

T.C
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

HİPERTİROİDİLİ KEDİLERDE ALERJEN SPESİFİK İN- VİTRO IGE ANALİZLERİ

DENİZ SUDE ATEŞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem URAL

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-18047 nolu proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Deniz Sude Ateş tarafından hazırlanan “Hipertiroidili Kedilerde Alerjen Spesifik In Vitro IgE Analizleri” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10/05/2019

Üye (T.D.) :Prof. Dr. Kerem URAL, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Serdar PAŞA, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI, Kırıkkale Kırıkkale Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ali Evren HAYDARDEDEOĞLU, Aksaray Aksaray Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Hasan ERDOĞAN, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün..... tarih vesayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Cavit KUM

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans dönemim boyunca sadece bir hoca olarak değil; bir baba gibi her konuda destekçimiz olan kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Kerem URAL'a, bize sağladığı tüm imkanlar için ve birbirini hiç tanımayan bu kadar insanı ekip haline getirip, ekip çalışmasını bize aşıladığı için, bizi çok şanslı kıldığı için, emekleri için teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim süresince katkı ve yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Serdar PAŞA'ya, yine yüksek lisans eğitimim boyunca asla zaman mefhumu olmadan her türlü konuda danışabildiğim Sayın Doç. Dr. Mehmet GÜLTEKİN ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hasan ERDOĞAN'a sonsuz emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimimde en büyük destekçim, sırdaşım, bu yaşıma kadar yaşamadığım ablalık duygusunu bana yaşatan canım ablam Sayın. Araş.Gör. Dr. Songül ERDOĞAN' a bizi bir aile haline getirdiği için teşekkür ederim. Ve son olarak bu ailenin üyeleri olan kardeşlerim Sayın Uzm. Vet. Hek. Tahir ÖZALP, sayın Araş.Gör. İsmail GÜNAL, Sayın Vet. Hek. Gözde BAĞCI, Sayın Vet. Hek. Pelin KANDEMİR, Sayın Vet. Hek. Ali AYDIN, Sayın Vet. Hek. Halil İbrahim ADAK, Sayın Vet. Hek. Ali MULLA, Sayın Vet. Hek. Tugay ŞEN'e ve bu ailede maalesef ki kısa süreli vakit geçirme fırsatı bulduğumuz Sayın Vet. Hek. Seray ETİZEL, Sayın Vet. Hek. Elif TÜRK, Sayın Vet. Hek. Mutlu MANULBOĞA, Sayın Vet. Hek. Engin ŞİMŞEK, Sayın Vet. Hek. Gökhan SARIDAĞ, Sayın Vet. Hek. Gizem GÜL, Sayın Vet. Hek. Kezban AKDENİZ'e teşekkür ederim.

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda yanımda bulunan, en büyük motivasyon kaynağım Sayın Vet. Hek. Ali KARAHAN'a ve beni bugünlere getiren, destekleri sayesinde ayakta durabildiğim canım aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ.....	xvi
ÖZET.....	xviii
ABSTRACT	xix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tiroid Bezlerinin Histolojik Yapısı	5
2.2. Tiroid Bezlerinin Anatomisi.....	6
2.3. Tiroid Bezi Fizyolojisi: Tiroid Hormon Sentezi Ve Sekresyonu	8
2.4. Kedilerde Hipertiroidizm.....	10
2.4.1. Tanımlama	10
2.4.2. Kedi Hipertiroidizminin Etiyolojisi.....	11
2.4.2.1. Genetik yapının hipertiroidizm üzerine etkisi	11
2.4.2.2. Soya izoflovanlarının hipertiroidizm üzerine etkisi	11
2.4.2.3. Diyetin iyot içeriğinin hipertiroidizm üzerine etkisi	13
2.4.2.4. Diyetin selenyum içeriğinin hipertiroidizm üzerine etkisi	13
2.4.2.5. Bisfenol a (BPA) maddesinin hipertiroidizm üzerine etkisi.....	13
2.4.2.6. Polibromlu difenil eter (PBDE) maddesinin hipertiroidizm üzerine etkisi	14
2.4.2.7. Çevresel pestisitler ve herbisitlerin hipertiroidizm üzerine etkisi	15
2.5. Kedi Hipertiroidizminin Diğer Sistemler İle Etkileşimi	16
2.6. Kedi Hipertiroidizminin Klinik Bulguları	17
2.7. Kedi Hipertiroidizminin Teşhisi.....	18
2.7.1. Serum Total T4 (TT4) Seviyelerinin Ölçümü	19
2.7.2. Serum Serbest T4 (fT4) Seviyelerinin Ölçümü.....	20
2.7.3. Serum Total T3 (TT3) Seviyelerinin Ölçümü	21

2.7.4. T3 Supresyon Testi.....	21
2.7.5. TRH (Tirotropin Salgılayıcı Hormon) Stimülasyon Testi.....	21
2.8. Kedi Hipertiroidizminde Görüntüleme Yöntemleri	22
2.8.1. Radyografi	22
2.8.2. Bilgisayarlı Tomografi	23
2.8.3. Ultrasonografi.....	24
2.8.4. Sintigrafi	25
2.9. Kedi Hipertiroidizminin Tedavisi.....	30
2.9.1. Antitiroidal İlaçlar	30
2.9.2. Cerrahi Tiroidektomi	32
2.9.3. Radyoaktif İyot Tedavisi	33
2.9.4. Besinsel Yönetim.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Gereç.....	42
3.2. Yöntem	42
3.2.1. Klinik Muayene ve Ek Tetkikler	42
3.2.2. Total T4 ve Serbest T4 Hormonlarının Ölçümü.....	44
3.2.2.1. Kan Örneklerinin Alımı ve Hazırlanması.....	44
3.2.2.2. V-check V200 cihazı ile serum total T4 seviyelerinin ölçülmesi.....	44
3.2.2.2.1. Kullanım amacı.....	44
3.2.2.2.2. Test prensibi.....	44
3.2.2.2.3. Sağlanan materyaller	45
3.2.2.2.4. Depolama ve stabilite	45
3.2.2.2.5. Önlemler.....	45
3.2.2.2.6. Numune alma ve hazırlama	46
3.2.2.2.7. Test prosedürü....	46
3.2.2.2.7.1. İnkübe et ve oku.....	46
3.2.2.2.7.2. Hemen oku.....	49
3.2.2.2.8. Sonuçların yorumlanması.....	53
3.2.3. In Vitro Ige Analizi	53
3.2.3.1. Test prensibi.....	53

3.2.3.2. Polycheck test içeriği.....	54
3.2.3.3. Polycheck alerji testinin uygulanması	55
3.2.3.4. Testin aşamaları.....	56
3.2.3.5. Sonuçların yorumlanması	64
3.2.4. İstatistiksel analizler	65
4. BULGULAR	67
4.1. Alerjen Spesifik Analiz Sonuçları	68
4.2. Test Grubu	70
4.2.1. Olgu 1'e Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular	70
4.2.2. Olgu 2'ye Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular	71
4.2.3. Olgu 3'e Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular	72
4.2.4. Olgu 4'e Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular	74
4.2.5. Olgu 5'e Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular	75
4.2.6. Olgu 6'ya Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular	77
4.2.7. Olgu 7'ye Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular	78
4.2.8. Olgu 8'e Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular	81
4.2.9. Olgu 9'a Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular	82
4.3. Kontrol Grubu	84
4.3.1. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 1 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular.....	84
4.3.2. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 2 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular.....	85
4.3.3. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 3 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular.....	87
4.3.4. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 4 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular.....	88
4.3.5. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 5 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular.....	90
4.3.6. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 6 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular.....	91
4.3.7. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 7 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular.....	93

4.3.8. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 8 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular.....	94
4.3.9. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 9 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular.....	96
4.3.10. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 10 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular.....	97
4.3.11. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 11 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular.....	99
4.3.12. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 12 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular.....	100
4.3.13. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 13 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular.....	102
4.3.14. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 14 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular.....	103
5. TARTIŞMA.....	105
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	113
KAYNAKLAR.....	114
ÖZGEÇMİŞ.....	130

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

99mTc	: 99mTechnetium
99mTcO₄	: Pertechnetate
AITDs	: Otoimmün tiroid hastalıkları
BPA	: Bisfenol A
CBC	: Tam kan sayımı
CCA	: Ana karotid ater
cm	: Santimetre
DIT	: Diiyodotirozin
fT₃	: Serbest T ₃
fT₄	: Serbest T ₄
I	: İyot
IgE	: İmmunoglobulin E
IgG	: İmmunoglobulin G
IJV	: İnternal juguler ven
IL-1	: İnterlökin 1
IL-13	: İnterlökin 13
IL-17	: İnterlökin 17
IL-5	: İnterlökin 5
IL-6	: İnterlökin 6
MED	: Modifiye equilibrium diyaliz
mg	: Miligram
MIT	: Monoiyodotirozin
mm	: Milimetre
NIS	: Sodyum iyodür simportörü
nmol/L	: Nanomol/litre
PAT	: Polychcek Alerji Testleri
PBDE	: Polibromlu difenil eter
PLO	: Pluronik lesitin organojel
ppm	: Milyonda bir
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

RIA	: Radioimmunoassay
T3	: Triiyoditrionin
T4	: Tetraiyodotrionin, Tiroksin
Th2	: T yardımcı 2
TNF-a	: Tümör nekrozis faktör
TRAb	: TSH reseptör antikoru
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
TT3	: Total T3
TT4	: Total T4
ug/dl	: Mikrogram/desilitre
um	: Mikrometre

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.	Kedi tiroid bezinin anatomik görüntüsü.....	7
Resim 2.	Hipertiroidili bir kedide büyümüş tiroid nodülü.....	18
Resim 3	Hipertiroidili ve ağır derecede büyümüş tiroid beziyle 15 yaşındaki bir kedinin servikal alanının lateral ve ventrodorsal radyografisi.....	22
Resim 4.	14 yaşında hipertiroidili bir kedinin toraksının lateral radyografisi.....	23
Resim 5.	Normal bir kedide tiroid bezlerinin kontrast madde öncesi ve kontrast madde sonrası bilgisayarlı tomografi görüntüleri.....	24
Resim 6.	Tiroid bezinin transversal ultrasonografik görüntüsü.....	25
Resim 7.	Normal bir kedinin tiroid sintigramı.....	26
Resim 8.	Tek taraflı etkilenen hipertiroid kedinin tipik sintigrafi görüntüsü.....	27
Resim 9.	Multiple tiroid adenoması bulunan 12 yaşlı bir kedinin sintigrafi görüntüsü.....	27
Resim 10.	Tiroid adenoması bulunan 15 yaşlı bir kedinin sintigrafi görüntüsü.....	28
Resim 11.	Tiroid loblarının normal konturlarından çok daha geniş bir alan üzerinde aşırı derecede radyonüklid alımının görüntüsü.....	28
Resim 12.	Tiroid karsinoması bulunan, 10 yaşlı bir kedinin sintigrafi görüntüsü.....	29
Resim 13.	Tiroid karsinoması bulunan, 14 yaşlı bir kedinin sintigrafi görüntüsü.....	29
Resim 14.	Tiroid karsinoması bulunan, 10 yaşlı bir kedinin sintigrafi görüntüsü.....	30
Resim 15.	Tiroid karsinoması bulunan, 18 yaşlı bir kedinin sintigrafi görüntüsü.....	30
Resim 16.	Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'ne deri lezyonları, vücut sıcaklığında artış, poliüri, polidipsi, hafif diyare bulgular ile gelen bir kedide methimazol tedavisi ile serum TT4 konsantrasyonları kontrol altına alınmıştır.....	32

Resim 17.	Tiroid adenoması bulunan 14 yaşlı hipertiroidili bir kedide radyoaktif iyot tedavisinden 5 ay sonra yapılan sintigrafik takip taraması.....	34
Resim 18.	Tiroid karsinoması bulunan 20 yaşlı hipertiroidili bir kedide radyoaktif iyot tedavisinden 2 ay sonra yapılan sintigrafik takip taraması.....	35
Resim 19.	Tiroid karsinoması bulunan 14 yaşlı hipertiroidili bir kedide radyoaktif iyot tedavisinden 3 ay sonra yapılan sintigrafik takip taraması.....	35
Resim 20.	Multiple tiroid adenoması bulunan 15 yaşlı, hipertiroidili bir kedide radyoaktif iyot tedavisinden 1 buçuk ay sonra yapılan sintigrafik takip taraması.....	36
Resim 21.	Tiroid adenoması bulunan 14 yaşlı, hipertiroidili bir kedide radyoaktif iyot tedavisinden 5 ay sonra yapılan sintigrafik takip taraması.....	36
Resim 22.	Tiroid karsinoması bulunan 12 yaşlı, hipertiroidili bir kedide radyoaktif tedaviden 2 ay sonra yapılan sintigrafik takip taraması.....	37
Resim 23.	11 sağlıklı, 15 hipertiroid, 6 tedavi edilmiş hipertiroid kedide intravenöz glikoz tolerans testine yanıt olarak serum insülin konsantrasyonları grafikte gösterilmiştir.....	40
Resim 24.	Vcheck Analizatör standart test ekranı.....	46
Resim 25.	Vcheck Analizatör kiti yerleştiriniz ekranı.....	47
Resim 26.	Numuneden 50 ul alınıp, numune seyreltici (125 ul) tüp içerisinde karıştırılması.....	47
Resim 27.	Sarı ampul kullanılarak numune seyreltici tüpün karıştırılması.....	48
Resim 28.	Vcheck Analizatör “İnkübe et ve Oku” ekranı.....	48
Resim 29.	100 ul karışım Vcheck Analizatör kit haznesine yerleştirildi.....	49
Resim 30.	Numuneden 50 ul alınıp, numune seyreltici (125 ul) tüp içerisinde karıştırılması.....	49
Resim 31.	Sarı ampul kullanılarak numune seyreltici tüpün karıştırılması.....	50
Resim 32.	Numune karışımının oda sıcaklığında inkübasyonu.....	50
Resim 33.	Vcheck Analizatör standart test ekranı.....	51
Resim 34.	Vcheck Analizatör kiti yerleştiriniz ekranı.....	51

Resim 35.	Vcheck Analizatör ‘‘Hemen oku’’ ekranı.....	52
Resim 36.	100 ul karışımın Vcheck Analizatör kit haznesine yerleştirilmesi.....	52
Resim 37.	Polycheck alerji test ekipmanı.....	54
Resim 38.	Polycheck alerji test formu örneği.....	55
Resim 39.	Toz buffer’ın, 1 litre demineralize su içerisinde çözündürülmesi.....	56
Resim 40.	Hazırlanan yıkama solüsyonu kaset üzerine yayılması.....	57
Resim 41.	Kasetin haznesine mavi kapaklı başlatma solusyonu yayılması.....	58
Resim 42.	Hastaya ait kan serumu kasetin üzerine yayılması.....	58
Resim 43.	Karıştırıcı (shaker) üzerinde inkübasyona bırakılması.....	59
Resim 44.	Süre bitiminde kedi alerjen spesifik kasetin yıkanması.....	60
Resim 45.	Kaset haznesine kırmızı kapaklı kedi spesifik IgE antikor solusyonu ilave edilmesi.....	61
Resim 46.	Kasetin haznesine, beyaz kapaklı streptavidin konjugat solusyonundan ilave edilmesi.....	62
Resim 47.	Kaset haznesine substrat solusyon olan siyah şişeden ilave edilmesi.....	63
Resim 48.	Kasetin ışık görmeyecek karanlık ortamda (test için özel tasarlanmış siyah kapak altında) inkübe edilmesi.....	63
Resim 49.	Kurutma makinesi ile kasetin kurutulması.....	64
Resim 50.	Yapılan alerjen spesifik test sonuçlarında seviye 0 yanıt gelişimi.....	64
Resim 51.	Yapılan alerjen spesifik test sonuçlarında seviye 1 yanıt gelişimi.....	65
Resim 52.	Yapılan alerjen spesifik test sonuçlarında seviye 2 yanıt gelişimi.....	65
Resim 53.	Yapılan alerjen spesifik test sonuçlarında seviye 3,4 yanıt gelişimi.....	65
Resim 54.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 1 numaralı olgunun PAT sonuçları.	69
Resim 55.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 2 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	71
Resim 56.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 3 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	72
Resim 57.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 4 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	73
Resim 58.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 5 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	75

Resim 59.	Çalışmamıza dahil edilen 5 numaralı olguda bulunan miliyer dematitits, kabuklanma, eritem ve kızarıklık gibi dermatolojik değişiklikler.....	76
Resim 60.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 6 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	77
Resim 61.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 7 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	78
Resim 62.	Çalışmamıza dahil edilen 7 numaralı olguda bulunan dermatolojik değişiklikler.....	79
Resim 63.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 8 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	80
Resim 64.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 9 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	81
Resim 65.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 1 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	82
Resim 66.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 2 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	84
Resim 67.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 3 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	85
Resim 68.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 4 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	87
Resim 69.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 5 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	88
Resim 70.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 6 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	90
Resim 71.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 7 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	91
Resim 72.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 8 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	93
Resim 73.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 9 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	94
Resim 74.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 10 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	96

Resim 75.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 11 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	97
Resim 76.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 12 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	99
Resim 77.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 13 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	100
Resim 78.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 14 numaralı olgunun PAT sonuçları.....	102



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Tiroid bezinin histolojik yapısı.....	5
Şekil 2.	Tiroid bezinin daha Şekil 2.1'e göre daha yakın görüntüsü.....	6
Şekil 3.	Kedide tiroid bezlerinin anatomik yapısının çizimi.....	7
Şekil 4.	Tiroid hormonlarının sentezlenmesi.....	9
Şekil 5.	Kedilerde hipertiroidizm teşhis yöntemi.....	20
Şekil 6.	Kedi alerjen spesifik test kasetinin, kaset tutucusuna yerleştirilmesi ve hasta bilgilerinin yazılması aşaması.....	57
Şekil 7.	PAT ve Vcheck analiz sonuçlarına göre hipertiroidili kedilerin ve kontrol kedilerinin değerlendirilmesi.....	67
Şekil 8.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 1 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	70
Şekil 9.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 2 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	71
Şekil 10.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 3 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	72
Şekil 11.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 4 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	74
Şekil 12.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 5 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	75
Şekil 13.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 6 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	77
Şekil 14.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 7 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	78
Şekil 15.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 8 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	80
Şekil 16.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 9 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	81
Şekil 17.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 1 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	83

Şekil 18.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 2 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	84
Şekil 19.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 3 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	86
Şekil 20.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 4 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	87
Şekil 21.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 5 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	89
Şekil 22.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 6 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	90
Şekil 23.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 7 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	92
Şekil 24.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 8 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	93
Şekil 25.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 9 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	95
Şekil 26.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 10 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	96
Şekil 27.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 11 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	98
Şekil 28.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 12 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	99
Şekil 29.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 13 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	101
Şekil 30.	Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 14 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.....	102

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Diyet ile alınabilecek veya çevresel olarak maruz kalınabilecek maddelerin tiroid fonksiyonları üzerine etkileri.....	15
Tablo 2.	Hipertiroidili kedilerde tedavi seçeneklerinin avantaj ve dezavantajlarının değerlendirilmesi.....	38
Tablo 3.	Çalışma kapsamına giren gruplar.....	42
Tablo 4.	Hasta Anamnez ve Muayene Formu.....	43
Tablo 5.	Vcheck total T4 ölçümü kapsamında sağlanan materyaller.....	45
Tablo 6.	Vcheck test kapsamında kediler için önerilen referans değerler.....	53
Tablo 7.	IgE konsantrasyonlarını gösteren seviyelerin değerlendirilmesi.....	65
Tablo 8.	Çalışma kapsamına dahil edilen kediler.....	66
Tablo 9.	Çalışma kapsamına dahil edilen kedilerde en sıklıkla (orta ve şiddetli sonuç veren) belirlenen alerjenlere yönelik sunum.....	68
Tablo 10.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 1. olgu.....	69
Tablo 11.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 2. olgu.....	70
Tablo 12.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 3. olgu.....	72
Tablo 13.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 4. olgu.....	73
Tablo 14.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 5. olgu.....	74
Tablo 15.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 6. olgu.....	76
Tablo 16.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 7. olgu.....	78
Tablo 17.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 8. olgu.....	79
Tablo 18.	Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 9. olgu.....	81
Tablo 19.	Çalışma kapsamına dahil edilen 1 numaralı kontrol kedisi.....	82
Tablo 20.	Çalışma kapsamına dahil edilen 2 numaralı kontrol kedisi.....	83
Tablo 21.	Çalışma kapsamına dahil edilen 3 numaralı kontrol kedisi.....	85
Tablo 22.	Çalışma kapsamına dahil edilen 4 numaralı kontrol kedisi.....	86
Tablo 23.	Çalışma kapsamına dahil edilen 5 numaralı kontrol kedisi.....	88
Tablo 24.	Çalışma kapsamına dahil edilen 6 numaralı kontrol kedisi.....	89
Tablo 25.	Çalışma kapsamına dahil edilen 7 numaralı kontrol kedisi.....	91
Tablo 26.	Çalışma kapsamına dahil edilen 8 numaralı kontrol kedisi.....	92

Tablo 27.	Çalışma kapsamına dahil edilen 9 numaralı kontrol kedisi.....	94
Tablo 28.	Çalışma kapsamına dahil edilen 10 numaralı kontrol kedisi.....	95
Tablo 29.	Çalışma kapsamına dahil edilen 11 numaralı kontrol kedisi.....	97
Tablo 30.	Çalışma kapsamına dahil edilen 12 numaralı kontrol kedisi.....	98
Tablo 31.	Çalışma kapsamına dahil edilen 13 numaralı kontrol kedisi.....	100
Tablo 32.	Çalışma kapsamına dahil edilen 14 numaralı kontrol kedisi.....	101



ÖZET

HİPERTİROİDİLİ KEDİLERDE IN VİTRO ALERJEN SPESİFİK IGE ANALİZLERİ

Ateş SD. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2019.

Bu çalışmada farklı klinik bulguları bulunan, hipertiroidizm tanısı konulan kedilerde alerjen spesifik in vitro IgE seviyelerinin tespiti ile endokrin bozukluğa ilişkin korelasyonun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Tezin içeriğini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalına hipertiroidizm ile uyumlu dermatolojik, gastrointestinal, kardiyovasküler bulgular ile getirilen değişik yaş, her iki cinsiyetten kediler oluşturdu. Yapılan teşhis çalışmalarında göre I. grupta (n=9) hipertiroidizmi bulunan kediler, II. grupta (n=14) ise sağlıklı kediler yer aldı.

Olgularda ilişkin hastalığa yönelik diğer hastalıkların ekarte edilmesi amacıyla V-check (Vcheck V200, Bionote, Kore: ELK Diagnostic, Türkiye) cihazı ile total T4 (TT4) seviyeleri ölçüldü. Her iki gruptaki kedilerde *Vena cephalica antebrachii*'den antikoagülsüz serum tüplerine 0.2'şer ml kan örneği alınarak santrifüj işlemi uygulandıktan sonra in vitro yöntem ile 20 farklı alerjene spesifik Ig E düzeyleri Polychex alerji testi (Biocheck, Almanya: Atateknik/RDA Grup, Türkiye) ile belirlendi.

In vitro test sonuçları baz alındığında *D. farinae* (P=0.000), *D. pteronyssinus* (P=0.000), *Malassezia* (P=0.000), *Lepidoglyphus* (P=0.013), *Aspergillus-Penicillium* (P=0.019), Ragweed (*Ambrosia*) (P=0.000), kayın/kızılağaç/fındık/poleni (P=0.009), çınar/söğüt/kavak poleni (P=0.000), *Parietaria* (*Wall pellitory*) (P=0.000), çavdar poleni (P=0.002), ot karışımı (P=0.003), ısırgan otu (P=0.000), beyaz kaz ayağı (P=0.000), sinirli ot (P=0,001), adi pelin (P=0,000), kuzu kulağı (P=0,000), *Acarus siro* (P=0,000), *Tyrophagus* (P=0,000), pire (P=0,000) spesifik IgE konsantrasyonları açısından hipertiroidili kediler ve sağlıklı kedilerin P değerleri arasında istatistiksel olarak belirgin farklılıklar tespit edildi. Bu çalışmada kontrol grubuna (n=14) dahil edilen kedilerin bazılarında çeşitli alerjenlere karşı IgE yanıt geliştiği, ancak bu durumun hipertiroidili kediler ile karşılaştırıldığında daha düşük miktarlarda olduğu görüldü.

Sonuç olarak hipertiroidili kedilerde farklı alerjenlerin hastalık aktivitesi ile ilişkide olabileceği yapılan çalışma kapsamında serum total T4 seviyeleri ve alerji test sonuçları baz alınarak sylenabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidizm, *in vitro* IgE, kediler



ABSTRACT

ALLERGEN SPECIFIC IN VITRO IgE ASSAYS IN CATS WITH HYPERTHYROIDISM

Ateş SD. Aydın Adnan Menderes University Health Science Institutes Internal Medicine Program, Master of Science Thesis, Aydın, 2019

The aim of this study was to determine the correlation of allergen-specific in vitro IgE levels in cats diagnosed with hyperthyroidism with different clinical findings, and to determine the correlation between endocrine disorders.

The contents of the thesis consisted of dermatological, gastrointestinal and cardiovascular findings in Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, which were compatible with hyperthyroidism. According to the diagnostic studies, cats with hyperthyroidism in the first group (n = 9) and healthy cats in the second group (n = 14).

V-check (Vcheck V200, Bionote, Korea: ELK Diagnostic, Turkey) device and total T4 (TT4) levels were measured in order to exclude other diseases related to the disease. In the cats in both groups, 0.2 ml blood samples were taken from *Vena cephalica antebrachii* to anticoagulant serum tubes. After centrifugation, 20 different allergen specific Ig E levels were determined by Polychex allergy test (Biocheck, Germany: RDA Group, Turkey).

Based on in vitro test results *D. farinae* (P=0.000), *D. pteronyssinus* (P=0.000), *Malassezia* (P=0.000), *Lepidoglyphus* (P=0.013), *Aspergillus-Penicillium* (P=0.019), Ragweed (*Ambrosia*) (P=0.000), birch/alder/hazel (P=0.009), plantane/willow/poplar (P=0.000), *Parietaria* (*Wall pellitory*) (P=0.000), rye pollen (P=0.002), grass-mix (P=0.003), stinging nettle (P=0.000), lambs quarter (P=0.000), plantain (P=0,001), mugwort (P=0,000), sorrel (P=0,000), *Acarus siro* (P=0,000), *Tyrophagus* (P=0,000), flea (P=0,000) were statistically significant differences between P values of healthy cats and hyperthyroid cats in terms of specific IgE concentrations. In this study, it was seen that some of the cats included in the control group (n=14) developed IgE response to various allergens, but this was lower in comparison with the cats with hyperthyroidism.

In conclusion, it can be said that different allergens in hyperthyroid cats may be associated with disease activity and based on serum total T4 levels and allergy test results.

Keywords: Hyperthyroidism, *in vitro* IgE, cats



1. GİRİŞ

Hipertiroidizm dolaşımdaki aşırı tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) konsantrasyonlarından kaynaklanan multisistemik bir hastalıktır. Kedilerde en sık görülen endokrin bozukluktur ve Birleşik Devletler (Gerber ve ark, 1994; Scarlett ve ark, 1994; Broussard ve ark, 1995) ile Birleşik Krallık'ta bulunan orta yaşlı ve yaşlı kedilerde en önemli morbidite olarak kabul edilmektedir (Thoday ve Mooney, 1992). Hastalık Avustralya, Kanada, Avrupa, Japonya ve Yeni Zelanda'da yaygın olarak görülmektedir (Gerber ve ark, 1994). Genellikle orta yaşlı-yaşlı kedilerde gözlemlenir. Yaş ortalaması yaklaşık 13 yaş olmasına karşın 4 ay-24 yaş aralığında hayvanlarda da görülebilmektedir (Feldman, 2004).

Dünya çapında kedi hipertiroidizm dağılımı hakkında fazla bir bilgi bilinmemektedir ve çok az yayınlanmış insidans oranı ya da prevalans tahminleri vardır (Scarlett ve ark, 1994). Kuzey Amerika'da bulunan veteriner hastanelerinde hastane prevalansı üzerine düzenlenen bir rapor, 1979 ile 1985 yılları arasında belirgin bir prevalans artışı olduğunu göstermiştir (Scarlett ve ark, 1988). 1979 yılındaki ortalama prevalans % 0,3 iken 1985 yılında bu rakam % 4,5'e yükselmiştir. Almanya'da da etkilenen kedilerin sayısının 1987 yılında % 0,2 iken 1998'de % 2,6'ya yükseldiği bildirilmiştir (Kraft ve Buchler ark, 1999). Miyamoto ve arkadaşları (2002), Japonya'da bulunan hastanelere getirilen 9 yaş ve üstü kedilerde % 8,9'luk bir yaygınlık bildirirken; Sassnau (2006), Almanya'da bir şehirde bulunan 8 yaş ve üstü kedilerde % 11,4'lük bir prevalans bildirmiştir. 1970'lerden günümüze kadar kedi yetiştiriciliğinde meydana gelen değişiklikler, hayvanların daha yüksek oranlarda evde bakılması, ticari kedi maması kullanımının artması ve hayvanların uzun ömürlü olma oranları prevalansı etkilemektedir (Scarlett ve ark, 1988; Kass ve ark, 1999; Wakeling ve ark, 2009).

Kedilerde hipertiroidizmin altta yatan nedenleri, açık bir şekilde ortaya konulmamasına rağmen, hipertiroidizm ile ilişkili tiroid patolojisi bulguları iyi karakterize edilmiştir. Bir veya her 2 tiroid lobunu içeren fonksiyonel tiroid adenomatöz hiperplazisi, kedilerde hipertiroidizm ile ilişkili görülen en yaygın patolojik anormalliktir. Kedilerin % 95'ten fazlasında teşhis anında, tiroid bezinde benign, adenomatöz değişiklikler bulunmaktadır. Hipertiroid kedilerin % 70'inde her iki lob, % 30'unda tek lobda değişiklikler gözlemlenmiştir (Peterson ve Ward, 2007; Baral ve Peterson, 2012; Mooney ve Peterson, 2012;). Histolojik incelemede bu büyümüş tiroid lobları bazen < 1mm-3cm çap aralığında değişen nodüller şeklinde bir veya daha fazla hiperplastik doku odaklarını içerir (Hoenig ve ark, 1982; Peter ve ark, 1987; Gerber ve ark,

1994). Tiroid karsinoması hipertiroid kedilerin % 5'inden daha azında görülür (Turrel ve ark, 1988; Hibbert ve ark, 2009; Peterson ve Broome, 2012). Buna ek olarak uzun vadeli methimazol tedavisi gören hipertiroid kedilerde tiroid karsinoma prevalansı zamanla önemli ölçüde artmıştır (Peterson, 2012). Hatta 4 yıldan fazla süre tedavi gören kedilerde prevalans % 20'ye kadar çıkmıştır (Peterson ve Broome, 2012).

Kedi tiroid bezinde normalde yüksek bir büyüme potansiyeline sahip olan foliküler hücrelerin bir alt popülasyonu bulunur (Peter ve ark, 1987; Gerber ve ark, 1994). Sonuç olarak adenomatöz değişiklikler geliştirecek olan tiroid bezinde bulunan tiroisitlerde bu alt popülasyon otonom şekilde çoğalmaya başlar. Bu hızlı bölünen hücreler yeterli sayıya ulaştıklarında ekstratiroidal stimülasyona (örneğin, tiroid uyarıcı hormon, TSH) gerek duymadan büyümeye devam ederler. Bu nedenle tiroid adenomatöz/hiperplastik hücreler, tiroid büyümesinin otonom olduğunu ve aynı zamanda tiroid hormonlarının otonom olarak fonksiyon gösterme ve sekresyon kabiliyetini gösterirler (Peter ve ark, 1987; Gerber ve ark, 1994).

İnsanlarda Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditisi otoimmün tiroid hastalıklarının (AITDs) üyeleridir. Graves hastalığının dolaşımdaki TSH reseptör antikoru (TRAb) varlığı ile karakterize otoimmün bir hastalık olduğuna inanılmaktadır (Weetman ve McGregor, 1984; Burman ve Baker, 1985; DeGroot ve Quintas, 1989). Graves hastalığı, hastaların % 25-50'sinde diffüz guatr, hipertiroidizm ve oftalmopati ile karakterizedir (Bahn, 2010). Graves hastalığında, bağışıklık düzenlemesi, tiroidal ve non-tiroidal antijenlere yönlendiren sitokinlerin ve otoantikörlerin üretimleriyle T yardımcı 2'ye (Th2) yönelik durum değişimi ile karakterize edilir. TRAb'nin aktivitesinin çoğunluğu immünoglobulin G (IgG) sınıfındadır (Kris, 1968). Bununla birlikte, başka immünoglobulinlerin de bir rolü olabilir. Örneğin, hipertiroid Graves hastalığında tiroid (Werner ve ark, 1972) ve oküler kaslarda immünoglobulin E birikintileri saptanmıştır (Talstedt ve Norberg, 1988; Raikow ve ark, 1990). Graves hastalığında yükselmiş IgE seviyeleri, hipertiroidizm için indükleyici faktörler olarak kabul edilebilir ve daha yüksek TSH reseptörü antikor seviyelerine bağlanabilir (Takeoka ve ark, 2003). Son zamanlarda Graves hastalığının nüksünün polen alerjisi ile tetiklenebileceği belirtilmiştir (Hidaka ve ark, 1993; Hidaka ve ark, 1996). Polen alerjisi IgE senteziyle ilişkili en yaygın hastalıklardan biri olduğu için (Ishizaka, 1976) IgE, hipertiroid Graves hastalığının indüksiyonunda ve korunmasında rol oynayabilir. Yapılan bir çalışmada Graves hastalığı olan insanlar arasında, yüksek IgE seviyeleri olan ve normal IgE seviyeleri olan 2 grup oluşturulmuştur. Hastalığın tedavisi için methimazol kullanılmıştır. Methimazol tedavisi sırasında TRAb'nin, her iki grupta da IgE seviyelerinde dalgalanma olmaksızın azaldığı görülmüştür. TRAb seviyelerindeki azalmanın, IgE seviyeleri yüksek olan hastalara göre normal IgE seviyeleri olan hastalarda

anlamli olarak daha fazla olduğu görülmüştür (Sato ve ark, 1999). Hashimoto tiroiditisi ise, anti-TPO ve anti-Htg otoantikorlarının yanı sıra nadir görülen TSH reseptör antikorları (TRAb) ile sadece % 3-5 oranında bulunmasıyla karakterizedir. Bağışıklık işlemeleri, proinflamatuvar IL-1 (İnterlökin-1), IL-6 (İnterlökin-6), IL-17 (İnterlökin-17) ve TNFa (tümör nekrozis faktör) sitokinlerinin üretimleri ve Th1 baskınlığını gösteren artmış apoptoza bağlı olarak tiroid dokusu tahribatına yol açar (Qin ve ark, 2012). Graves hastalığında Th2'den türetilmiş IL5 (İnterlökin-5) ve IL-13 (İnterlökin-13) sitokinleri ve ayrıca Hashimoto tiroiditisindeki IL-5 düzeyleri yükselmiştir (Hidaka ve ark, 1993; Hidaka ve ark, 1998). Bağışıklık yanıtlarının ana düzenleyici faktörleri, hem alerji hem de otoimmüniteye dahil olan mast hücreleri, T hücresi düzensizliği ve sitokinlerdir (Hidaka ve ark, 1993).

