nin, inflamatuvar bir olaydan sonraki 4-6 gün içinde orta derecede artan küçük bir AFP olduğu ortaya konulmuştur. Atlarda, cerrahi (Kent ve ark., 1991; Taira ve ark., 1992), RAO, kas içi terebentin enjeksiyonu, laminitis ve transport sonrası (Casella ve ark., 2012; Leadon ve ark., 2008), deneysel inflamasyonlar (Fagliari ve ark., 1998; Hultén ve ark., 2002; Mills ve ark., 1998; Taira ve ark., 1992) ve doğal hastalıklar (Kent ve ark., 1991; Milne ve ark., 1991; Taira ve ark., 1992) sonrasında serum veya plazma Hp konsantrasyonunun arttığı saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, Hp konsantrasyon artışının stabil safkanlarda viral enfeksiyonun yararlı bir göstergesi olduğu rapor edilmiştir (Kent ve ark., 1991). Lavoie-Lamoureux ve ark., (2012) tarafından SAA ve Hp konsantrasyonlarının, şiddetli hava yolu iltihabı ve hava akımı sınırlaması ile karakterize bir durum olan, öksüren atlarda yüksek olduğunu bulmuşlardır. Leclerc ve ark., (2015) IAD'lı atlar ile egzersiz intoleransı olan atlar arasında ölçülen SAA, CRP ve Hp düzeylerinde bir fark tespit edemedikleri için, IAD'lı olan atlarda yararlı bir biyobelirteç olarak kabul etmemişlerdir.

Oukacha ve ark., (2005) serum Hp'deki artışın, belirli bir süre sonra ortaya çıkabilecek olası subklinik hastalıkların bir işareti olarak yorumlamışlardır. Hp'deki bu artışların çeşitli inflamatuvar durumların saptanması için faydalı olduğunu kanıtlamışlardır.

Cray ve ark., (2014) Klinik olarak normal atlardan elde edilen Hp konsantrasyonunu, klinik olarak anormal bulgular gösteren atlar ile karşılaştırıldı zaman yaklaşık olarak 3.3 kat ortalama bir fark gözlemlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Bu, HP'nin atlarda orta düzeyde bir AFP olduğunu gösterir, ancak bazı atların, orta düzeyde bir AFP sınıflandırmasının göstergesi olarak 10 mg/ml'den fazla Hp seviyelerine sahip olması dikkate değerdir. 4 mg/ml'den yüksek düzeyler gösteren atlardan alınan çalışma tanıları arasında septik tenosinovit, retrofaringeal apse apsesi, apseli tromboze ven, enterokolit ve pnömoni yer alır. Hp yükselmeleri bu sendromlarla özel olarak tanımlanmamış olsa da, bunlar atlarda iltihaplanma üzerine önceki yayınlara göre beklenen sonuçlardır. Günlere bağlı olarak Hp'deki giderek artan yükselmeler yangısal olayların devam ettiğini düşündürmektedir. Fakat Hp hem atlarda spesifik bir akut faz proteini olmamakla birlikte hem de tek başına etkileyici bir biyobelirteç değildir. Hp genellikle CRP ile beraber değerlendirildiği için, CRP değerine baktığımız zaman referans aralıklarında görünmesine rağmen giderek artan bir eğilim göstermiştir. Tüm bunlar değerlendirildiğinde her iki parametre spesifik olmamasına rağmen bize azda olsa bir bilgi sağlamaktadır.

Fibrinojen, KOAH'ta umut verici bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır ve şu anda ABD Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından bir ilaç geliştirme aracı olarak nitelendirilmesi için değerlendirilmektedir (Pinto-Plata ve ark., 2007). Hurst ve ark., (2010) yüksek Fb konsantrasyonu, KOAH'lı birey kohortlarında artan şiddetlenme oranı ile ilişkilidir; ECLIPSE kohortunda GOLD Evre II hastalığı olan bireylerde, plazma fibrinojenleri ortalamanın >1 standart sapma üzerindeyse şiddetlenme riskini daha yüksek bulmuşlardır. Wedzicha ve ark., (2000) yapmış olduğu 1 yıllık bir çalışmada orta ila şiddetli hastalıkla ilgili, Fb ile şiddetlenme sıklığı arasında bir ilişki bulamamıştır. Crisman ve ark., (2008) Fb tespiti ana dezavantajı olarak, sistemik inflamasyonun başlangıcından 24-72 saat sonra artması ve inflamasyon sona erdikten sonra uzun süre (7 güne kadar) yüksek kalmasıdır. Passamonti ve ark., 2015'te yaptıkları çalışmada ise WBC'ler Fb'den daha faydalı görünse de, Fb seviyeleri SAA seviyelerinden daha faydalı olduğunu tespit etmişlerdir. Ubaldo ve ark., (2020) yapmış oldukları bir çalışmanın

sonuçlarına dayanarak, fibrinojenin, şiddetli pnömonisi olan hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromunun ilerlemesinde bir biyobelirteç olarak mevcut kriterleri karşılamadığını söylemişlerdir. Çalışmamızda hasta grubunda yer alan atların 14. gün ortalama Fb konsantrasyonu 2.14 ± 0.10 mg/ml, kontrol grubunda yer alan atlardan 1.49 ± 0.06 mg/ml istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.030$). Çalışmamızdan elde edilen Fb sonuçlarının daha önceki yıllarda atlar üzerinde yapılan yukarıda bahsi geçen çalışmalar ile benzerlik gösterdiği belirlendi.

Bu çalışmada ilk defa serum Kollektin-11 seviyesinin SP-A, SP-D ve diğer akut faz proteinleri ile birlikte değerlendirilmesi ile atlarda solunum sistemi için spesifik ve duyarlı bir parametre olabildiği tespit edilmesiyle hasta hayvanlara erken müdahale edilerek etkin tedavi sayesinde hastalığa bağlı performans kayıpları ile tedavide iş gücü kaybı ve gereksiz ilaç kullanımına bağlı ekonomik kayıpların önüne geçilebilmesinin mümkün olabileceği düşünülmektedir.

SP-D ve SP-A'nın solunum sistemi rahatsızlığı olan atlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde arttığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmada Kollektin-11, SP-D ve SP-A değişkenleri arasında pozitif yönde, zayıf, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon görüldü. Zayıf bağlantının sebebinin grup sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu sonuç doğrultusunda serum Kollektin-11'in solunum sistemi hastalıklarında iyi bir biyomarkır olacağı düşünülmüştür. Uygulanan tedaviye serum Kollektin-11, SP-D ve SP-A, konsantrasyonlarının hafif düzeylerde azalarak cevap verdiği, CRP ve Hp konsantrasyonu yanıtının ise benzer şekilde düşük artışlar şeklinde olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmada elde edilen veriler değerlendirildiğinde; serum Kollektin-11 konsantrasyonunun solunum sistemi hastalığı olan atları, sağlıklı atlardan ayırt etmeye yardımcı olabilecek düzeyde arttığı ve sayısal olarak yükseldiği belirlendi. Bu nedenle serum Kollektin-11 düzeylerinin belirlenmesinin solunum sistemi hastalığı olan atlarda hastalığın seyrine yönelik iyi bir biyobelirteç olabileceği ve hastalıklı atları sağlıklılardan ayırma potansiyeline sahip olduğu ve solunum yolu hastalıklarının tanı ve prognozunda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda çalışmada ilk defa serum Kollektin-11 seviyesinin yalnız başına ya da Surfaktan Protein A, Surfaktan protein D ve diğer akut faz proteinleri ile birlikte değerlendirilmesi ile atlarda solunum sistemi için spesifik ve duyarlı bir parametre olduğunun tespit edilmesiyle hasta hayvanlara erken

müdahale edilerek etkin tedavi sayesinde hastalığa bağlı performans kayıpları ile tedavide iş gücü kaybı ve gereksiz ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkacak ekonomik kayıpların önüne geçilebilmesinin mümkün olacağı da düşünülmektedir. Bu çalışmada elde edilen bulguları doğrulamak ve tamamen emin olmak için, daha fazla vaka içeren ileriki çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. KAYNAKLAR

Alcorn JL, Stark JM, Chiappetta CL, Jenkins G, Colasurdo GN. Effects of RSV infection on pulmonary surfactant protein SP-A in cultured human type II cells: contrasting consequences on SP-A mRNA and protein. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005; 289(6): 1113-1122.