Yapılan bir çalışmada 259 hasta, 149 hastada Graves hastalığı (57 hastada oftalmopati), 110 hastada Hashimoto tiroiditisi ve 65 kontrol grupları karşılaştırılmıştır. AllergyScreen immunoblot yöntemi ile 20 respiratuvar ve 20 besin allerjenine allerjen-spesifik IgE düzeyleri tespit edildi ve IU/ml olarak verildi. Tiroid hormonları ve tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobulin (Htg) 'ye karşı otoantikorlar tam otomatik olarak ölçüldü, radyoimmunoassay yöntemiyle de TSH reseptör antikorları ölçüldü. Sonuç olarak Hashimoto tiroiditisi ve kontrollerine kıyasla solunum ve gıda alerjene özgü IgE düzeylerinin sıklığı Graves hastalığında daha yüksekti. Adi pelin ve soya fasulyesine özgü IgE seviyeleri, anti-Htg yokluğuunda ve TSH reseptör antikorlarının varlığuında önemli ölçüde artmıştır. Buna karşılık, alerjene özgü IgE düzeylerinin varlığu, tiroid hormonu ve antitiroid antikor düzeylerindeki değişikliklerle de ilişkili olduğu görülmüştür. Bu durum otoimmün tiroid hastalıklarında solunum ve gıda alerjilerinin yüksek prevalansı Th2'den türetilmiş sitokin üretimini yansıtmaktadır. Alt solunum ve gıda alerjene özgü IgE düzeyleri, Graves'in oftalmopatisinde ve Hashimoto tiroiditinde belirgin proinflamatuvar sitokin üretiminin rolünü vurgulamıştır. Artmış Th2 türevi ve proinflamatuvar sitokin üretimine bağlı alerji, AITD'leri (otoimmun tiroid hastalıkları) şiddetlendirebilir veya indükleyebilir, ayrıca modifiye tiroid hormonu ve antitiroid antikor seviyeleri ile Graves hipertiroidizminin yavaş iyileşme oranına katkıda bulunabilir (Molnar ve ark, 2015)

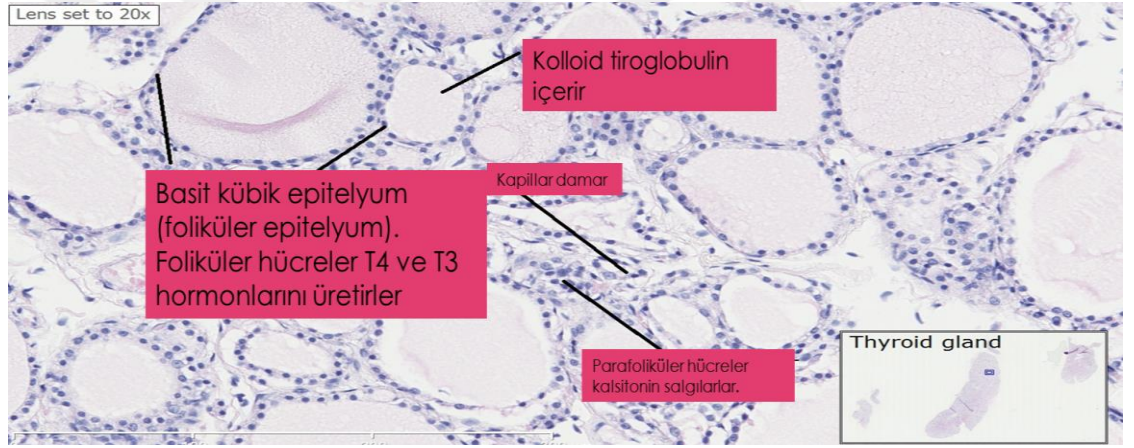
Yapılan bir çalışmada, mevsimsel allerjik rinitin, Th2 dominant bir otoimmün hastalık olarak kabul edilen Graves hastalığının klinik seyri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda Graves hastalığı olan, remisyonunda veya remisyona yakın olduğu düşünülen 10 hasta, ağustos ayından başlayarak 18 ay boyunca seri olarak incelenmiştir. Bunlardan 5'inde Japon sedir polenine bağlı mevsimsel allerjik rinitis vardı ve geri kalan hastaların böyle bir allerjik bozukluğu yoktu. Periferik eozinofil sayımları, sedir-polene özgü

IgE'nin serum konsantrasyonları, anti-TSH-reseptör antikoru, anti-tiroid-peroksidaz antikoru ve antitiroglobulin antikoru 2-4 aylık aralıklarla değerlendirildi. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için serum tiroid hormonları ve TSH düzeyleri ölçüldü. Sonuç olarak mevsimsel alerjik rinitisin Graves hastalığının klinik seyrini şiddetlendirdiği ve serum antitiroid otoantikor konsantrasyonlarında artışa ve ayrıca polene spesifik IgE konsantrasyonunda artışa neden olduğu gözlemlenmiştir. Bu veriler çevresel antijenlerin sadece lokal alerjik reaksiyonları tetiklemediğini, aynı zamanda Th2 proliferasyonuna karşı tiroid immün reaksiyonlarını uyardığını ve sonunda Th2'ye bağlı otoimmün tiroid hastalığını şiddetlendirdiğini göstermektedir (Takeoka ve ark, 2003). Çalışmamızda glomerular filtrasyon hızını arttırıp renal geri emilimi değiştiren (Ojamaa ve ark, 1996) ve intestinal motiliteyi arttırıp intestinal disbiyozise neden olan tiroid hormonunun, IgE seviyelerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır (Ishaq ve ark, 2018).

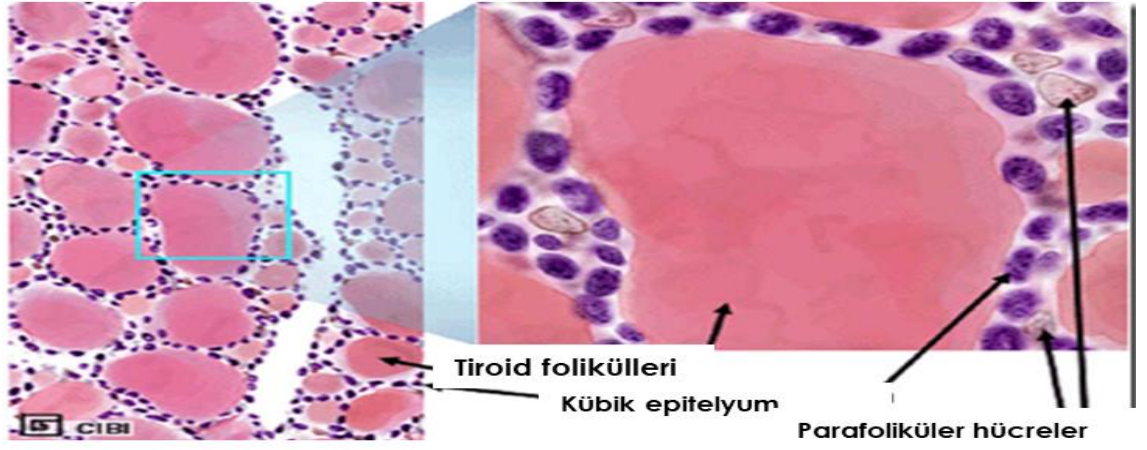
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezlerinin Histolojik Yapısı

Tiroid bezleri tiroid hormon sentezinin temel birimleri olan tiroid folikülleri ile doludur. Bu tiroid folikülleri; foliküler epitel hücreler ile çevrilidir ve tiroid kolloidi denilen bir lumenden oluşurlar. Tiroid hormonlarının sentezi foliküler epitel hücrelerde ve foliküler lumende meydana gelen basamaklara sahip karmaşık bir süreçtir. Tiroid folikülleri arasındaki boşluklarda parafoliküler hücreler veya C hücreleri olarak adlandırılan, kalsitonin salgılayan hücreler ve kılcal damarlar bulunur (Volckaert ve ark, 2016) (Şekil 1. ve Şekil 2.).



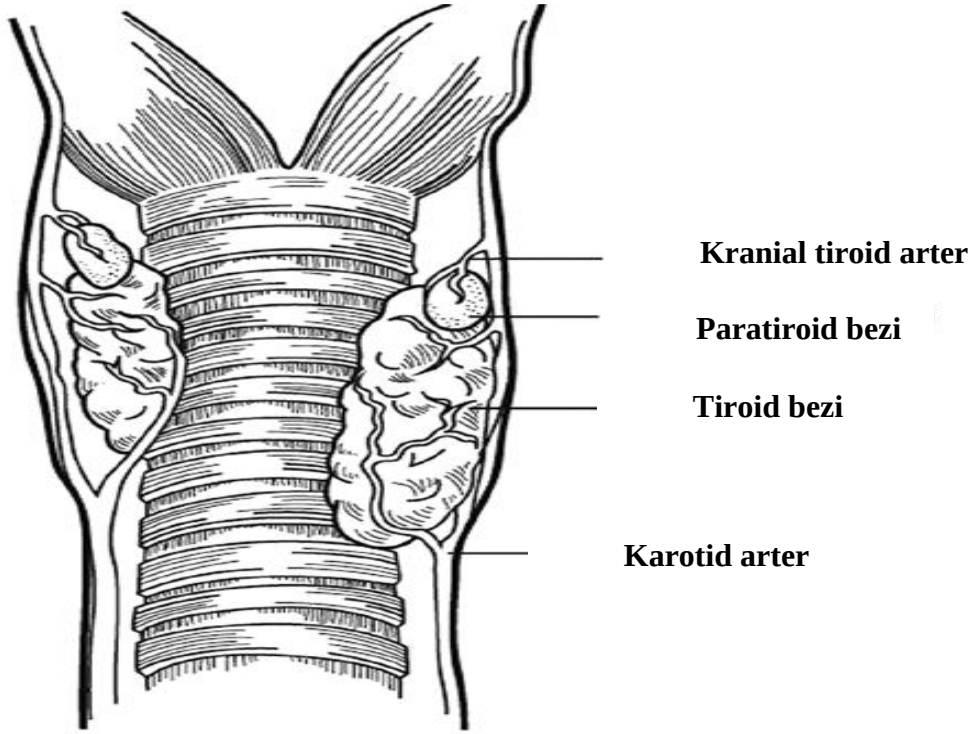
Şekil 1. Tiroid bezinin histolojik yapısı (WEB_1).



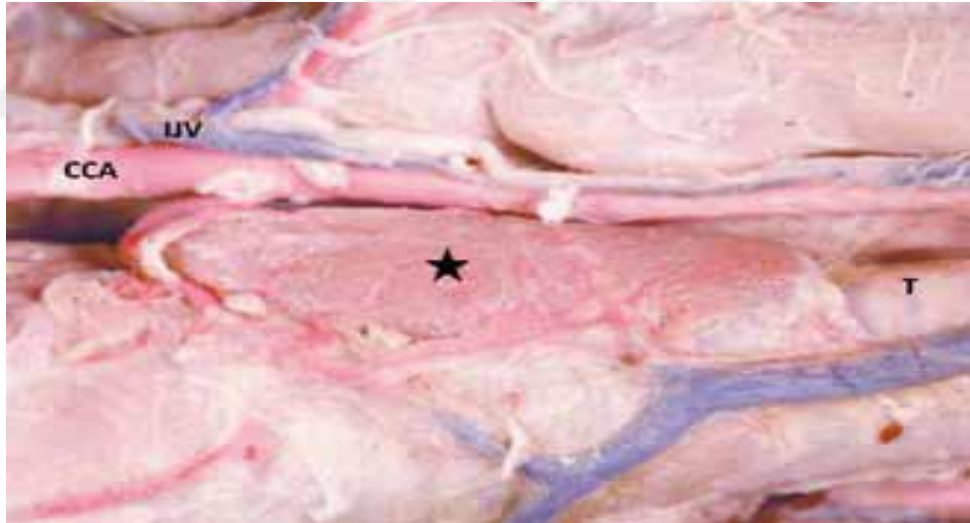
Şekil 2. Tiroid bezinin histolojik yapısı (WEB_2).

2.2. Tiroid Bezlerinin Anatomisi

Tiroid bezleri 2 küçük ince-uzun yapılar şeklinde; larenksin kaudali ve tracheanın lateralinde bulunurlar ( ekil 3. ve Resim 1.). Ventralde sternotiroid kaslar ve lateralde sternosefalik-sternoid kaslar tarafından  rt lm   t r. Kedilerde tek lobun boyutu yaklaşık olarak 2 cm uzunlukta ve 0,3 cm geni li indedir. Bezin boyutu çeşitli faktörlere bağlıdır. Örneğin diyetin iyot içeriği bezin boyutuna etki eder. İyot eksikliği durumunda bezin boyutu artar (Dyce ve ark, 2010a).



Şekil 3. Kedide tiroid bezlerinin anatomik yapısının çizimi (Scott-Moncrieff, 2015).



Resim 1. Kedi tiroid bezinin anatomik görüntüsü (Yıldız: tiroid bezi; IJV: internal juguler ven; CCA: ana karotis arter; T: trachea) (Sebastiani ve Fishbeck, 2005).

Aksesuar olarak adlandırılan ektopik tiroid dokusu yaygın olarak gözlemlenmektedir. Bu ektopik tiroid dokusu, trakea boyunca larenksten toraks girişine veya inen aortanın torasik kısmı boyunca diyafram seviyesine kadar herhangi bir bölgede oluşabilir. Farengeal tabandan bir epitelyal doku gelişimi sırasında aorta ile yakından ilişkili olan tiroidal primordium oluşur. Tiroidal primordium gelişme sırasında kendini bölerek laterale doğru genişler ve 2 ayrı tiroid lobu oluşur. Tiroid hücrelerinin küçük adacıkları gelişen aortik kese ile yakın ilişki nedeniyle

tiroidal primordiumdan ayrılabilir ve toraks-brachial kemer bölgesinin gelişen yapılarına dahil edilebilir. Bu adacıklar daha sonra ektopik tiroid dokusunun odaklarını oluşturabilir (Capen, 2007; Lynn ve ark, 2009; Dyce ve ark, 2010a; De Felice ve Di Lauro, 2011; Peterson ve Broome, 2012).

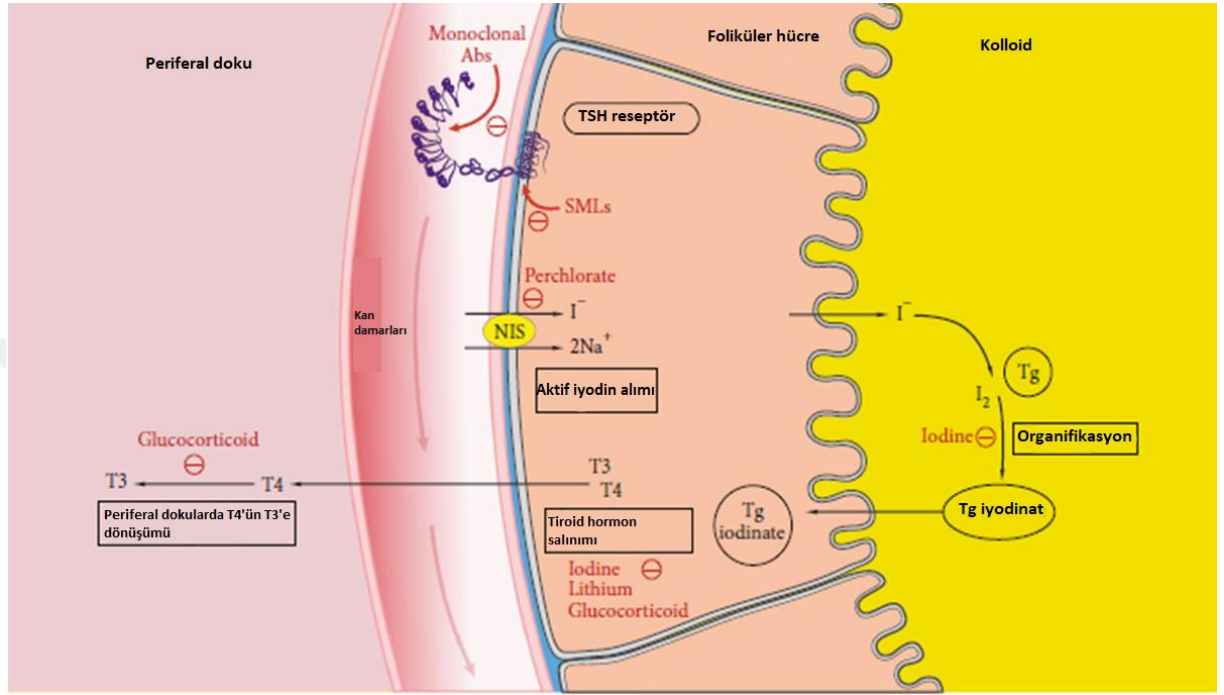
Her bir tiroid lobu larenks seviyesinde ana karotid arterden dallanan kranial tiroid arter ile vaskülerize edilir. Venöz drenaj ise kranial ve kaudal tiroid venlertarafından oluşur, internal juguler venlere veya torasik giriş seviyesinde ki daha büyük damarlara drene olur. Lenfatik drenaj, derin kranial servikal lenf düğümleri tarafından sağlanır. Sinirsel innervasyon, hem kranial servikal ganglia yolu ile sempatik olarak hem de vagus sinirinin larengeal kolu ile parasempatik olarak oluşur. Bunların en önemli fonksiyonu vazomotor kontroldür (Volckaert, 2016).

Tiroid bezlerinin her biri genellikle 4 paratiroid bezi ile ilişkilidir. 2 eksternal bez tiroid bezinin kranialinde ve diğer 2 tanesi de kaudalde tiroid kapsülüne veya paranzime gömülü şekilde bulunur (Dyce ve ark, 2010a).

2.3. Tiroid Bezi Fizyolojisi: Tiroid Hormon Sentezi Ve Sekresyonu

Süreç intestinal bölgeden iyot (I) Emilimi ile başlar ve iyot kanla taşınabilen form olan iyodür (I⁻)'e dönüştürülür. İyodür iyonu, tiroid foliküler hücrelerinde bulunan sodyum–iyodür simportörleri (NIS) tarafından kan akımından tiroid foliküler lumenine taşınır. İyodür iyonu, tiroid foliküler lumende bulunan tiroid peroksidaz enzimi tarafından oksitlenerek iyot oluşturulur. Tiroid foliküler epitel hücreleri tarafından sentezlenen bir glikoprotein olan triglobulinde bulunan tirozin molekülleri, tiroid peroksidaz enzimi tarafından iyot atomları ile bağlanarak monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) molekülleri üretilir. Yine tiroid peroksidaz enzimi tarafından bu monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) kalıntıları birleştirilir. Böylece triiyodotrionin (T3) ve tetraiyyodotrionin (T4) dediğimiz tiroid hormonları üretilmiş olur. Kan dolaşımında tiroid hormon konsantrasyonu düştüğünde, hipotalamus TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) hormonunu adenohipofizin portal sistemine salmak üzere tetikler. Daha sonra hipofiz bezinden TSH (tiroid uyarıcı hormon) hormonu salgılanır ve tiroid bezleri uyarılır. Tiroid peroksidaz enzimi tarafından işlenmiş triglobulin molekülü, tiroid foliküler epitel hücreler tarafından endosite edilir ve lizozomlar ile birleşir. Böylece MIT (monoiyodotirozin), DIT (diyyodotirozin) ve T3 (triyyodotirozin), T4 (tetraiyyodotirozin) serbest kalır ve kan dolaşımına salınır. Periferel dokularda başta karaciğer ve böbrekler olmak üzere,

T4 hormonu daha etkili hormon olan T3 hormonuna 5'deiyodinaz enzimi tarafından deiyonize olur. T4 prohormon, T3 ise aktif hormondur. Tiroid hormonlarının % 1 kadarı dolaşımda serbest formda serbest T4 (fT4) ve serbest T3 (fT3) şeklinde bulunur (Capen, 2007; Cunningham, 2007) (Şekil 4.).



Şekil 4. Tiroid hormonlarının sentezlenmesi (WEB_3).

Tiroid bezleri bazal metabolizmanın düzenlenmesinden sorumludur. Metabolizmanın her seviyesinde çalışırlar ve genel olarak katabolik olarak etki gösterirler. Glikozun bağırsak emilimini arttırırlar ve glikolizisi ve glikoneogenezisi arttırırlar. Protein sentezini ve lipid metabolizmasını arttırırlar. Aynı zamanda lipoprotein lipazı aktive ederler ve adipoz dokuda lipoliz duyarlılığını arttırırlar. Ayrıca kolesterolün safra asidine ve diğer maddelere dönüşümünü arttırırlar. Tüm bu işlemler oksijen tüketimini arttırır ve dokularda ısı üretimini arttırırlar. Sonuç olarak da vücut sıcaklığını arttırırlar. Kalp frekansında artma, kalp kasılma kuvvetinde artma, kalp debisinde ve dolayısıyla kan akışında artma, sinirsel iletimde artma gibi diğer bulgular da gözlemlenebilir. Tiroid hormonları ayrıca genç hayvanlarda sinir sisteminin gelişmesinden ve büyüme hormonu ile işbirliği içinde olarak normal büyüme ve gelişmeden sorumludur (Capen, 2007).

2.4. Kedilerde Hipertroidizm

2.4.1. Tanımlama

Hipertiroidizm, dolaşımda ki aşırı tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) konsantrasyonlarından kaynaklanmam multisistemik bir hastalıktır. Kedi hipertiroidizmi ilk olarak 1979 yılında New York'ta (Peterson ve ark, 1979) ve 1980 yılında Boston'da (Holzworth ve ark, 1980) tanımlanmıştır.

Kedi hipertiroidizmi genellikle orta yaşlı-yaşlı kedilerde gözlemlenir. Yaş ortalaması yaklaşık 13 yaş olmasına karşın 4 ay-24 yaş aralığındaki hayvanlarda da görülebilmektedir (Feldman, 2004). Hipertiroid kedilerin sadece % 5'inin tanı anında 10 yaşından küçük olduğu gözlemlenmiştir (Peterson ve ark, 1994). Kedilerde en sık görülen endokrin bozukluktur ve Birleşik Devletler (Gerber ve ark, 1994; Scarlett ve ark, 1994; Broussard ve ark, 1995) ile Birleşik Krallık'ta bulunan orta yaşlı kedilerde en önemli morbidite olarak kabul edilmektedir (Thoday ve Mooney, 1992). Hastalık Avustralya, Kanada, Avrupa, Japonya ve Yeni Zelanda'da da yaygın olarak görülmektedir (Gerber ve ark, 1994).

Kedilerde hipertiroidizmin dağılımı, insdansı ya da prevalansına yönelik sınırlı bildirim mevcut olsa da yayınlanmış az sayıda makale dikkat çekmektedir (Scarlett ve ark, 1994). Kuzey Amerika'da bulunan veteriner hastanelerinde hastane prevalansı üzerine düzenlenen bir rapor, 1979 ile 1985 yılları arasında belirgin bir prevalans artışı olduğunu göstermiştir (Scarlett ve ark, 1988). 1979 yılındaki ortalama prevalans % 0,3 iken 1985 yılında bu rakam % 4,5'e yükselmiştir. Almanya'da da etkilenen kedilerin sayısının 1987 yılında % 0,2 iken 1998'de % 2,6'ya yükseldiği bildirilmiştir (Kraft ve Buchler, 1999). Miyamoto (2002), Japonya'da bulunan hastanelere getirilen 9 yaş ve üstü kedilerde % 8.9'luk bir yaygınlık bildirirken; Sassnau (2006), Almanya'da bir şehirde bulunan 8 yaş ve üstü kedilerde % 11,4'lük bir prevalans bildirmiştir. 1970'lerden günümüze kadar kedi yetiştiriciliğinde meydana gelen değişiklikler, hayvanların daha yüksek oranlarda evde bakılması, ticari kedi maması kullanımının artması ve hayvanların uzun ömürlü olma oranları prevalansı etkilemektedir (Scarlett ve ark, 1988; Wakeling ve ark, 2009).

Kedilerde hipertiroidizmin altta yatan nedenleri, açık bir şekilde ortaya konulamamasına rağmen, hipertiroidizm ile ilişkili tiroid patolojisi bulguları iyi karakterize edilmiştir. Bir veya her 2 tiroid lobunu içeren fonksiyonel tiroid adenomatöz hiperplazisi, kedilerde hipertiroidizm ile ilişkili görülen en yaygın patolojik anormalliktir. Kedilerin % 95'ten fazlasında teşhis

anında, tiroid bezinde benign, adenomatöz değişiklikler bulunmaktadır. Hipertiroid kedilerin % 70'inde her iki lob, % 30'unda tek lobda değişiklikler gözlemlenmiştir (Peterson ve Ward, 2007; Baral ve Peterson, 2012; Mooney ve Peterson, 2012). Histolojik incelemede bu büyümüş tiroid lobları bazen < 1mm-3cm çap aralığında değişen nodüller şeklinde bir veya daha fazla hiperplastik doku odaklarını içerir (Hoenig ve ark, 1982; Peter ve ark, 1987; Gerber ve ark, 1994). Tiroid karsinoması hipertiroid kedilerin % 5'inden daha azında görülür (Turrel ve ark, 1988; Hibbert ve ark, 2009; Peterson ve Broome, 2012). Buna ek olarak uzun vadeli methimazol tedavisi gören hipertiroid kedilerde tiroid karsinoma prevalansı zamanla önemli ölçüde artmıştır (Peterson ve Broome, 2012). Hatta 4 yıldan fazla süre tedavi gören kedilerde prevalans % 20'ye kadar çıkmıştır (Peterson ve Broome, 2012).

Kedi tiroid bezinde normalde yüksek bir büyüme potansiyeline sahip olan foliküler hücrelerin bir alt popülasyonu bulunur (Peter ve ark, 1987; Peter ve ark, 1991; Gerber ve ark, 1994). Sonuç olarak adenomatöz değişiklikler geliştirecek olan tiroid bezinde bulunan tirositlerde bu alt popülasyon otonom şekilde çoğalmaya başlar. Bu hızlı bölünen hücreler yeterli sayıya ulaştıklarında ekstratiroidal stimülasyona (örneğin, tiroid uyarıcı hormon, TSH) gerek duymadan büyümeye devam ederler. Bu nedenle tiroid adenomatöz/hiperplastik hücreler, tiroid büyümesinin otonom olduğunu ve aynı zamanda tiroid hormonlarının otonom olarak fonksiyon gösterme ve sekresyon kabiliyetini gösterirler (Peter ve ark, 1987; Peter ve ark, 1991; Gerber ve ark, 1994).

2.4.2. Kedi Hipertiroidizminin Etiyolojisi

2.4.2.1. Genetik yapının hipertiroidizm üzerine etkisi

Genetik yapı duyarlılığı etkileyebilir. Yapılan bir çalışmada Siyam ve Burmese ırkı kedilerde hastalık gelişme riskinin daha az olduğu bildirilmiştir (Kass ve ark, 1999).

2.4.2.2. Soya izoflovanlarının hipertiroidizm üzerine etkisi

Soya izoflovanlarının hipofizer-tiroid eksenine üzerine negatif etkilerinin olduğu bilinmesine rağmen, hem insan hem de deney hayvanlarında polifenolik soya izoflovanları (genistein ve daidzein), yaygın olarak diyet takviyesi ve düşük maliyetli bir protein kaynağı olarak kullanılırlar. Sıçanlarda yapılan çalışmalar, soya tüketimi ile goitrojenezis arasında net

bir neden-sonuç ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur (Shepard ve ark, 1960; Kay ve ark, 1988; Köhrle, 2000).

Yüksek miktarda soya izoflavanı ile beslenen kedilerde hipertiroidizm oluşumu için deneysel bir kanıt bildirilmemiştir. Bununla birlikte, yapılan 2 çalışmada test edilen kedi mamalarının % 60-75'inde soya izoflavanları, özellikle de genistein ve daidzein tanımlanmıştır (Court ve Freeman, 2002; Bell ve ark, 2006). Soya proteini içeren hemen hemen tüm kuru ve yarı nemli gıdalar, yüksek izoflavan içeriğine sahiptir ve bu da tiroid fonksiyonuna müdahale etmeye ve tiroid hormonlarının sentezini azaltmaya yeterlidir (Bell ve ark, 2006).

Soya izoflovanlarının hipertiroidizme ve hipotiroidizme yol açabilmesi için tiroid hormon sistemi ile etkileşime girebileceği 2 farklı durum vardır . Birinci olarak soya izoflovanları, tiroid hormon sentezinde anahtar enzim olan tiroid peroksidaz enzim aktivitesini inhibe eder (Köhrle, 2000; Divi ve ark, 1997). İkinci olarak ise T4'ü biyolojik olarak aktif form olan T3'e dönüştüren enzim olan 5'-deiyodinaz enzim aktivitesini engeller. Böylelikle tiroid hormonlarının üretimini bloke ederek, hipofizer TSH sekresyonunu artırır. Böylece tiroid hiperplazisine ve hipertiroidizme yol açar (Peterson, 2012) (Tablo 1.).

Sadece kısa süreli tek bir beslenme çalışması, diyetle alınan soyanın tiroid fonksiyonları üzerine etkisini kedilerde değerlendirmiştir. Bu çalışma kapsamına alınan kediler 2 gruba ayrılmış ve 3 ay boyunca bir grup soyalı bir grup soyasız diyetle beslenmişlerdir. Soyasız diyetle beslenen kediler ile karşılaştırıldığında, soyalı diyet ile beslenen kedilerde serum total T4 (TT4) ve serbest T4 (fT4) konsantrasyonlarının hafif (ancak önemli miktarda) daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Serum T3 seviyeleri değişmemiştir. Ancak T3/fT4 oranı, soyalı diyetle beslenen kedilerde belirgin olarak daha düşük çıkmıştır. Bu sonuçlar soyanın normal kedilere kısa süreli verilmesinin, kedilerde tiroid hormon komeostazına etkisinin ılımlı ancak önemli olduğunu göstermektedir. T3 konsantrasyonlarına göre T4 konsantrasyonlarında ki bu artış, soya izoflovanlarının 5'-deiyodinaz aktivitesini inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır (White ve ark, 2004).

Yapılan çalışmalarda iyot eksikliğinde soya ile beslenmenin, tiroid hormon salgısını kolayca inhibe ederek hipertiroidizme ve hatta tiroid karsinomasına neden olabileceği görülmüştür. Başka bir deyişle, iyot eksikliği, soyanın tiroid etkilerini büyük ölçüde arttırırken, iyot takviyesinin koruyucu olduğu görülmüştür (Kimura ve ark, 1976; Ikeda ve ark, 2000; Ikeda ve ark, 2001).

2.4.2.3. Diyetin iyot içeriğinin hipertiroidizm üzerine etkisi

İyodin, doğal olarak bazı gıdalarda bulunan ve besin takviyesi olarak diyetlerde kullanılan bir bileşiktir. İyodin, tiroid hormonlarının en önemli bileşenidir. T4, 4 tane iyot atomu içerirken T3, 3 tane iyot atomu içerir. İyot aynı zamanda vücutta çeşitli fizyolojik fonksiyonları yerine getirir. Örneğin iyot, antioksidan, antiinflamatuvar özelliklere sahiptir ve insanlarda immunitiyi arttırdığı bildirilmiştir (Soriguer ve ark, 2011).

İyot, tiroid hormonlarının sentezinde önemli bir element olması dolayısıyla yetersiz iyot alımında, tiroid hormon konsantrasyonları azalır. Bu durum da TSH salgılanmasını arttırmak için hipofiz bezini harekete geçirir. Dolaşımda yükselen TSH konsantrasyonları, tiroid hiperplazisine ve daha sonrasında hipertiroidizme neden olabilir (Tablo 1.) (Hibbert ve ark, 2009; Peterson ve Broome, 2012).

Son 20 yılda kedi mamalarındaki düşük I seviyelerine doğru eğilim düşünülerek, iyot eksikliğinin hipertiroidizme neden olup olmayacağını anlamak amaçlı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada iyot eksikliği bulunan ticari gıdaları tüketen kedilerin, iyot takviyesi yapılmış gıdaları tüketen kediler ile karşılaştırıldığında hipertiroidizm gelişme riskinin 4 kat fazla olduğu bildirilmiştir (Edinboro ve ark, 2004).

2.4.2.4. Diyetin selenyum içeriğinin hipertiroidizm üzerine etkisi

Selenyum, önemli antioksidan enzimler olan ve bağışıklık ve tiroid fonksiyonlarında rol oynayan selenoproteinleri oluşturmak için proteinlere dahil edilen esansiyel bir iz elementtir (Fairweather ve ark, 2011). Selenyum selenosistein olarak, T4 hormonunu periferik dokularda aktif hormon olan T3'e dönüştüren enzim olan 5'deyodinaz enziminin yapısında kullanılır (Duntas, 2010; Fairweather ve ark, 2011). Bu nedenle selenyum eksikliği tiroid fonksiyonunu bozabilir hipertiroidizm veya hipotiroidizme neden olabilir. Buna göre, selenyumca fakir toprak bulunan ülkelerde yaşayan insanlarda hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizmin oluşumunun prevalansının arttığı gözlemlenmiştir (Tablo 1.) (Rasmussen ve ark, 2011).

2.4.2.5. Bisfenol a (BPA) maddesinin hipertiroidizm üzerine etkisi

Bisfenol A (BPA), metal teneke kutuların iç kısmını kaplamak için yaygın olarak kullanılan epoksi reçinelerin yapıtaşıdır (Tsai, 2006; Vandenberg ve ark, 2009; Noonan ve ark, 2011). Bu ince epoksi kaplama, kabın korozyonunu önlemeye yardımcı olur ve içerisine

konulan gıdanın raf ömrünü uzatırken gıda ürünlerinin kalitesinin ve tadının korunmasını sağlar. BPA ayrıca şekli ve dayanıklılığı sağlamak için sert polikarbonat plastiklerin yapısına (bebek biberonları, su şişeleri ve gıda saklama kapları gibi) sıklıkla eklenir. BPA; yiyecek, içecek, iç ve dış hava, zemin tozu ve toprakta bulunmuştur (Tsai, 2006; Noonan ve ark, 2011).

BPA, endokrin işlev bozucu olduğundan ve tiroid işlev bozukluğu da dahil olmak üzere çeşitli olumsuz sağlık etkileri ile ilişkili olduğu için endişe verici bir kimyasaldır (Boas ve ark, 2009; Diamanti-Kandarakis ve ark, 2009; Patrick, 2009; Meeker ve Ferguson, 2011).

Evde beslenen hayvanların gıdalarını değerlendiren 2 çalışmada, kedi ve köpek mamalarının büyük bir kısmının ölçülebilir düzeyde BPA içerdiği tespit edilmiştir (Kang ve Kondo, 2002; Schecter ve ark, 2010). Çalışmalardan birinde gıda içeriğindeki BPA'nın, kutu kaplamasından geldiği tespit edilmiştir (Kang ve Kondo, 2002).

BPA'nın alınımı, diğer türlerde glukuronidasyon yoluyla elimine edilir. Kedilerde bu durumdan dolayı yavaş şekilde temizlenir. Bu durum BPA'nın beklenenden fazla kan ve doku düzeylerine yol açar (Edinboro ve ark, 2004).

BPA maddesine kronik maruz kalma, bir takım potansiyel mekanizmalar yoluyla tiroid sinyalizasyonunu etkileyebilir (Kitamura ve ark, 2002; Moriyama ve ark, 2002; Welshons ve ark, 2006; Vandenberg ve ark, 2009). BPA'nın tiroid hormon reseptörüne direk olarak bağlandığı ve ayrıca T3'ün reseptörüne rekabetçi şekilde bağlanarak tiroid hormonunun hücre içerisindeki etkisini bozduğu ve böylelikle tiroid hormonunu düzenleyen genlerin transkripsiyonunu baskıladığı gösterilmiştir. BPA, tiroid hormon reseptör antagonisti olarak görev yaparak dolaşımdaki TSH konsantrasyonlarını arttırarak hipofiz seviyesinde çalışabilir. Bu durum tiroid hiperplazisine ve hipertiroidizm neden olabilir (Tablo 1.). Ek olarak, diğer goitrojenik ajanlar gibi BPA'nın etkileri eş zamanlı iyot eksikliği bulunduğunda güçlenebilir (Peterson, 2012).

2.4.2.6. Polibromlu difenil eter (PBDE) maddesinin hipertiroidizm üzerine etkisi

Polibromlu difenil eterler, sentetik bromlu bileşiklerdir. Elektronik, mobilya, tekstil gibi çeşitli ürünlerin yanı sıra yangın yavaşlatıcı olarak kullanılırlar (Costa ve ark, 2008; Talsness, 2008; Boas ve ark, 2009; Diamanti-Kandarakis ve ark, 2009; Patrick, 2009).

Maruz kalma esas olarak diyet (yiyecek, süt ve su) ve kapalı çevre (özellikle toz) ile olur (Meeker ve Ferguson, 2011). Hem insan hem de deney hayvanlarında PBDE'ler tiroid hormon metabolizmasını açık bir şekilde bozmaktadır. Fare ve sıçanlarda yapılan çalışmalar, PBDE'ye maruz kalmanın FT4 ve TT4 konsantrasyonlarını doza bağımlı bir şekilde düşürdüğünü

göstermiştir (Tablo 1.). PBDE'ye maruz kalma TSH değerlerini etkilememiştir (Hallgren ve ark, 2001; Zhou ve ark, 2001; Hallgren ve Darnerud, 2002). Genel olarak yapılan çalışmalar kedilerin, ev tozu yutma yoluyla PBDE'lere aşırı derecede maruz kalabileceğini göstermektedir (Dye ve ark, 2007; Kupryianchyk ve ark, 2009; Guo ve ark, 2012; Mensching ve ark, 2012).

2.4.2.7. Çevresel pestisitler ve herbisitlerin hipertiroidizm üzerine etkisi

Çevresel kimyasallara (pestisitler ve herbisitler) maruz kalmanın, diğer türlerde tiroid anormalliklerini uyardığı bilinmektedir (Tablo 1.) (Boas ve ark, 2009; Diamanti-Kandarakis ve ark, 2009; Patrick, 2009). Doğrudan kedi üzerine (kedi topikal pire kontrol ürünleri) veya kedinin çevresine uygulanan kimyasal maddeler, hipertiroidizm oluşma riskinde artış ile ilişkilendirilmişlerdir (Scarlett ve ark, 1988).