Ali YM, Lynch NJ, Haleem KS, Fujita T, Endo Y, Hansen S, Holmskov U, Takahashi K, Stahl GL, Dudler T, Girija UV, Wallis R, Kadioglu A, Stover CM, Andrew PW, Schwaebler WJ. The lectin pathway of complement activation is a critical component of the innate immune response to pneumococcal infection. *PLoS Pathog*, 2012; 8(7): e1002793.

Bailey CJ, Rose RJ, Reid SWJ, Hodgson DR. Wastage in the Australian thoroughbred racing industry: a survey of Sydney trainers. *Aust Vet J*, 1997; 75: 64-66.

Bardana EJ, Silva-Hutner M. The clinical spectrum of aspergillosis-part 2: classification and description of saprophytic, allergic, and invasive variants of human disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1980; 13(2): 85-159.

Behark AA, Gaynor CD, Kang BK, Voelker DR, McCormack FX, Schlesinger LS. Pulmonary surfactant protein A up-regulates activity of the mannose receptor, a pattern recognition receptor expressed on human macrophage. *J Immunol*, 2002; 169: 3565-3573.

Belgrave RL, Dickey MM, Arheart KL, Cray C. Assessment of serum amyloid A testing of horses and its clinical application in a specialized equine practice. *J Am Vet Med Assoc*, 2013; 243: 113-119.

Betsuyaku T, Kuroki Y, Nagai K, Nasuhara Y, Nishimura M. Effects of ageing and smoking on SP-A and SP-D levels in bronchoalveolar lavage fluid. *Eur Respir J*, 2004; 24: 964-970.

Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol*, 2007; 81: 1-5.

Brinker KG, Martin E, Borron P, Mostaghel E, Doyle C, Harding CV, Wright JR. Surfactant protein D enhances bacterial antigen presentation by bone marrow-derived dendritic cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001; 281(6): L1453-1463.

Bufler P, Schmidt B, Schikor D, Bauernfeind A, Crouch EC, Griesse M. Surfactant protein A and D differently regulate the immune response to nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa* and its lipopolysaccharide *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003; 28(2): 249-256.

Bullone M, de Lagarde M, Vargas A, Lavoie JP. Serum surfactant protein D and haptoglobin as potential biomarkers for inflammatory airway disease in horses. *J Vet Intern Med*, 2015; 29(6): 1707-1711.

Casella S, Fazio F, Giannetto C, Giudice E, Piccione G. Influence of transportation on serum concentrations of acute phase proteins in horse. *Res Vet Sci*, 2012; 93: 914-917.

Chapman PS, Green C, Main JPM, Taylor PM, Cunningham FM, Cook AJC, Marr CM. Retrospective study of the relationships between age, inflammation and the isolation of bacteria from the lower respiratory tract of thoroughbred horses. *Vet Rec*, 2000; 146: 91-95.

Chiba H, Pattanajitvilai S, Evans AJ, Harbeck RJ, Voelker DR. Human surfactant protein D (SP-D) binds *Mycoplasma pneumoniae* by high affinity interactions with lipids. *J Biol Chem*, 2002; 277: 20379-20385.

Christley RM, Hodgson DR, Rose RJ, Wood JLN, Reid SWJ, Whitear KG, Hodgson JL. A case-control study of respiratory disease in thoroughbred racehorses in Sydney, Australia. *Equine Vet J*, 2001; 33: 256-264.

Chroneos ZC, Shepherd VL. Differential regulation of the mannose and SP-A receptors on macrophages. *Am J Physiol*, 1995; 269(6 Pt 1): L721-726.

Chronos ZC, Abdolrasulnia R, Whitsett JA, Rice WR, Shepherd VL. Purification of a cell-surface receptor for surfactant protein A. *J Biol Chem*, 1996; 271(27): 16375-16383.

Collins PL. The molecular biology of human respiratory syncytial virus (RSV) of the genus *Pneumovirus*. In: *The paramyxoviruses*. Kingsbury D, (Ed.). New York: Plenum Press; 1991. p. 103.

Couetil LL, Hoffman AM, Hodgson J, Buechner-Maxwell V, Viel L, Woods JL, Lavoie JP: ACVIM Consensus Statement, inflammatory airway disease of horses. *J Vet Intern Med*, 2007; 21: 356-361.

Couëtill LL, Cardwell JM, Gerber V, Lavoie JP, Léguillette R, Richard EA. Inflammatory airway disease of horses-revised consensus statement. *J Vet Intern Med*, 2016; 30(2): 503-515.

Cray C, Belgrave RL. Haptoglobin quantitation in serum samples from clinically normal and clinically abnormal horses. *J Equine Vet Sci*, 2014; 34: 337-340.

Crisman MV, Scarratt WK, Zimmerman KL. Blood proteins and inflammation in the horse. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2008; 24: 285-297.

Crispe IN. Hepatocytes as immunological agents. *J Immunol*, 2016; 196(1): 17-21.

Crouch E, Hartshorn K, Ofek I. Collectins and pulmonary innate immunity. *Immunol Rev*, 2000; 173: 52-65.

Crouch E, Persson A, Chang D, Heuser J. Molecular structure of pulmonary surfactant protein D (SP-D). *J Biol Chem*, 1994; 269(25): 17311-17319.

Davis EG, Freeman DE, Hardy J. Respiratory infections. In: *Equine Infectious Diseases*. Sellon DC, Long MT, (Eds.). Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007: p. 1-7.

Davis JL. Treatment of peritonitis. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2003; 19: 765-778.

Davis KU, Sheats MK. Bronchoalveolar lavage cytology characteristics and seasonal changes in a herd of pastured teaching horses. *Front Vet Sci*, 2019; 6:74.

Day AJ. The C-type carbohydrate recognition domain (CRD) superfamily. *Biochem Soc Trans*, 1994; 22: 83.

Debroy C, Roberts E, Jayarao BM, Brooks JW. Bronchopneumonia associated with extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in a horse. *J Vet Diagn Invest*, 2008; 20: 661-664.

Doubli-Bounoua N, Richard EA, Léon A, Pitel P-H, Pronost S, Fortier G. Multiple molecular detection of respiratory viruses and associated signs of airway inflammation in racehorses. *Virol J* 2016; 13: 197.