Tablo 1. Diyet ile alınabilecek veya çevresel olarak maruz kalınabilecek maddelerin tiroid fonksiyonları üzerine etkileri (Peterson, 2012)

	Mekanizma	Etki	Etkilediği bölge
İyot eksikliği	Tiroid hormon sentezi için substart olarak gereklidir.	T3 ve T4 üretimi azalır. TSH salınımı artar.	Tiroid bezi
Soya izoflovanları Herbisitler Methimazol	Tiroid foliküllerinde bulunan tiroid peroksidaz enzimini inhibe ederler.	T3 ve T4 üretimi azalır. TSH salınımı artar.	Tiroid bezi
N0aPBDE'ler	Hücre zarı boyunca değişen taşınım	Tiroid hormonlarının artmış biliyer eliminasyonuna neden olurlar.	Karaciğer
Selenyum eksikliği	Deiyodinaz enzim aktivitesini engellerler.	Periferal dokularda T3 oluşumunu azaltırlar.	Periferal dokular (böbrek, karaciğer)
BPA PBDE	Tiroid reseptör antagonisti olarak etki ederler.	Tiroid hormonuna bağlı gen transkripsiyonunun aktivasyonunun değişmesi ile T3'ün tiroid hormon reseptörüne bağlanması değişir.	Beyin, hipofiz bezi, periferal dokular
Pestisitler	TSH reseptörlerini inhibe ederler.	T3 ve T4 üretimi azalır.	Hipofiz bezi

PBDE=Polibromlu difenil eter, BPA=Bisfenol A, TSH=tiroid uyarıcı hormon

2.5. Kedi Hipertiroidizminin Diğer Sistemler İle Etkileşimi

T3 konsantrasyonundaki yükselmeler, doğrudan vasküler düz kas hücrelerinde gevşemeye ve vasküler direncin azalmasına neden olur. Sistemik vasküler dirençteki azalmaya sekonder olarak arteriyel dolum hacmi azalır ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS);

proksimal tubül, henle kulbu içerisinde artan Na reabsorpsiyonu ile arteriyel dolum hacmini yerine getirmeye çalışır (Theilen ve Wilson, 1967; Hauger- Klevene ve ark, 1972; Ojamaa ve ark, 1996; Kahaly ve ark., 1999). Kan hacmi arttıkça kardiyak output artar. Hipertiroidizm; artmış RAAS yol açmasının yanı sıra; kardiyak doku içerisinde B-adrenerjik reseptörlerin artmasına neden olur, kalp hızı ve sol ventriküler kontraktilitedeki artış da kardiyal out-put a katkı sağlar (Theilen ve Wilson, 1967; Hauger-Klevene ve ark, 1972). Artmış kardiyak output ve artmış kan hacmi; renal kan akışının artmasına, glomeruler kapillar hidrostatik basıncın artmasına, glomeruler filtrasyon hızının artmasına neden olur. Hipertiroidili hastaların yaklaşık olarak % 25’inde hafif-orta derecede diyare vardır. Bir dereceye kadar yağ malabsorpsiyonu genellikle mevcuttur. Tirotoksikozisde intestinal hipermotilite, özellikle diyare mevcut olduğunda, ince bağırsak geçiş süresini azalır. Artan iştah ve yağ bakımından zengin besin alımı dışkı yağına katkıda bulunabilir. Diyare bağırsak mukozasında bir hipersekretuar duruma bağlı olabilir. Yiyeceklerin sindirim salgıları ile karıştırılmasında bir azalma da yağ emiliminin azalmasına katkıda bulunabilir (Ojamaa ve ark, 1996).

2.6. Kedi Hipertiroidizminin Klinik Bulguları

Tiroid hormonları geniş bir etki alanına sahip olduklarından dolayı hipertiroidizmin klinik bulguları değişken ve çok sistemlidir. Tek bir klinik bulgu kedi hipertiroidizminde tanımlayıcıdır demek mümkün değildir. Bu nedenle orta yaşlı-yaşlı kedilerde anamnez ve fiziksel muayene bulgularının dikkatli değerlendirilmesi önemlidir. Kedilerin köpeklerle kıyasla, safra ile birlikte T4 atılım yetenekleri daha sınırlıdır. Bu nedenle tiroid hormon konsantrasyonlarındaki küçük artışlar bile klinik bulgulara neden olabilir (Capen, 2007). Ayrıca orta yaşlı-yaşlı bu kedilerin bir çoğu tanı ve tedaviyi zorlaştırabilecek eş zamanlı hastalıklara sahiplerdir. En önemli klinik bulgu iştah artışıyla birlikte gözlenen kilo kaybıdır. Tanımlanan diğer semptomlar; hiperaktivite, vücut sıcaklığında artış, agresyon, stres intolerans, davranış değişikliği, kas güçsüzlükleri, tüy örtüsü değişiklikleri, poliüri, polidipsi, sistemik hipertansiyon, kusma, defekasyon sıklığında artış ile birlikte dışkı volümünde artış, diyare, taşikardi, taşipne, kardiyak aritmi, dispne, palpe edilebilir servikal nodüllerdir (Resim 2.) (Holzworth ve ark, 1980; Scott-Moncrieff, 2015). Tüm hipertiroidli hastalar bu belirtileri göstermez.



Resim 2. Hipertiroidili bir kedide büyümüş tiroid nodülü (van Hoek ve ark, 2007).

Nadir olsa da fonksiyonel olmayan tiroid tümörleri, tiroid kistlerinden kaynaklanan servikal boyun şişlikleri bulunabilir. Ayrıca servikal bir nodül; tükürük bezi hastalıkları, lenfadenopati, servikal apse ve servikal granülom gibi tiroid dışı sebeplerden kaynaklanabilir (Capen, 2007).

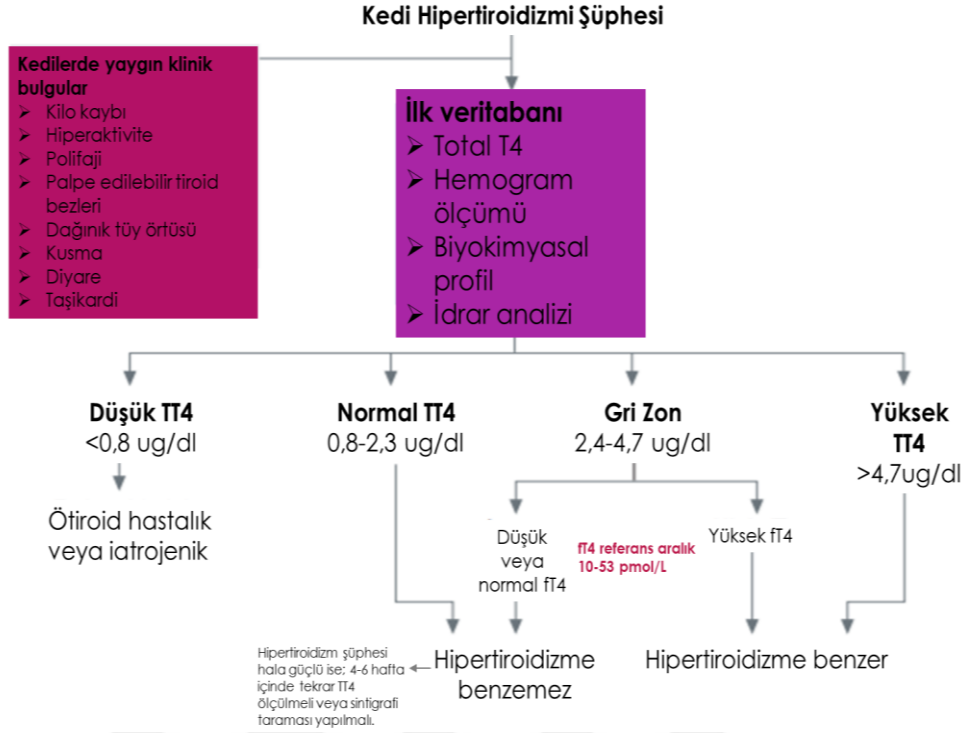
2.7. Kedi Hipertiroidizminin Teşhisi

Kedi hipertiroidizminin teşhisinde hayvanın şekli, anamnez bulguları ve fiziksel muayene bulguları oldukça yardımcıdır. Kilo kaybı, hiperaktivite, polifaji, polidipsi, palpe edilebilir tiroid nodülleri, dağınık tüy örtüsü, kusma, diyare, taşikardi gibi klinik bulgulardan bir veya daha fazla klinik bulgu gösteren, kedi hipertiroidizminden şüphelenilen kedilerde serum total T4 (TT4) konsantrasyonları ölçülmeli, hemogram, serum biyokimyasal profil, idrar analizi gibi analizler mutlaka yapılmalıdır (Mooney ve Peterson, 2012).

2.7.1. Serum Total T4 (TT4) Seviyelerinin Ölçümü

Serum Total T4 (TT4) konsantrasyonlarındaki yükselmeler, kedi hipertiroidizmi teşhisinde spesifik ve duyarlıdır. Hipertiroidili kedilerde sadece serum TT4 konsantrasyonlarının ölçümü % 90 tanımlayıcıdır (Baral ve Peterson, 2012; Mooney ve Peterson, 2012).

Serum TT4 konsantrasyonları $< 0,8 \text{ ug/dl}$ ($< 10 \text{ nmol/L}$) ise düşüktür. Ve bu durumda gözlemlenen klinik bulguların diğer eş zamanlı hastalıklardan kaynaklanabileceği veya tiroid seviyelerini baskılayan eş zamanlı hastalıkların bulunduğu ötiroid hasta sendromu düşünülmelidir (Feldman, 2004). Eğer serum TT4 konsantrasyonları $0,8\text{-}2,3 \text{ ug/dl}$ ($10,0\text{-}30,0 \text{ nmol/L}$) aralığında ise bu hasta için hipertiroidizme benzemez diyebiliriz. Ancak hipertiroidizm şüphesi hala devam ediyorsa 4-6 hafta içerisinde tekrar serum TT4 konsantrasyonları değerlendirilmelidir veya sintigrafik taramalar yapılmalıdır. Eğer serum TT4 seviyeleri gri zon diye adlandırılan $2,4\text{-}4,7 \text{ ug/dl}$ ($30,0\text{-}60,0 \text{ nmol/L}$) aralığında ise referans aralığı ($10\text{-}23 \text{ pmol/L}$) arasında olan serum serbest T4 (fT4) konsantrasyonları ölçülmelidir. Eğer düşük veya normal fT4 konsantrasyonları mevcut ise bu hasta için hipertiroidizme benzemez diyebiliriz. Ancak hipertiroidizm şüphesi hala devam ediyorsa 4-6 hafta sonra aynı değerlendirmeler tekrarlanmalıdır veya sintigrafik tarama yapılmalıdır. Eğer serum fT4 konsantrasyonları yüksek ise bu hasta için hipertiroidizme benzer diyebiliriz. Eğer serum TT4 seviyeleri $> 4,7 \text{ ug/dl}$ ($> 60 \text{ nmol/L}$) ise bu hasta için hipertiroidizm teşhisi konulabilir (Şekil 5.) (Feldman, 2004).



Şekil 5. Kedilerde hipertiroidizm teşhis yöntemi (IDEXX Laboratories, 2015).

2.7.2. Serum Serbest T4 (fT4) Seviyelerinin Ölçümü

Normal kedilerin % 12 kadarı tiroid dışı hastalıklara bağlı olarak yükselmiş serum serbest T4 (fT4) konsantrasyonlarına sahip olabilirler. Bu nedenle fT4 seviyeleri, hipertiroidizm için tek başına tanı testi olarak kullanılmamalıdır. Ayrıca yüksek total T4 (TT4) konsantrasyonlarına sahip hipertiroidili kedilerin her zaman serum serbest T4 (fT4) konsantrasyonları da yükselmiştir. Bu nedenle serum fT4 seviyelerinin ölçümü, serum TT4 seviyeleri yükselmiş ise gerekli görülmez (Kaptein ve ark, 1994).

Serum fT4 konsantrasyonlarının ölçümünde altın standart, equilibrium diyaliz yöntemidir. Bu pahalı bir yöntemdir ve ticari laboratuvarlarda gerçekleştirilemez. Modifiye equilibrium diyaliz (MED) ve analog radioimmunoassay (RIA) gibi diğer teknikler kabul edilebilir performansa sahiptirler (Scott-Moncrief, 2015).

2.7.3. Serum Total T3 (TT3) Seviyelerinin Ölçümü

Serum total T3 (TT3) seviyelerinin ölçümü daha az tercih edilen bir ölçüm yöntemidir. Aynı zamanda çoğu hipertiroidili kedi hastasının serumunda açıkça artar. Ancak serum TT3 seviyelerinin ölçümü bir tarama testi olarak kabul edilmez. Çünkü hipertiroidili kedilerin yaklaşık % 25-30'unda normal referans aralıklarda bulunur (Kaptein ve ark, 1994).

2.7.4. T3 Supresyon Testi

T3 supresyon testi, tiroid hormonlarının hipofiz bezi fonksiyonu üzerine etkilerini değerlendirir. Normal tiroid fonksiyonuna sahip bir kedide, ekzojen T3 uygulaması; hipofiz TSH sekresyonunu baskılar ve endojen T4 sekresyonunda bir azalmaya yol açar. Hipertiroidili kedilerde ise, TSH sekresyonu hipertiroidizm sırasında kronik olarak baskılanır ve ekzojen T3 uygulamasının endojen serum T4 konsantrasyonları üzerine hiçbir etkisi olmaz (Peterson ve ark, 1990).

Başlangıçtaki serum T3 ve T4 örneklerinin toplanmasından sonra, hasta sahiplerinin 2 gün boyunca günde 3 kez ağızdan 25ug T3 hormonu vermeleri istenir ve 3. gün solan son gün sabah 7. doz verilir. Son doz verildikten 2-4 saat sonra, serum T3 ve T4 konsantrasyonları değerlendirilir. Hipertiroidili kedilerde T3 uygulandıktan sonra, TT4 konsantrasyonlarında bir düşüş gözlenmezken, normal kedilerde % 50 veya daha fazla oranda serum TT4 konsantrasyonlarında baskılanma gözlemlenmektedir (Peterson ve ark, 1990).

Ancak T3 hormonunun uygulanması hasta sahibinin iyi iş birliği yapmasına bağlı olduğundan dolayı yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir. Eğer T3 uygulaması doğru bir şekilde uygulandıysa, son ölçülen TT3 konsantrasyonu ilk ölçülen TT3 konsantrasyonundan fazla olmalıdır. Eğer fazla değilse test geçersiz sayılmalıdır (Peterson ve ark, 1990).

2.7.5. TRH (Tirotropin Salgılayıcı Hormon) Stimülasyon Testi

TRH uygulaması, hipofiz-tiroid bezi geri bildirim sisteminin bütünlüğünü değerlendirmektedir. Normal tiroid fonksiyonuna sahip bir kedide, TRH uygulamasından sonra TSH sekresyonu artacak ve serum total T4 (TT4) seviyesi artacaktır. Hipertiroidili kedilerde,

endojen TSH'nın hipertiroidizme bağı olarak kronik baskılanması nedeniyle serum TT4 konsantrasyonlarında bir değişiklik olmaz (Peterson ve ark, 1994).

Bu test T3 supresyon testi kadar güvenilir kabul edilir; bununla birlikte, TRH'nın uygulanmasını takiben yan etkiler yaygındır ve sonuçlar özellikle eş zamanlı hastalığı olan kedilerde belirleme açısından zor olabilir. Test önerilmez (Peterson ve ark, 1994).

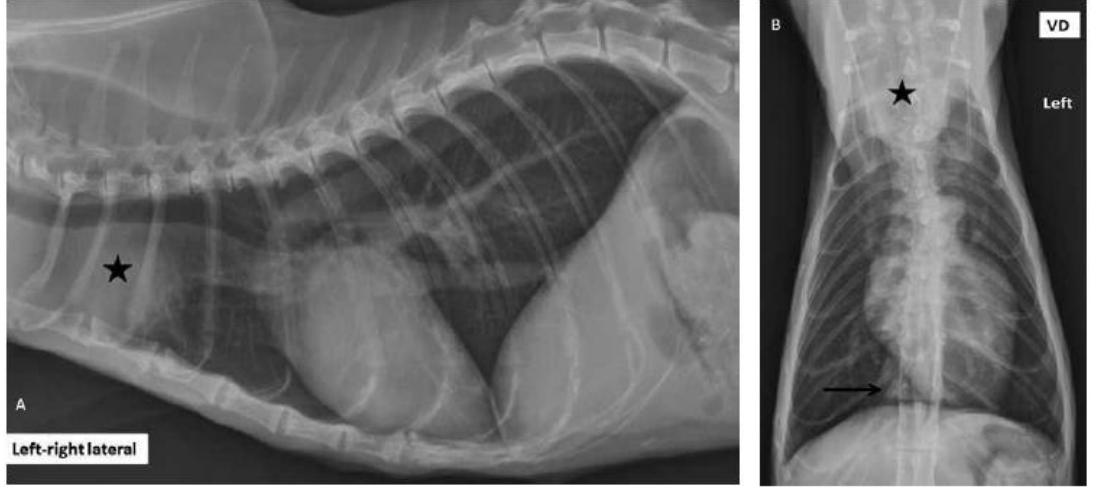
2.8. Kedi Hipertiroidizminde Görüntüleme Yöntemleri

2.8.1. Radyografi

Normal tiroid bezleri radyografide görüntülenemez. Ağır tiroid bezi genişlemelerinde, ektopik tiroid patolojilerinde, servikal bölgede veya mediastinal bölgede yumuşak kitlesel doku şeklinde görüntülenebilir (Resim 3.) (Philips ve ark, 2003; Baines, 2008). Bir tiroid karsinomasından şüphelenildiğinde veya doğrulandığında, radyografi pulmoner metastazları tarama açısından kullanılabilir (Resim 4.). Hipertiroidili kedilerin % 50'sinde, torasik radyografilerde kalp büyümesi gözlemlenebilir (Holzworth ve ark, 1980).



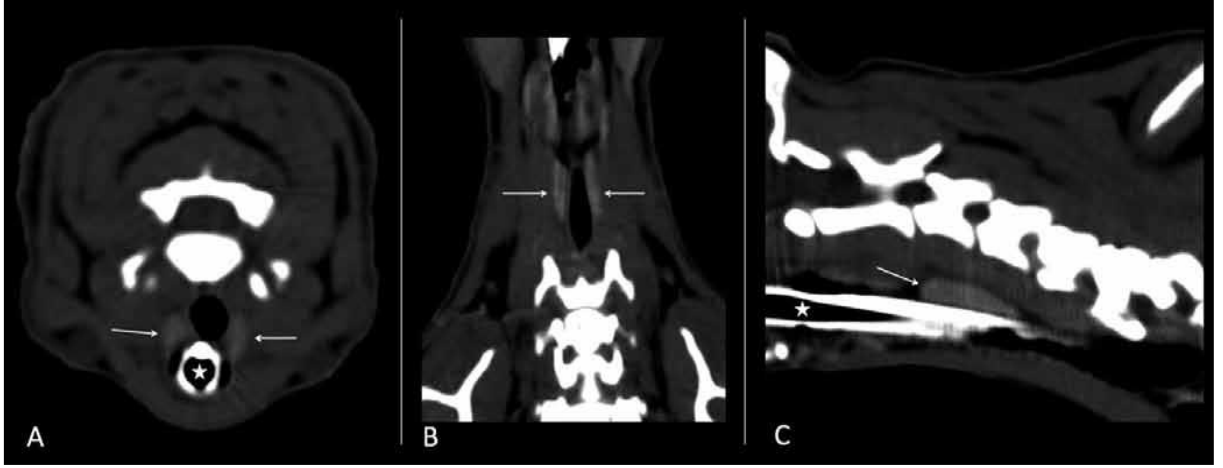
Resim 3. Hipertiroidili ve ağır derecede büyümüş tiroid beziyle (yıldız) 15 yaşındaki bir kedinin servikal alanının lateral radyografisi. Tiroid bezini çevreleyen yemek borusunda hafif gaz varlığı sayesinde iyi görüntülenmektedir (Volckaert ve ark, 2016).



Resim 4. A. 14 yaşında hipertiroidili bir kedinin toraksının lateral radyografisi. Kranial mediastinumda, üçüncü interkostal aralık seviyesinde, geniş, ince, yuvarlak, yumuşak doku opasitesi (yıldız) ile tiroid bezi görülmüştür ve bu da trakeanın dorsale yer değiştirmesine neden olmuştur. B. Ventrodorsal radyografide orta hatta doğru, 7. İnterkostal aralık seviyesinde küçük bir pulmoner lezyon görülmüştür (ok). Daha ileri incelemelerde, bu lezyonların büyük bir tiroid karsinoması ve pulmoner metastaz ile uyumlu olduğu bulunmuştur (Volckaert ve ark, 2016).

2.8.2. Bilgisayarlı Tomografi

Tiroid bezlerinin yüksek iyot içeriği nedeniyle, tiroid bezleri bilgisayarlı tomografide çevresindeki dokulara kıyasla karakteristik hiperattenüe bir görünüme sahiplerdir. Tiroid bezleri oval, homojen yapılar şeklinde trakeanın dorsolateralinde, 2. ve 4. servikal vertebraların arasında bulunmaktadır (Resim 5.). Hipertiroidili kedilerin tiroid bezleri tomografide, artmış boyutlarda genellikle pürüzsüz ve oval şekilde gözlemlenirler. Bilateral hastalık vakalarında, sintigrafide en aktif olan lob, genellikle bilgisayarlı tomografide belirlenen en büyük lobdur (Lautenschlaeger ve ark, 2013).



Resim 5. Normal bir kediye tiroid bezlerinin kontrast madde öncesi 3.servikal vertebra seviyesinde enine görüntü (A) (oklar), kontrast madde sonrası dorsal (B) ve sagittal düzlem (C) bilgisayarlı tomografi görüntüleri. Trakea lumeninde (yıldız) bir endotrakeal tüp bulunur. Tiroid bezlerinin çevredeki kas sistemine kıyasla daha hiperattenué olduğu görülmektedir (Volckaert ve ark, 2016).

2.8.3. Ultrasonografi

Normal tiroid lobları, elipsoid ve fusiform şekilde, kranialde daha yuvarlak, kaudalde daha sivri olacak şekilde görüntülenir. Loblar homojen görünüme sahip ve çevreleyen kas kütesine göre hafif hiperekojenik görülür. İnce bir hiperekojenik kapsül ile çevrilidir (Zwingenberger ve Wisner, 2008; Barr ve Gaschen, 2011). Bazen tiroid loblarının paransiminde hipoekojenik veya hiperekojenik gözlemlenebilir (Zwingenberger ve Wisner, 2008).

Normal bir kedi tiroid bezinin boyutu ve hacmi ultrasonografide belirtilmiştir. Buna göre tek bir tiroid lobu yaklaşık 2 cm uzunluğunda, 0,2 cm genişliğindedir. Ortalama total tiroid hacmi ise 169 mm³ olarak belirlenmiştir (Barr ve Gaschen, 2011). Yapılan bir çalışmada hipertiroidili kedilerde ölçülen serum TT4 seviyeleri ile tiroid hacmi arasında korelasyon olduğu görülmüştür (Wisner ve ark, 1994).

Paratiroid bezleri, paransime bitişik veya gömülü olarak ultrasonografide görüntülenebilir. Oval ve çapları 3,3mm'ye kadar olan hipoekoik hatta neredeyse anekoik şekilde görüntülenirler. Damarlardan ve küçük kistik lezyonlardan ayrımı oldukça zordur. Yerleri ve sayıları değişiklik gösterebilir (Barr ve Gaschen, 2011).

Kedilerde hipertiroidizme neden olan adenomların veya adenomatöz hiperplazinin ultrasonografik görüntüleri farklı olabilir (Resim 6.). Lobun genellikle boyutu artmış, daha

yuvarlaklaşmış ve vaskülerizasyonu artmıştır. Hipoekoik ve heterojen bir formdadır. Nekroz veya kistik lezyonlardan kaynaklanan anekoik alanlar gözlemlenebilir (Volckaert ve ark, 2016).



Resim 6. Tiroid bezinin transversal ultrasonografik görüntüsü. Hipertiroidili bir kedide diffuz olarak etkilenmiş, hafif heterojen, genişlemiş tiroid bezi (Volckaert ve ark, 2016).

Ultrasonografide tiroid karsinomaları; heterojen, hipoekoik kitleler şeklinde tarif edilir. Bu kitlelerde mineralizasyon tanımlanmıştır. Lokal lenf yumruları metastatik infiltrasyon açısından kontrol edilmelidir (Barr ve Gaschen, 2011).

2.8.4. Sintigrafi

Sintigrafi, sadece anatomik değil aynı zamanda fonksiyonel bilgiler sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Sintigrafinin en yaygın uygulamalarından biri, tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesidir. Yani tiroid bezlerinin radyonüklid alma derecesini belirleyerek şüpheli hastalarda tiroid dışı hastalıkları ayırarak hipertiroidizmi onaylamakta kullanılır.

Tiroid sintigrafisinde çoğunlukla kullanılan radyonüklid ^{99m}Tc veya ^{99m}Tc 'nin kimyasal formu olan perteknetate ($^{99m}\text{TcO}_4$)'dir (Kowalsky, 2006).

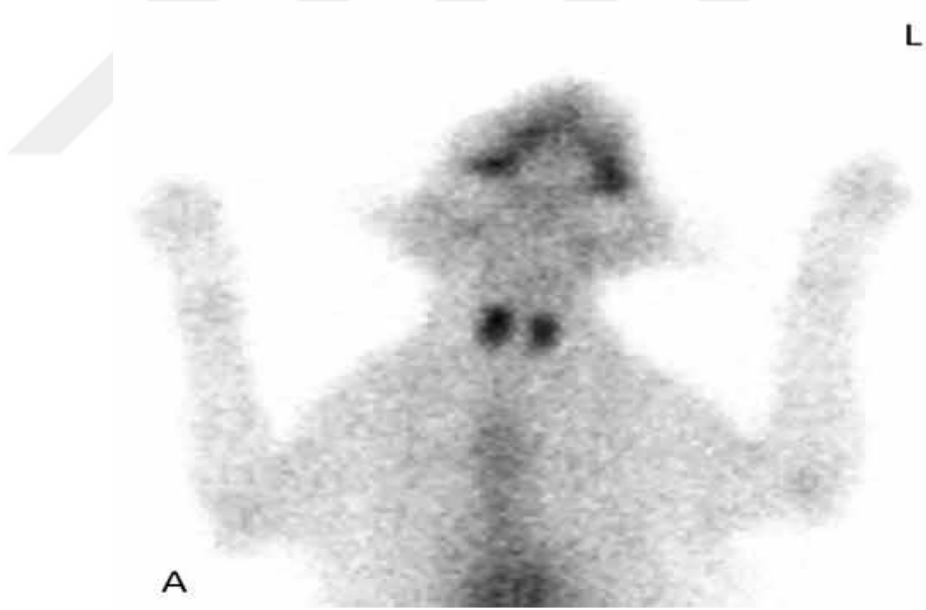
Tiroid sintigrafisi, tiroid foliküler hücrelerinin iyodür pompasının perteknetate ($^{99m}\text{TcO}_4$)'in yanı sıra iyodür tutma kabiliyetine dayanır. Perteknetate iyonu iyodür ile aynı boya ve yüke sahiptir ve tutulur. Ancak tiroglobulinlerdeki tirozinin iyot bağlanmasında ve hormon üretiminde bulunmaz. Ayrıca iyodürün depolandığı gibi depolanmaz. Kan dolaşımına

eksrete edilir ve vücuttan böbrekler yoluyla uzaklaştırılır (Broome, 2006; Daniel ve Berry, 2006).

İyodür pompalarının tükürük bezleri, gastrik mukoza, coroid plexus, plasenta ve meme bezlerinde de bulunduğu unutulmamalıdır (Capen, 2007).

Radyonüklid taramadan önce intravenöz olarak verilir. Taramalar enjeksiyondan 20 dk sonra yapılmalıdır. Kedi ventral pozisyonda kameranın yukarısında olacak şekilde yatırılır. Tarama, düşük seviyeli ve yüksek çözünürlüklü kolimatör kullanılarak gerçekleştirilir. Tiroid bezinde pertechnetate tutulumu ne kadar yüksek olursa (yani tiroid fonksiyonu ne kadar fazlaysa) tarama o kadar kısa sürer. Ortalama tanısal kedi tiroid taraması yaklaşık 1-1,5 dk sürmektedir (Broome, 2006).

Tiroid sintigrafisi, hipertiroidizm tanısı için altın standarttır. Kedilerde normal tiroid sintigrafisinde ince-uzun 2 tiroid lobu; servikal bölgede oval yapıda, pürüzsüz, simetrik boyutlarda ve pozisyonda, radyonüklid ile homojen dağılım gösterir (Volckaert ve ark, 2016) (Resim 7.).

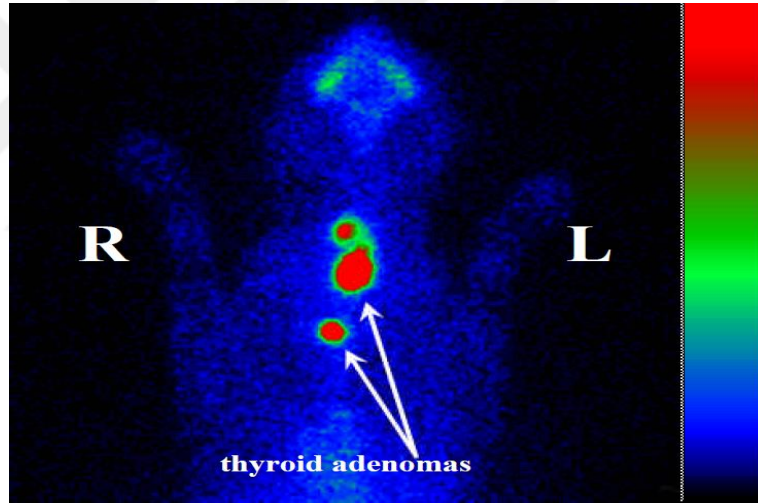


Resim 7. Normal bir kedinin tiroid sintigramı (Volckaert ve ark, 2016).

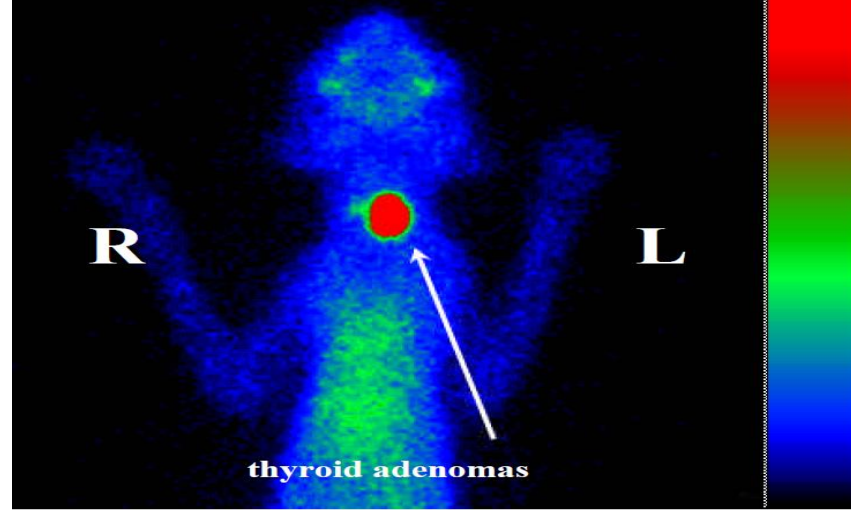
Multifokal nodüler hiperplazi veya adenomatöz hiperplazi, sintigram üzerinde farklı özelliklere sahip olabilir. Vakaların % 70'inde artmış radyonüklid alımı gözlemlenir. Radyonüklid alımı homojendir (Resim 8., Resim 9., Resim 10.).



Resim 8. Tek taraflı etkilenen hipertiroid kedinin tipik sintigrafi görüntüsü. Tarama maligniteyi düşündüren bir özellik göstermemektedir (Volckaert ve ark, 2016).

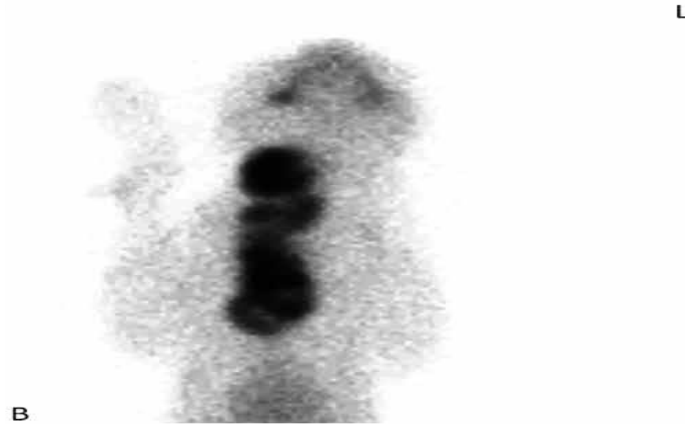


Resim 9. Multiple tiroid adenoması bulunan 12 yaşlı bir kedinin sintigrafi görüntüsü (Volckaert ve ark, 2016).

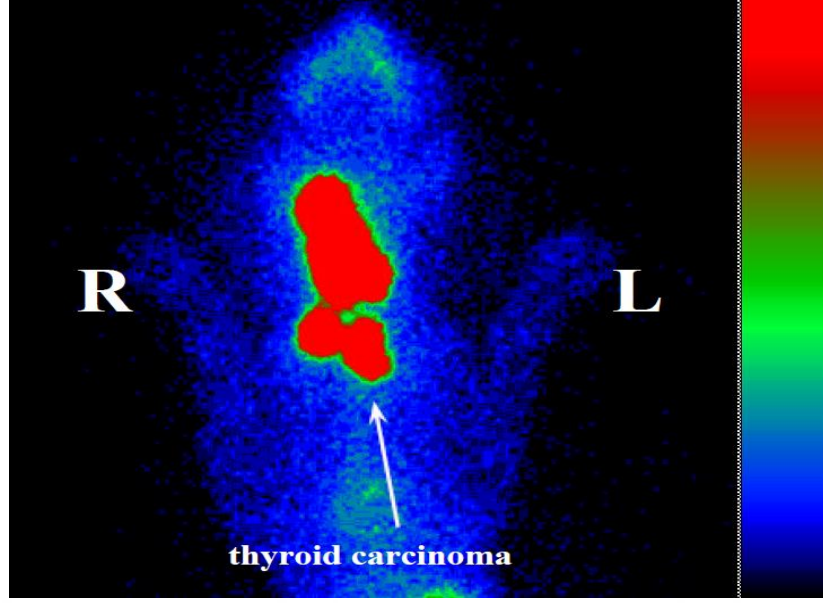


Resim 10. Tiroid adenoması bulunan 15 yaşlı bir kedinin sintigrafi görüntüsü (Volckaert ve ark, 2016).

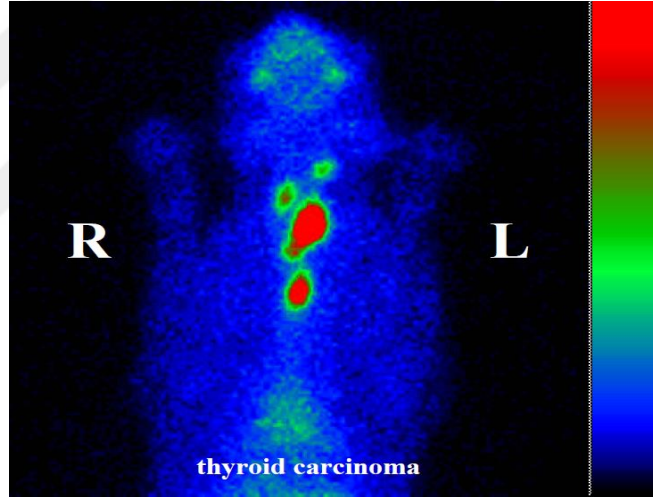
Tiroid karsinomalarında ise sintigrafide heterojen bir alım, düzensiz kenarlar, tiroid loblarının normal konturlarının ötesine uzanan geniş multifokal alımlar tanımlanmıştır (Resim 11., Resim 12., Resim 13., Resim 14., Resim 15.). Karsinomalar metastatik yayılım gösterebilirler. Bundan ötürü toraks pulmoner metastazlar için taranmalıdır (Kintzer ve Peterson, 1994).



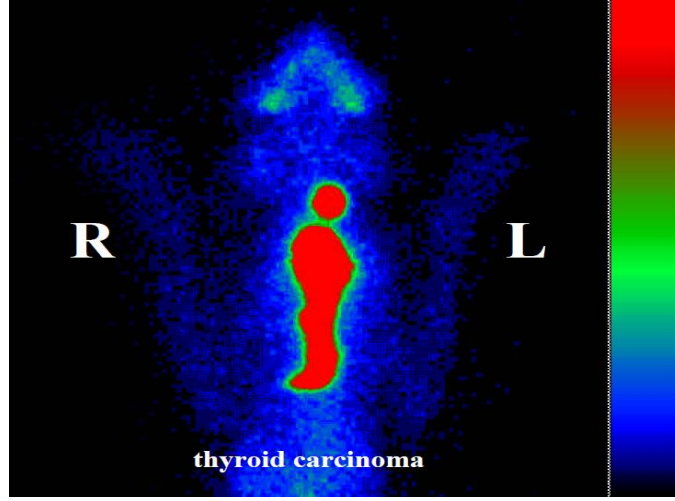
Resim 11. Tiroid loblarının normal konturlarından çok daha geniş bir alan üzerinde aşırı derecede radyonüklid alımının görüntüsü. Alım şekli çok odaklı ve heterojendir (Volckaert ve ark, 2016).



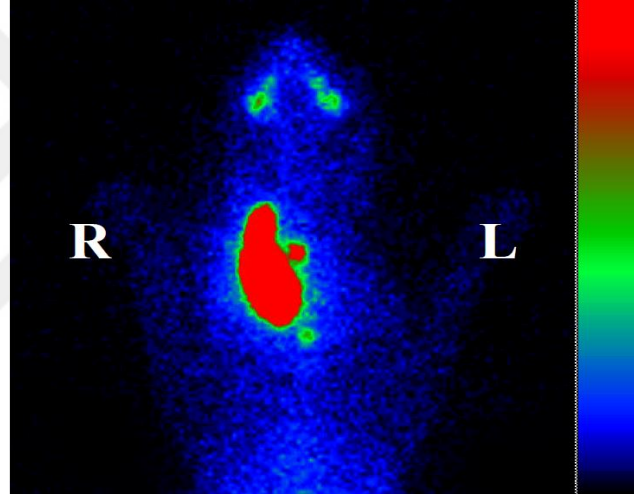
Resim 12. Tiroid karsinoması bulunan, 10 yaşlı bir kedinin sintigrafi görüntüsü (Volckaert ve ark, 2016).



Resim 13. Tiroid karsinoması bulunan, 14 yaşlı bir kedinin sintigrafi görüntüsü (Volckaert ve ark, 2016).



Resim 14. Tiroid karsinoması bulunan, 10 yaşlı bir kedinin sintigrafi görüntüsü (Volckaert ve ark, 2016).



Resim 15. Tiroid karsinoması bulunan, 18 yaşlı bir kedinin sintigrafi görüntüsü (Volckaert ve ark, 2016).

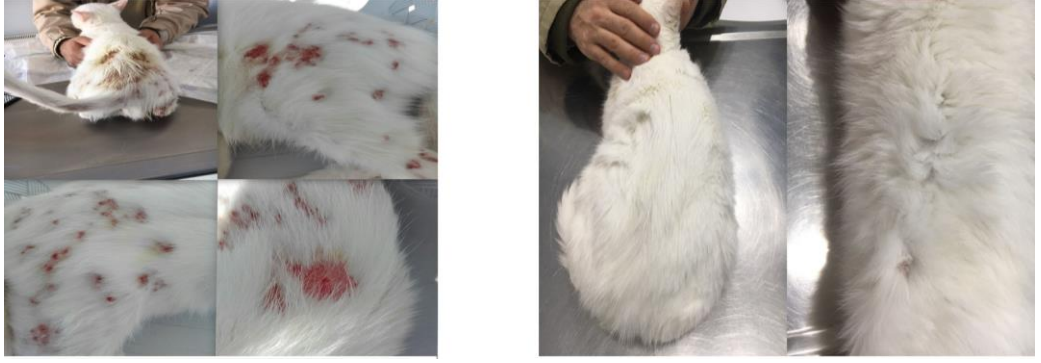
2.9. Kedi Hipertiroidizminin Tedavisi

2.9.1. Antitiroidal İlaçlar

Tiyoureylen'ler tiyourasil adı verilen kükürt ihtiva eden bir ana bileşikten türeyen (methimazol, karbimazol ve propiltiyourasil) antitiroid ilaçlardır. Tiyoureylenler tiroid hormon sentezini bloke ederek terapötik etkilerini gösterirler. Daha spesifik olarak tiroid peroksidaz ile katalize edilen reaksiyonları ve tiroglobulindeki tirozin gruplarına iyot katılımını engellerler

(Trepanier, 1990; Mooney, 2001). Cerrahi öncesi hipertiroid kedileri stabilize etmek için yaygın olarak önerilmektedir ve hipertiroidizmin tedavisi için kronik olarak kullanılacak tek ilaçlardır. Ancak antitiroid ilaçlar sitotoksik değildir ve adenomatöz tiroid hücreleri antitiroid ilaçların etkisine rağmen büyümeye devam edecektir. Bu işlem sırasında doz ayarlamaları gerekir. Bu da sürekli takip ihtiyacı gerektirir (Behrend, 1999).

Anti-tiroid ilaçlarının kronik olarak uygulanması, en azından başlangıçta özel bir tesis gerektirmeyen ve makul ölçüde ucuz olan, kolayca bulunma avantajına sahiptir. Anesteziye ve hastaneye yatışa gerek yoktur. Öte yandan, günlük ilaç uygulaması gerektirir (Tablo 2.). Düzenli olarak ilaç uygulamasında hasta sahibinin uyumuna ihtiyaç vardır. İlaçların düzenli kullanılmadığı hastalar tipik olarak son dozdan 24-72 saat sonra tekrar kötüleşirler (Mooney, 2010). Propiltiourasil, artık tavsiye edilmez çünkü hem sağlıklı hem de hipertiroid kedilerde kabul edilemeyecek kadar yüksek oranda ciddi hematolojik komplikasyonlara neden olur. Methimazol, birçok ülkede hipertiroidili kedilerde kullanılmak üzere lisanslı bir üründür. Resim 16.'da Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'ne deri lezyonları, vücut sıcaklığında artış, poliüri, polidipsi, hafif diyare bulgular ile gelen bir kedide methimazol tedavisi ile serum TT4 konsantrasyonları kontrol altına alınmıştır. Kontrollü salınım formülasyonu olan karbimazol (10 veya 15 mg tablet), son zamanlarda Avrupa'da kediler için lisanslanmıştır. İnsan kullanımı için de methimazol ve karbimazol tabletleri mevcuttur. Karbimazol ve methimazol, transdermal uygulama için makul bir etkinlik ile bir pluronik lesitin organojel (PLO) şeklinde de formüle edilmiştir. Ancak hipertiroidili kedilerde kullanım için onaylanmış transdermal ürünler yoktur. Transdermal ürünler ile tedavi masrafı artar ve ürünün stabilitesi garanti edilemez. Bir çok kedi uzun süreli oral tedavi ile başarılı bir şekilde yönetilebilmesine rağmen, olumsuz reaksiyon riski göz ardı edilmemelidir (van Hoek ve ark, 2007).



Resim 16. Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'ne deri lezyonları, vücut sıcaklığında artış, poliüri, polidipsi, hafif diyare bulgular ile gelen bir kediye methimazol ve mikrolaktin tedavisi ile serum TT4 konsantrasyonları kontrol altına alınmıştır.

Methimazol veya karbimazol ile ilişkili çoğu yan etki, tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkar. Bildirilen reaksiyonlar arasında, anoreksi ve depresyon ile birlikte veya ayrı olarak kusma, baş ve boyunda deri soyulmaları ve hafif ile ciddi hematolojik anemi sayılabilir (Mooney, 2010). Bu ciddi hematolojik yan etkilerin ortaya çıkması, başlangıçta her 2 haftada bir tarama testlerinin (tam kan sayımı (CBC) ve trombosit sayımı) yapılmasını gerektirmektedir. Karaciğer enzim komplikasyonlar yer alır. Bu hematolojik komplikasyonlar arasında tek başına veya birlikte olarak agranülositozis, trombositopeni ve daha nadir olarak da immün aracılı hemolitik aktiviterinde ve bilirubin konsantrasyonunda belirgin artışlarla karakterize olan hepatik toksisite, methimazol ile tedavi edilen kedilerin % 2'sinden daha azında tanımlanmıştır (Mooney, 2010). Ciddi hematolojik veya hepatik reaksiyonlar gelişirse tedavinin kesilmesi gereklidir. Serum antinükleer antikorlar, 6 aydan uzun süre methimazol ile tedavi edilen kedilerin yaklaşık % 50'sinde, genellikle yüksek dozla tedavi edilen (> 15 mg/gün) kedilerde gözlemlenebilir. Karbimazol için benzer çalışmalar henüz bildirilmemiştir. Ancak daha uzun salınımlı olan karbimazol methimazole dönüştüğünden, benzer yan etkiler beklenmektedir (Mooney, 2010).

2.9.2. Cerrahi Tiroidektomi

Cerrahi tiroidektomi, genellikle tercih edilen tedavi seçeneği olarak kabul edilen nispeten basit ve sağaltıcı bir işlemdir. Bununla birlikte, anestezi alan hipertiroid kedilerle ilişkili kardiyak ve metabolik komplikasyonları azaltmak için, daha önce tıbbi tedavi ve tirotoksikozis kontrolü gereklidir (Tablo 2.). Hastanın serum tiroid hormon değerleri referans aralıklara

indirildikten sonra, ana cerrahi değerlendirmeler, tek taraflı veya çift taraflı tiroidektomi, kullanılacak teknik tipi ve potansiyel postoperatif komplikasyonlar değerlendirilmelidir (Mooney, 2010).

Bilateral tiroidektomi hipertiroidili kedilerin yaklaşık % 70’inde gözlemlenmektedir. Bilateral hastalığı olan kedilerin % 15’inde bir tiroid bezi çok normal görülür ve eğer alınmazsa 1 yıl içerisinde hipertiroidizmin tekrarlanmasına neden olur. Nüksetme, tanısı için nükleer görüntüleme yöntemleri gerektiren ektopik tiroid dokusu olan kedilerde daha olasıdır. Hipokalsemi ile sonuçlanan hipoparatiroidizm en önemli potansiyel postoperatif komplikasyondur. Bu genellikle paratiroid bezleri yaralandığında, devaskularize edildiğinde veya bilateral tiroidektomi sırasında yanlışlıkla çıkarılırsa ortaya çıkar. Bilateral tiroidektomi sonrası hafif hipokalsemi gelişir, ancak klinik bulgular gelişmedikçe tedaviye gerek yoktur. Tiroid hormonunun serum seviyeleri cerrahi sonrası haftalar ile aylar içerisinde referans aralığının altına düşer. Hipotiroidizmin klinik belirtileri ortaya çıkmadıkça, tiroksin desteğinin gerekli olmadığı önerilmiştir (Mooney, 2010).

2.9.3. Radyoaktif İyot Tedavisi

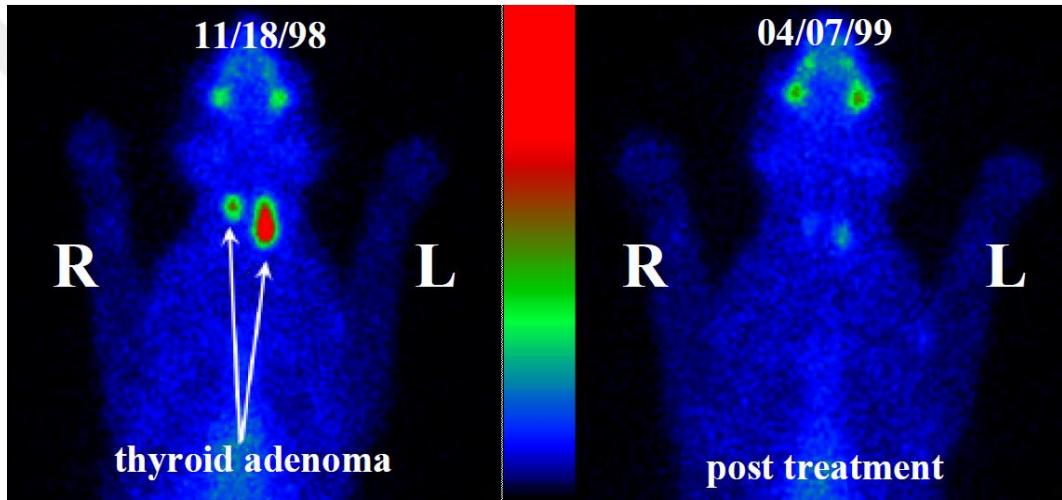
Radyoaktif iyot tedavisi; uygun alt yapı ve ruhsatlara ihtiyaç olması, hospitalizasyon zorunluluğu gibi dezavantajlara sahiptir. Ancak yapılabilirse radyoaktif iyot tedavisi kalıcı bir tedavi yöntemidir (Tablo 2.). Bu durum hipertiroid kediler, sık görülen kronik böbrek yetmezliği gibi eę zamanlı hastalıklardan müzdarip olabildiklerinden, tıbbi tedaviyi izlemek ve kontrol etmek daha kolay olabileceği için önemlidir. Öte yandan, mevcut sağlık durumunun izin verdiği kedilerde radyoaktif iyot tedavisi çoğu durumda güvenli, kolay ve kalıcı bir çözümdür ve anestezi gerektirmez (Kintzer ve Peterson, 1994; van Hoek ve ark, 2007; Mooney, 2010).

Tedavi için kullanılan radyoaktif iyot ^{131}I ’dır. ^{131}I , ^{123}I ’dan farklı olarak terapötik B-parçacıkları yayar. Fiziksel yarılanma ömrü 8 gündür. Esas olarak böbrekler, tükürük ve dışkı tarafından vücuttan atılır. Radyoaktif iyoda, vücutta normal radyoaktif olmayan iyot ile aynı şekilde muamele edilir. Tiroid bezindeki foliküler hücreler tarafından yakalanır ve tirozin gruplarına bağlanır (Kintzer ve Peterson, 1994; Adams, 2006; Peremans ve ark, 2008).

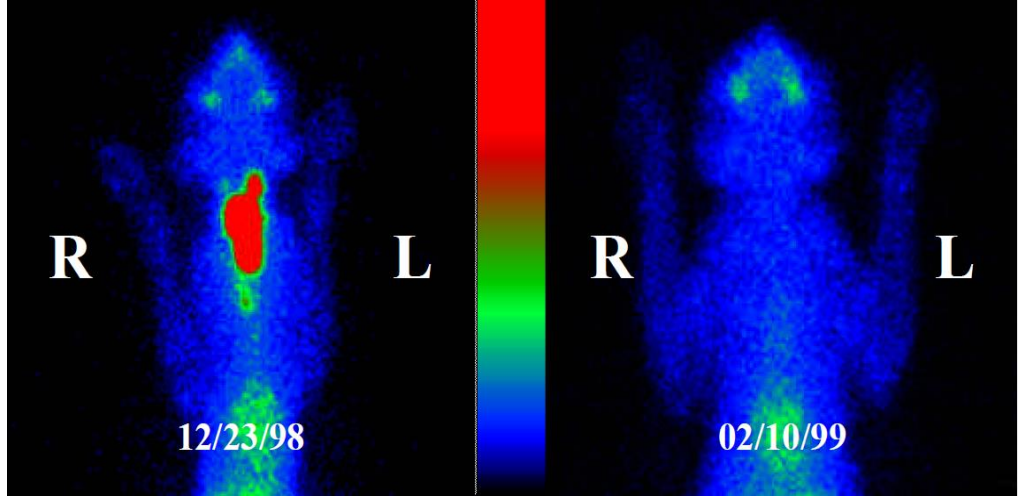
^{131}I parçalandığı zaman, yüksek enerjisini çoğunlukla B-parçacıkları şeklinde +/- 1 mm’lik yarı çap ile maksimum hareket mesafesi 2 mm ve ortalama yol uzunluğu 400 um ile yayılır. Bu durum paratiroid bezleri gibi tiroidin çevresindeki yapıların tahrip olmamasını

sağlar (Gerber ve ark, 1994; Kintzer ve Peterson, 1994; Mooney, 1994; Adams, 2006). Methimazol gibi antitiroid ilaçların kullanımı radyoaktif iyot alımını etkileyebilir. Bu nedenle radyoaktif iyot tedavisinden önce antitiroid ilaçların kesilmesi önerilmektedir. Bu kesilme süresi radyoaktif iyot tedavisi yapılan tesisler arasında farklılık göstermek ile birlikte 4-14 gündür (Slater ve ark, 1994; Theon ve ark, 1994; Nykamp ve ark, 2005).

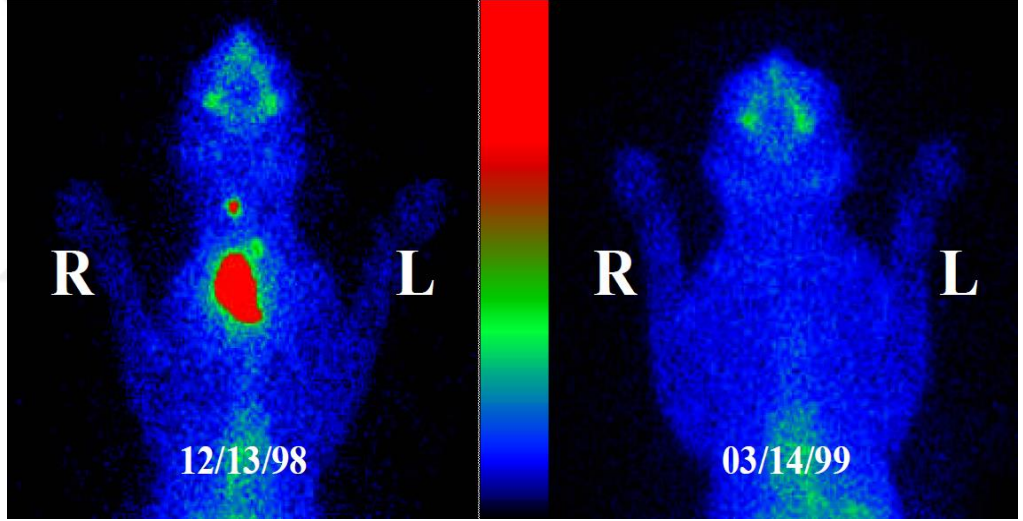
Radyoaktif iyot tedavisinden sonra yeterli alımı doğrulamak amaçlı kontrol taramaları yapılabilir. Bir tiroid kansinomasından şüphelenildiğinde veya doğrulandığında takip taramaları, tedaviden 4-6 hafta sonra yapılmalıdır ve 3-6 ay aralıklar ile tekrarlanmalıdır. Böylece tiroid kansinomasının gerilemesi veya potansiyel kansinoma nüksetmeleri izlenebilir (Resim 17., Resim 18., Resim 19., Resim 20., Resim 21., Resim 22.).



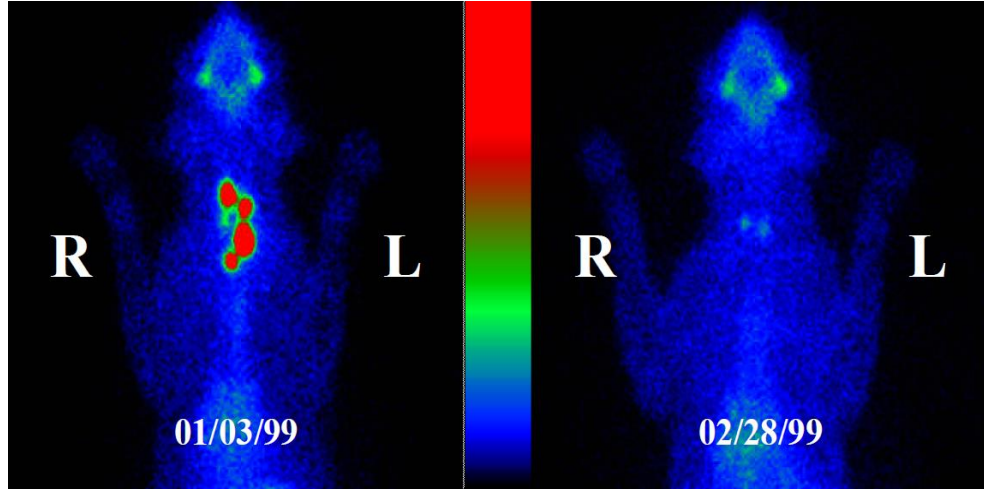
Resim 17. Tiroid adenoması bulunan 14 yaşlı hipertiroidili bir kedide radyoaktif iyot tedavisinden 5 ay sonra yapılan sintigrafik takip taraması. Radyoaktif iyot tedavisinin başarılı olduğu görülmektedir (Volckaert ve ark, 2016).



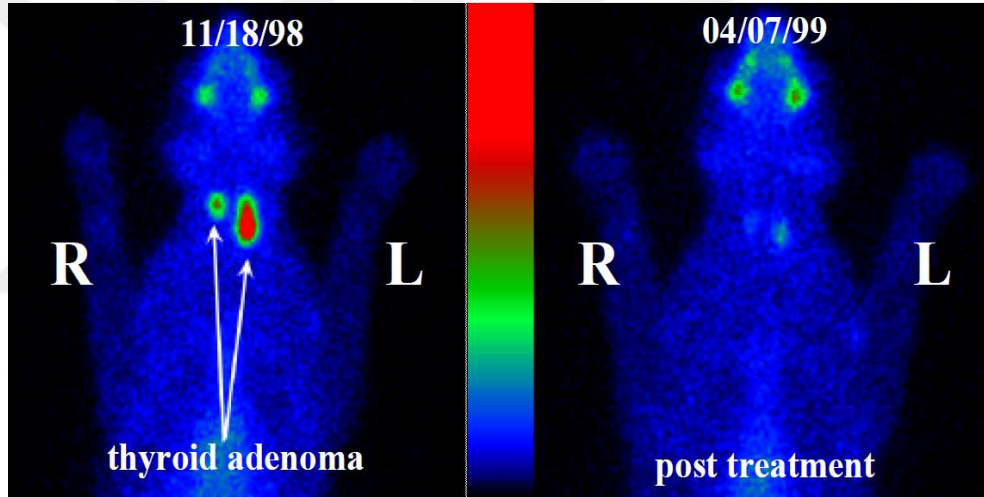
Resim 18. Tiroid karsinoması bulunan 20 yaşlı hipertiroidili bir kedide radyoaktif iyot tedavisinden 2 ay sonra yapılan sintigrafik takip taraması. Radyoaktif iyot tedavisinin başarılı olduğu görülmektedir (Volckaert ve ark, 2016).



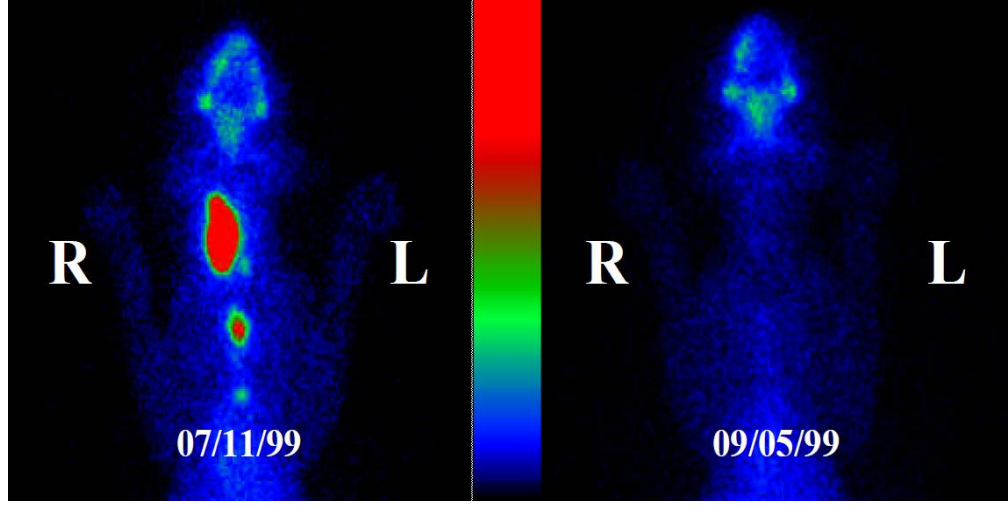
Resim 19. Tiroid karsinoması bulunan 14 yaşlı hipertiroidili bir kedide radyoaktif iyot tedavisinden 3 ay sonra yapılan sintigrafik takip taraması. Radyoaktif iyot tedavisinin başarılı olduğu görülmektedir (Volckaert ve ark, 2016).



Resim 20. Multiple tiroid adenoması bulunan 15 yaşlı, hipertiroidili bir kedide radyoaktif iyot tedavisinden 1 buçuk ay sonra yapılan sintigrafik takip taraması. Radyoaktif iyot tedavisinin başarılı olduğu görülmektedir (Volckaert ve ark, 2016).



Resim 21. Tiroid adenoması bulunan 14 yaşlı, hipertiroidili bir kedide radyoaktif iyot tedavisinden 5 ay sonra yapılan sintigrafik takip taraması. Radyoaktif iyot tedavisinin başarısı görülmektedir (Volckaert ve ark, 2016).



Resim 22. Tiroid karsinoması bulunan 12 yaşlı, hipertiroidili bir kedide radyoaktif tedaviden 2 ay sonra yapılan sintigrafik takip taraması. Radyoaktif iyot tedavisinin başarısı görülmektedir (Volckaert ve ark, 2016).

Radyoaktif iyodun serum total T4 (TT4) seviyelerine etkisi çok hızlı bir şekilde oluşur. En hızlı serum TT4 seviyelerinin düşüşü, tedaviden sonraki ilk 3-6 gün içerisinde görülür. Hastaların % 55'inde tedaviden 4 gün sonra, % 74'ünde tedaviden 8 gün sonra, % 83'ünde tedaviden sonraki 1 ay içerisinde serum TT4 konsantrasyonları normal seviyelere inmiştir (Meric ve ark., 1986). Serum TT4 seviyeleri, bir klinik belirti olmaksızın referans aralığın altında belirgin bir azalma gösterebilir. Bu durum geçici tedavi sonrası hipotiroidizminden kaynaklanmaktadır. Bu durum daha önceden baskılanan normal dokunun yeniden oluşmaya başladığı ve yavaşça normal olarak çalışmaya başladığı zaman olarak varsayılmaktadır. Küçük bir gecikmeyle serum TT4 konsantrasyonları çoğu durumda normale döner. Düzenli görüntüleme bu nedenle faydalıdır ve daha da önemlisi son kan testi kontrolü tedaviden sonra çok erken bir zamanda yapılmamalıdır. Tedaviden sonra 6 ay beklemek sıklıkla tavsiye edilir. Bununla birlikte, tedaviden sonra tekrar kontrol için ideal zaman bilinmemektedir ve hastadan hastaya değişebilir (Meric ve Rubin, 1990; Mooney, 1994; Theon ve ark, 1994).

Literatür taramalarında, radyoaktif iyot tedavisi genellikle % 70-95 arasında değişen bir başarı oranı ile en etkili tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (Meric ve ark, 1986; Meric ve Rubin, 1990; Kintzer ve Peterson, 1994; Mooney, 1994; Slater ve ark, 1994; Theon ve ark, 1994; Nykamp ve ark, 2005).

Tablo 2. Hipertiroidili kedilerde tedavi seçeneklerinin avantaj ve dezavantajlarının değerlendirilmesi (van Hoek ve ark, 2007).

Tedavi	Avantaj	Dezavantaj
Antitiroidal ilaçlar	-Ucuzdur. -Cerrahi müdahale, hospitalizasyon, anestezi gerektirmez. -Yan etkiler oluştuğundan dolayı ilaç bırakıldığında, etkiler geri-dönüşümlüdür.	-Yan etkileri bulunur. -Günlük kullanım ve yakın takip gerektirir. -Kalıcı değildir. -Sitotoksik özellikleri olmadığından dolayı tiroid nodülleri gelişmeye devam eder.
Cerrahi tiroidektomi	-Nispeten ucuz bir yöntemdir. -Nispeten kolay ve ucuz cerrahi gerektirir.	-Anestezi riski bulunur. -Tüm dokular alınmadığında nüksler mümkündür. -Komplikasyonlar sık gözlemlenir.
Radyoaktif iyot tedavisi	-Tek uygulama tedavi gerektirir. -Hızlıdır. -Anestezi gerektirmez.	-Tesislere ihtiyaç vardır. -Radyoaktif maddenin boşalmasına bağlı olarak hospitalizasyon süresi bulunur.

2.9.4. Besinsel Yönetim

Yapılan çalışmaların sonuçları, kuru madde başına 0.32 ppm veya daha düşük diyet iyot seviyeleri içeren terapötik gıdaların, hipertiroidili kediler için etkili ve güvenli bir tedavi sağladığını desteklemektedir. Serum total T4 (TT4) konsantrasyonları, kedilerde kuru madde başına $\leq 0,3$ ppm iyot ile besleme ile 8-12 hafta içinde normal aralığa geri dönmüştür. Tek besin kaynağı olarak kuru madde başına ≤ 0.3 ppm iyot ile beslenen tüm hipertiroidili kedilerin serum TT4 konsantrasyonları referans aralıklarda kalmıştır. Tüm bu çalışmalarda renal fonksiyonun biyokimyasal özellikleri stabil kalmıştır ve başka biyokimyasal anormallikler gözlenmemiştir (Melendez ve ark, 2011; Yu ve ark, 2011).

İştah artışına rağmen kilo kaybı, hipertiroid kedilerde en sık görülen bir bulgudur (Joseph ve Peterson, 1992). Hipertiroidizmi bulunan kediler kilo verirler çünkü hipertiroidizm, metabolizma hızlarını artırır ve vücudun enerji harcamasını hızlandırır (Joseph ve Peterson, 1992).

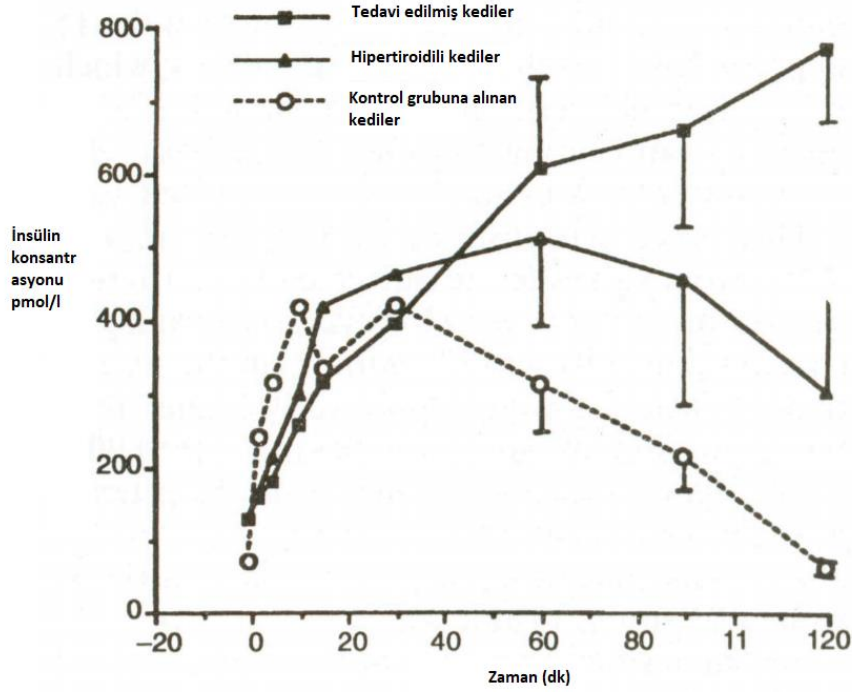
Hipertiroidizmin katabolik bir durumdur. Hastalığın karakteristik özelliği olan progresif kilo ve kas kaybı, negatif azot dengesine yol açan artan protein katabolizmasından

kaynaklanmaktadır. Hipertiroid kedilerin ilk kilo kaybı belirtileri gözlemlendiğinde, genellikle ilk önce kedinin lumbar paravertebral bölgesinde kas kütlesi kaybı olduğu gözlemlenmektedir. Bu kas kütlesi kaybına rağmen hastalığın ilk aşamalarında “karın” bölgesinde bir kayıp olmaz hatta ideal vücut kondüsyon skorundan daha yüksek olabilirler. Kedinin hipertiroidizmi tedavi edilmezse, zamanla şiddetli kas kaybı, aşırı zayıflama, kaşeksi ve açlıktan ölüm meydana gelebilir. Hipertiroidizmde, kedi vücudu ömrünü sürdürebilmek için ihtiyaç duyduğu proteini almak için kendi kas dokusunu tüketir (Joseph ve Peterson, 1992).

Hipertiroidizm tedavisi ile bile, kas kütlesi ve kas fonksiyonunun iyileşme süresi uzayabilir ve birkaç hafta hatta aylarca sürebilir. Bu durum, özellikle bu kedilere, kas kütlelerini yeniden oluşturmak ve korumak için diyetlerinde yeterli miktarda protein sağlanmadığında geçerlidir (Joseph ve Peterson, 1992).

Hipertiroid kedilerin genellikle glikoz ve insülin metabolizmasında köklü değişiklikler gelişir. Hafif-orta derecede hiperglisemi, genellikle “stres” reaksiyonuna atfedilen hipertiroid kedilerde yaygındır (Joseph ve Peterson, 1992).

Bununla birlikte, gerçek metabolik değişiklikler aslında çok daha karmaşıktır: hipertiroidizm; yüksek dinlenme serum insülin konsantrasyonları ve IV glikoz tolerans testi sırasında abartılı bir insülin tepkisi ile gösterildiği gibi sıklıkla orta-şiddetli “endojen” insülin direncine neden olur (Hoenig ve ark, 1992). Bu insülin direnci, prediyabetli bir durumun göstergesi olan azalmış glikoz klirensi (bozulmuş glikoz toleransı) ile ilişkilidir (Resim 23.).



Resim 23. 11 sağlıklı, 15 hipertiroid, 6 tedavi edilmiş hipertiroid kedide intravenöz glikoz tolerans testine yanıt olarak serum insülin konsantrasyonları grafikte gösterilmiştir. Tedavi edilmeden daha da kötüleşen tedavi edilmemiş hipertiroidizm kedilerde abartılı insülin sekresyonuna dikkat edilmelidir (Hoenig ve ark., 1992).

Şaşırtıcı bir şekilde, hipertiroid kedilerde çok yaygın olan insülin direnci ve prediyabetik durum, hipertiroidizmin başarılı tedavisine rağmen her zaman iyileşmez ve hatta daha da kötüleşebilir (Hoenig ve ark 1992).

Tiroid hormonu fazlalığının katabolik etkilerinin kas kütlesi kaybına neden olmasına ek olarak, kediler yaşlandıkları zaman tiroid durumlarından bağımsız olarak kas kütlesi kaybetme eğilimindedir. Yaşlanma sarkopeni olarak adlandırılan bu fenomen, yaşlı insanlarda da yaygındır (Short ve ark, 1999; Fujita ve Volpi, 2004; Wolfe, 2010). Yaşla ilgili sarkopeni terimi, Yunanca'da ("et yoksulluğu" anlamına gelir) türetilmiştir ve dejeneratif iskelet kası kütlesi ve kuvveti kaybı, ayrıca kas yorgunluğunun artması ile karakterizedir (Peterson, 2011).

Proteini sindirme kabiliyeti birçok geriatrik kedide de tehlikeye girer. 14 yaşından sonra geriatrik kedilerin beşte birinde protein sindirme yeteneğini azalmıştır (Patil ve ark, 2004; Perez, 2004).

Buna karşılık geriatrik kediler için yüksek oranda sindirilebilir, enerjice yoğun gıda kullanmak, vücut ağırlığındaki ve yağsız vücut dokusundaki düşüşü önlemek veya yavaşlatmak için daha önemlidir (Wakshlag, 2010; Sparkes, 2011). Geriatrik kedilerde yağsız dokunun kaybolduğu bir zamanda protein alımının azaltılması kontrendikedir (Wakshlag, 2010).

Zorunlu etçiller, kedi gibi, onları omnivorlardan ve otçul türlerinden ayıran büyük miktarlarda diyet proteinine olan ihtiyaçlarıdır (MacDonald ve ark, 1984; Zoran, 2002; Zoran ve ark, 2011). Kedilerde diyet protein alımı için bu mutlak gereksinim, evrensel olarak protein katabolizması ve kas kaybının mevcut olduğu hipertiroid kediler için bir diyet formüle ederken kritik önem taşır (Zoran ve ark, 2011).

Protein kas kütesinin korunmasından sorumlu olan birincil makro besindir. Hipertiroidizm tedavisi gören kedilerde kalan herhangi bir kas dokusunun restorasyonu ve korunması, yeterli miktarda yüksek kaliteli protein içeren bir diyeti tüketmeye bağlıdır. Daha yüksek miktarlarda diyet proteini için bu öneri, ötiroidizmi restore ettikten sonra da değişmemektedir (Wolfe, 2010).

Bu kedilerin çoğu ayrıca hafif hiperglisemi, glukoz intoleransı ve insülin direnci (Resim 23.) ile kanıtlandığı gibi subklinik diyabete sahip oldukları için düşük karbonhidrat diyeti (toplam kaloringin $< \% 10$ 'u) beslenmesi de şiddetle tavsiye edilir (Rucinsky ve ark, 2010).

Düşük karbonhidrat diyeti vermek, insülin duyarlılığını artıracak, eksojen insülin ihtiyacını azaltacak ve bu kedilerde glikoz metabolizmasını stabilize etmeye yardımcı olacaktır. Bu, hipertiroidizmin başarılı bir şekilde kontrol edilmesinden sonra diyabet gelişimini önleyebilir ve bu kedilerde uzun süreli obeziteyi kontrol altına alabilir (Peterson, 2011).

Normal ve diyabetik kediler gibi, çoğu hipertiroid kediyi vahşi doğada alabileceklerine yakın bir diyet bileşimi ile beslemek faydalı bulunmuştur. Bu, yaklaşık $\% 50-70$ protein, $\% 5-10$ karbonhidrat ve $\% 30-40$ yağdan oluşan bir diyet olmalıdır (Peterson, 2011).

Yaşlı kediler aynı zamanda “yaşlanma sarkopenisi” ile bağlantılı olarak yağsız kas kütesini de kaybettiğinden, bu diyet kompozisyonunun biri kedinin ötiroidizmi eski haline getirmek için hipertiroidi tedavisi gördükten sonra sürdürülmesi gerekmektedir (Peterson, 2011).

Çalışmamızda glomerular filtrasyon hızını arttırıp renal geri emilimi değiştiren (Ojamaa ve ark, 1996) ve intestinal motiliteyi arttırıp intestinal disbiyozise neden olan tiroid hormonunun, IgE seviyelerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır (Ishaq ve ark, 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

1 Ekim 2017 ile 25 Aralık 2018 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'ne getirilen, yapılan klinik muayene ve kan testleri değerlendirmeleri sonucu serum total T4 seviyeleri yüksek olan kedilerde ve serum total T4 seviyeleri normal olan kedilerde, arasında ilişki kurulabilmesi amacıyla alerjen spesifik in vitro IgE analizleri yapıldı. I. grupta total T4 seviyeleri yüksek olan kediler (n=9), II. grupta ise sağlıklı kediler (n=14) yer aldı (Tablo 3.).

Tablo 3. Çalışma kapsamına giren gruplar.