Downing JF, Pasula R, Wright JR, Twigg HL, 3rd, Martin WJ. Surfactant protein a promotes attachment of *Mycobacterium tuberculosis* to alveolar macrophages during infection with human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995; 92(11): 4848-4852.

Doyle IR, Hermans C, Bernard A, Nicholas TE, Bersten AD. Clearance of clara cell secretory protein 16 (CC16) and surfactant proteins A and B from blood in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998a; 158: 1528-1535.

Doyle IR, Nicholas TE, Bersten AD. Partitioning lung and plasma proteins: circulating surfactant proteins as biomarkers of alveolocapillary permeability. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1999; 26: 185-197.

Eisner MD, Parsons P, Matthay MA, Ware L, Greene K. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax*, 2003; 58: 983-988.

Erpenbeck VJ, Ziegert M, Cavalet-Blanco D, Martin C, Baelder R, Glaab T. Surfactant protein D inhibits early airway response in *aspergillus fumigatus*-sensitized mice. *Clin Exp Allergy*, 2006; 36(7): 930-940.

Fagliari JJ, McClenahan D, Evanson OA, Weiss DJ. Changes in plasma protein concentrations in ponies with experimentally induced alimentary laminitis. *Am J Vet Res*, 1998; 59: 1234-1237.

Farrar CA, Tran D, Li K, Wu W, Peng Q, Schwaeble W. Collectin-11 detects stress-induced L-fucose pattern to trigger renal epithelial injury. *J Clin Invest*, 2016; 126: 1911-1925.

Ferguson JS, Voelker DR, McCormack FX, Schlesinger LS. Surfactant protein D binds to *Mycobacterium tuberculosis* bacilli and lipoarabinomannan via carbohydrate-lectin interactions resulting in reduced phagocytosis of the bacteria by macrophages. *J Immunol*, 1999; 163(1): 312-321.

Ferguson JS, Voelker DR, Ufnar JA, Dawson AJ, Schlesinger LS. Surfactant protein D inhibition of human macrophage uptake of *Mycobacterium tuberculosis* is independent of bacterial agglutination. *J Immunol*, 2002; 168: 1309-1314.

Fischer PB, Ellermann-Eriksen S, Thiel S, Jensenius JC, Mogensen SC. Scand mannan-binding protein and bovine conglutinin mediate enhancement of herpes simplex virus type 2 infection in mice. *J Immunol*, 1994; 39(5): 439-445.

Forbes LR, Haczku A. SP-D and regulation of the pulmonary innate immune system in allergic airway changes. *Clin Exp Allergy*, 2010; 40(4): 547-562.

Gadjeva, M, Takahashi K, Thiel S. Mannan-binding lectin--a soluble pattern recognition molecule. *Mol Immunol*, 2004; 41: 113-121.

Gardai SJ, Xiao YQ, Dickinson M, Nick JA, Voelker DR, Greene KE, Henson PM. By binding SIRPalpha or calreticulin/CD91, lung collectins act as dual function surveillance molecules to suppress or enhance inflammation. *Cell*, 2003; 115: 13-23.

Gaunsbaek MQ, Lange B, Kjeldsen AD, Svane-Knudsen V, Skjoedt K. Complement defects in patients with chronic rhinosinusitis. *Plos One*, 2012; 7(11): e47383

Gaynor CD, McCormack FX, Voelker DR, McGowan SE, Schlesinger LS. Pulmonary surfactant protein A mediates enhanced phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* by a direct interaction with human macrophages. *J Immunol*, 1995; 155(11): 5343-5351.

Ghildyal R, Hartley C, Varrasso A, Meanger J, Voelker DR, Anders EM. Surfactant protein A binds to the fusion glycoprotein of respiratory syncytial virus and neutralizes virion infectivity. *J Infect Dis*, 1999; 180(6): 2009-2013.

Gold JA, Hoshino Y, Tanaka N, Rom WN, Raju B, Condos R. Surfactant protein A modulates the inflammatory response in macrophages during tuberculosis. *Infect Immun*, 2004; 72(2): 645-650.

Griese M, Birrer P, Demirsoy A. Pulmonary surfactant in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 1983-1988.

Grubor B, Gallup JM, Meyerholz DK, Crouch EC, Evans RB, Brogden KA. Enhanced surfactant protein and defensin mRNA levels and reduced viral replication during parainfluenza virus type 3 pneumonia in neonatal lambs. *Clin Diagn Lab, Immunol* 2004; 11(3): 599-607.

Gupta D, Jin YP, Dziarski R. Peptidoglycan induces transcription and secretion of TNF-alpha and activation of lyn, extracellular signal-regulated kinase, and rsk signal transduction proteins in mouse macrophages. *J Immunol*, 1995; 155(5): 2620-2630.

Gy Clementine, Le Clere M, Vargas A, Grimes C, Lavoie J. Investigation of blood biomarkers for the diagnosis of mild to moderate asthma in horses. *J Vet Intern Med*, 2019; 33: 1789-1795.

Hagbard Petersen H, Nielsen JP, Helweg Heegaard PM. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet Res*, 2003; 35: 163-187.

Haagsman HP, Hawgood S, Sargeant T, Buckley D, White RT, Drickamer K. The major lung surfactant protein, SP 28-36, is a calcium-dependent, carbohydrate-binding protein. *J Biol Chem*, 1987; 262(29): 13877-13880.

Hamvas RM, Johnson M, Vlieger AM, Ling C, Sherriff A, Wade A. Role for mannose binding lectin in the prevention of Mycoplasma infection. *Infect Immun*, 2005; 73: 5238-5240.

Hancock REW, Kuranaratne K, Bernegger-Egli C. Molecular organization and structural role of outer membrane macromolecules. In: Hakenbeck R, (Ed.). *New Comprehensive Biochemistry*. Elsevier Science, Amsterdam, 1994. p. 263.

Hansen S, Holm D, Moeller V, Vitved L, Bendixen C, Reid KBM. CL-46, a novel collectin highly expressed in bovine thymus and liver. *J Immunol*, 2002; 169: 5726–5734.

Hansen S, Selman L, Palaniyar N, Ziegler K, Brandt J, Kliem A, Jonasson M, Skjoedt MO, Nielsen O, Hartshorn K, Jorgensen TJ, Skjodt K, Holmskov U. Collectin 11 (CL-11, CL-K1) is a MASP-1/3-associated plasma collectin with microbialbinding activity. *J Immunol*, 2010; 185: 6096-6104.

Hartshorn KL, Crouch E, White MR, Colamussi ML, Kakkanatt A, Tauber B. Pulmonary surfactant proteins A and D enhance neutrophil uptake of bacteria *Am J Physiol*, 1998; 274(6 Pt 1): 958-969.

Haurum JS, Thiel S, Jones IM, Fischer PB, Laursen SB. Complement activation upon binding of mannan-binding protein to HIV envelope glycoproteins *Jensenius. JC Aids*, 1993; 7(10): 1307-1313.

Head JF, Mealy TR, McCormack FX, Seaton BA. Crystal structure of trimeric carbohydrate recognition and neck domains of surfactant protein A. *J Biol Chem*, 2003; 278(44): 43254-43260.

Henderson IS, Mair TS, Keen JA, Shaw DJ, McGorum BC. Study of the short- and long-term outcomes of 65 horses with peritonitis. *Vet Rec*, 2008; 163: 293-297.