Çalışma kapsamına giren gruplar	
1.grup	Total T4 seviyeleri yüksek olan kediler (n=9)
2.grup	Sağlıklı kediler (n=14)

3.2. Yöntem

3.2.1. Klinik Muayene ve Ek Tetkikler

Tez kapsamına gireceği belirlenen olguların demografik data, cinsiyet, ırk, yaş ve muayene bulguları excel formatında depolandı (Tablo 4.). Detaylı anamnez bulguları, hasta sahipleri tarafından bildirilen ve olguların yakınmalarını içeren bilgiler,,ilgili klinik bulgular tespit edildi. Fiziksel değerlendirme dahilinde uygun bulunan testler (Total T4-serbest T4 ölçümleri, kan testleri, in vitro Ig E analizleri) yapıldı.

Tablo 4. Hasta Anamnez ve Muayene Formu.

ANAMNEZ FORMU			
Hasta ismi:		Yaş:	
Cinsiyet:		Kısırlaştırma:	
Anamnez:			
Önceden kullanılan ilaçlar ve kullanım süreleri:			
Genel durum: İştah: Kilo değişimi: Aktivitede artış/azalma: Su içme isteği: İdrar yapma sıklığı: Dışkı durumu: Kullanılan gıda: Herhangi bilinen ek hastalık durumu:			
MUAYENE FORMU			
Vücut sıcaklığı:	Solunum sayısı:	Nabız sayısı:	Vücut ağırlığı:
Deri lezyonları:			
Tam kan sayımı sonuçları:			
Serum biyokimyasal profil:			
İdrar analizi:			

3.2.2. Total T4 ve Serbest T4 Hormonlarının Ölçümü

3.2.2.1. Kan Örneklerinin Alımı ve Hazırlanması

Kan örneklerinin toplanması amacıyla *V. Cephalica lateralis*, *V. saphena*'dan biyokimyasal analizler için kullanılan kırmızı kapaklı (6ml) serum tüplerine kan örnekleri alındı. Kan alım işleminden hemen sonra kan örneklerinden, bekletilmeksizin 6.000 rpm'de 5 dakika santrifüj cihazı yardımıyla kan serumu ayrıştırıldı. Ayrıştırılan serumdan, öncelikle V-Check cihazı ile serum TT4 miktarları ölçüldü ve sonrasında Polychex Alerji testi (Biocheck, Almanya: Atateknik/RDA Grup, Türkiye) ile 20 çeşit alerjene karşı kan serumunda IgE konsantrasyonları ölçüldü.

15.02.2014 tarih ve 28914 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Çalışma Usul ve Esasları'na dair yönetmeliğin 2.maddesinin b)bendinde ‘‘Deneysel olmayan klinik veteriner hekimliği uygulamalarında etik kurul onayına gerek olmadığı açıkça belirtildiğinden, bu çalışmada etik kurulu onayı bulunmamaktadır. Çalışmanın deneysel araştırma değil, kliniğe getirilen doğal vakalardan teşkil edilmiştir.

3.2.2.2. V-check V200 cihazı ile serum total T4 seviyelerinin ölçülmesi

3.2.2.2.1. Kullanım amacı

Vcheck (Vcheck V200, Bionote, Kore: ELK Diagnostic, Türkiye); köpek serumunda veya kedi serumunda T4 (tiroksin) konsantrasyonunun kantitatif ölçümü için in vitro tanımlayıcı test kitidir. T4, metabolizmanın düzenlenmesinden sorumlu olan tiroid bezinin salgıladığı hormonlardan biridir. Vcheck T4 (Vcheck V200, Bionote, Kore: ELK Diagnostic, Türkiye), tiroid bezinin yapısal veya fonksiyonel anormalliklerinin izlenmesine yardımcı olmak için kullanılabilir. Vcheck T4 (Vcheck V200, Bionote, Kore: ELK Diagnostic, Türkiye)sadece veteriner hekimler tarafından kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

3.2.2.2.2. Test prensibi

Vcheck T4 Test Kiti, T4 konsantrasyonunun kantitatif ölçümü için rekabetçi immünolojik test yöntemine dayanmaktadır. Numune bir analiz dilüsyon tüpüne yerleştirildiğinde, numune ve sabit miktarda koloidal altın etiketli anti-T4 monoklonal antikoru, tek kullanımlık tablet

pipeti kullanılarak analiz seyreltici tampon içerisinde karıştırılır. Örnekteki T4, altın etiketli antikorla reaksiyona girer. Karışımında bulunan bağlanmamış altın etiketli bir antikor, zar üzerinde kaplanmış T4-BSA'ya bağlanır. Test hattının yoğunluğu, numunenin T4 konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Vcheck Analiz cihazı (Vcheck V200, Bionote, Kore: ELK Diagnostic, Türkiye), test hattının yoğunluğunu okur ve T4 konsantrasyonunu kalibrasyon eğrisi verilerinden hesaplar. Kontrol çizgisi, testin doğru yapıldığını belirten bir referans çizgisidir.

3.2.2.2.3. Sağlanan materyaller

Vcheck (Vcheck V200, Bionote, Kore: ELK Diagnostic, Türkiye) total T4 ölçümü kapsamında sağlanan materyaller Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Vcheck total T4 ölçümü kapsamında sağlanan materyaller.

Reaktif	10 Testler/Kit
V-check test kiti	10
Analiz dilüe edici tüp	10
Tek kullanımlık pipet ucu	20
Tek kullanımlık tablet pipeti (sarı ampul)	10
Kullanım için talimatlar	1

3.2.2.2.4. Depolama ve stabilite

Test kiti 2-8 °C'de saklandı, donduruldu. Test kiti doğrudan güneş ışığına maruz bırakılmadı. Test kiti, ambalaj etiketinde belirtilen son kullanma tarihine kadar stabil şekilde tutuldu.

3.2.2.2.5. Önlemler

- Test kiti sadece kedi ve köpek kullanımı içindir. Diğer canlılar için kullanılmamalıdır.
- Test kiti neme ve ısıya duyarlıdır. Bundan dolayı test kiti paketinden çıkarıldıktan sonra hemen kullanıldı.
- Test bileşenleri tekrar kullanılmadı.

- Test kiti üzerinde bulunan sonuç penceresine dokunulmadı.
- Test kiti üzerinde belirtilen son kullanma tarihine kadar kit kullanıldı.

3.2.2.2.6. Numune alma ve hazırlama

- Bu testte kedi serumu kullanıldı.
- Serum; tam kan, antikoagülan madde içermeyen bir kan tüpüne alındı. Kanın pıhtılaşması için 30 dakika beklemeye bırakıldı ve sonrasında serum elde etmek için santrifüjlendi.

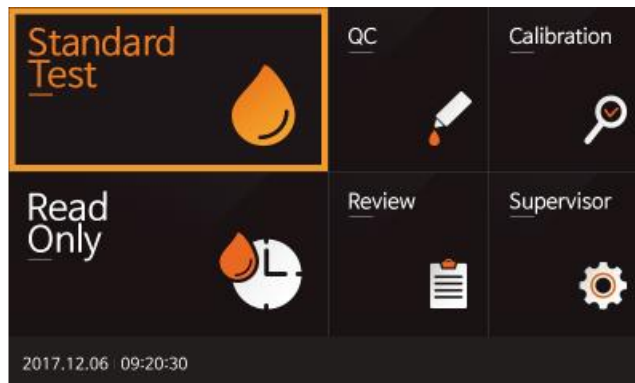
- Eğer serum numuneleri hemen test edilmezse, $2 \sim 8^{\circ} \text{C}$ 'de soğutuldu ve 7 gün içerisinde kullanıldı. Örnekler kullanımdan önce oda sıcaklığına ($15 \sim 30^{\circ} \text{C}$) getirildi.

3.2.2.2.7. Test prosedürü

- Test öncesinde tüm kit bileşenleri ve numune oda sıcaklığına ($15-30^{\circ} \text{C}$) getirildi.
- Test sonucu “İnkübe Et ve Oku” veya “Hemen oku” olmak üzere iki test prosedürüyle ölçüldü.

3.2.2.2.7.1. İnkübe et ve oku

- 1- Vcheck Analizatörü açıldı ve “Standart test” seçeneği seçildi.



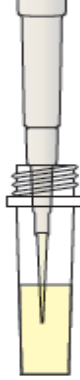
Resim 24. Vcheck Analizatör standart test ekranı (Bionote, 2018).

- 2- Test kitini ambalajından çıkarıldı. Ekranda “kiti yerleştiriniz” yazısı çıktığında, test kiti yerleştirildi.



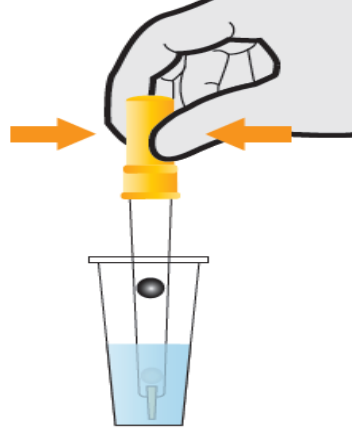
Resim 25. Vcheck Analizator kiti yerleştiriniz ekranı (Bionote, 2018).

- 3- V200 Analizator ekranında ‘‘İnkübe et ve oku’’ ve ‘‘Hemen oku’’ seçenekleri gözüktü.
- 4- 50 ul mikropipet kullanarak, numuneden 50 ul çekildi ve numune seyreltici tüpe 125 ul eklendi.



Resim 26. Numuneden 50 ul alınıp, numune seyreltici (125 ul) tüp içerisinde karıştırılması (Bionote, 2018).

- 5- Tek kullanımlık bir mor tabletli pipet (sarı ampul) kullanılarak, numune seyreltici tüp karıştırıldı ve pipet içerisindeki mor tableti çözöldü. Mor tablet tamamen çözölene kadar 8 kez karıştırıldı. Mor tableti çözödürürken köpöklenmeyi azaltmak için sarı ampöl hafifçe sıkıldı



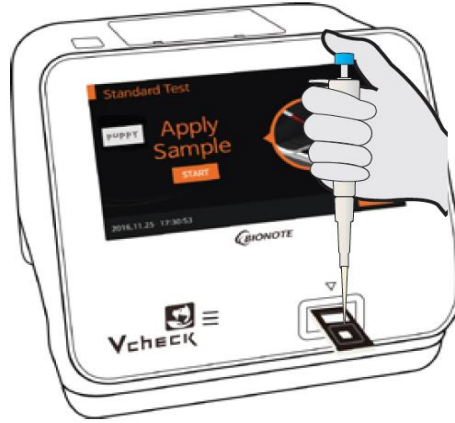
Resim 27. Sarı ampul kullanılarak numune seyreltici tüpün karıştırılması (Bionote, 2018).

- 6- “İnkübe et ve oku” seçeneğini seçildi ve inkübasyon için 10 dakika beklendi. İnkübasyon evresinin bitimine 10 saniye kala bir alarm sesi duyuldu. Numune karışımı oda sıcaklığında (15-30 °C) inkübe edildi.



Resim 28. Vcheck Analizator “İnkübe et ve Oku” ekranı (Bionote, 2018).

- 7- V200 Analizator ekranında “Örneği uygulayınız” seçeneği gözüktü.

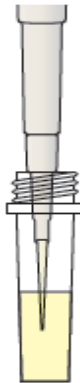


Resim 29. 100 ul karışım Vcheck Analizator kit haznesine yerleştirildi (Bionote, 2018).

- 8- 100 ul mikropipet kullanarak, 100 ul seyreltilmiş numune çekildi.
- 9- Karışımın 100µl'si test kitinin numune haznesine eklendi ve testi başlatmak için BAŞLAT'a basıldı..
- 10- Vcheck analizatörü 10 dakika sonra test sonucunu ekranda gösterdi.

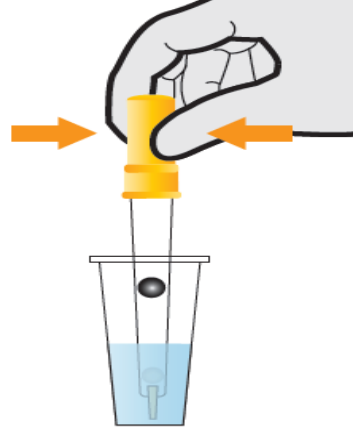
3.2.2.2.7.2. Hemen oku

- 1- 50 ul mikropipet kullanarak, numuneden 50 ul çekildi ve numune seyreltici tüpe (125 ul) eklendi.



Resim 30. Numuneden 50 ul alınıp, numune seyreltici (125 ul) tüp içerisinde karıştırılması (Bionote, 2018).

2- Tek kullanımlık bir mor tabletli pipet (sarı ampul) kullanılarak, numune seyreltici tüp karıştırıldı ve pipet içerisindeki mor tableti çözdürüldü. Mor tablet tamamen çözülene kadar 8 kez karıştırıldı. Mor tableti çözdürürken köpüklenmeyi azaltmak için sarı ampülü hafifçe sıkıldı.



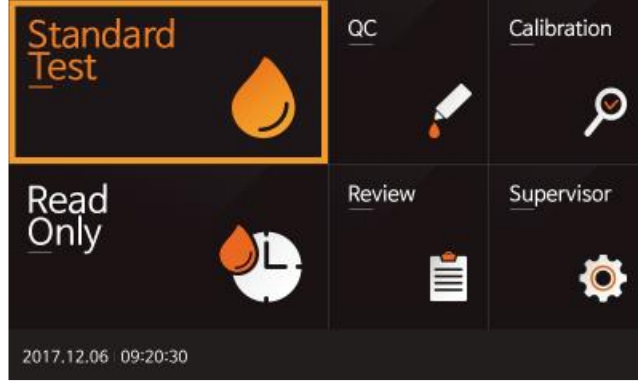
Resim 31. Sarı ampul kullanılarak numune seyreltici tüpün karıştırılması (Bionote, 2018).

3- Numune karışımı oda sıcaklığında (15-30 °C) 10 dakika inkübe edildi.



Resim 32. Numune karışımının oda sıcaklığında inkübasyonu (Bionote, 2018).

4- Numunenin inkübasyonu sırasında, Vcheck Analizatörü'nü açıldı ve ‘‘Standart Test’’ seçeneği seçildi.



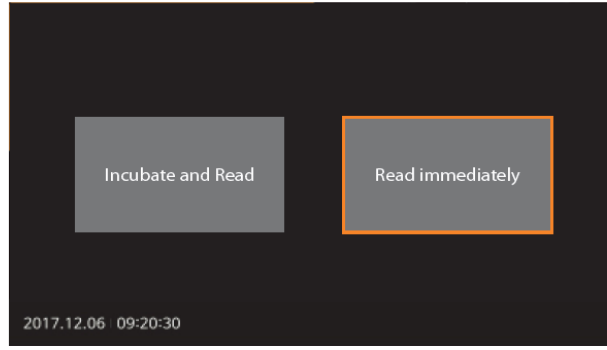
Resim 33. Vcheck Analizator standart test ekranı (Bionote, 2018).

- 5- Test kiti ambalajından çıkarıldı. Ekranda ‘‘kiti yerleştiriniz’’ yazısı çıktığında, test kiti yerleştirildi.



Resim 34. Vcheck Analizator kiti yerleştiriniz ekranı (Bionote, 2018).

- 6- Vcheck Analizator ekranında ‘‘İnkübe et ve oku’’ ve ‘‘Hemen oku’’ seçenekleri gözüktü..
- 7- ‘‘Hemen oku’’ seçeneğini seçildi.



Resim 35. Vcheck Analizator ‘‘Hemen oku’’ ekranı (Bionote, 2018).

- 8- Vcheck Analizator ekranında ‘‘Örneği uygulayınız’’ seçeneği gözükte.



Resim 36. 100 ul karışımın Vcheck Analizator kit haznesine yerleştirilmesi (Bionote, 2018).

- 9- Numune karışımı 10 dakika inkübe edildikten sonra, 100ul pipet kullanılarak, 100ul seyreltilmiş numuneden çekildi.
- 10- Karışımın 100μl'si test kitinin numune haznesine eklendi ve testi başlatmak için ‘‘BAŞLAT’’ seçeneğine basıldı.
- 11- Vcheck analizatorü 10 dakika sonra test sonucunu ekranda gösterdi.

3.2.2.2.8. Sonuçların yorumlanması

- 1- BIONOTE Vcheck Analizator ekranında gözüken, kedi T4 konsantrasyon (0,5-8,0 ug/dl) değerine bakıldı.
- 2- Ekranda “< 0,5 ug/dl” değeri gözlemlenirse bu, örnekteki kedi T4 konsantrasyonlarının 0,5 ug/dl’den daha düşük veya eşit olduğu anlamına gelmektedir.
- 3- Ekranda “> 8,0 ug/dl” değeri gözlemlenirse bu, örnekteki kedi T4 konsantrasyonlarının 8,0 ug/dl’den büyük veya ona eşit olduğu anlamına gelmektedir.

Tablo 6. Vcheck test kapsamında kediler için önerilen referans değerler.

Subnormal	Normal	(Gri zon)	Yüksek (Hipertiroidizm)
< 0,8 ug/dL	0,8-4,7 ug/dL	2,3-4,7 ug/dL	> 4,7 ug/dL

3.2.3. In Vitro Ige Analizi

3.2.3.1. Test prensibi

Kan serumunda alerjen spesifik IgE miktarının belirlenmesi için yapılan bu in vitro test, kedi IgE kaplanmış alerjenleri ve biyotinleşmiş monoklonal antikorlarla çalışan bir immunoassay prensibine dayanmaktadır.

Serum ile ilk inkubasyon safhasında alerjen spesifik IgE moleküllerinin karşılığı olan alerjenler birbirine bağlanır. Yıkama işlemi sonrasında, biyotinleşmiş antikorlar, bağlanmış olan IgE moleküllerini algılar ve streptavidin-alkalin-fosfataz konjugatları ile başka bir inkubasyon safhasında reaksiyona girer. Sonrasında tekrar yıkandıktan ve 5-bromo-4-kloro-3-indolil-1-fosfat/nitro mavi tetrazolyum (BKİF/NMT) ilave edildikten sonra enzimler renkli bir çökelti oluşturur. Çökeltinin miktarı, teste tabi tutulan kan serumundaki IgE miktarı ile doğru orantılıdır ve bu da test kasetinin az veya çok renkelenmesi sonucunu doğurur.



Resim 37. Polycheck alerji test ekipmanı (Biocheck, Almanya: Atateknik/RDA Grup, Türkiye).

3.2.3.2. Polycheck test içeriği

In vitro Polycheck alerji testi (Polycheck, Biocheck, Almanya; Atateknik/RDA Grup, Türkiye) belirtilen antijenlere yönelik IgE (kU/l) içermektedir; *D. farinae*, *D. pteronyssinus*, *Malassezia*, *Aspergillus/Penicillium*, *Alternaria/Cladosporium*, Ragweed (*Ambrosia*), Kayın/Kızılağaç/Fındık poleni, Çınar/Söğüt/Kavak poleni, *Parietaria* (Wall pellitory), Çavdar poleni, ot karışımı, ısırgan otu poleni, Beyaz kaz ayağı poleni, Sinirli ot poleni, Adı pelin poleni, Kuzu kulağı poleni, *Acarus siro*, *Tyrophagus*, Pire (*Ctenoceph.*) (Resim 38.).

Hayvan: Sahibi
Yasi/ Cinsi: 0(m)
Bilgi adi/ Veril adi: ...a\Biocheck\Datenbanken\Temp.bio
...tarihi ölçümü 21.11.2016, cass. # 1 (V3.8.12A)

Test: Canis 1
Siparis-Nr: / Kaynak /
Siparis-Tarihi: 21.11.2016
Baski Tarihi: 21.11.2016 (V. 3.8.12A)
C:\ProgramData\Biocheck\Bilmaps\21_11_2016\14_22_33_01.bmp

Alerjenler	Sinifi	Konzentra [kU/l]	[kU/l]
D.farinae	3	42	0.15 0.5 2.0 20.0 100
D.pteronyssinus	2	2.0	
Malassezia	0	<0.15	
Lepidoglyphus	1	0.86	
Aspergillus/ Penicillium	0	<0.15	
Alternaria/ Cladosporium	0	<0.15	
Ragweed (Ambrosia)	0	<0.15	
Kayin/Kizilagac/Findik agaci	0	<0.15	
Cinar/ Söğüt/ Kavak	0	<0.15	
Parietaria (Wall pellitory)	0	<0.15	
Cavdarpoleni	0	0.25	
Otkarisimi	0	<0.15	
Isirgainotu	0	<0.15	
Beyazkazayagi	0	<0.15	
Sinirli ot	0	0.17	
Adi pelin	0	<0.15	
Kuzukulagi	0	<0.15	
Acarus siro	2	2.1	
Tyrophagus	1	0.78	
Flea (Ctenoceph.)	0	0.30	

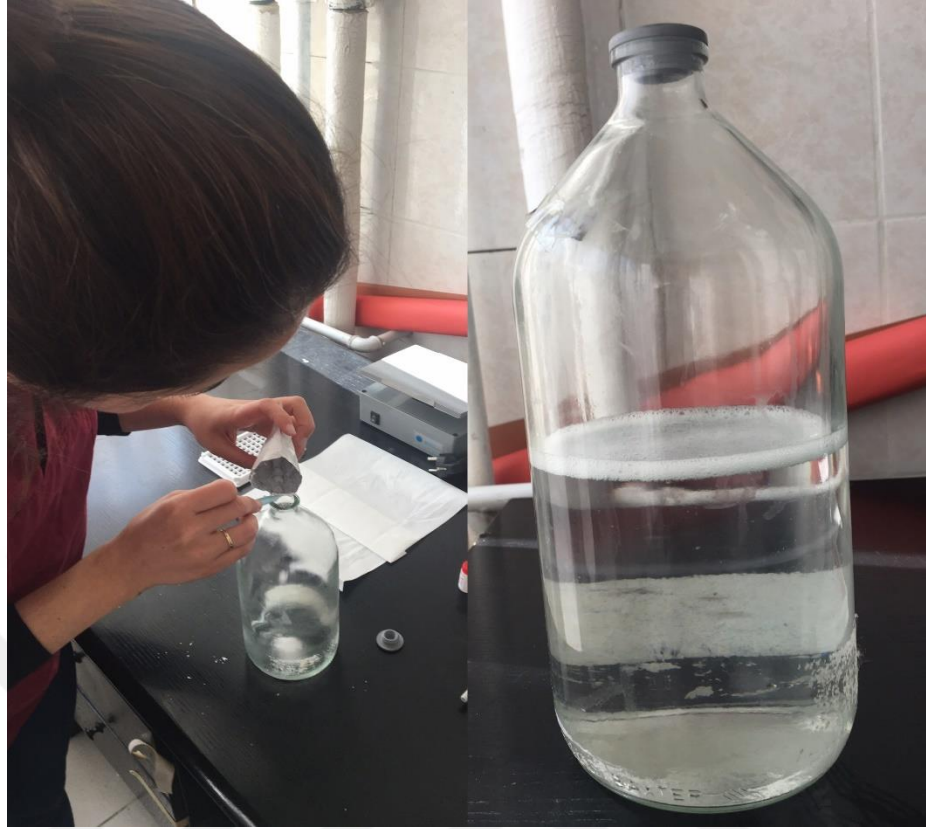
Sinif 0 (<0,5): negatif; Sinif 1 (0,5 - 2,0): hafif/sayif; Sinif 2 (2,0 - 20): belirgin; Sinif 3,4 (>20): kuvvetli

Tekstilcent İş Merkezi B-16 Blok
No:34 Esenler/İSTANBUL
www.rda.com.tr
rda@rda.com.tr
s.kilic@rda.com.tr
02126322041

Resim 38. Polycheck alerji test formu örneği (Biocheck, Almanya: Atateknik/RDA Grup, Türkiye).

3.2.3.3. Polycheck alerji testinin uygulanması

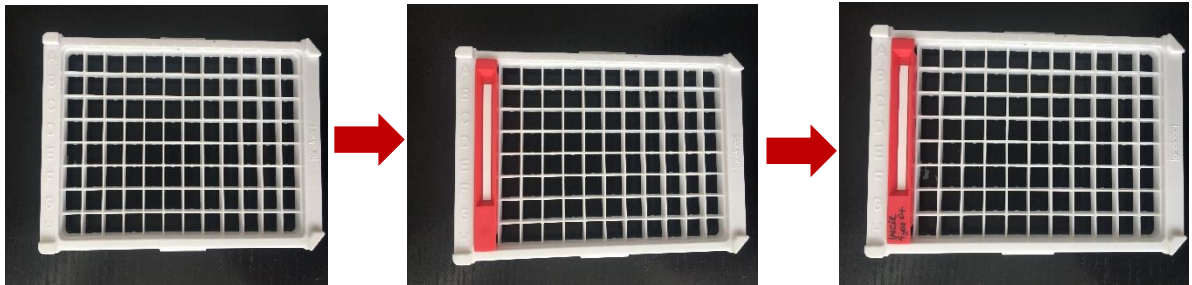
Teste başlamadan önce testin içeriğinde bulunan tüm malzemeler oda sıcaklığına getirildi. Toz buffer, test başlatılmadan yarım saat önce, 1 litre demineralize su içerisinde çözdürüldü (Resim 39.). Testin tüm aşamaları süresince alerjenlerin bulunduğu kasetlerin kurumamasına dikkat edildi. Test süresince inkubasyon süreçleri oda sıcaklığında 24°C’de ve sabit hızda gerçekleştirildi. Kaset tutucusu (kaset Plate), karıştırıcının (shaker) tam orta kısmına yerleştirildi.



Resim 39. Toz buffer'ın, 1 litre demineralize su içerisinde çözündürülmesi.

3.2.3.4. Testin aşamaları

i-) Gereken miktarda kedi alergen spesifik test kasetleri poşetinden çıkarıldı, kaset, kaset tutucusu üzerine yerleştirildi ve hastanın eşkalı veya numarası kasetlerin uzun eksenine yazıldı (Şekil 6.).



Şekil 6. Kedi alergen spesifik test kasetinin, kaset tutucusuna yerleştirilmesi ve hasta bilgilerinin yazılması aşaması.

ii-) Hazırlanan yıkama solusyonu, 250 ul olacak şekilde kaset üzerine yayıldı (Resim 40.). Sonrasında kaset ters çevrilip absorban kağıt üzerine vurulmak suretiyle kurulandı.



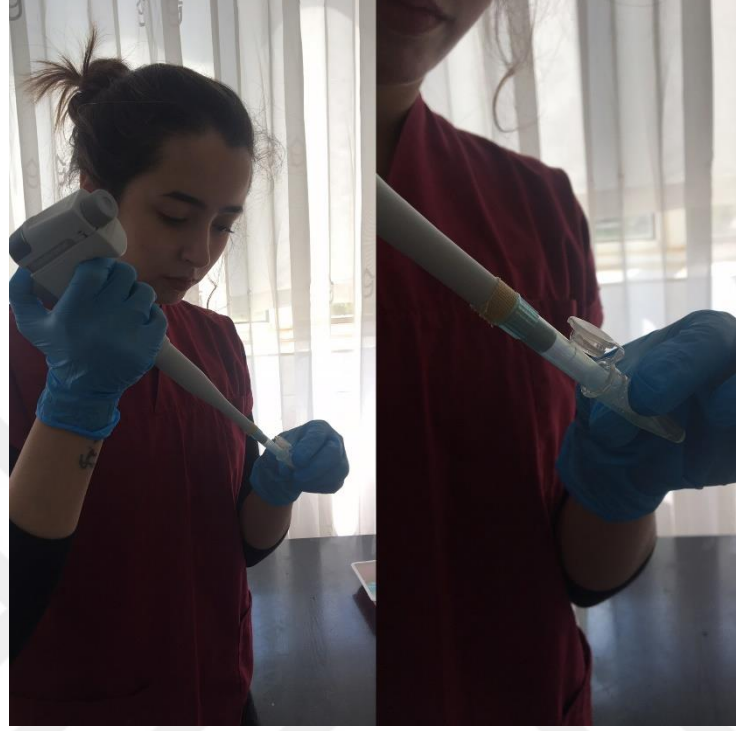
Resim 40. Hazırlanan yıkama solüsyonu kaset üzerine yayılması.

iii-) Kasetin haznesine mavi kapaklı başlatma solusyonu 250 ul olacak şekilde yayıldı (Resim 41.). 1 dakika bekletildi ve süre sonunda kaset tekrardan absorban kağıda vurularak kurulandı.

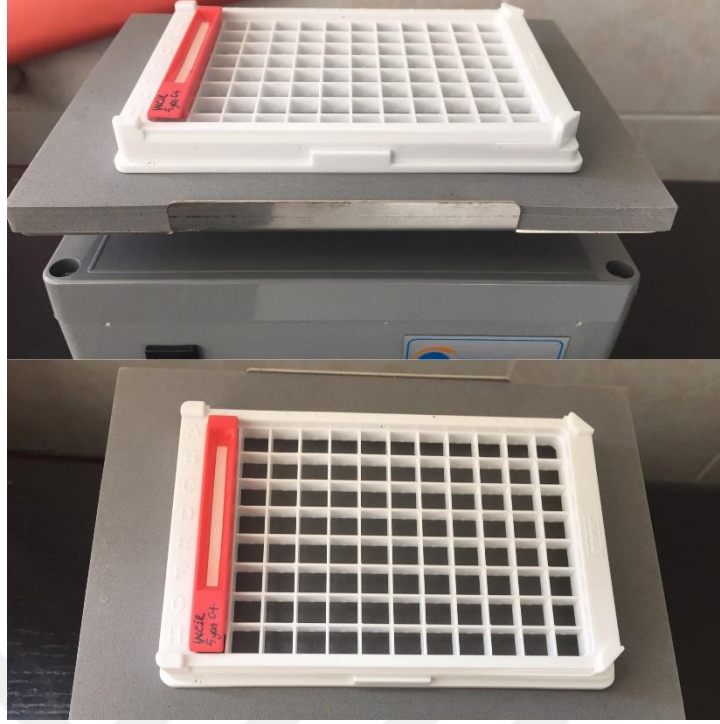


Resim 41. Kasetin haznesine mavi kapaklı başlatma solusyonu yayılması.

iv-) Hastaya ait kan serumu 200 ul olacak şekilde, kasetin haznesine yayılıp (Resim 42.), karıştırıcı (shaker) üzerinde 60 dakika inkübasyona bırakıldı (Resim 43).



Resim 42. Hastaya ait kan serumu kasetin üzerine yayılması.

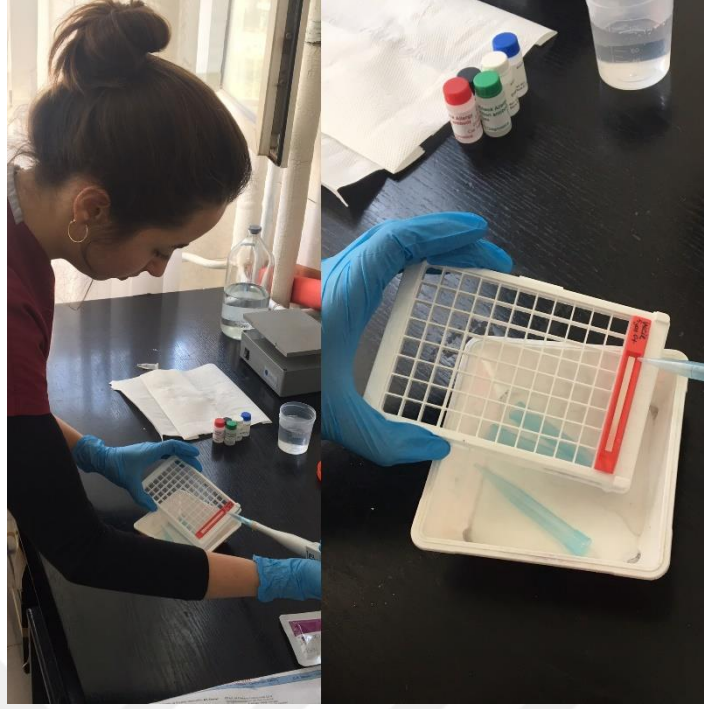


Resim 43. Karıştırıcı (shaker) üzerinde inkübasyona bırakılması.

v-) Süre bitiminde kedi alerjen spesifik kaset 1 ml yıkama solusyonu ile 3 kez yıkandıktan (Resim 44.) sonra;

-Kaset haznesine 250 ul yıkama solusyonu ilave edilerek 5 dakika inkübe edildi. Süre sonunda kaset tekrar 1 ml yıkama solusyonu ile 3 kez yıkandı.

-Kaset haznesine tekrar 250 ul yıkama solusyonu ilave edilerek 5 dakika inkübe edildi. Süre bitiminde kaset tekrar 1 ml yıkama solusyonu ile 3 kez yıkandı ve sonrasında kaset ters çevrilip absorban kağıt üzerine vurularak kurulandı.



Resim 44. Süre bitiminde kedi alerjen spesifik kasetin yıkanması.

vi-) Kaset haznesine kırmızı kapaklı kedi spesifik IgE antikor solusyonu, 250 ul olacak şekilde ilave edildi (Resim 45.) ve 90 dakika karıştırıcı (shaker) üzerinde inkübe edildi. Süre sonunda kit 1 ml yıkama solusyonu ile 3 kez yıkandı ve sonrasında kaset ters çevrilip absorban kağıt üzerine vurulmak suretiyle kurulandı.



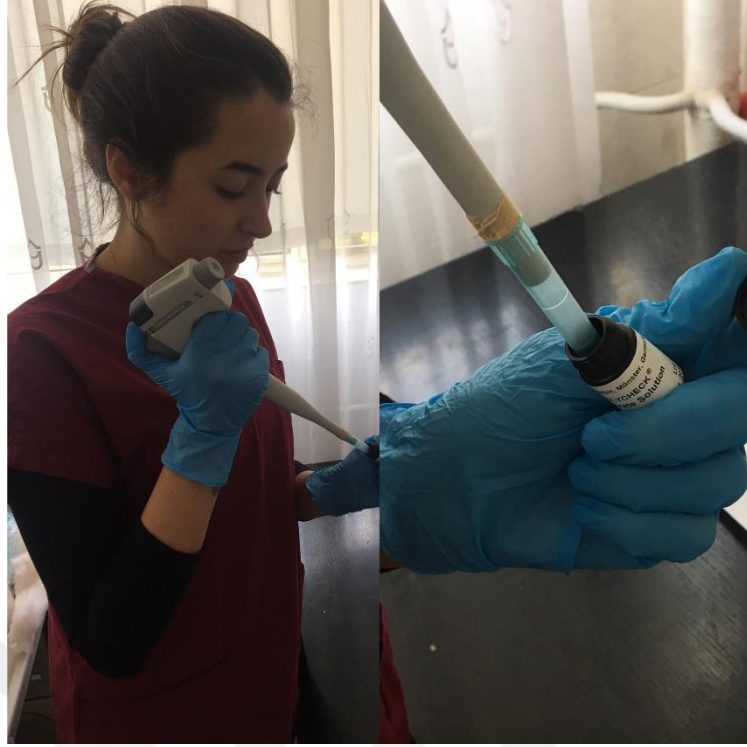
Resim 45. Kaset haznesine kırmızı kapaklı kedi spesifik IgE antikor solusyonu ilave edilmesi.

vii-) Sonrasında kasetin haznesine, beyaz kapaklı streptavidin konjugat solusyonundan 250 ul ilave edildi (Resim 46.) ve karıştırıcı üzerinde 20 dakika inkübe edildi. Süre sonunda kaset, 1 ml yıkama solusyonu ile 3 kez yıkandı ve sonra kaset ters çevrilip absorban kağıt üzerine vurularak kurulandı.

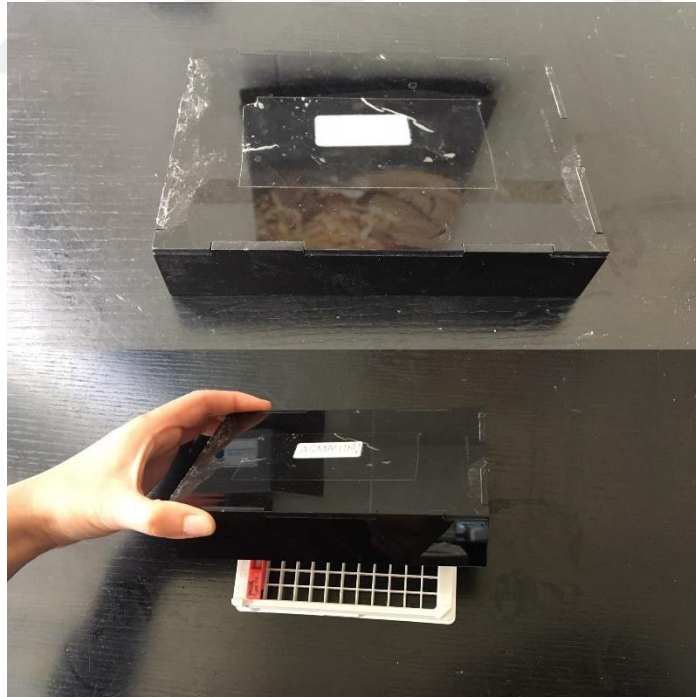


Resim 46. Kasetin haznesine, beyaz kapaklı streptavidin konjugat solusyonundan ilave edilmesi.

viii-) Kaset haznesine substrat solusyon olan siyah şişeden 250 ul ilave edildi. (Resim 47.) Kaset ışık görmeyecek karanlık ortamda (test için özel tasarlanmış siyah kapak altında) 20 dk, karıştırıcı üzerine konulmadan inkübe edildi (Resim 48.). Kaset tekrar 1ml yıkama solusyonu ile 3 kez yıkandı ve sonrasında kaset tekrar ters çevrilip absorban kağıt üzerine vurularak kurulandı.