Hermans C, Dong P, Robin M, Jadoul M, Bernard A, Bersten AD, Doyle IR. Determinants of serum levels of surfactant proteins A and B and clara cell protein CC16. *Biomarkers*, 2003; 8: 461-471.

Hickling TP, Malhotra R, Bright H, McDowell W, Blair ED, Sim RB. Lung surfactant protein A provides a route of entry for respiratory syncytial virus into host cells. *Viral Immunol*, 2000; 13(1): 125-135.

Hickman-Davis J, Gibbs-Erwin J, Lindsey JR, Matalon S. Surfactant protein A mediates mycoplasmacidal activity of alveolar macrophages by production of peroxynitrite. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999; 96(9): 4953-4958.

Hickman-Davis JM, Gibbs-Erwin J, Lindsey JR, Matalon S. Role of surfactant protein-A in nitric oxide production and mycoplasma killing in congenic C57BL/6 mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004; 30(3): 319-325.

Hickman-Davis JM, Lindsey JR, Zhu S, Matalon S. Surfactant protein A mediates mycoplasmacidal activity of alveolar macrophages. *Am J Physiol*, 1998; 274(2 Pt 1): 270-277.

Hobo S, Niwa H, Anzai T. Evaluation of serum amyloid a and surfactant protein D in sera for identification of the clinical condition of horses with bacterial pneumonia. *J Vet Med Sci*, 2007; 69: 827-830.

Hobo S, Oikawa M, Kuwano A, Yoshida K, Yoshihara T. Effect of transportation on the composition of bronchoalveolar lavage fluid obtained from horses. *Am J Vet Res*, 1997; 58: 531-534.

Hodgson JL, Hodgson DR. Tracheal Aspirates: Indications, Technique and Interpretation. In: Robinson NE, (Ed.). *Current Therapy in Equine Medicine*; Saunders, St. Louis. 2003. pp. 401-406.

Hoffman AM, Mazan MR, Ellenberg S. Association between bronchoalveolar lavage cytologic features and airway reactivity in horses with a history of exercise intolerance. *Am J Vet Res*, 1998; 59: 176-181.

Hogenkamp A, van Eijk M, van Dijk A, van Asten AJ, Veldhuizen EJ, Haagsman HP. Characterization and expression sites of newly identified chicken collectins. *Mol Immunol*, 2006; 43(10): 1604-1616.

Hogenkamp A, van Eijk M, Haagsman HP. Collectins interactions with pathogens; in Kilpatrick D, (Ed.): *Collagen-Related Lectins in Innate Immunity*. Research Signpost, Kerala, 2007. pp: 119-177.

Holmskov U, Thiel S, Jensenius JC. Collections and ficolins humoral lectins of the innate immune defense. *Annu Rev Immunol*, 2003; 21: 547-578.

Hultén C, Demmers S. Serum amyloid A (SAA) as an aid in the management of infectious disease in the foal: comparison with total leucocyte count, neutrophil count and fibrinogen. *Equine Vet J*, 2002; 34(7): 693-698.

Hultén C, Grönlund U, Hirvonen J, Tulamo RM, Suominen MM, Marhaug G, Forsberg M. Dynamics in serum of the inflammatory markers serum amyloid A (SAA), haptoglobin, fibrinogen and α_2 -globulins during induced non-infectious arthritis in the horse. *Equine Vet J*, 2002; 34: 699-704.

Hultén C, Sandgren B, Skiöldebrand E, Klingeborn B, Marhaug G, Forsberg M. The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker in equine influenza virus infection. *Acta Vet Scand*, 1999; 40(4): 323-333.

Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1128-1138.

Hussain S, Wright JR, Martin WJ. Surfactant protein A decreases nitric oxide production by macrophages in a tumor necrosis factor- α -dependent mechanism. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003; 28(4): 520-527.

Ikeda K, Sannoh T, Kawasaki N, Kawasaki T, Yamashina I. Serum lectin with known structure activates complement through the classical pathway. *J Biol Chem*, 1987; 262: 7451-7454.

Iwaki D, Mitsuzawa H, Murakami S, Sano H, Konishi M, Akino T. The extracellular toll-like receptor 2 domain directly binds peptidoglycan derived from *Staphylococcus aureus*. *J Biol Chem*, 2002; 277(27): 24315-24320.

Johansson KE, Petterson B. Taxonomy of mollicutes. In: Herrman R, (Ed.). *Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas*. Luwer Academic/Plenum Publishers, New York: 2002. p: 1.

Jones TC. Activation of Reticuloendothelial Cells Following Infection with Murine Cytomegalovirus. *J Reticuloendothel Soc*, 1974; 15(5): 439-450.

Jounblat R, Kadioglu A, Iannelli F, Pozzi G, Eggleton P, Andrew PW. Binding and agglutination of *Streptococcus pneumoniae* by human surfactant protein D (SP-D) vary between strains, but SP-D fails to enhance killing by neutrophils. *Infect Immun*, 2004; 72: 709-716.

Kannan TR, Provenzano D, Wright JR, Baseman JB. Identification and characterization of human surfactant protein A binding protein of *Mycoplasma pneumoniae*. *Infect Immun*, 2005; 73(5): 2828-2834.

Kasper M, Sims G, Koslowski R, Kuss H, Thuemmler M, Fehrenbach H, Auten RL. Increased surfactant protein D in rat airway goblet and clara cells during ovalbumin-induced allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy*, 2002; 32: 1251-1258.

Kawai T, Suzuki Y, Eda S, Kase T, Ohtani K, Sakai Y. Molecular cloning of mouse collectin liver 1. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2002; 66(10): 2134-2145.

Kawasaki N, Kawasaki T, Yamashina I. Isolation and characterization of a mannan-binding protein from human serum. *J Biochem*, 1983; 94: 937-947.

Kawasaki Y, Endo K, Suyama K, Sato M, Ito M, Hashimoto K, Hosoya M. Serum SP-D levels as a biomarker of lung injury in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*, 2011; 46: 18-22.

Kent JE, Goodall J. Assessment of an immunoturbidimetric method for measuring equine serum haptoglobin concentrations. *Equine Vet J*, 1991; 23: 59-66.

Keshi H, Sakamoto T, Kawai T, Ohtani K, Katoh T, Jang SJ, Motomura W, Yoshizaki T, Fukuda M, Koyama S, Fukuzawa J, Fukuoh A, Yoshida I, Suzuki Y, Wakamiya N. Identification and characterization of a novel human Kollektin CL-K1. *Microbiol Immunol*, 2006; 50: 1001-1013.

Khoo KH, Tang JB, Chatterjee D. Variation in mannose-capped terminal arabinan motifs of lipoarabinomannans from clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex. *J Biol Chem*, 2001; 276(6): 3863-3871.

Kjelgaard-Hansen M, Jacobsen S. Assay validation and diagnostic applications of major acute-phase protein testing in companion animals. *Clin Lab Med*, 2011; 31: 51-70.

Koblinger K, Nicol J, McDonald K, Wasko A, Logie N, Weiss M, Léguillette R. Endoscopic assessment of airway inflammation in horses. *J Vet Intern Med*, 2011; 25(5): 1118-1126.

Koopmans, JG, van der Zee JS, Krop EJ, Lopuhaa CE, Jansen HM, Batenburg JJ. Serum surfactant protein D is elevated in allergic patients. *Clin Exp Allergy*, 2004; 34: 1827-1833.

Kristensen K, Bonato S, Breindahl M, Esberg B, Farholt S, Madsen HO. Mannose-binding lectin in respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr*, 2003; 143(4): 544.

Kuan SF, Rust K, Crouch E. Interactions of surfactant protein D with bacterial lipopolysaccharides. Surfactant protein D is an *Escherichia coli*-binding protein in bronchoalveolar lavage. *J Clin Invest*, 1992; 90(1): 97-106.

Kudo K, Sano H, Takahashi H, Kuronuma K, Yokota S, Fujii N. Pulmonary collectins enhance phagocytosis of *Mycobacterium avium* through increased activity of mannose receptor. *J Immunol*, 2004; 172(12): 7592-7602.

Kuronuma, K, Sano H, Kato K, Kudo K, Hyakushima N, Yokota S. Pulmonary surfactant protein A augments the phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae* by

alveolar macrophages through a casein kinase 2-dependent increase of cell surface localization of scavenger receptor A. *J Biol Chem*, 2004; 279(20): 21421-21430.

Kuzmenko AI, Wu H, McCormack FX. Pulmonary kollektins selectively permeabilize model bacterial membranes containing rough lipopolysaccharide. *Biochemistry*, 2006; 45: 2679-2685.

Lavoie-Lamoureux A, Leclere M, Lemos K. Markers of systemic inflammation in horses with heaves. *J Vet Intern Med*, 2012; 26: 1419-1426.

Leadon D, Waran N, Herholz C, Klay M. Veterinary management of horse transport. *Vet Ital*, 2008; 44: 149-163.

Leclere M, Lavoie-Lamoureux A, Lavoie JP. Acute phase proteins in racehorses with inflammatory airway disease. *J Vet Intern Med*, 2015; 29: 940-945.

Leth-Larsen R, Nordenbaek C, Tornoe I, Moeller V, Schlosser A, Koch C, Teisner B, Junker P, Holmskov U. Surfactant protein D (SP-D) serum levels in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Immunol*, 2003; 108: 29-37.

LeVine AM, Bruno MD, Huelsman KM, Ross GF, Whitsett JA, Korfhagen TR. Surfactant protein A-deficient mice are susceptible to group B *streptococcal* infection. *J Immunol*, 1997; 158(9): 4336-4340.

LeVine AM, Gwozdz J, Stark J, Bruno M, Whitsett J, Korfhagen T. Surfactant protein-A enhances respiratory syncytial virus clearance in vivo. *J Clin Invest*, 1999; 103(7): 1015-1021.

LeVine AM, Kurak KE, Wright JR, Watford WT, Bruno MD, Ross GF. Surfactant protein A (SP-A) binds group B *streptococcus* enhancing phagocytosis and clearance from lungs of surfactant protein A deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999; 20(2): 279-286.

LeVine AM, Whitsett JA, Gwozdz JA, Richardson TR, Fisher JH, Burhans MS, et al. Distinct effects of surfactant protein A or D deficiency during bacterial infection on the lung. *J Immunol*, 2000; 165(7): 3934-3940.

Ljungman P, Ellis MN, Hackman RC, Shepp DH, Meyers JD. Acyclovir-resistant herpes simplex virus causing pneumonia after marrow transplantation. *J Infect Dis*, 1990; 162(1): 244-248.

- Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, Locantore NW, Miller BE, Horstman DH, Tal-Singer R. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur Respir J*, 2009; 34: 95-102.
- Lucas SB. Mycobacteria and the tissues of man. In: Grange JM, (Ed.). *The biology of the mycobacteria*. Academic Press Inc, London:1989. p:108.
- Lunn DP, Davis-Poynter N, Flaminio MJB, Horohov DW, Osterrieder K, Pusterla N. *Equine herpesvirus-1* consensus statement. *J Vet Intern Med*, 2009; 23: 450-461.
- Ma YJ, Skjoedt MO, Garred P. Kollektin-11/MASP complex formation triggers activation of the lectin complement pathway-the fifth lectin pathway initiation complex. *J Innate Immun*, 2013; 5(3): 242-250.
- Mackaness GB. The action of drugs on intracellular tubercle bacilli. *J Pathol Bacteriol*, 1952; 64(3): 429-446.
- Madan T, Eggleton P, Kishore U, Strong P, Aggrawal SS, Sarma PU. Binding of pulmonary surfactant proteins A and D to *Aspergillus fumigatus* conidia enhances phagocytosis and killing by human neutrophils and alveolar macrophages. *Infect Immun*, 1997; 65(8): 3171-3179.
- Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J Immunol*, 1995; 155(6): 3013-3020.
- Madsen J, Kliem A, Tornøe I, Skjød K, Koch C, Holmskov U. Localization of lung surfactant protein D on mucosal surfaces in human tissues. *J Immunol*, 2000; 164: 5866-5870.
- Madsen J, Tornøe I, Nielsen O, Koch C, Steinhilber W, Holmskov U. Expression and localization of lung surfactant protein A in human tissues. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003a; 29: 591-597.
- Maniloff J. Phylogeny of mycoplasmas. In: Baseman JB, (Ed.). *Mycoplasmas: molecular biology and pathogenesis*. American Society for Microbiology, Washington DC, 1992. pp. 549.

- Mark B, Pepys Gideon M. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, 2003; 111(12): 1805-1812.
- McCormack FX, Gibbons R, Ward SR, Kuzmenko A, Wu H, Deepe Jr GS. Macrophage-independent fungicidal action of the pulmonary Collectins. *J Biol Chem*, 2003; 278: 36250-36256.
- McNeely TB, Coonrod JD. Aggregation and opsonization of type A but not type B *Hemophilus influenzae* by surfactant protein A. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1994; 11(1): 114-122.
- McNeely TB, Coonrod JD. Comparison of the opsonic activity of human surfactant protein A for *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* with rabbit and human macrophages. *J Infect Dis*, 1993; 167(1): 91-97.
- Mills PC, Auer DE, Kramer H, Barry D, Ng JC. Effects of inflammation-associated acute-phase response on hepatic and renal indices in the horse. *Aust Vet J*, 1998; 76: 187-194.
- Milne EM, Doxey DL, Kent JE. Acute phase proteins in grass sickness (equine dysautonomia). *Res Vet Sci*, 1991; 50: 273-278.
- Mitsuyoshi T. Isolation, characterization and quantitative analysis of equine C-Reactive protein. *Jpn J Vet Res*, 1989; 37(2): 134-134.
- Murakami S, Iwaki D, Mitsuzawa H, Sano H, Takahashi H, Voelker DR, Akino T, Kuroki Y. Surfactant protein A inhibits peptidoglycan-induced tumor necrosis factor- α secretion in U937 cells and alveolar macrophages by direct interaction with toll-like receptor 2. *J Biol Chem*, 2002; 277: 6830-6837.
- Newton JR, Wood JL, Chanter N. A case control study of factors and infections associated with clinically apparent respiratory disease in UK thoroughbred racehorses. *Prev Vet Med*, 2003; 60: 107-132.
- Ng KK, Drickamer K, Weis WI. Structural analysis of monosaccharide recognition by rat liver mannose-binding protein. *J Biol Chem*, 1996; 271(2): 663-674.
- Nogradi N, Toth B, Macgillivray KC. Peritonitis in horses: 55 cases (2004–2007). *Acta Vet Hung*, 2011; 59: 181-193.