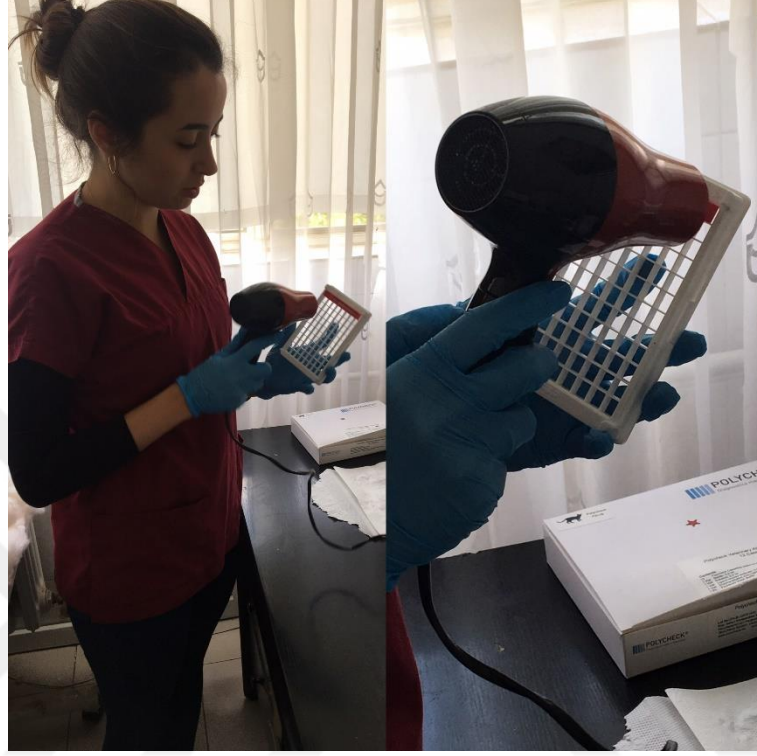


Resim 47. Kaset haznesine substrat solusyon olan siyah şişeden ilave edilmesi.



Resim 48. Kasetin ışıık görmeyecek karanlık ortamda (test için özel tasarlanmış siyah kapak altında) inkübe edilmesi.

ix-) Sonrasında kurutma makinesi ile kaset kurutuldu (Resim 49.). Kaset, önceden yüklenmiş, bilgisayar sisteminde bulunan Biocheck software programı kapsamında scanner ile okutularak değerlendirildi ve pdf formatında sonuç raporu alındı.



Resim 49. Kurutma makinesi ile kasetin kurutulması.

3.2.3.5. Sonuçların yorumlanması

Yapılan alerjen spesifik in vitro alerji test sonuçlarının, alerjen derecelerinin seviye sınırları seviye 0, seviye 1, seviye 2 ve seviye 3,4 olacak şekilde Resim 50., Resim 51. Resim 52. Resim 53. ve Tablo 7’de gösterilmiştir.

Cavdarpoleni	0	0.25	☐
Otkarisimi	0	<0.15	
Isirgainotu	0	<0.15	
Beyazkazayagi	0	<0.15	
Sinirli ot	0	0.17	☐

Resim 50. Yapılan alerjen spesifik test sonuçlarında seviye 0 yanıt gelişimi.

Lepidoglyphus	1	0.86	
Tyrophagus	1	0.78	

Resim 51. Yapılan alerjen spesifik test sonuçlarında seviye 1 yanıt gelişimi.

D.pteronyssinus	2	3.1	
Tyrophagus	2	3.2	

Resim 52. Yapılan alerjen spesifik test sonuçlarında seviye 2 yanıt gelişimi.

D.farinae	3	42	
Acarus siro	3	42	
Tyrophagus	4	>100	

Resim 53. Yapılan alerjen spesifik test sonuçlarında seviye 3,4 yanıt gelişimi.

Tablo 7. IgE konsantrasyonlarını gösteren seviyelerin değerlendirilmesi.

IgE konsantrasyonu	Seviye
< 0.5	0
0.5-2.0	1
2.0-20.0	2
> 20.0	3,4

3.2.4. İstatistiksel analizler

Hipertiroidili ve sağlıklı kedilerden elde edilen serum örneklerine ait alerjen spesifik serum IgE konsantrasyonlarının tanımlayıcı istatistikleri gerçekleştirilerek ortalama ve standart hata olacak şekilde tablolandırıldı. Yapılan normalite testinde verilerin normal dağılmadığı gösterilmiş olup her bir alerjene yönelik sağlıklı ve hipertiroidili kedilerin değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testinden yararlanılmıştır. Tüm analizler SPSS 21.00

(IBM Amerika) programından yararlanılarak $P > 0.005$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek şekilde değerlendirildi.



4. BULGULAR

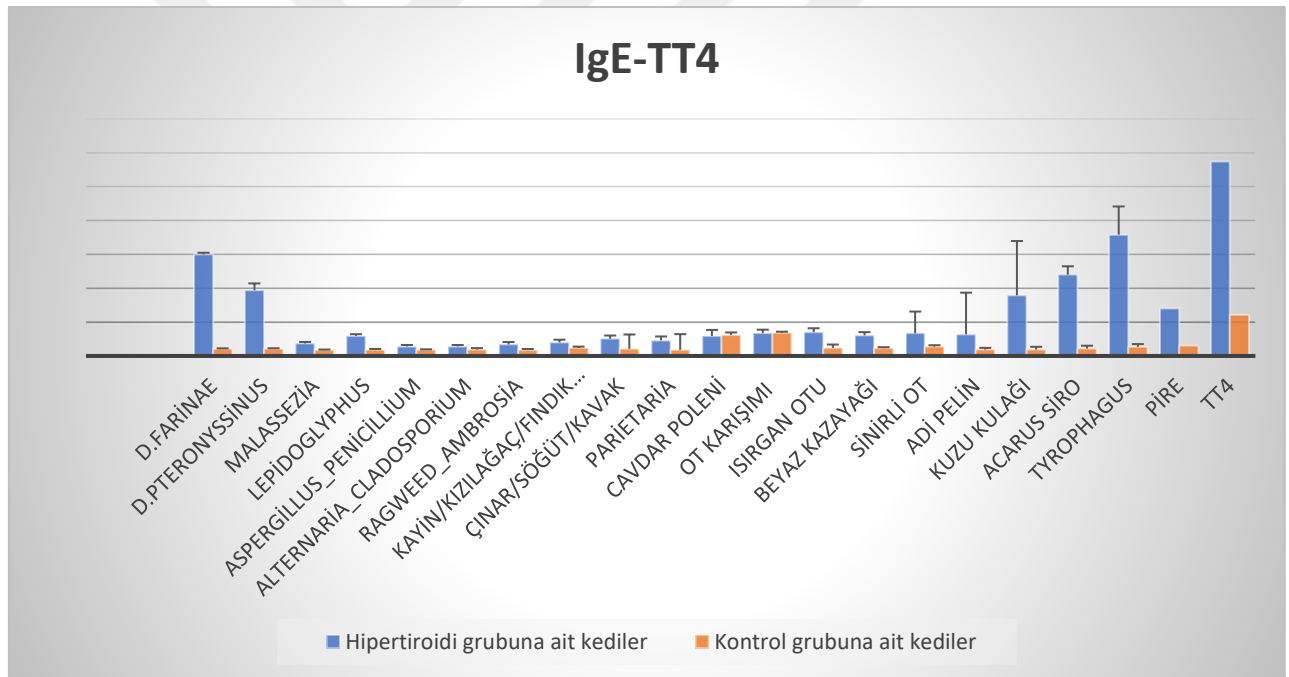
Alerjenlere ait in vitro IgE seviyeleri, total tiroksin (TT4) seviyeleri ve değişkenlerin istatistiksel analizi tablo 8’de sunuldu.

Tablo 8. Çalışma kapsamına dahil edilen kediler.

Etken	Hipertiroid Kedilerde IgE Değerleri Ortalama±SE	Kontrol Ortalama±SE	P Değeri
<i>D.farinae</i>	3.00±1.187	0.21±0.019	0.000
<i>D.pteronyssinus</i>	1.94±0.787	0.21±0.020	0.000
Malassezia	0.37±0.048	0.17±0.015	0.000
Lepidoglyphus	0.59±0.202	0.18±0.018	0.013
Aspergillus_Penicillium	0.28±0.044	0.18±0.020	0.019
Alternaria_Cladosporium	0.28±0.053	0.19±0.027	0.109
Ragweed_Ambrosia	0.34±0.045	0.17±0.016	0.000
Kayın/Kızılağaç/Fındık ağacı	0.40±0.044	0.24±0.042	0.009
Çınar/Söğüt/Kavak	0.51±0.071	0.21±0.036	0.000
Parietaria	0.46±0.080	0.18±0.036	0.000
Cavdar poleni	0.59±0.094	0.62±0.424	0.002
Ot karışımı	0.67±0.116	0.68±0.464	0.003
Isırgan otu	0.70±0.178	0.24±0.074	0.000
Beyaz kazayağı	0.61±0.106	0.23±0.036	0.001
Sinirli ot	0.67±0.118	0.28±0.097	0.000
Adi pelin	0.64±0.093	0.19±0.029	0.000
Kuzu kulağı	1.79±0.641	0.19±0.037	0.000
Acarus siro	2.40±1.229	0.22±0.049	0.000
Tyrophagus	3.58±1.604	0.27±0.080	0.000
Pire	1.40±0.248	0.31±0.083	0.000
TT4	5.74±0.835	1.21±0.081	0.000

4.1. Alerjen Spesifik Analiz Sonuçları

In vitro alerjen spesifik IgE test ile Vcheck total T4 ölçümleri baz alındığında hipertiroidili ve sağlıklı kediler arasında *D. farinae* ($P<0.001$), *D. pteronyssinus* ($P<0.001$), *Malassezia* ($P<0.001$), *Lepidoglyphus* ($P=0.013$), *Aspergillus/Penicilium* ($P=0.013$), *Alternaria/Cladosporium* ($P=0.019$), *Ragweed/Ambrosia* ($P=0.109$), kayın/kızılağaç/findık ağacı polenleri ($P<0.001$), çınar/söğüt/kavak ağacı polenleri ($P=0.009$), *Parietaria* ($P<0.001$), çavdar poleni ($P=0.002$), ot karışımı ($P=0.003$), ısırgan otu ($P<0.001$), beyaz kazayağı ($P=0.001$), sinirli ot ($P<0.001$), adi pelin ($P<0.001$), kuzu kulağı ($P<0.001$), *Acarus siro* ($P<0.001$), *Tyrophagus* ($P<0.001$), pire ($P<0.001$), TT4 ($P<0.001$) alerjen spesifik IgE konsantrasyonları ile serum TT4 konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak belirgin farklılıklar tespit edilmiştir.



Şekil 7. PAT ve Vcheck analiz sonuçlarına göre hipertiroidili kedilerin ve kontrol kedilerinin değerlendirilmesi.

Tablo 9. Çalışma kapsamına dahil edilen kedilerde en sıklıkla (orta ve şiddetli sonuç veren) belirlenen alerjenlere yönelik sunum.

	Eşkal	Tanı Yöntemleri	Orta ve Şiddetli Sonuç Veren Alerjenler	Serum Total T4 Konsantrasyonları
1 numaralı olgu	4 yaşlı, dişi	PAT, V- check	-	4.5 ug/dl
2 numaralı olgu	5 yaşlı,erkek	PAT, V- check	T,P	4.1 ug/dl
3 numaralı olgu	4 yaşlı, erkek	PAT, V- check	Df, Kk	5.17 ug/dl
4 numaralı olgu	5 yaşlı, erkek	PAT, V- check	Df, Dp, Kk	5.28 ug/dl
5 numaralı olgu	6 yaşlı, dişi	PAT, V- check	Kk, As, T	4.50 ug/dl
6 numaralı olgu	4 yaşlı, erkek	PAT, V- check	Df, Dp	5.28 ug/dl
7 numaralı olgu	5 yaşlı, dişi	PAT, V- check	Df, Dp, Kk, As, T	11.7 ug/dl
8 numaralı olgu	6 yaşlı, erkek	PAT, V- check	T	3.56 ug/dl
9 numaralı olgu	7 yaşlı, dişi	PAT, V- check	-	7.6 ug/dl

PAT (Polycheck alerji testi), Df (*Dermatophagoides farinae*), Dp (*Dermatophagoides pteronyssinus*), P (Pire), T (Tyrophagus), Kk (Kuzu kulağı poleni), As (*Acarus siro*)

4.2. Test Grubu

4.2.1. Olgu 1'e Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular

4 yaşlı dişi kedi; gastroenterolojik bulgular (-), dermatolojik bulgular (alopesi, ekskoriyasyon, pullanma), kardiyovasküler değişiklikler (taşikardi).

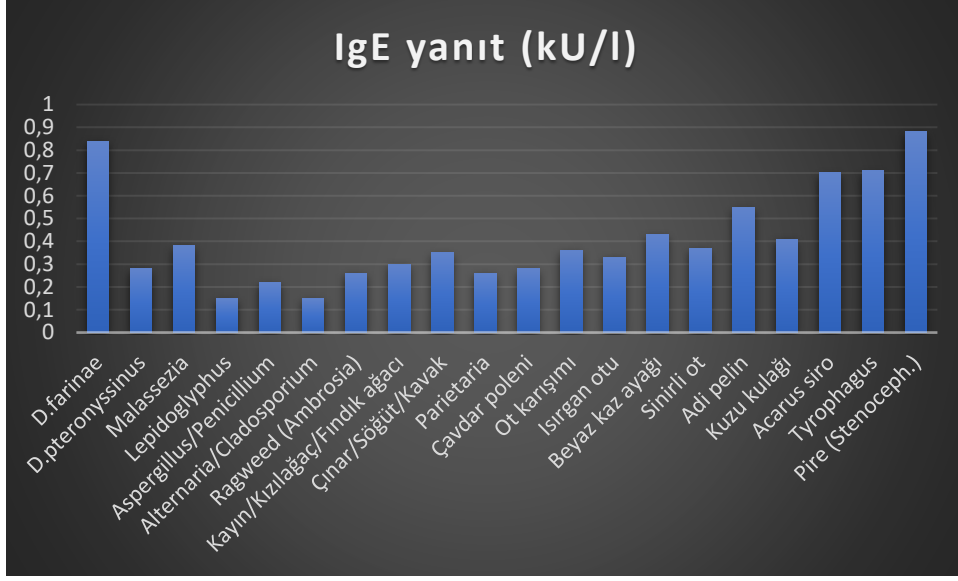
Tablo 10. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 1.olgu.

1 Numaralı Kedi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
4.5 ug/dl	3.28 ng/dl	8.21 kU/l
57.92 nmol/L	42.22 pmol/L	

Allergenes	Class	Concentr. [kU/l]	[kU/l]
D.farinae	1	0.84	0.15 0.5 2.0 20.0 100
D.pteronyssinus	0	0.28	
Malassezia	0	0.38	
Lepidoglyphus	0	<0.15	
Aspergillus/ Penicillium	0	0.22	
Alternaria/ Cladosporium	0	0.15	
Ragweed (Ambrosia)	0	0.26	
Birch/ Alder/ Hazel	0	0.30	
Plantane/ Willow/ Poplar	0	0.35	
Parietaria (Wall pellitory)	0	0.26	
Rye pollen	0	0.28	
Grass-Mix	0	0.36	
Stinging nettle	0	0.33	
Lambs quarter	0	0.43	
Plantain	0	0.37	
Mugwort	1	0.55	
Sorrel	0	0.41	
Acarus siro	1	0.70	
Tyrophagus	1	0.71	
Flea (Ctenoceph.)	1	0.88	

class 0 (<0.5): negative; cl. 1 (0.5 - 2.0): weak ; cl. 2 (2.0 - 20): strong ; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 54. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 1 numaralı olgunun PAT sonuçları.



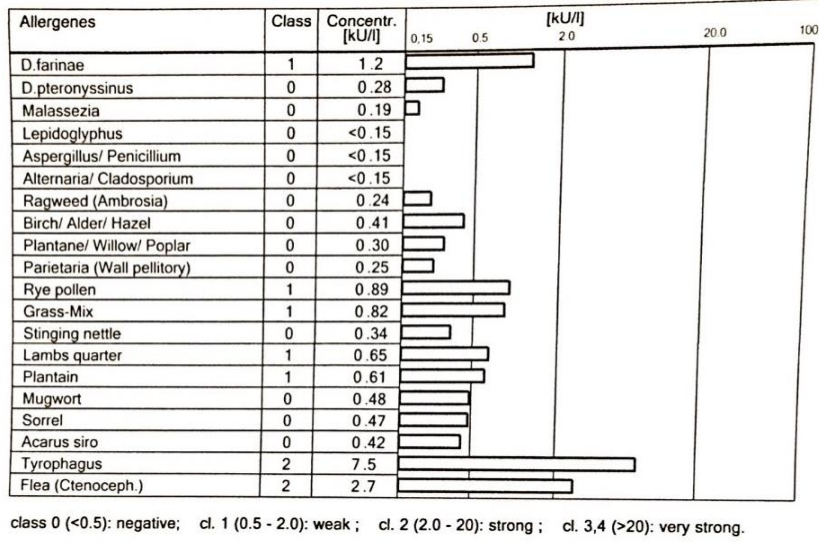
Şekil 8. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 1 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

4.2.2. Olgu 2'ye Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular

5 yaşlı erkek kedi; gastroenterolojik bulgular (kronik ishal), dermatolojik bulgular (-), kardiyovasküler değişiklikler (-), kilo kaybı, polifaji, palpe edilebilir tiroid nodülleri.

Tablo 11. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 2.olg.

2 Numaralı Kedi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
4.1 ug/dl	4.32 ng/dl	18.2 kU/l
52.77 nmol/L	55.60 pmol/L	



Resim 55. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 2 numaralı olgunun PAT sonuçları.



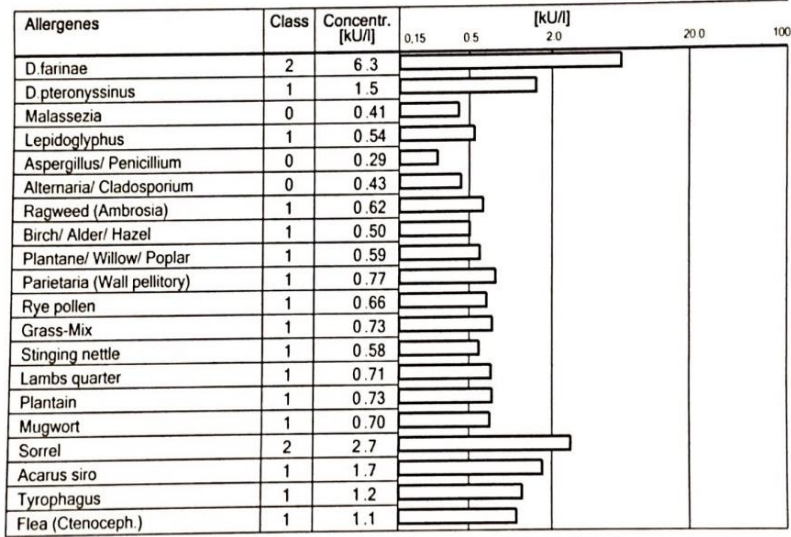
Şekil 9. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 2 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

4.2.3. Olgu 3'e Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular

4 yaşlı erkek kedi; gastroenterolojik bulgular (-), dermatolojik bulgular (-), kardiyovasküler değişiklikler (taşikardi), kas kaybı, palpe edilebilir tiroid nodülleri.

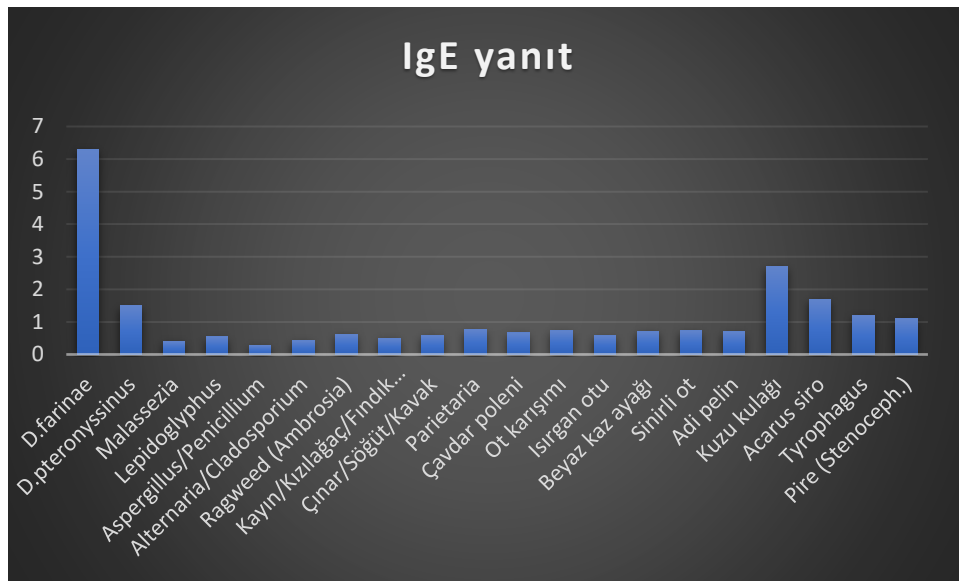
Tablo 12. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 3. olgu.

3 Numaralı Kedi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
5.17 ug/dl	-	22.76 kU/l
66.54 nmol/L		



class 0 (<0.5): negative; cl. 1 (0.5 - 2.0): weak; cl. 2 (2.0 - 20): strong; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 56. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 3 numaralı olgunun PAT sonuçları.



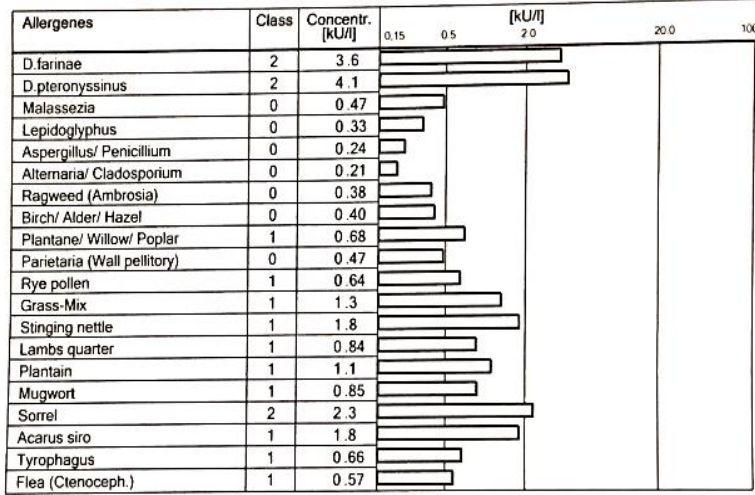
Şekil 10. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 3 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü

4.2.4. Olgu 4'e Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular

5 yaşlı erkek kedi; gastroenterolojik bulgular (-), dermatolojik bulgular (alopesi, vazikül, likenifikasyon), kardiyovasküler değişiklikler (taşikardi).

Tablo 13. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 4.olgu.

4 Numaralı Kedi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
5.28 ug/dl	2.23 ng/dl	22.74 kU/l
68 nmol/L	28.8 pmol/L	



class 0 (<0.5): negative; cl. 1 (0.5 - 2.0): weak; cl. 2 (2.0 - 20): strong; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 57. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 4 numaralı olgunun PAT sonuçları.



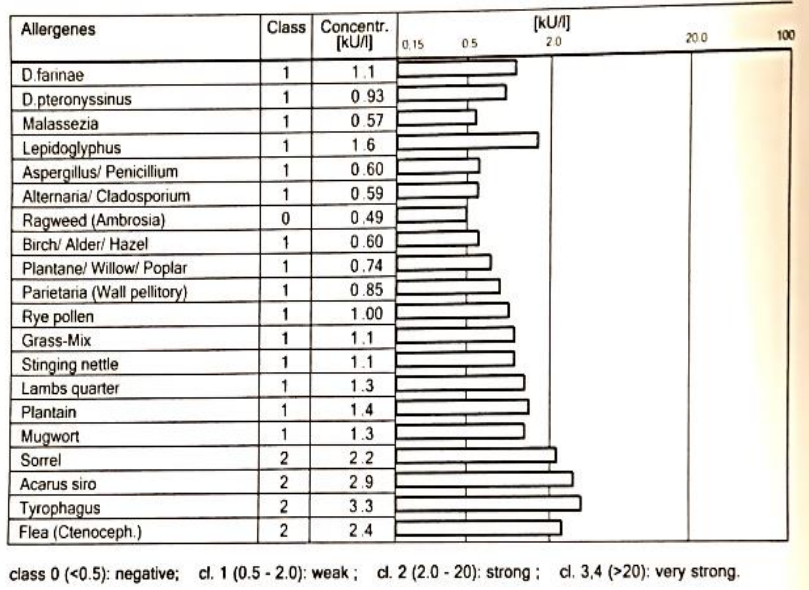
Şekil 11. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 4 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

4.2.5. Olgu 5'e Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular

6 yaşlı dişi kedi; gastroenterolojik bulgular (-), dermatolojik bulgular (alopesi, pullanma, miliyer dermatitis), kardiyovasküler değişiklikler (-)

Tablo 14. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 5.olg.

5 Numaralı Kedi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
4.50 ug/dl	3.32 ng/dl	26.07 kU/l
57.92 nmol/L	42.73 pmol/L	



Resim 58. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 5 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 12. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 5 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.



Resim 59. Çalışmamıza dahil edilen 5 numaralı olguda bulunan miliyer dematit, kabuklanma, eritem ve kızarıklık gibi dermatolojik değişiklikler.

4.2.6. Olgu 6'ya Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular

4 yaşlı erkek kedi; gastroenterolojik bulgular (kronik ishal), dermatolojik bulgular (-), kardiyovasküler değişiklikler (taşikardi).

Tablo 15. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 6.olgu.

6 Numaralı Kedi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
5.28 ug/dl		10.12 kU/l
67.96 nmol/L		

Allergenes	Class	Concentr. [kU/l]	0.15	0.5	2.0	20.0	100
Allergen Nr. 1	2	2.3					
Allergen Nr. 2	2	2.2					
Allergen Nr. 3	0	0.19					
Allergen Nr. 4	0	0.20					
Allergen Nr. 5	0	0.21					
Allergen Nr. 6	0	0.18					
Allergen Nr. 7	0	0.18					
Allergen Nr. 8	0	0.23					
Allergen Nr. 9	0	0.20					
Allergen Nr. 10	0	0.25					
Allergen Nr. 11	0	0.27					
Allergen Nr. 12	0	0.41					
Allergen Nr. 13	0	0.31					
Allergen Nr. 14	0	0.35					
Allergen Nr. 15	0	0.35					
Allergen Nr. 16	0	0.37					
Allergen Nr. 17	0	0.39					
Allergen Nr. 18	0	0.44					
Allergen Nr. 19	0	0.47					
Allergen Nr. 20	1	0.62					

class 0 (<0.5): negative; cl. 1 (0.5 - 2.0): weak; cl. 2 (2.0 - 20): strong; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 60. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 6 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 13. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 6 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

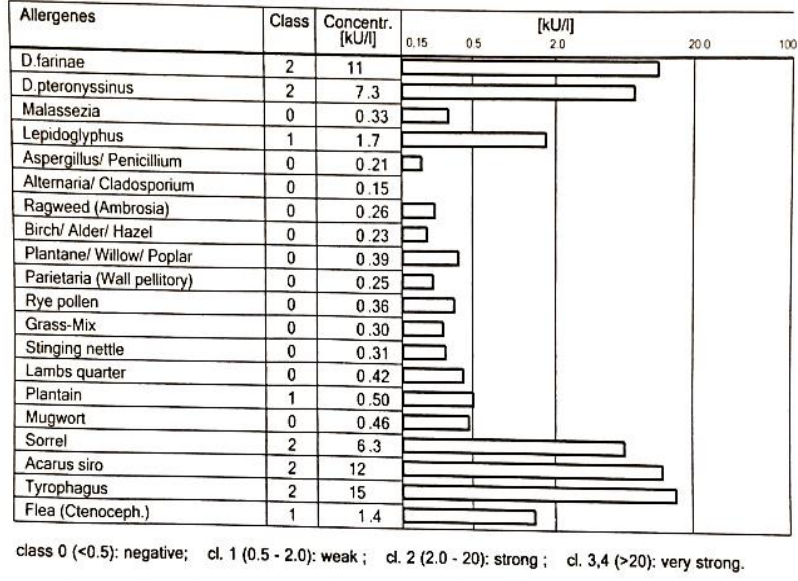
4.2.7. Olgu 7'ye Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular

4 yaşlı dişi kedi; gastroenterolojik bulgular (-), dermatolojik bulgular (alopesi, pullanma), kardiyovasküler değişiklikler (-), kas kaybı, kilo kaybı, hiperaktivite, polifaji

Tablo 16. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 7. olgu.

7 Numaralı Kedi

Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
11.7 ug/dl		58.87 kU/l
150.60 nmol/L		



Resim 61. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 7 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 14. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 7 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.



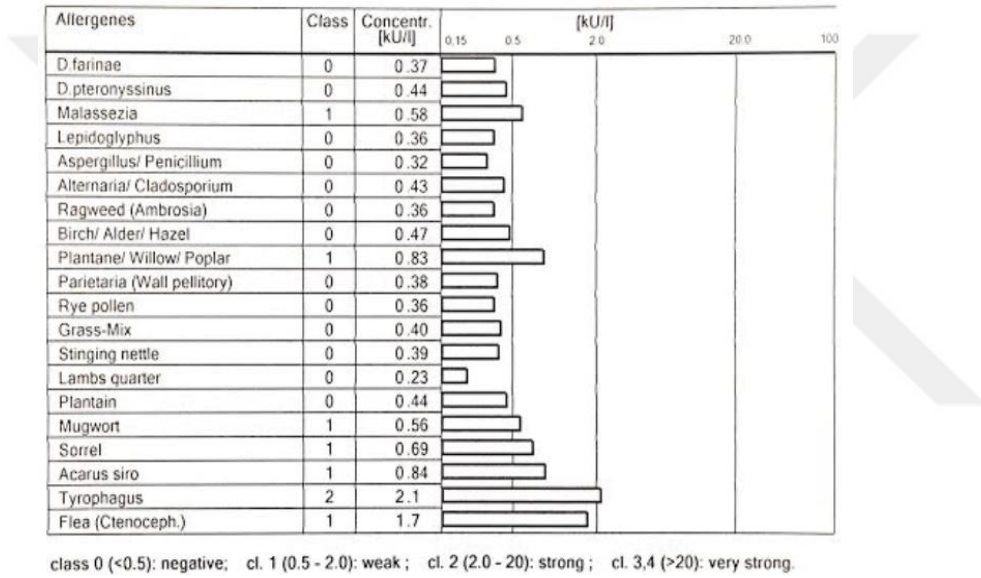
Resim 62. Çalışmamıza dahil edilen 7 numaralı olguda bulunan dermatolojik değişiklikler.

4.2.8. Olgu 8'e Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular

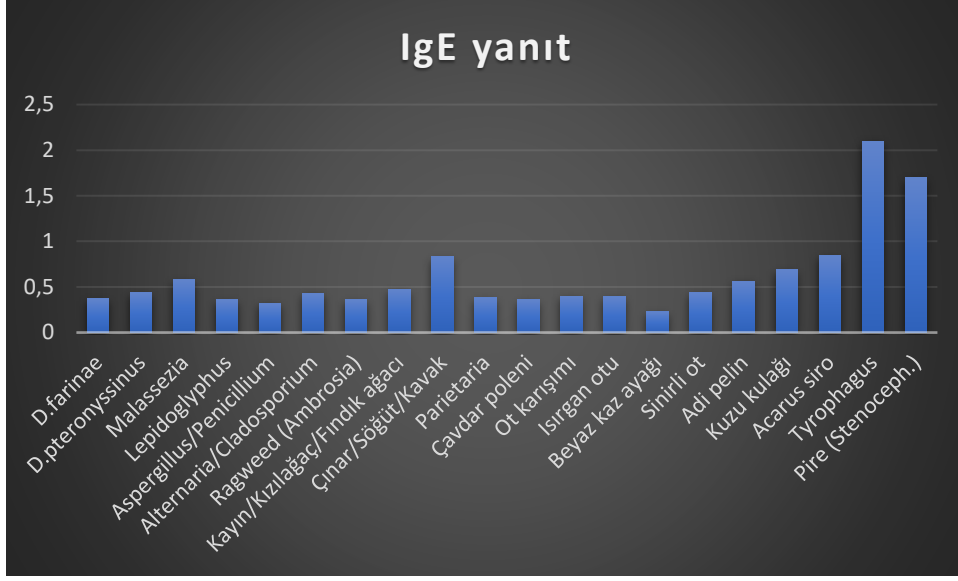
8 yaşlı dişi kedi; gastroenterolojik bulgular (kronik ishal), dermatolojik bulgular (-), kardiyovasküler değişiklikler (taşikardi).

Tablo 17. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 8.olg.

8 Numaralı Kedi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
3.56 ug/dl		12.25 kU/l



Resim 63. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 8 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 15. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 8 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

4.2.9. Olgu 9'a Ait Demografik ve Laboratuvar Bulgular

6 yaşlı dişi kedi; gastroenterolojik bulgular (-), dermatolojik bulgular (-), kardiyovasküler değişiklikler (aritmî)

Tablo 18. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 9.olgu.

9 Numaralı Kedi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
7.6 ug/dl		12.63
97.82 nmol/L		

Allergenes	Class	Concentr. [kU/l]	0,15	0,5	2,0	20,0	100
D.farinae	0	0.29					
D.pteronyssinus	0	0.44					
Malassezia	0	0.27					
Lepidoglyphus	0	0.36					
Aspergillus/ Penicillium	0	0.35					
Alternaria/ Cladosporium	0	0.28					
Ragweed (Ambrosia)	0	0.35					
Birch/ Alder/ Hazel	1	0.54					
Plantane/ Willow/ Poplar	1	0.55					
Parietaria (Wall pellitory)	1	0.66					
Rye pollen	1	0.87					
Grass-Mix	1	0.69					
Stinging nettle	1	1.2					
Lambs quarter	1	0.57					
Plantain	1	0.53					
Mugwort	1	0.57					
Sorrel	1	0.67					
Acarus siro	1	0.84					
Tyrophagus	1	1.3					
Flea (Ctenoceph.)	1	1.3					

class 0 (<0.5): negative; cl. 1 (0.5 - 2.0): weak; cl. 2 (2.0 - 20): strong; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 64. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 9 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 16. Çalışma kapsamına dahil edilen test grubu içerisinde 9 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

4.3. Kontrol Grubu

4.3.1. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 1 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular

Tablo 19. Çalışma kapsamına dahil edilen 1 numaralı kontrol kedisi.

1 Numaralı Kontrol Kedisi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
1.60 ug/dl		3.06 kU/l

Allergenes	Class	Concentr. [kU/l]	0,15	0,5	2,0	20,0	100
D.farinae	0	<0.15					
D.pteronyssinus	0	<0.15					
Malassezia	0	<0.15					
Lepidoglyphus	0	<0.15					
Aspergillus/ Penicillium	0	<0.15					
Alternaria/ Cladosporium	0	<0.15					
Ragweed (Ambrosia)	0	<0.15					
Birch/ Alder/ Hazel	0	<0.15					
Plantane/ Willow/ Poplar	0	<0.15					
Parietaria (Wall pellitory)	0	<0.15					
Rye pollen	0	<0.15					
Grass-Mix	0	<0.15					
Stinging nettle	0	<0.15					
Lambs quarter	0	<0.15					
Plantain	0	<0.15					
Mugwort	0	<0.15					
Sorrel	0	<0.15					
Acarus siro	0	<0.15					
Tyrophagus	0	<0.15					
Flea (Ctenoceph.)	0	0.21					

class 0 (<0.5): negative; cl. 1 (0.5 - 2.0): weak; cl. 2 (2.0 - 20): strong; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 65. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 1 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 17. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 1 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

4.3.2. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 2 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular

Tablo 20. Çalışma kapsamına dahil edilen 2 numaralı kontrol kedisi.