Oberley RE, Goss KL, Ault KA, Crouch EC, Snyder JM. Surfactant protein D is present in the human female reproductive tract and inhibits *Chlamydia trachomatis* infection. *Mol Hum Reprod*, 2004; 10(12): 861-870.

Ofek I, Mesika A, Kalina M, Keisari Y, Podschun R, Sahly H. Surfactant protein D enhances phagocytosis and killing of unencapsulated phase variants of *klebsiella pneumoniae*. *Infect Immun*, 2001; 69(1): 24-33.

Ogasawara Y, Voelker DR. Altered carbohydrate recognition specificity engineered into surfactant protein D reveals different binding mechanisms for phosphatidylinositol and glucosylceramide. *J Biol Chem*, 1995; 270(24): 14725-14732.

Ohmori H, Makita Y, Funamizu M, Chiba S, Ohtani K, Suzuki Y. Haplotype analysis of the human collectin placenta 1 (hCL-P1) gene. *J Hum Genet*, 2003; 48(2): 82-85.

Ohtani K, Suzuki Y, Eda S, Kawai T, Kase T, Keshi H, Sakai Y, Fukuoh A, Sakamoto T, Itabe H, Suzutani T, Ogasawara M, Yoshida I, Wakamiya N. The membrane-type Kollektin CL-P1 is a scavenger receptor on vascular endothelial cells. *J Biol Chem*, 2001; 276: 44222-44228.

Ohtani K, Suzuki Y, Eda S, Kawai T, Kase T, Yamazaki H, Shimada T, Keshi H, Sakai Y, Fukuoh A, Sakamoto T, Wakamiya N. Molecular cloning of a novel human Kollektin from liver (CL-L1). *J Biol Chem*, 1999; 274: 13681-13689.

Oukacha F, Bertrand P, Bustin J, Humblet M, Amory H, Godeau J. Relationship between haptoglobin, fibrinogen and clinical status in horses. *Proceedings of the 5th International Colloquium on Animal Acute Phase Proteins*, March 5-10, Dublin, 2005: p.62

Pascoe JR, Ferraro GL, Cannon JH, Arthur RM, Wheat JD. Exercise induced pulmonary haemorrhage in racing thoroughbreds: a preliminary study. *Am J Vet Res*, 1981; 42: 703-707.

Passamonti F, Vardi DM, Stefanetti V. *Rhodococcus equi pneumonia* in foals: An assessment of the early diagnostic value of serum amyloid A and plasma fibrinogen concentrations in equine clinical practice. *Vet J*, 2015; 203: 211-218.

Pasula R, Downing JF, Wright JR, Kachel DL, Davis TE, Martin WJ. Surfactant protein A (SP-A) mediates attachment of *Mycobacterium tuberculosis* to murine alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1997; 17(2): 209-217.

Pasula R, Wright JR, Kachel DL, Martin WJ. Surfactant protein A suppresses reactive nitrogen intermediates by alveolar macrophages in response to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Invest*, 1999; 103(4): 483-490.

Persson A, Rust K, Chang D, Moxley M, Longmore W, Crouch E. CP4: a pneumocyte-derived collagenous surfactant-associated protein. Evidence for heterogeneity of collagenous surfactant proteins. *Biochemistry*, 1988; 27: 8576-8584.

Pfister F, Vonbrunn E, Ries T, Jäck HM, Überla K, Lochnit G. Complement activation in kidneys of patients with Covid-19. *Front Immunol*, 2020; 11: 594849.

Phelps DS, Umstead TM, Mejia M, Carrillo G, Pardo A, Selman M. Increased surfactant protein-A levels in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 2004; 125: 617-625.

Piboonpocanun S, Chiba H, Mitsuzawa H, Martin W, Murphy RC, Harbeck RJ, Voelker DR. Surfactant protein A binds *Mycoplasma pneumoniae* with high affinity and attenuates its growth by recognition of disaturated phosphatidylglycerols. *J Biol Chem*, 2005; 280: 9-17.

Pickles KJ, Pirie RS, Rhind S, Dixon PM, McGorum BC. Cytological analysis of equine bronchoalveolar lavage fluid. Part 1: comparison of sequential and pooled aliquots. *Equine Vet J*, 2002; 34: 288-291.

Pinto-Plata V, Toso J, Lee K, Park D, Bilello J, Mullerova H. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: Associations with clinical parameters. *Thorax*, 2007; 62: 595-601.

Racklyeft DJ, Love DN. Bacterial infection of the lower respiratory tract in 34 horses. *Aust Vet J*, 2000; 78: 549-559.

Raetz CR, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu Rev Biochem*, 2002; 71: 635-700.

Ramage L, Proudfoot L, Guy K. Expression of C-reactive protein in human lung epithelial cells and upregulation by cytokines and carbon particles. *Inhal Toxicol*, 2004; 16(9): 607-613.

Raphel CF. Endoscopic findings in the upper respiratory tract of 479 horses. *J Am Vet Med Assoc*, 1982; 181: 470-473.

Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA*, 1995; 273(3): 220-226.

Reading PC, Holmskov U, Anders EM. Antiviral activity of bovine collectins against rotaviruses. *J Gen Virol*, 1998; 79(Pt9): 2255-2263.

Richard EA, Pitel PH, Christmann U. Serum concentration of surfactant protein D in horses with lower airway inflammation. *Equine Vet, J* 2012; 44: 277-281.

Rooryck C, Diaz-Font A, Osborn DP, Chabchoub E, Hernandez V, Shamseldin H, Kenny J, Waters A, Jenkins D, Al Kaissi A. Mutations in lectin complement pathway genes COLEC11 and MASP1 cause 3MC syndrome. *Nat Genet*, 2011; 43: 197-203.

Rothmann AB, Mortensen HD, Holmskov U, Hojrup P. Structural characterization of bovine collectin-43. *Eur J Biochem*, 1997; 243(3): 630-635.

Rottem S. Invasion of mycoplasmas into and fusion with host cells. In: Herrman R, (Ed.). *Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York: 2002: p. 391

Saitoh H, Okayama H, Shimura S, Fushimi T, Masuda T, Shirato K. Surfactant protein A2 gene expression by human airway submucosal gland cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1998; 19: 202-209.

Sasaki H, Fujikura Y, Kawana A, et al. Serum surfactant protein A as a surrogate biomarker of a negative heart sign among patients with interstitial lung disease. *Nagoya J Med Sci*, 2020; 82: 499-508.

Sato T, Endo Y, Matsushita M, Fujita T. Molecular characterization of a novel serine protease involved in activation of the complement system by mannose-binding protein. *Int Immunol*, 1994; 6: 665-669.

Scanlon ST, Milovanova T, Kierstein S, Cao Y, Atochina EN, Tomer Y. Surfactant protein-A inhibits *Aspergillus fumigatus*-induced allergic T-cell responses. *Respir Res*, 2005; 6: 97.

Schwandner R, Dziarski R, Wesche H, Rothe M, Kirschning CJ. Peptidoglycan- and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like receptor 2. *J Biol Chem*, 1999; 274(25): 17406-17409.

Selman L, Hansen S. Structure and function of Kolektin liver 1 (CL-L1) and Kolektin 11 (CL-11, CL-K1). *Immunobiol*, 2012; 217(9): 851-863.

Selman L, Henriksen ML, Brandt J, Palarasah Y, Waters A, Beales PL, Holmskov U, Jorgensen TJ, Nielsen C, Skjodt K, Hansen S. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for quantification of human collectin 11 (CL-11, CL-K1). *J Immunol Methods*, 2012; 375: 182-188.

Sharma OP, Chwogule R. Many faces of pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*, 1998; 12(3): 705-715.

Shepherd VL. Distinct roles for lung collectins in pulmonary host defense. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002; 26(3): 257-260.

Shimizu H, Hosoda K, Mizumoto M, Kuroki Y, Sato H, Kataoka K, Haggisawa M, Fujimoto S, Akino T. Improved immunoassay for the determination of surfactant protein A (SP-A) in human amniotic fluid. *Tohoku J Exp Med*, 1989; 157: 269-278.

Sidobre S, Nigou J, Puzo G, Riviere M. Lipoglycans are putative ligands for the human pulmonary surfactant protein A attachment to mycobacteria. Critical role of the lipids for lectin-carbohydrate recognition. *J Biol Chem*, 2000; 275(4): 2415-2422.

Sonntag I, Schwarz H, Hirota Y, Henning U. Cell envelope and shape of *Escherichia coli*: multiple mutants missing the outer membrane lipoprotein and other major outer membrane proteins. *J Bacteriol*, 1978; 136(1): 280-285.

Sorensen GL, Hjelmberg JB, Kyvik KO, Fenger M, Hoj A, Bendixen C, Sorensen TI, Holmskov U. Genetic and environmental influences of surfactant protein D serum levels. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006; 290: L1010-L1017.

Stamme C, Walsh E, Wright JR. Surfactant protein A differentially regulates IFN- γ - and LPS-induced nitrite production by rat alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000; 23(6): 772-779.

Sutcliffe IC, Shaw N. Atypical lipoteichoic acids of gram-positive bacteria *J Bacteriol*, 1991; 173(22): 7065-7069.

Sweeney CR, Holcombe SJ, Barningham SC, Beech J. Aerobic and anaerobic bacterial isolates from horses with pneumonia or pleuropneumonia and antimicrobial susceptibility patterns of the aerobes. *J Am Vet Med Assoc*, 1991; 198: 839-842.

Taira T, Fujinaga T, Okumura M, Yamashita K, Tsunoda N, Mizuno S. Equine haptoglobin: Isolation, characterization and the effects of ageing, delivery and inflammation on its serum concentration. *J Vet Med Sci*, 1992; 54: 435-442.

Takahashi K, Ohtani K, Larvie M, Moyo P, Chigweshe L, Van Cott EM, Wakamiya N. Elevated plasma CL-K1 level is associated with a risk of developing disseminated intravascular coagulation (DIC). *J Thromb Thrombolysis*, 2014; 38: 331-338.

Takiguchi M, Fujinaga T, Naiki M, Mizuno S, Otomo K. Isolation, characterization and quantitative analysis of C-reactive protein from horses. *Am J Vet Res*, 1990; 51: 1215-1220.

Takizawa Y, Hobo S, Yamauchi J, Yamane T, Kuwamoto Y, Wada R, Anzai T. Cytological and bacteriological observation of tracheobronchial aspirates from young thoroughbreds transported by vehicle over long distance. *J Equine Sci*, 2005; 16: 117-121.

Thiel S, Vorup-Jensen T, Stover CM, Schwaebler W, Laursen SB, Poulsen K, Willis AC, Eggleton P, Hansen S, Holmskov U, Reid KB, Jensenius JC. A second serine protease associated with mannan-binding lectin that activates complement. *Nature*, 1997; 386: 506-510.

Thomas CA, Li Y, Kodama T, Suzuki H, Silverstein SC, El Khoury J. Protection from lethal gram-positive infection by macrophage scavenger receptor-dependent phagocytosis. *J Exp Med*, 2000; 191(1): 147-156.

Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol today*, 1997; 18(9): 428-432.

Troegeler A, Lugo-Villarino G, Hansen S, Rasolofo V, Henriksen ML, Mori K, Ohtani K, Duval C, Mercier I, Bénar, A. Collectin CL-LK is a novel soluble pattern recognition receptor for *Mycobacterium tuberculosis*. *Plos One*, 2015; 10: e0132692.

Ubaldo O, Lazaro M, Aventura ET. Can serum fibrinogen predict ARDS. *Infect Dis*, 2020; 13:1-7.

Upragarin N, Landman WJ, Gastra W. Extrahepatic production of acute phase serum amyloid A. *Histol Histopathol*, 2005; 20:1295-1307.

Van de Wetering JK, van Eijk M, van Golde LM, Hartung T, van Strijp JA, Batenburg JJ. Characteristics of surfactant protein A and D binding to lipoteichoic acid and peptidoglycan, 2 major cell wall components of gram-positive bacteria. *J Infect Dis*, 2001; 184(9): 1143-1151.

Van de Wetering JK, van Golde LM, Batenburg JJ. Collectins players of the innate immune system. *Eur J Biochem*, 2004; 271: 1229-1249.

Van Iwaarden F, Welmers B, Verhoef J, Haagsman HP, van Golde LM. Pulmonary surfactant protein A enhances the host-defense mechanism of rat alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1990; 2: 91–98.

Van Iwaarden JF, Pikaar JC, Storm J, Brouwer E, Verhoef J, Oosting RS. Binding of surfactant protein A to the lipid A moiety of bacterial lipopolysaccharides. *Biochem J*, 1994; 303 (Pt 2): 407-411.

Van Iwaarden JF, van Strijp JA, Ebskamp MJ, Welmers AC, Verhoef J, van Golde LM. Surfactant protein A is opsonin in phagocytosis of *herpes simplex virus type 1* by rat alveolar macrophages. *Am J Physiol*, 1991; 261: L204-L209.

Viner M, Mazan M, Bedenice D. Comparison of serum amyloid A in horses with infectious and noninfectious inflammatory respiratory disease. *J Equine Vet Sci*, 2017; 49: 11-13.

Wallis, R, Drickamer K. Molecular determinants of oligomer formation and complement fixation in mannose-binding proteins. *J Biol Chem*, 1999; 274(6): 3580-3589.

Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by

elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost*, 2000; 84: 210-215.

Weikert LF, Edwards K, Chroneos ZC, Hager C, Hoffman L, Shepherd VL. SP-A enhances uptake of bacillus Calmette-Guérin by macrophages through a specific SP-A receptor. *Am J Physiol*, 1997; 272(5 Pt 1): L989-L995.

Weikert LF, Lopez JP, Abdolrasulnia R, Chroneos ZC, Shepherd VL. Surfactant protein A enhances mycobacterial killing by rat macrophages through a nitric oxide-dependent pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000; 279(2): L216-L223.

Weis WI, Drickamer K, Hendrickson WA. Structure of a C-type mannose-binding protein complexed with an oligosaccharide. *Nature*, 1992; 360(6400): 127-134.

White RT, Damm D, Miller J, Spratt K, Schilling J, Hawgood S, Benson B, Cordell B. Isolation and characterization of the human pulmonary surfactant apoprotein gene. *Nature*, 1985; 317: 361-363.