2 Numaralı Kontrol Kedisi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
1.16 ug/dl		3 kU/l

Allergenes	Class	Concentr. [kU/l]	[kU/l]				
			0,15	0,5	2,0	20,0	100
D.farinae	0	<0,15					
D.pteronyssinus	0	<0,15					
Malassezia	0	<0,15					
Lepidoglyphus	0	<0,15					
Aspergillus/ Penicillium	0	<0,15					
Alternaria/ Cladosporium	0	<0,15					
Ragweed (Ambrosia)	0	<0,15					
Birch/ Alder/ Hazel	0	<0,15					
Plantane/ Willow/ Poplar	0	<0,15					
Parietaria (Wall pellitory)	0	<0,15					
Rye pollen	0	<0,15					
Grass-Mix	0	<0,15					
Stinging nettle	0	<0,15					
Lambs quarter	0	<0,15					
Plantain	0	<0,15					
Mugwort	0	<0,15					
Sorrel	0	<0,15					
Acarus siro	0	<0,15					
Tyrophagus	0	<0,15					
Flea (Ctenoceph.)	0	<0,15					

class 0 (<0,5): negative; cl. 1 (0,5 - 2,0): weak; cl. 2 (2,0 - 20): strong; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 66. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 2 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 18. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 2 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

4.3.3. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 3 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular

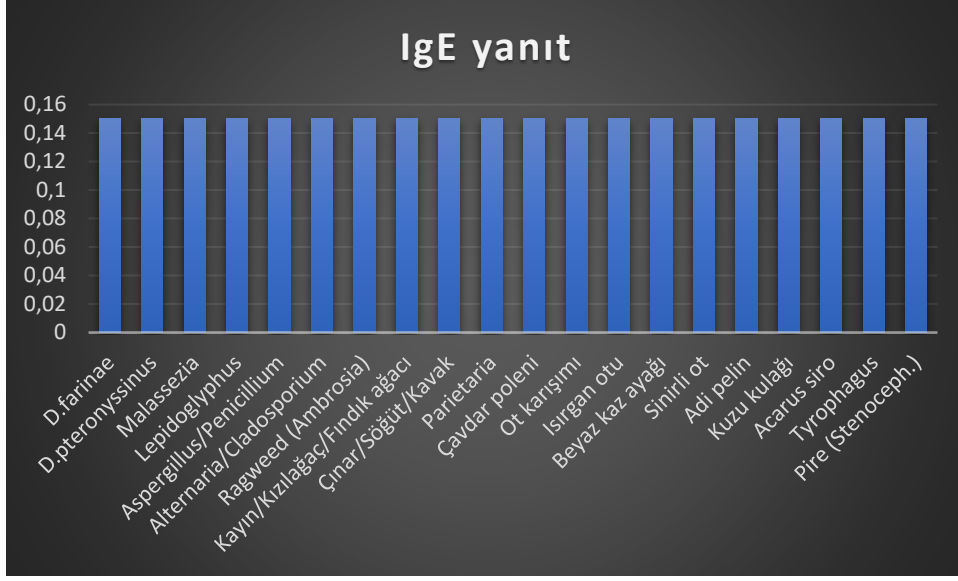
Tablo 21. Çalışma kapsamına dahil edilen 3 numaralı kontrol kedisi.

3 Numaralı Kontrol Kedisi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
1.79 ug/dl		3 kU/l

Allergenes	Class	Concentr. [kU/l]	0,15	0,5	2,0	20,0	100
D.farinae	0	<0.15					
D.pteronyssinus	0	<0.15					
Malassezia	0	<0.15					
Lepidoglyphus	0	<0.15					
Aspergillus/ Penicillium	0	<0.15					
Alternaria/ Cladosporium	0	<0.15					
Ragweed (Ambrosia)	0	<0.15					
Birch/ Alder/ Hazel	0	<0.15					
Plantane/ Willow/ Poplar	0	<0.15					
Parietaria (Wall pellitory)	0	<0.15					
Rye pollen	0	<0.15					
Grass-Mix	0	<0.15					
Stinging nettle	0	<0.15					
Lambs quarter	0	<0.15					
Plantain	0	<0.15					
Mugwort	0	<0.15					
Sorrel	0	<0.15					
Acarus siro	0	<0.15					
Tyrophagus	0	<0.15					
Flea (Ctenoceph.)	0	<0.15					

class 0 (<0.5): negative; cl. 1 (0.5 - 2.0): weak ; cl. 2 (2.0 - 20): strong ; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 67. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 3 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 19. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 3 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

4.3.4. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 4 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular

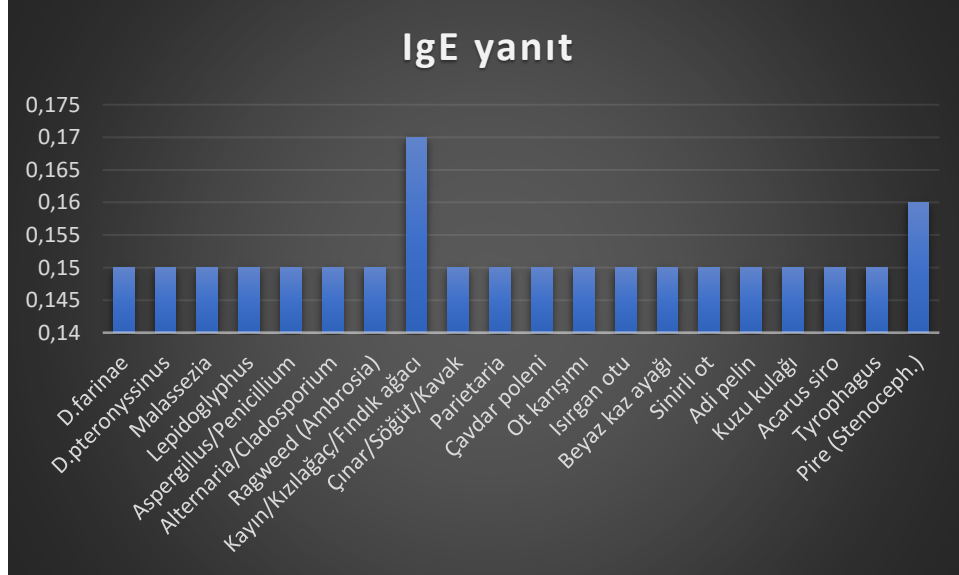
Tablo 22. Çalışma kapsamına dahil edilen 4 numaralı kontrol kedisi.

4 Numaralı Kontrol Kedisi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
1.13 ug/dl		3 kU/l

Allergenes	Class	Concentr. [kU/l]	[kU/l]				
			0,15	0,5	2,0	20,0	100
D.farinae	0	<0.15					
D.pteronyssinus	0	<0.15					
Malassezia	0	<0.15					
Lepidoglyphus	0	<0.15					
Aspergillus/ Penicillium	0	<0.15					
Alternaria/ Cladosporium	0	<0.15					
Ragweed (Ambrosia)	0	<0.15					
Birch/ Alder/ Hazel	0	0.17					
Plantane/ Willow/ Poplar	0	<0.15					
Parietaria (Wall pellitory)	0	<0.15					
Rye pollen	0	<0.15					
Grass-Mix	0	<0.15					
Stinging nettle	0	<0.15					
Lambs quarter	0	<0.15					
Plantain	0	<0.15					
Mugwort	0	<0.15					
Sorrel	0	<0.15					
Acarus siro	0	<0.15					
Tyrophagus	0	<0.15					
Flea (Ctenoceph.)	0	0.16					

class 0 (<0.5): negative; cl. 1 (0.5 - 2.0): weak ; cl. 2 (2.0 - 20): strong ; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 68. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 4 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 20. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 4 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

4.3.5. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 5 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular

Tablo 23. Çalışma kapsamına dahil edilen 5 numaralı kontrol kedisi.

5 Numaralı Kontrol Kedisi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
1.01 ug/dl		3.06 kU/l

Allergenes	Class	Concentr. [kU/l]	[kU/l]				
			0,15	0,5	2,0	20,0	100
D. farinae	0	0.16					
D. pteronyssinus	0	<0.15					
Malassezia	0	<0.15					
Lepidoglyphus	0	<0.15					
Aspergillus/ Penicillium	0	<0.15					
Alternaria/ Cladosporium	0	<0.15					
Ragweed (Ambrosia)	0	<0.15					
Birch/ Alder/ Hazel	0	<0.15					
Plantane/ Willow/ Poplar	0	<0.15					
Parietaria (Wall pellitory)	0	<0.15					
Rye pollen	0	<0.15					
Grass-Mix	0	<0.15					
Stinging nettle	0	<0.15					
Lambs quarter	0	<0.15					
Plantain	0	<0.15					
Mugwort	0	<0.15					
Sorrel	0	<0.15					
Acarus siro	0	<0.15					
Tyrophagus	0	0.20					
Flea (Ctenoceph.)	0	<0.15					

Resim 69. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 5 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 21. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 5 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

4.3.6. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 6 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular

Tablo 24. Çalışma kapsamına dahil edilen 6 numaralı kontrol kedisi.

6 Numaralı Kontrol Kedisi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
0.87ug/dl		18.45 kU/l

Allergenes	Class	Concentr. [kU/l]	0,15	0,5	2,0	20,0	100
D. farinae	0	0.24					
D. pteronyssinus	0	<0.15					
Malassezia	0	0.16					
Lepidoglyphus	0	0.16					
Aspergillus/ Penicillium	0	<0.15					
Alternaria/ Cladosporium	0	0.16					
Ragweed (Ambrosia)	0	0.29					
Birch/ Alder/ Hazel	1	0.56					
Plantane/ Willow/ Poplar	0	0.31					
Parietaria (Wall pellitory)	0	0.17					
Rye pollen	2	6.1					
Grass-Mix	2	6.7					
Stinging nettle	0	0.24					
Lambs quarter	0	0.32					
Plantain	1	1.5					
Mugwort	0	0.19					
Sorrel	0	0.25					
Acarus siro	0	0.18					
Tyrophagus	0	0.35					
Flea (Ctenoceph.)	0	0.27					

class 0 (<0.5): negative; cl. 1 (0.5 - 2.0): weak ; cl. 2 (2.0 - 20): strong ; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 70. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 6 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 22. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 6 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

4.3.7. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 7 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular

Tablo 25. Çalışma kapsamına dahil edilen 7 numaralı kontrol kedisi.

7 Numaralı Kontrol Kedisi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
1.25ug/dl	1.68 ng/dl	6.78 kU/l

Allergenes	Class	Concentr. [kU/l]	0,15	0,5	2,0	20,0	100
D.farinae	1	1.3					
D.pteronyssinus	0	0.49					
Malassezia	0	<0.15					
Lepidoglyphus	0	<0.15					
Aspergillus/ Penicillium	0	<0.15					
Alternaria/ Cladosporium	0	<0.15					
Ragweed (Ambrosia)	0	<0.15					
Birch/ Alder/ Hazel	0	<0.15					
Plantane/ Willow/ Poplar	0	<0.15					
Parietaria (Wall pellitory)	0	<0.15					
Rye pollen	0	<0.15					
Grass-Mix	0	<0.15					
Stinging nettle	0	<0.15					
Lambs quarter	0	<0.15					
Plantain	0	<0.15					
Mugwort	0	<0.15					
Sorrel	1	0.89					
Acarus siro	0	0.40					
Tyrophagus	0	<0.15					
Flea (Ctenoceph.)	0	<0.15					

class 0 (<0.5): negative; cl. 1 (0.5 - 2.0): weak ; cl. 2 (2.0 - 20): strong ; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 71. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 7 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 23. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 7 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

4.3.8. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 8 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular

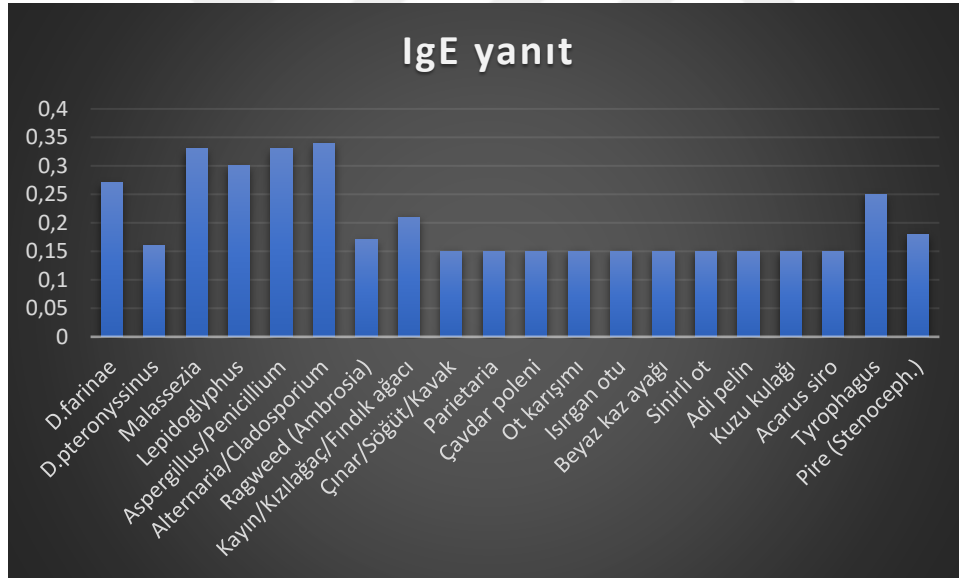
Tablo 26. Çalışma kapsamına dahil edilen 8 numaralı kontrol kedisi.

8 Numaralı Kontrol Kedisi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
		4.04 kU/l

Allergenes	Class	Concentr. [kU/l]	0.15	0.5	2.0	20.0	100
D. farinae	0	0.27					
D. pteronyssinus	0	0.16					
Malassezia	0	0.33					
Lepidoglyphus	0	0.30					
Aspergillus/ Penicillium	0	0.33					
Alternaria/ Cladosporium	0	0.34					
Ragweed (Ambrosia)	0	0.17					
Birch/ Alder/ Hazel	0	0.21					
Plantane/ Willow/ Poplar	0	<0.15					
Parietaria (Wall pellitory)	0	<0.15					
Rye pollen	0	<0.15					
Grass-Mix	0	<0.15					
Stinging nettle	0	<0.15					
Lambs quarter	0	<0.15					
Plantain	0	<0.15					
Mugwort	0	<0.15					
Sorrel	0	<0.15					
Acarus siro	0	<0.15					
Tyrophagus	0	0.25					
Flea (Ctenoceph.)	0	0.18					

class 0 (<0.5): negative; cl. 1 (0.5 - 2.0): weak ; cl. 2 (2.0 - 20): strong ; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 72. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 8 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 24. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 8 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

4.3.9. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 9 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular

Tablo 27. Çalışma kapsamına dahil edilen 9 numaralı kontrol kedisi.

9 Numaralı Kontrol Kedisi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
		3.45 kU/l

Allergenes	Class	Concentr. [kU/l]	0.15	0.5	2.0	20.0	100
D.farinae	0	0.32					
D.pteronyssinus	0	<0.15					
Malassezia	0	0.15					
Lepidoglyphus	0	0.15					
Aspergillus/ Penicillium	0	<0.15					
Alternaria/ Cladosporium	0	<0.15					
Ragweed (Ambrosia)	0	<0.15					
Birch/ Alder/ Hazel	0	<0.15					
Plantane/ Willow/ Poplar	0	<0.15					
Parietaria (Wall pellitory)	0	<0.15					
Rye pollen	0	0.16					
Grass-Mix	0	<0.15					
Stinging nettle	0	<0.15					
Lambs quarter	0	0.38					
Plantain	0	<0.15					
Mugwort	0	<0.15					
Sorrel	0	<0.15					
Acarus siro	0	<0.15					
Tyrophagus	0	0.19					
Flea (Ctenoceph.)	0	0.15					

class 0 (<0.5): negative; cl. 1 (0.5 - 2.0): weak; cl. 2 (2.0 - 20): strong; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 73. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 9 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 25. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 9 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

4.3.10. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 10 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular

Tablo 28. Çalışma kapsamına dahil edilen 10 numaralı kontrol kedisi.

10 Numaralı Kontrol Kedisi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
		3.3 kU/l

Allergen	Class	Concentr. [kU/l]	0,15	0,5	2,0	20,0	100
D.farinae	0	0.30					
D.pteronyssinus	0	0.15					
Malassezia	0	<0.15					
Lepidoglyphus	0	<0.15					
Aspergillus/ Penicillium	0	<0.15					
Alternaria/ Cladosporium	0	<0.15					
Ragweed (Ambrosia)	0	<0.15					
Birch/ Alder/ Hazel	0	<0.15					
Plantane/ Willow/ Poplar	0	<0.15					
Parietaria (Wall pellitory)	0	<0.15					
Rye pollen	0	<0.15					
Grass-Mix	0	0.17					
Stinging nettle	0	<0.15					
Lambs quarter	0	0.23					
Plantain	0	0.18					
Mugwort	0	0.17					
Sorrel	0	<0.15					
Acarus siro	0	<0.15					
Tyrophagus	0	<0.15					
Flea (Ctenoceph.)	0	<0.15					

class 0 (<0.5): negative; cl. 1 (0.5 - 2.0): weak; cl. 2 (2.0 - 20): strong; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 74. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 10 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 26. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 10 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

4.3.11. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 11 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular

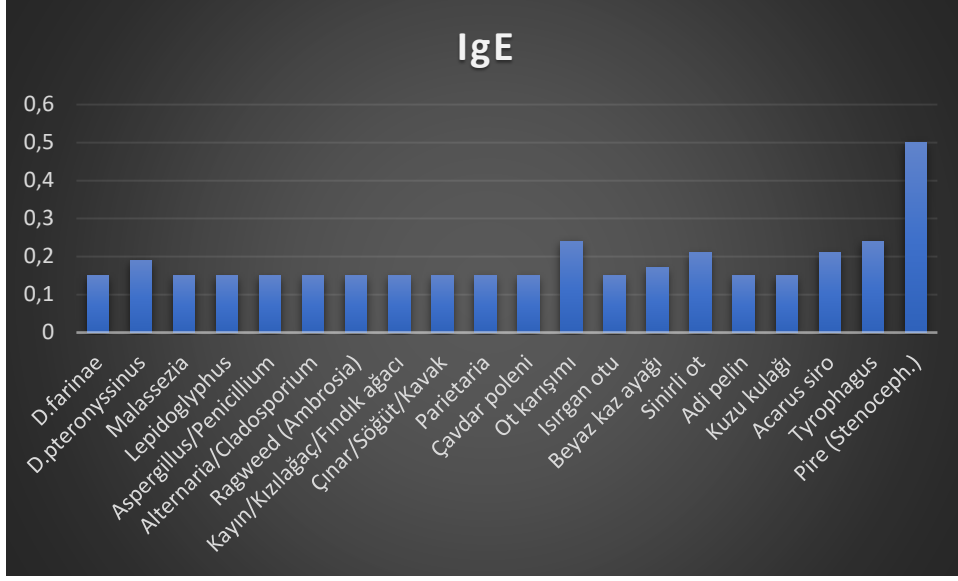
Tablo 29. Çalışma kapsamına dahil edilen 11 numaralı kontrol kedisi.

11 Numaralı Kontrol Kedisi			
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi	
		3.71 kU/l	

Allergenes	Class	Concentr. [kU/l]	0,15	0,5	2,0	20,0	100
D. farinae	0	0.15					
D. pteronyssinus	0	0.19					
Malassezia	0	<0.15					
Lepidoglyphus	0	<0.15					
Aspergillus/ Penicillium	0	<0.15					
Alternaria/ Cladosporium	0	<0.15					
Ragweed (Ambrosia)	0	<0.15					
Birch/ Alder/ Hazel	0	<0.15					
Plantane/ Willow/ Poplar	0	<0.15					
Parietaria (Wall pellitory)	0	<0.15					
Rye pollen	0	<0.15					
Grass-Mix	0	0.24					
Stinging nettle	0	<0.15					
Lambs quarter	0	0.17					
Plantain	0	0.21					
Mugwort	0	<0.15					
Sorrel	0	0.15					
Acarus siro	0	0.21					
Tyrophagus	0	0.24					
Flea (Ctenoceph.)	1	0.50					

class 0 (<0.5): negative; cl. 1 (0.5 - 2.0): weak ; cl. 2 (2.0 - 20): strong ; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 75. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 11 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 27. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 11 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü

4.3.12. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 12 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular

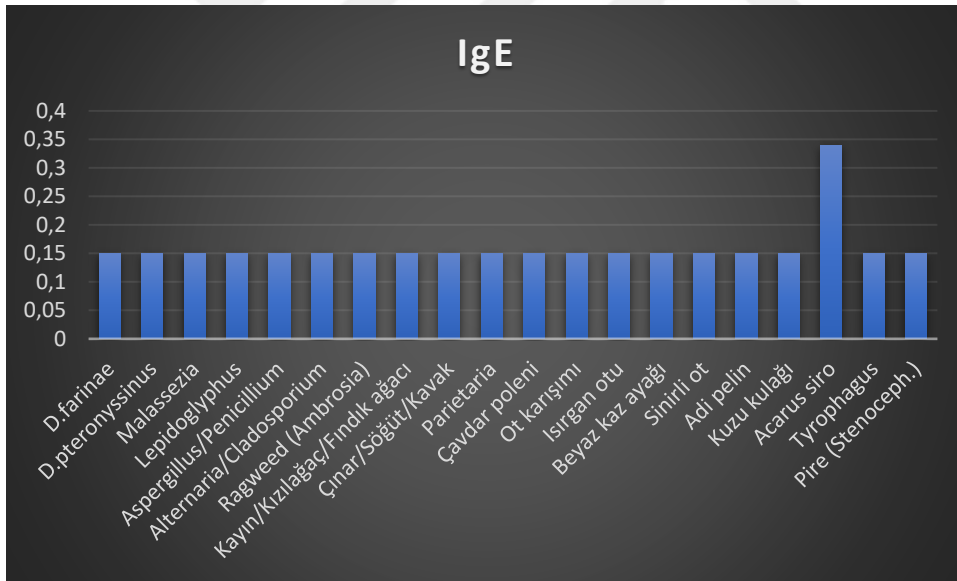
Tablo 30. Çalışma kapsamına dahil edilen 12 numaralı kontrol kedisi.

12 Numaralı Kontrol Kedisi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
		3.19 kU/l

Allergenes	Class	Concentr. [kU/l]	0,15	0,5	2,0	20,0	100
D.farinae	0	<0,15					
D.pteronyssinus	0	<0,15					
Malassezia	0	<0,15					
Lepidoglyphus	0	<0,15					
Aspergillus/ Penicillium	0	<0,15					
Alternaria/ Cladosporium	0	<0,15					
Ragweed (Ambrosia)	0	<0,15					
Birch/ Alder/ Hazel	0	<0,15					
Plantane/ Willow/ Poplar	0	<0,15					
Parietaria (Wall pellitory)	0	<0,15					
Rye pollen	0	<0,15					
Grass-Mix	0	<0,15					
Stinging nettle	0	<0,15					
Lambs quarter	0	<0,15					
Plantain	0	<0,15					
Mugwort	0	<0,15					
Sorrel	0	<0,15					
Acarus siro	0	0,34					
Tyrophagus	0	<0,15					
Flea (Ctenoceph.)	0	<0,15					

class 0 (<0,5): negative; cl. 1 (0,5 - 2,0): weak ; cl. 2 (2,0 - 20): strong ; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 76. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 12 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 28. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 12 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü

4.3.13. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 13 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular

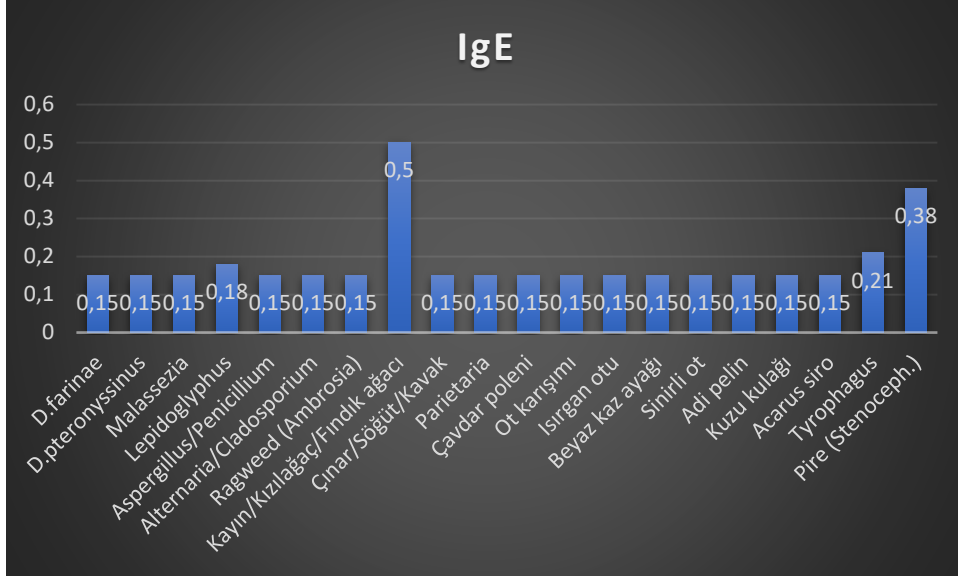
Tablo 31. Çalışma kapsamına dahil edilen 13 numaralı kontrol kedisi.

13 Numaralı Kontrol Kedisi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
		3.32 kU/l

Allergenes	Class	Concentr. [kU/l]	0,15	0,5	2,0	20,0	100
D.farinae	0	<0,15					
D.pteronyssinus	0	<0,15					
Malassezia	0	<0,15					
Lepidoglyphus	0	0,18					
Aspergillus/ Penicillium	0	<0,15					
Alternaria/ Cladosporium	0	<0,15					
Ragweed (Ambrosia)	0	<0,15					
Birch/ Alder/ Hazel	0	<0,15					
Plantane/ Willow/ Poplar	0	<0,15					
Parietaria (Wall pellitory)	0	<0,15					
Rye pollen	0	<0,15					
Grass-Mix	0	<0,15					
Stinging nettle	0	<0,15					
Lambs quarter	0	<0,15					
Plantain	0	<0,15					
Mugwort	0	<0,15					
Sorrel	0	<0,15					
Acarus siro	0	<0,15					
Tyrophagus	0	0,21					
Flea (Ctenoceph.)	0	0,38					

class 0 (<0,5): negative; cl. 1 (0,5 - 2,0): weak ; cl. 2 (2,0 - 20): strong ; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 77. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 13 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 29. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 13 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

4.3.14. Kontrol Grubuna Dahil Edilen 14 Numaralı Kedide Demografik ve Laboratuvar Bulgular

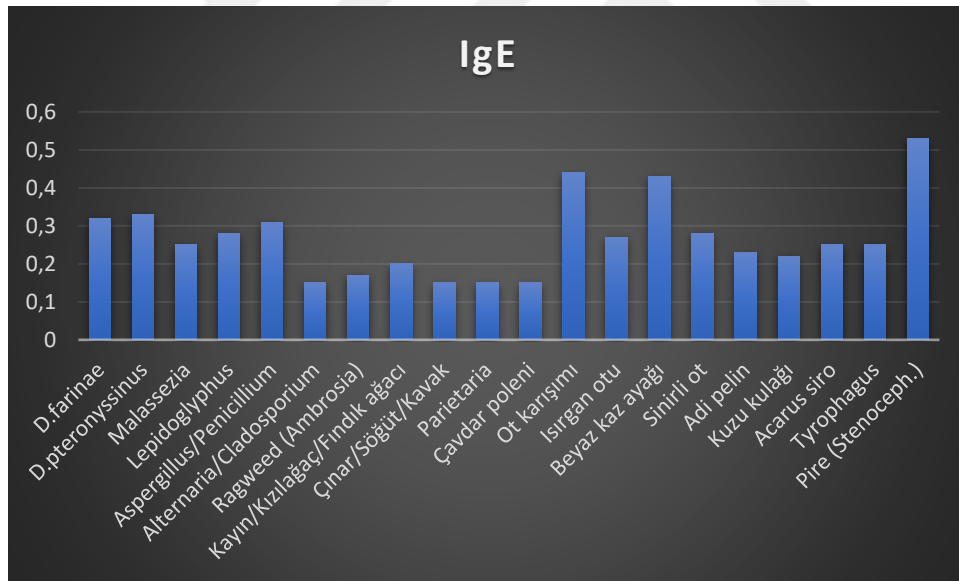
Tablo 32. Çalışma kapsamına dahil edilen 14 numaralı kontrol kedisi.

14 Numaralı Kontrol Kedisi		
Serum Total T4 (TT4)	Serum Serbest T4 (fT4)	Toplam IgE Seviyesi
		5.36 kU/l

Allergenes	Class	Concentr. [kU/l]					
			0.15	0.5	2.0	20.0	100
D. farinae	0	0.32					
D. pteronyssinus	0	0.33					
Malassezia	0	0.25					
Lepidoglyphus	0	0.28					
Aspergillus/ Penicillium	0	0.31					
Alternaria/ Cladosporium	0	<0.15					
Ragweed (Ambrosia)	0	0.17					
Birch/ Alder/ Hazel	0	0.20					
Plantane/ Willow/ Poplar	0	<0.15					
Parietaria (Wall pellitory)	0	<0.15					
Rye pollen	0	0.15					
Grass-Mix	0	0.44					
Stinging nettle	0	0.27					
Lambs quarter	0	0.43					
Plantain	0	0.28					
Mugwort	0	0.23					
Sorrel	0	0.22					
Acarus siro	0	0.25					
Tyrophagus	0	0.25					
Flea (Ctenoceph.)	1	0.53					

class 0 (<0.5): negative; cl. 1 (0.5 - 2.0): weak ; cl. 2 (2.0 - 20): strong ; cl. 3,4 (>20): very strong.

Resim 78. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 14 numaralı olgunun PAT sonuçları.



Şekil 30. Çalışma kapsamına dahil edilen kontrol grubu içerisinde 14 numaralı olgunun PAT sonuçlarının grafik dökümü.

5. TARTIŞMA

Tiroid hormonlarının (tiroksin-T4, triiyodotironin-T3) aşırı üretimi ve sekresyonuna bağlı olarak oluşan kedi hipertiroidizmi ilk olarak 1979 yılında primer otonom bir bozukluk olarak tanımlanmış (Peterson ve ark, 1979), bezde şekillenen benign karakterli adenomatöz kitlesel değişiklikler % 70’lik bir orana sahip iken (Peterson ve ark, 1983), yalnızca % 5’lik oranda ise malign tiroid karsinoması ile ilişkilendirilmiştir (Turrel ve ark, 1988). Bizim çalışmamızda etiyolojik değerlendirmede bulunulmamış olup, sadece total T4 düzeyleri değerlendirilerek tanıya gidilmiş (bütçe kısıtlılığı nedeni ile), sintigrafik ya da ultrasonografik analizler dahil edilemediğinden benign/malign etiyoloji saptanamamıştır.

Kedi hipertiroidizminin etiyolojisi karanlıkta kalsa da, giderek artan sayıda bu endokrin bozukluğa sahip kedilerin kliniklere başvurması altta yatan immunolojik, nutrisyonel, çevresel ile genetik faktörlerin detaylı şekilde incelenmesine yol açmıştır. İnsan hekimliğinde hipertiroidizm tipik olarak otoimmunité (Graves hastalığı) ile ilişkilendirilmekte, kedilerde de altta yatan otoimmunitenin araştırılmasının gerekliliği bildirilmektedir (Vaske ve ark, 2014). Bazı hipertiroidizimli kedilerde hastalığın oluşum mekanizmalarında rol oynayan TSH hormonuna karşı oto-antikorlar belirlense de (Kennedy ve Thoday, 1988) diğer bazı araştırmacılar bu bulguları doğrulamamaktadır (Peterson ve ark, 1987; Nguyen ve ark, 2002). Tez çalışmamızda yine bütçe kısıtlılığı nedeni ile oto-antikora bakılamamıştır.

Önceden de belirtildiği gibi insanlarda hipertiroidizm Graves hastalığının dolaşımdaki TSH reseptör antikorunun (TRAb) varlığı ile karakterize otoimmun bir hastalık olduğu bildirilmiştir (Weetman ve McGregor, 1984; Burman ve Baker, 1985; DeGroot ve Quintans, 1989). TRAb'nin aktivitesinin çoğunluğu immünoglobulin G (IgG) sınıfındadır (Kris, 1968). Bununla birlikte, hipertiroid Graves hastalığında tiroid ve oküler kaslarda immünoglobulin E birikintileri tespit edilmiştir (Werner ve ark, 1972; Talstedt ve Norberg, 1988). Graves hastalığının nüksünün polen alerjisi ile de tetiklenebileceği belirtilmiştir (Hidaka ve ark, 1993; Hidaka ve ark, 1996). Polen alerjisi IgE senteziyle ilişkili en yaygın hastalıklardan biri olduğu için IgE'nin, hipertiroid Graves hastalığının indüksiyonunda ve korunmasında rol oynayabileceği bildirilmiştir (Ishizaka, 1976). Bizim çalışmamızda belirtildiği üzere alerji/hipersensitivite yatkınlığı olduğu düşünülen hipertiroidili kedilerde IgE oluşumu, 20 farklı alerjene karşı değerlendirilmiştir. Serum total T4 seviyeleri yüksek olan, test grubuna dahil edilen kedilerde *D.farinae* alerjenine karşı % 44 oranında 2. Seviyede, % 33 oranında

1.seviyede spesifik IgE alerjen yanıt gelişmiştir. In vitro IgE analizleri değerlendirildiğinde (ort+SE) *D.farinae* spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden ($3,00 \pm 1,187$) sağlıklı olanlara ($0,21 \pm 0,019$) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlenmiştir ($P=0,000$). *D. pteronyssinus* alerjenine karşı % 33 oranında 2.seviyede, % 22 oranında 1.seviyede spesifik IgE alerjen yanıt gelişmiştir. In vitro IgE analizleri değerlendirildiğinde (ort+SE) *D.pteronyssinus* spesifik IgE seviyelerinin kU/l cinsinden hipertiroidili kedilerde ($1,94 \pm 0,787$), sağlıklı olanlara ($0,21 \pm 0,020$) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0,000$). *Malassezia* alerjenine karşı % 22 oranında 1.seviyede spesifik IgE alerjen yanıt gelişmiştir. In vitro IgE analizleri değerlendirildiğinde (ort+SE) *Malassezia* spesifik IgE seviyelerinin kU/l cinsinden hipertiroidili kedilerde ($0,37 \pm 0,048$), sağlıklı olanlara ($0,17 \pm 0,015$) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0,000$). Raqweed (*Ambrosia*) alerjenine karşı % 22 oranında 1.seviyede spesifik IgE alerjen yanıt gelişmiştir. Raqweed (*Ambrosia*) spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden ($0,34 \pm 0,045$), sağlıklı olanlara ($0,17 \pm 0,016$) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0,000$). Çınar/Söğüt/Kavak ağacı polenlerine karşı % 44 oranında 1.seviyede IgE alerjen yanıt gelişmiştir. Çınar/Söğüt/Kavak ağaç polenlerine spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden ($0,51 \pm 0,071$), sağlıklı olanlara ($0,21 \pm 0,036$) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0,000$). Yapışkan otu alerjenine karşı % 44 oranında 1.seviyede IgE alerjen yanıt gelişmiştir. Yapışkan otu spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden ($0,46 \pm 0,080$), sağlıklı olanlara ($0,18 \pm 0,036$) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0,000$). Isırgan otuna karşı % 44 oranında 1.seviyede IgE alerjen yanıt gelişmiştir. Isırgan otu spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden ($0,70 \pm 0,178$), sağlıklı olanlara ($0,24 \pm 0,074$) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0,000$). Sinirli ota karşı % 66 oranda 1.seviye IgE alerjen yanıt gelişmiştir. Sinirli ota spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden ($0,67 \pm 0,118$), sağlıklı kedilere ($0,28 \pm 0,097$) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0,000$). Adi peline karşı % 77 oranında IgE yanıt gelişmiştir. Adi pelin otu spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden ($0,64 \pm 0,093$), sağlıklı kedilere ($0,19 \pm 0,029$) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0,000$). Kuzu kulağı polenine karşı % 44 oranında 2.seviyede, % 33 oranında 1.seviye IgE yanıt gelişmiştir. Kuzu kulağı spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden ($1,79 \pm 0,641$), sağlıklı olanlara ($0,19 \pm 0,037$) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0,000$). *Acarus siro* akarına karşı % 22 oranında 2.seviye, % 55

oranında 1.seviye IgE yanıt gelişmiştir. *Acarus siro* spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden (2.40 ± 1.229), sağlıklı olanlara (0.22 ± 0.049) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0.000$) Tyrophagus akarına karşı % 44 oranında 2.seviye, % 55 oranında 1.seviye IgE yanıt gelişmiştir. Tyrophagus spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden (3.58 ± 1.604), sağlıklı olanlara (0.27 ± 0.080) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0.000$). Pireye karşı % 22 oranında 2.seviye, % 77 oranında 1.seviye IgE yanıt gelişmiştir. Pire spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden (1.40 ± 0.248) sağlıklı olanlara (0.31 ± 0.083) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0.000$) Ayrıca çalışmamız kapsamına dahil edilen 9 hipertiroidili kedinin 7'sinde tüm alerjenlere, diğer 2 tanesinde ise hemen hemen her alerjene karşı alerjen spesifik IgE yanıt gelişmesi dikkat çekmektedir.

Graves hastalığının iyileşme evresinin serum IgE seviyeleri ile ilişkisini incelemek için methimazol tedavisi gören, serum IgE konsantrasyonları yüksek Graves hastaları ile serum IgE konsantrasyonları yüksek olmayan Graves hastaları karşılaştırılmıştır. Bununla birlikte bu koşullar altında serum IgE konsantrasyonları yüksek olan hastalarda TRAb'deki düşüşün, IgE konsantrasyonları yüksek olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha az olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, Graves hastalığının iyileşme evresinin, serum IgE konsantrasyonları yüksek olan hastalarda daha geç olduğunu göstermektedir (Sato ve ark, 1999). Ayrıca, toplumda alerjiler yaygın olduğundan ve oto-immunité, immun yetmezlik ve alerji arasındaki iyi bilinen ilişki nedeniyle, alerjinin oto-immun süreç üzerindeki etkisi, astım ve diğer alerjik reaksiyonların stresi, patogenezinin ziyade tiroid oto-immunitésinin katılımında rol oynayabilmektedir (Sato ve ark, 1999). Bu noktadan hareketle IgE formasyonunun incelendiği tez kapsamına alınan kedilerimizde, daha detaylı analizlerle ortaya konulması gerektiği söylenebilir. Yukarıdaki literatür bilgisi eşliğinde IgE seviyeleri yükselmiş kedilerde gerekli önlemlerin alınmasının gerekliliğinin yanı sıra hipertiroidizm sağaltımında başarı elde etmek için IgE konsantrasyonlarındaki yükselmelerin dikkate alınmasının gerekliliği açıktır.