Willoughby R, Ecker G, McKee S, Riddolls L, Vernailen C, Dubovi E. The effects of equine rhinovirus, influenza virus and herpesvirus infection on tracheal clearance rate in horses. *Can J Vet Res*, 1992; 56:115-121.

Wilson MH, Collier AM. Ultrastructural study of *Mycoplasma pneumoniae* in organ culture. *J Bacteriol*, 1976; 125(1): 332-339.

Wright JR. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol*, 2005; 5(1): 58-68.

Wu H, Kuzmenko A, Wan S, Schaffer L, Weiss A, Fisher JH, Kim KS, McCormack FX. Surfactant proteins A and D inhibit the growth of gram-negative bacteria by increasing membrane permeability. *J Clin Invest*, 2003; 111: 1589-1602.

Yoshimura A, Lien E, Ingalls RR, Tuomanen E, Dziarski R, Golenbock D. Cutting edge: recognition of gram-positive bacterial cell wall components by the innate immune system occurs via Toll-like receptor 2. *J Immunol*, 1999; 163(1): 1-5.

Yoshizaki T, Ohtani K, Motomura W, Jang S-J, Mori K, Kitamoto N. Comparison of human blood concentrations of collectin kidney 1 and mannan-binding lectin. *J Biochem*, 2012; 151: 57-64.

ETİK KURUL İZİN BELGESİ



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(EÜHADYEK)



Tarih: 05.02.2020

Toplantı Sayısı: 02

Karar No:20/029

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 05.02.2020 tarihinde Prof. Dr. Gültekin ATALAN 'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Yusuf KONCA	Prof. Dr.	Ziraat Fakültesi	
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
M. Betül AYCAN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Ayşe EKEN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi	KATILMADI
Zühal HAMURCU	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
İbrahim KARAMAN	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Zeynep CAFEROĞLU	Dr.Öğr.Üyesi	Sağlık Bilimleri Fakültesi	KATILMADI
Eray AKTUĞ	Arş. Gör. Dr.	Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi ERÜTAM	
Umut ALPMAN	Arş. Gör.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)	
Gencay EKİNCİ	Arş. Gör.	Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.	
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye	KATILMADI
Mehmet TAV	Dernek Üyesi (Avukat)	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	KATILMADI

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları A.D.'dan Prof.Dr. Mehmet ÇİTİL tarafından sunulan "Solunum Sistemi Hastalığı Olan Atlarda Serum Kolektin-11 Konsantrasyonunun Diagnostik ve Prognostik Öneminin Araştırılması" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 05.02.2020

Etik Kurul Başkanı : Prof. Dr. Gültekin ATALAN

İmza :

KURUM İZİN BELGESİ

TÜRKİYE JOKEV KULÜBÜ



At Sağlığı ve Veterinerlik Hizmetleri Müdürlüğü
Ekrem Kurt Bulvarı 34144
Bakırköy / İstanbul / TÜRKİYE
Tel : (0212) 444 0 855
Faks : (0212) 414 69 33
Web : www.tjk.org

Sayı : 07
Konu : Proje çalışması hk

22/06/2019

İLGİLİ MAKAMA,

T.C. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı Öğretim üyesi Prof.Dr.Mehmet Çitil'in "*Solunum Sistemi Hastalığı Olan Atlarda Serum Kolektin-11 Konsantrasyonu'nun Diagnostik ve Prognostik öneminin Araştırılması*" "*Investigation of Diagnostic and Prognostic Significance of Serum Collectin- 11 Concentration in Horses with Respiratory System Disease* " adlı çalışmanın at ve at sahibi isimlerini kullanılmaksızın, gizlilik şartlarına bağlı kalmak, çalışma sonuçlarını Genel Müdürlüğümüz ile paylaşmak koşuluyla uygulama, materyal ve metot kısmının Kulübümüzde gerçekleştirilmesi uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize sunarız.

Saygılarımızla,

A. Kuvay YUSUFOĞLU
At Sağlığı ve Veterinerlik
Hizmetleri Müdür Vekili

İNTİHAL RAPORU

SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIĞI OLAN ATLARDA SERUM KOLLEKTİN-11, SURFAKTAN PROTEİN A, SURFAKTAN PROTEİN D VE AKUT FAZ PROTEİNLERİ'NİN (DÜZEYLERİNİN) DİAGNOSTİK VE PROGNOTİK ÖNEMİ

ORIGINALITY REPORT

12%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	790 words — 4%
2	acikerisim.medipol.edu.tr Internet	139 words — 1%
3	nek.istanbul.edu.tr:4444 Internet	104 words — < 1%
4	issuu.com Internet	100 words — < 1%
5	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 Internet	88 words — < 1%
6	acikerisim.aku.edu.tr:8080 Internet	86 words — < 1%
7	docplayer.biz.tr Internet	85 words — < 1%
8	ŞAHNA CAN, Kezban and ASLAN, Öznur. "Kayseri'deki Köpeklerde Canine Adenovirus Seroprevalansı", Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri, 2015.	77 words — < 1%

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Ömer DENİZ

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 26 Haziran 1991, İskilip, Çorum

Medeni Durumu: Bekar

Tel: +90 0553 453 80 32

Email: vetomerdeniz@gmail.com

Yazışma Adresi: Bayraktar Mah. Hara Sok. No: 30 Türkiye Jokey Kulübü İzmit Merkez Aşım İstasyonu İzmit/KOCAELİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, KAYSERİ	2021
Lisans	Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, BURSA	2017
Lise	Çorum Atatürk Anadolu Lisesi	2010

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2020- Hâlen	Türkiye Jokey Kulübü İzmit Merkez Aşım İstasyonu	Veteriner Hekim

YABANCI DİL

İngilizce (Intermediate)

STAJ

- 1- 10/06/2014–10/08/2014 Veteriner Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi (Türkiye) **Staj**
- 2- 20/07/2016–30/07/2016 Veteriner University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno, Brno (Czech Republic) **Exclusive Courses**
- 3- 20/08/2016–28/08/2016 Veteriner University of Veterinary Medicine Vienna, Vienna (Austria) Department of Equine Clinic **Externship**
- 4- 22/02/2017–03/04/2017 Veteriner Türkiye Jokey Kulübü Karacabey Pansiyon Hara (Türkiye) **Staj**
- 5- 01/06/2019–01/09/2019 Veteriner University of Veterinary Medicine Vienna, Vienna (Austria) Department of Equine Clinic **Internship**
- 6- 16/03/2020–Hâlen Türkiye Jokey Kulübü İzmit Merkez Aşım İstasyonu (Türkiye) **Veteriner Hekim**

YAYINLAR

1. Journal of Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University/Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi . 2020, Vol. 17 Issue 2, p187-190. 4p.

SERTİFİKALAR

1. Science Camp of Turkish Equine Association Camp of Antalya
2. 1st International MAKUVET Applied Education Congress
3. International Junior Vet Congress/Cluj-Napoca
4. Confirmation of Attendance Student Mobility for Traineeships(University of Veterinary Medicine Vienna)
- 5.

SUNUMLAR

1. 1st International MAKUVET Applied Education Congress
2. 1 st. International Erciyes Agriculture, Animal and Fodd Sciences Conferance (AGANFOS2019)

PROJELER

1. TÜBİTAK-1002 Project Support (Diagn Diagnostic and Prognostic Importance of Serum Periostin Level in Horses with Respiratory System Disease (RAO) ”(2019)