Bazı çalışmalarda kedilerde hipertiroidizmin insidansını arttırıcı faktörler olarak, konserve gıdalar ve/veya balık, karaciğer ya da kanatlı etine bağlı sakatatlar (et, kemik unu) ile beslenme gösterilmektedir (Kass ve ark, 1999; Martin ve ark, 2000; Edinboro ve ark, 2004). Çevresel faktörler olarak soya izoflavonoidleri, fitatlar, rezorsinol, polifenoller ve poliklorinize bifenillerden (son sözü edilen bu faktörlerin hemen hemen tamamı çevresel ya da ticari kedi mamaları içerisinde yer alarak guatrojenik etki göstermektedirler.) bahis edilmektedir. Bu tez kapsamında çalışmaya dahil edilen 9 kedinin tamamı farklı ve soya içeren ticari mamalar ile

beslenmekteydi. Soyanın hipertiroidizm için bir risk faktörü ve tetikleyici unsur olduğu ve çalışmamız kapsamına alınan kedilerde risk teşkil ettiği rahatlıkla söylenebilir. Çalışmamız kapsamına dahil edilen kedilerin tamamında soyasız diyet, sağaltıma yan unsur olarak bu sebeple önerilmiştir. Hipertiroidizmin kedilerde prevalansını arttıran önemli unsurlardan birisi de evde yaşamalarına rağmen antiparaziter spreylere, fertilizan ajanlar, pestisit ya da insektisitler gösterilmektedir. Buna karşın siyam, himalaya ve saf ırk kedilerde hipertiroidizm riskinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Kass ve ark, 1999; Olczak ve ark, 2004; Scarlett ve ark, 1988). Çalışmamız kapsamında değerlendirilen 9 kedinin 8 tanesi melez, 1 tanesi ise saf ırk idi.

Hipertiroidizmden etkilenen kedilerin ortalama yaş aralığının 12-13 yıl olduğu, bununla birlikte hastalıktan etkilenen kedilerin en az % 5'inin 10 yaşın altında olduğu belirtilmiştir (Broussard ve ark, 1995). Bizim çalışmamıza dahil edilen kedilerin tamamının 10 yaşın altında ve evde yaşayan kediler olduğu, dolayısıyla tetikleyici unsurların üst paragrafta bahis edilen unsurlardan biri olabileceği dikkat çekmekteydi. Kedilerde hipertiroidizmin tanısında klinik ve fiziksel muayene bulguları, klinikopatolojik değişiklikler ve spesifik doğrulayıcı testler rol almaktadır. Tiroid hormonları tüm vücutta birden çok fonksiyona sahip olduğundan artmış olan tiroid hormon konsantrasyonları, cevaben hemen hemen tüm organ sistemleri etkilenmektedir. Tirotoksikozis belirtisi gözlemlenen kedilerde kilo kaybı, normal ya da artmış iştah, aktivite artışı, poliüri/polidipsi, bozulmuş kıl örtüsü ve kusma ile ishali de içeren gastrointestinal belirtiler saptanmaktadır (Peterson ve ark, 1983; Broussard ve ark, 1995; Thoday ve Mooney, 1992; Baral ve Peterson, 2012). Ancak dikkat çekici olarak son 20 senede bahis konusu olan bu klinik bulguların şiddeti ve sıklığı azalmış bulunmakta, veteriner hekimler tarafından farkındalığın artışına bağlı olarak sendrom hastalıktan çok daha önce tanımlanmakta ve müdahale edilmektedir. Tüm bunların yanı sıra etkilenen kedilerin % 10'unda aporetik hipertiroidizm (azalan iştah ve letarji) bulunduğu bildirilmektedir (Peterson ve ark, 1983; Thoday ve Mooney, 1992). Bizim çalışmamız kapsamına dahil edilen 9 kedinin 4'ünde dermatolojik reaksiyonlar (toplamda 6 olguda kaşıntı belirgindi), 3'ünde ise gastrointestinal bulgular saptanmış iken aporetik hipertiroidizm 2 olguda mevcuttu. Kedilerde hipertiroidizmin teşhisine yönelik olguların % 90'ından fazlasında palpe edilebilir bir tiroid nodülü söz konusu iken, çalışmamıza dahil edilen kedilerden yalnızca 2 tanesinde palpasyonda ele gelen tiroid nodülü saptandı. Yine hipertiroidili kedilerde artmış olan tiroid hormon konsantrasyonlarına eşlik eden kardiyovasküler hemodinamik değişiklikler olarak kalp hızı ve ritminde artış ve kardiyak output da değişim söz konusudur (Baral ve Peterson, 2012; Klein ve Ojamaa, 2001; Syme, 2007) Son sözü edilen bulgular hipertiroidili kedilerde taşikardi, kalp vurumlarında artış, aritmi ya da sistolik kalp murmuruları şeklinde her iki olgudan birinde görülmektedir (Peterson

ve ark, 1983; Broussard ve ark, 1995; Thoday ve Mooney, 1992). Çalışmamız kapsamına dahil edilen hipertiroidili kedilerin 5'inde aritmi (taşikardi) söz konusu idi.

Pruritik deri hastalıkları kedilerde sık görülür ve altta yatan etiyolojiyi saptamak için sıkı bir teşhise yönelik alt yapı ile donanım gerekmektedir. Pruritik bir kedide serum alerjen spesifik IgE seviyelerinin ölçülmesi, kutanöz hipersensitivitenin teşhisi için sıklıkla kullanılır. Ancak mevcut kanıtlar, yükselmiş alerjen spesifik IgE konsantrasyonlarının her zaman klinik bir hastalık ile ilişkide olmadığını göstermektedir. Önceki bir çalışmada; yaş, antiparaziter durum, pire tedavisi ve cinsiyetin alerjen spesifik IgE düzeyi üzerindeki olası etkisini ve pruritik kedilerin kesin teşhisinde IgE testinin güvenilirliğini değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçları; yaş, yaşam tarzı, antiparaziter uygulamaların ya da pire kontrolünün yapılmaması ile alerjen spesifik IgE seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon göstermektedir. Cinsiyet ve yaşanılan bölge (kentsel alanlara karşı kırsal alanlar), alerjen spesifik IgE seviyelerini etkilememektedir (Belova ve ark, 2012). Bizim çalışmamızda bu tez kapsamına alınan hipertiroidili kedilerin 6'sında (6/9) kaşıntı mevcuttu. Kaşıntılı bu kedilerin *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, kuzu kulağı poleni, *Acarus siro*, Tyrophagus, pire alerjenlerine karşı yüksek oranda IgE yanıt gösterdiği çalışmamız kapsamında ortaya konulmuştur. Bu bağlamda daha önce de belirtildiği gibi; *D. farinae* alerjenine karşı % 44 oranında 2. Seviyede, % 33 oranında 1.seviyede spesifik IgE alerjen yanıt gelişmiştir. In vitro IgE analizleri değerlendirildiğinde (ort+SE) *D. farinae* spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden ($3,00 \pm 1,187$) sağlıklı olanlara ($0,21 \pm 0,019$) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlenmiştir ($P=0,000$). *D. pteronyssinus* alerjenine karşı % 33 oranında 2.seviyede, % 22 oranında 1.seviyede spesifik IgE alerjen yanıt gelişmiştir. In vitro IgE analizleri değerlendirildiğinde (ort+SE) *D. pteronyssinus* spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden ($1,94 \pm 0,787$), sağlıklı olanlara ($0,21 \pm 0,020$) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0,000$). Kuzu kulağı polenine karşı % 44 oranında 2.seviyede, % 33 oranında 1.seviye IgE yanıt gelişmiştir. Kuzu kulağı spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden ($1,79 \pm 0,641$), sağlıklı olanlara ($0,19 \pm 0,037$) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0,000$). *Acarus siro* akarına karşı % 22 oranında 2.seviye, % 55 oranında 1.seviye IgE yanıt gelişmiştir. *Acarus siro* spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden ($2,40 \pm 1,229$), sağlıklı olanlara ($0,22 \pm 0,049$) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0,000$) Tyrophagus akarına karşı % 44 oranında 2.seviye, 55 oranında 1.seviye IgE yanıt gelişmiştir. Tyrophagus spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden

(3.58 ± 1.604), sağlıklı olanlara (0.27 ± 0.080) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0.000$).

Hipersensitivite dermatitisi, kedilerde pruritusun sık görülen nedenleridir. Etkilenen hayvanlar genellikle, baş ve boyun ekskoryasyonları, kendi kendini indükleyen simetrik alopesi, miliyer dermatitis, eozinofilik dermatitis (özellikle eozinofilik plaklar ve granülomlar) gibi lezyonlar gösterebilir. Gıda, pire ve çevresel alerjenlerin ana rahatsız edici faktörler olduğu varsayılmaktadır. Bu çalışmada dermatolojik reaksiyon tespit edilen 4 kedinin 3'ünde kaşıntı (pruritus) mevcuttu.

Alerjen spesifik IgE in vitro testler, kedi deri hipersensitivite bozuklukları için yaygın ve ticari olarak temin edilebilir testler olarak kabul edilir. Ek olarak, alerjen spesifik IgE seviyesi sadece deri hastalıklarına neden olan alerjenlere karşı oluşan hipersensitiviteden etkilenmeyebilir daha önce de belirtildiği gibi pire, gıda ve çevresel alerjenler, endoparazitler enfestasyon ve muhtemelen yaş, cinsiyet, yaşam tarzı gibi diğer bazı faktörlerden de etkilenebilir. Bir çalışmada (Gilbert ve Halliwell, 2005), *Toxocara canis* ile deneysel olarak enfekte edilen kedilerin, gıda alerjen spesifik IgE seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum, bağırsak parazitlerinin varlığının, daha önce bilindiği gibi sadece parazitler IgE oluşumunu değil aynı zamanda diğer alerjenlere karşı IgE seviyelerini arttırdığı anlamına gelmektedir (Belova ve ark, 2012). Tip I aşırı duyarlılık ve IgE oluşumunun, kedi piresi hipersensitivite dermatitisinde merkezi bir rol oynadığına inanılmaktadır. Ayrıca, klinik hastalık ile serumdaki pire spesifik IgE arasında oldukça iyi bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Bond ve ark, 2006). Yapılan bir çalışmada pire varlığının, gıda ve çevresel alerjenler gibi diğer alerjenlere karşı da IgE oluşumuna neden olabileceği gösterilmiştir (Belova ve ark, 2012). Kedilerin yaşlarının arttıkça, gıda ve çevresel alerjenlere karşı daha fazla IgE seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (Belova ve ark, 2012). Yine aynı çalışmada IgE düzeyleri göz önünde bulundurulduğunda dişi ve erkekler arasında hiçbir fark olmadığı, cinsiyetin alerjen spesifik IgE seviyelerini etkilemediği gösterilmiştir. Bu çalışmada in vitro IgE analizleri değerlendirildiğinde (ort+SE), pire spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde U/l cinsinden (1.4 ± 0.248) sağlıklı olanlara (0.31 ± 0.083) kıyasla belirgin derecede istatistiksel farklılık gösterdiği gözlemlenmiştir ($P=0.000$).

Graves hastalığı bulunan hastalar ve sağlıklı kontrollerin bağırsak mikrobiyotaları karşılaştırıldığında belirli bağırsak mikroplarının modülasyonunda değişiklikler gözlemlenmektedir. Bakteriyel topluluk çeşitliliği (biyoçeşitlilik), Graves hastalığı bulunan hastaların bağırsak florasının, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında daha az çeşitliliğe sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bu bulgular Graves hastalığında, bağırsak mikrobiyal disbiyozis

mekanizmasının hastalığın ilerlemesinde rol oynadığını göstermektedir (Ishaq ve ark, 2018). Bu tez kapsamında bağırsak mikrobiyotası değerlendirilemese de, bir sonraki çalışmamızın muhtemel hedefleri arasında yer alacaktır.

Graves hastalığında yükselmiş IgE seviyeleri, hipertiroidizm için indükleyici faktörler olarak kabul edilebilir ve daha yüksek TSH reseptörü antikör seviyelerine bağlanabilir (Takeoka ve ark, 2003). Mevsimsel alerjik ataklar, Graves hipertiroidizminin daha yüksek prevalansı ile güçlü bir ilişki göstermiştir (Hidaka ve ark, 1993). Graves hastalığında Th2'den türetilmiş IL5 ve IL-13 sitokinleri yükselmiştir. Bağışıklık yanıtlarının ana düzenleyici faktörleri, hem alerji hem de otoimmüniteye dahil olan mast hücreleri, T hücresi düzensizliği ve sitokinlerdir (Hidaka ve ark, 1998; Komiya ve ark, 2001). Önceki raporlar, Graves'in oftalmopatisinde serum total IgE, IL-5 ve IL-12 sitokin düzeylerinin yanı sıra sinir büyüme faktörü (NGF) 'nin patognomik rolünü vurgulamıştır (Molnar ve ark, 1996; Molnar ve Bokk, 2006; Molnar, 2007). Bu çalışmada bütçe kısıtlılığına ilişkin olarak pro- ve anti-inflamatuvar sitokin düzeylerine bakılamadığından değerlendirmede bulunulamamıştır.

Ev tozu akarı alerjisinde solunum yolu iltihabı, Treg hücreleri ve IgA üretimi ile indüklenmiştir, bu immün tepkilerin probiyotikler tarafından zayıflatılabileceği bildirilmiştir (Yu ve ark, 2011). Çalışmamızda *D.farinae* alerjenine karşı % 44 oranında 2. Seviyede, % 33 oranında 1.seviyede spesifik IgE alerjen yanıt gelişmiştir. In vitro IgE analizleri değerlendirildiğinde (ort+SE) *D.farinae* spesifik IgEseviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden ($3,00 \pm 1,187$) sağlıklı olanlara ($0,21 \pm 0,019$) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlenmiştir ($P=0,000$). *D. pteronyssinus* alerjenine karşı % 33 oranında 2.seviyede, % 22 oranında 1.seviyede spesifik IgE alerjen yanıt gelişmiştir. In vitro IgE analizleri değerlendirildiğinde (ort+SE) *D.pteronyssinus* spesifik IgE seviyelerinin hipertiroidili kedilerde kU/l cinsinden ($1,94 \pm 0,787$), sağlıklı olanlara ($0,21 \pm 0,020$) oranla belirgin derecede istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi ($P=0,000$).

Tiroid fonksiyonu ve gastrointestinal sistem arasındaki bağlantı uzun zamandır bilinmektedir: T3, intestinal mukoza epitel hücrelerinin gelişiminin ve farklılaşmasının en önemli düzenleyicileri arasında kabul edilir (Meng ve ark, 2001). Klinik olarak, tiroid hormonlarının kan konsantrasyonundaki değişiklikler, hem hipo hem de hiper fonksiyonunda belgelenen sık gastrointestinal rahatsızlıklar, gastrointestinal semptomlardan sorumludur (Wegener ve ark, 1992). Bu etki, gastrointestinal nöro-motor fonksiyonun değişmesine bağlı olabilir, bu da intestinal kas sisteminde kasılmanın farklı hızlarda ekspresyonu ve lokal glikozaminoglikan infiltrasyonu nedeniyle olası kas tabakasının ödemi ile ifade edilebilir (Daher ve ark, 2009; Tönjes ve ark, 2006).

Diğer yandan, yapılan yeni çalışmalar tiroid fonksiyonundaki değişikliklerin, bağırsak mikrobiyal popülasyonunu etkileyebileceğini göstermiştir. Hipertiroidizm Zhou ve arkadaşları (2014) tarafından belgelenmiş olan intestinal disbiyozise katkıda bulunurken, gerçek zamanlı PCR analizinde *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* sayısında belirgin azalma ve *Enterococcus* sayısında artış gözlenmiştir. Çalışmamızda bağırsak mikrobiyotası değerlendirilememiş olsa da, disbiyozisin hipertiroidili kedilerde IgE seviyelerinde değişime neden olup olmayacağının araştırılması gerektiği açıktır. Bu konu daha az çalışılmış olmasına rağmen, mikrobiyota bileşimindeki değişikliklerin de tiroid fonksiyonundaki değişikliklerden sorumlu olduğu gösterilmiştir. GF (Germ free) sıçanlarda bir kontrol popülasyonu ile karşılaştırıldığında kanamisin ile tedavi edilen GF sıçanlarının, tiroid fonksiyonunun azaldığı ortaya çıkarılmıştır (Vought ve ark, 1972). Ayrıca intestinal floranın, tiroid hormonlarının enterohepatik geri dönüşüm ve metabolizmasında rol oynadığı bildirilmiştir (Virili ve Centanni, 2015; Virili ve Centanni 2017). Murin ve insan fekal içeriğinde, hem bağırsak dejenerasyonuna, hem de ince bağırsak seviyesinde tiroid hormonlarının reabsorbsiyonuna yol açan betaglukuronidaz ve sülfataz aktiviteleri tespit edilmiştir. Bazı mikrobik flora türlerinin ‘‘probiyotiklerin’’ mikrobiyota homeostazına katkıda bulunma yetenekleri bulunmaktadır (Tannock, 2004). Broiler tavuklarda az sayıda tiroksin (Sohail ve ark., 2010) ve triiyodotironin (Chotinsky ve Mihaylov, 2013) düzeyini bildiren birkaç çalışmada probiyotik takviyesinin etkileri değerlendirilmiştir. Ayrıca, 2014 yılında yayınlanan ilginç bir çalışma, farelerde tiroid bezi homeostazında *Lactobacillus reuterii*'nin yararlı etkisini göstermiştir (Varian ve ark, 2014). Bizim çalışmamızda da (tez kapsamına dahil edilememiş olsa da) değişmeli takvim probiyotik sağaltımı hasta kedilerin tamamına methimazol’e destek unsur olarak önerilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak hipersensitivite, alerjik predispozisyon ya da buna ilişkin klinik bulguları mevcut olan kedilerde az miktarda bir serum örneği ile in vitro alerjen spesifik IgE tayininin yapılması ile gerek tanı ve gerekse sağaltım klavuzlarında bir değişim sağlanabilir. Hipertiroidizm tanısı konulan kedilerde en sıklıkla Throphagus, *D.farinae* ve *Acarus siro*' ya karşı IgE formasyonu tespit edilirken, antitiroidal sağaltımın yanı sıra ilgili alerjene karşı immunstimülan önlemlerin alınması gerektiği düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

Adams WH. Thyroid Radiotherapy: Iodine-131. In: Daniel GB, Berry CR (eds), Textbook of Veterinary Nuclear Medicine. 2 nd ed. Koxville, Tennessee, USA, 2006, s 393-400.

Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 2010, 362(8), 726-738.

Baines E. The mediastinum. In: Schwarz T, Johnson V (eds). BSAVA Manual of Canine and Feline Thoracic Imaging Journal of Small Animal Practice. Waterwells Business Park, Quedgeley, Gloucester, UK, 2008, s 177-199.

Baral R, Peterson ME. Thyroid gland disorders. The cat: clinical medicine and management, PA: Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012, 571-592.

Barr F, Gaschen L. BSAVA manual of Canine and Feline Ultrasonography. *British Small Animal Veterinary Association*, 2011.

Behrend EN. Medical Therapy of Feline Hyperthyroidism. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 1999, 21, 235-244.

Bell KM, Rutherford SM, Hendriks WH. The isoflavone content of commercially-available feline diets in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal* 2006, 54(3), 103-108.

Belova S, Wilhelm S, Linek M, Beco L, Fontaine J, Bergvall K, Favrot C. Factors affecting allergen-specific IgE serum levels in cats. *Canadian Journal of Veterinary Research* 2012, 76(1), 45-51.

Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2009, 16(5), 385-391.

Bond R, Hutchinson MJ, Loeffler A. Serological, intradermal and live flea challenge tests in the assessment of hypersensitivity to flea antigens in cats (*Felis domesticus*). *Parasitology Research* 2006, 99(4), 392–397.

Broome MR. Thyroid scintigraphy in hyperthyroidism. *Clinical Techniques Small Animal Practice* 2006, 21(1), 10-16.

Broussard JD, Peterson ME, Fox PR. Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. *Journal American Veterinary Medical Association* 1995, 206, 302-302.

Burman KD, Baker R Jr. Immune mechanisms in Graves' disease. *Endocrine Reviews* 1985, 6(2), 183–232.

Capen CC. Endocrine glands, thyroid gland. In: Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer NC (eds). *Pathology of Domestic Animals*. 5 th ed. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, 2007, s. 379 – 407.

Chotinsky D, Mihaylov R. Effect of probiotics and Avotan on the level of thyroid hormones in the blood plasma of broiler chickens. *Bulgarian Journal of Agricultural Science* 2013, 19, 817–821.

Costa LG, Giordano G, Tagliaferri S, Caglieri A. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants: environmental contamination, human body burden and potential adverse health effects. *Acta Biomedica* 2008, 79(3), 172-183.

Court MH, Freeman LM. Identification and concentration of soy isoflavones in commercial cat foods. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2002, 63(2), 181-185.

Cunningham JG, Klein BG.. Endocrine glands and their function. In: *Textbook of veterinary physiology* . Saunders Elsevier, St. Louis, MO, USA, 2007, s 443-444.

Daher R, Yazbeck T, Jaoude JB, Abboud B. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. *World Journal Gastroenterology* 2009, 15, 2834–2838.

Daniel GB, Berry CR. *Textbook of veterinary nuclear medicine*. North Carolina State University, 2006.

De Felice M, Di Lauro R. Minireview: intrinsic and extrinsic factors in thyroid gland development: an update. *Endocrinology* 2011, 152(8), 2948-2956.

DeGroot LJ, Quintans J. The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocrine Reviews* 1989, 10(4), 537–562.

Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews* 2009, 30(4), 293-342.

Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochemical Pharmacology* 1997, 54(10), 1087-1096.

Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism* 2010, 95(12), 5180-5188.

Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. The endocrine glands. In: Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG (eds). *Textbook of Veterinary Anatomy*. 4th ed. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, 2010a, s 216-222.

Dye JA, Venier M, Zhu L, Ward CR, Hites RA, Birnbaum LS. Elevated PBDE levels in pet cats: sentinels for humans?. *Environmental Science&Technology* 2007, 41(18), 6350-6356.

Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Glickman LT. Review of iodine recommendations for commercial cat foods and potential impacts of proposed changes. *Thyroid* 2004, 14, 722.

Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Janovitz E, Thacker HL, Glickman LT. Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2004, 224(6), 879–886.

Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, Hurst R. Selenium in human health and disease. *Antioxidants&Redox Signaling* 2011, 14(7), 1337-1383.

Feldman EC. Feline Hyperthyroidism (thyrotoxicosis) In: Feldman EC, Nelson RW, eds, *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Elsevier health sciences, 2004, 152-218.

Fujita S, Volpi E. Nutrition and sarcopenia of ageing. *Nutrition Research Reviews* 2004, 17(1), 69-76.

Gerber H, Peter H, Ferguson DC, Peterson ME. Etiopathology of feline toxic nodular goiter. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1994, 24(3), 541-565.

Gilbert S, Halliwell REW. The effects of endoparasitism on the immune response to orally administered antigen in cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2005, 106(1-2), 113–120.

Guo W, Park JS, Wang Y, Gardner S, Baek C, Petreas M, Hooper K. High polybrominated diphenyl ether levels in California house cats: house dust a primary source?. *Environmental toxicology and chemistry* 2012, 31(2), 301-306.

Hallgren S, Darnerud PO. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) in rats—testing interactions and mechanisms for thyroid hormone effects. *Toxicology* 2002, 177(2-3), 227-243.

Hallgren S, Sinjari T, Håkansson H, Darnerud P. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice. *Archives of Toxicology* 2001, 75(4), 200-208.

Hauger-Klevene JH, Brown H, Zavaleta J. Plasma renin activity in hyper- and hypothyroidism: effect of adrenergic blocking agents. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism* 1972, 34(4), 625-629.

Hibbert A, Gruffydd-Jones T, Barrett EL, Day MJ, Harvey AM. Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. *Journal of Feline Medicine&Surgery* 2009, 11(2), 116-124.

Hidaka Y, Amino N, Iwatani Y, Itoh E, Matsunaga M, Tamaki H. Recurrence of thyrotoxicosis after attack of allergic rhinitis in patients with Graves' disease. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism* 1993, 77(6), 1667–1670.

Hidaka Y, Masaki T, Sumizaki H, Takeoka K, Tada H, Amino H. Onset of Graves' thyrotoxicosis after an attack of allergic rhinitis. *Thyroid* 1996, 6(4), 349 –351.

Hidaka Y, Okumara M, Shimaoka Y, Takeoka K, Tada H. Increased serum concentration of interleukin-5 in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 1998, 8(3), 235-239.

Hoening M, Peterson ME, Ferguson DC. Glucose tolerance and insulin secretion in spontaneously hyperthyroid cats. *Research in Veterinary Science* 1992, 53(3), 338-341.

Holzworth J, Theran P, Carpenter JL, Harpster NK, Todoroff RJ. Hyperthyroidism in the cat: ten cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1980, 176(4), 345-353.

Ikeda T, Nishikawa A, Imazawa T, Kimura S, Hirose M. Dramatic synergism between excess soybean intake and iodine deficiency on the development of rat thyroid hyperplasia. *Carcinogenesis* 2000, 21(4), 707-713.

Ikeda T, Nishikawa A, Son HY, Nakamura H, Miyauchi M, Imazawa T Hirose M. Synergistic Effects of High-dose Soybean Intake with Iodine Deficiency, but Not Sulfadimethoxine or Phenobarbital, on Rat Thyroid Proliferation. *Japanese Journal of Cancer Research* 2001, 92(4), 390-395.

Ishaq HM, Mohammad IS, Shahzad M, Ma C, Raza MA, Wu X, Xu J. Molecular Alteration Analysis of Human Gut Microbial Composition in Graves' disease Patients. *International journal of biological sciences* 2018, 14(11), 1558.

Ishizaka K. Cellular events in the IgE antibody response. *Advances in Immunology*, 1976, 23, 1–75.

Joseph RJ, Peterson ME. Review and comparison of neuromuscular and central nervous system manifestations of hyperthyroidism in cats and humans. *Progress in veterinary neurology* 1992, 3, 114–118.

Kahaly GJ, Wagner S, Nieswandt J, Mohr-Kahaly S, Ryan TJ. Stress echocardiography in hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism* 1999, 84(7), 2308-2313.

Kang JH, Kondo F. Determination of bisphenol A in canned pet foods. *Research in Veterinary Science* 2002, 73(2), 177-182.

Kaptein EM, Hays MT, Ferguson DC. Thyroid hormone metabolism: a comparative evaluation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1994, 24(3), 431-466.

Kass PH, Peterson ME, Levy J, James K, Becker DV, Cowgill LD. Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1999, 13(4), 323-329.

Kay T, Kimura M, Nishig K and Itokawa Y. Soyabean, goitre, and prevention. *Journal of Tropical Pediatrics* 1988, 34, 110–113.

Kennedy RL, Thoday KL. Autoantibodies in feline hyperthyroidism. *Research in Veterinary Science* 1988, 45(3), 300–306.

Kimura S, Suwa J, Ito M, Sato H. Development of malignant goiter by defatted soybean with iodine-free diet in rats. *Gann Japanese Journal of Cancer Research* 1976, 67(5), 763–765.

Kintzer PP, Peterson ME. Nuclear medicine of the thyroid gland. Scintigraphy and radioiodine therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1994, 24, 587-605.

Kitamura S, Jinno N, Ohta S, Kuroki H, Fujimoto N. Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002, 293(1), 554-559.

Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *The New England Journal of Medicine* 2001, 344(7), 501–509.

Komiya I, Yamada T, Sato A, Kouki T, Nishimori T, et al. Remission and recurrence of hyperthyroid Graves' disease during after methimazole treatment when assessed by IgE and interleukin-13. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism* 2001, 86, 3540-3544.

Kowalsky RJ. Radioactive decay, radioactivity, Tc-99m generator, and radiopharmaceuticals. Textbook of Veterinary Nuclear Medicine. 2nd ed. Veterinary Radiology&Ultrasound, 2006, s 2-24.

Köhrle J. Flavonoids as a risk factor for goiter and hypothyroidism. In: Merck European Thyroid Symposium. 2000, s. 41-53.

Kraft W, Buchler F. Hyperthyroidism: incidence in the cat. *Tierärztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heimtiere* 1999, 27(6), 386-388.

Kris JP. Inactivation of long-acting thyroid stimulator (LATS) but antikappa and anti-lambda antisera. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism* 1968, 28(10), 1440 –1444.

Kupryianchyk D, Hovander L, Jones B, Lindqvist NG, Eriksson S, Bergman Å. Hyperthyroidism, a new disease in cats-is it caused by exposure to environmental organic pollutants?. In Dioxin. 2009, s 2720-2725.

Lautenschlaeger IE, Hartmann A, Sicken J, Mohrs S, Scholz VB, Neiger R, Kramer M. Comparison Between Computed Tomography And 99 M Tc-Per technetate Scintigraphy Characteristics Of The Thyroid Gland In Cats With Hyperthyroidism. *Veterinary Radiology/Ultrasound* 2013, 54(6), 666-673.

Lynn A, Dockins JM, Kuehn NF, Kerstetter KK, Gardiner D. Caudal mediastinal thyroglossal duct cyst in a cat. *Journal of Small Animal Practice* 2009, 50(3), 147-150.

MacDonald ML, Rogers QR, Morris JG. Nutrition of the domestic cat, a mammalian carnivore. *Annual Review of Nutrition* 1984, 4(1), 521-562.

Martin KM, Rossing MA, Ryland LM, DiGiacomo RF, Freitag WA. Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats. *Journal of The American Veterinary Medical Association*. 2000 217(6), 853–856.

Meeker JD, Ferguson KK. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in US adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008. *Environmental Health Perspectives* 2011, 119(10), 1396-1402.

Melendez LD, Yamka RM, Burris P. titration Of Dietary Iodine For Maintaining Normal Serum Thyroxine Concentrations In Hyperthyroid Cats.: abstract En-17. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2011, 25(3), 683.

Meng S, Badrinarain J, Sibley E, Fang R, Hodin R. Thyroid hormone and the d-type cyclins interact in regulating enterocyte gene transcription. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2001, 5(1), 49–55.

Mensching DA, Slater M, Scott JW, Ferguson DC, Beasley VR. The feline thyroid gland: a model for endocrine disruption by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)?. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 2012, 75(4), 201-212.

Meric SM, Hawkins EC, Washabau RJ, Turrel JM, Feldman EC. Serum thyroxine concentrations after radioactive iodine therapy in cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1986, 188(9), 1038-1040.

- Meric SM, Rubin SI.** Serum thyroxine concentrations following fixed-dose radioactive iodine treatment in hyperthyroid cats: 62 cases (1986-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1990, 197(5), 621-623.
- Miyamoto T.** Prevalence of feline hyperthyroidism in Osaka and the Chugoku Region. *Journal Japan Veterinary Medical Association* 2002, 55(5), 289-292.
- Molnar I, Bokk Á.** Decreased nerve growth factor levels in hyperthyroid Graves' ophthalmopathy highlighting the role of neuroprotective factor in autoimmune thyroid diseases. *Cytokine* 2006, 35(3-4), 109-114.
- Molnar I, Horváth S, Balázs C.** Detectable serum IgE levels in Graves' ophthalmopathy. *European Journal of Medical Research* 1996, 1(11), 543-546.
- Molnar I, Kelemen E, Somogyiné-Vári E.** The Prevalence and Characteristics of Allergy in Autoimmune Thyroid Diseases. *Journal of Clinical and Cellular Immunology* 2015, 6(2), 2.
- Molnar I.** The balance shift in Th1/Th2 related IL-12/IL-5 cytokines in Graves' disease during methimazole therapy. *Autoimmunity* 2007, 40(1), 31-37.
- Mooney CT, Peterson ME.** Feline hyperthyroidism. In: BSAVA manual of canine and feline endocrinology. BSAVA Library, 2012, s 92-110.
- Mooney CT.** Feline hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2001, 31(5), 963-983.
- Mooney CT.** Hyperthyroidism In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds), Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat. 7th ed. St. Louis, MO Saunders, 2010, s 1761-1779.
- Mooney CT.** Radioactive iodine therapy for feline hyperthyroidism: efficacy and administration routes. *Journal of Small Animal Practice* 1994, 35(6), 289-294.
- Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Nakao K.** Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism* 2002, 87(11), 5185-5190.

Nguyen LQ, Arseven OK, Gerber H, Stein BS, Jameson JL, Kopp P. Cloning of the cat TSH receptor and evidence against an autoimmune etiology of feline hyperthyroidism. *Endocrinology* 2002, 143(2), 395–402.

Noonan GO, Ackerman LK, Begley TH. Concentration of bisphenol A in highly consumed canned foods on the US market. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2011, 59(13), 7178-7185.

Nykamp SG, Dykes NL, Zarfoss MK, Scarlett JM. Association of the risk of development of hypothyroidism after iodine 131 treatment with the pretreatment pattern of sodium pertechnetate Tc 99m uptake in the thyroid gland in cats with hyperthyroidism: 165 cases (1990–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005, 226(10), 1671-1675.

Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996, 6(5), 505-512.

Olczak J, Jones BR, Pfeiffer DU, Squires RA, Morris RS, Markwell PJ. Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal* 2004, 53(1), 53–58.

Patil AR, Cupp C, Pérez-Camargo G. Incidence of impaired nutrient digestibility in aging cats. *Nestlé Purina Nutrition Forum Proceedings* 2003, 26,2(A), 72.

Patrick L. Thyroid Disruption: Mechanisms and Clinical Implications in Human Health. *Alternative Medicine Review* 2009, 14(4).

Peremans K, Vandermeulen E, van Hoek I, Daminet S, Vermeire S, Bacher K. Interference of iohexol with radioiodine thyroid uptake in the hyperthyroid cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2008 10(5), 460-465.

Perez-Camargo G. Cat nutrition: What is new in the old? *Compendium for Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 2004, 26(2A), 5-10.

Peter HJ, Gerber H, Studer H, Becker DV, Peterson ME. Autonomy of growth and of iodine metabolism in hyperthyroid feline goiters transplanted onto nude mice. *The Journal Clinical Investigation* 1987, 80(2), 491-498.

Peter HJ, Gerber H, Studer H, Peterson ME, Becker DV and Groscurth P. Autonomous growth and function of cultured thyroid follicles from cats with spontaneous hyperthyroidism. *Thyroid* 1991, 1(4), 331–338.

Peterson M. Hyperthyroidism in cats: what's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it?. *Journal of feline medicine and surgery* 2012, 14(11), 804-818.

Peterson M. Nutritional Management of Feline Hyperthyroidism: What's the best diet to feed these cats? *Animal Endocrine Clinic* 2011.

Peterson ME and Broome MR. Hyperthyroid cats on longterm medical treatment show a progressive increase in the prevalence of large thyroid tumors, intrathoracic thyroid masses, and suspected thyroid carcinoma. Proceedings of the 22nd Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine, Companion Animals, s 224, 2012.

Peterson ME, Broome MR. Thyroid Scintigraphy Findings In 917 Cats With Hyperthyroidism.: abstract En-2. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2012, 26(3), 754.

Peterson ME, Broussard JD, Gamble DA. Use of the thyrotropin releasing hormone stimulation test to diagnose mild hyperthyroidism in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1994, 8(4), 279-286.

Peterson ME, Graves TK, Gamble DA. Triiodothyronine (T3) suppression test: an aid in the diagnosis of mild hyperthyroidism in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1990, 4(5), 233-238.

Peterson ME, Johnson GF, Andrews LK. Spontaneous hyperthyroidism in the cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1979, 108.

Peterson ME, Kintzer PP, Cavanagh PG, Fox PR, Ferguson DC, Johnson GF, Becker DV. Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1983, 183(1), 103-110.

Peterson ME, Livingston P, Brown RS. Lack of circulating thyroid stimulating immunoglobulins in cats with hyperthyroidism. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1987, 16(3–4), 277–282.

Peterson ME, Melián C, Nichols R. Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *Journal of the American Medical Association* 2001, 218(4), 529-536.

Peterson ME, Ward CR. Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2007, 37(4), 633-645.

Peterson ME. Feline focus: Diagnostic testing for feline thyroid disease: hyperthyroidism. Compendium continuing education for veterinarians. 2012.

Philips DE, Radlinsky MG, Fischer JR, Biller DS. Cystic thyroid and parathyroid lesions in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2003, 39(4), 349-354.

Qin Q, Liu P, Wang R, Yan N, Yang J. The increased but non-predominant expression of TH17- and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 45(12), 1202-1208.

Raikow RB, Dalbow MH, Kennerdell JS, Compher K, Machen L. Immunohistochemical evidence for IgE involvement in Graves' orbitopathy. *Ophthalmology* 1990, 97, 629-635.

Rasmussen LB, Schomburg L, Köhrle J, Pedersen IB, Hollenbach B, Hög A, Laurberg P. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology* 2011, 164(4), 585-590.

Rucinsky R, Cook A, Haley S, Nelson R, Zoran DL, Poundstone M. AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2010, 46(3), 215-224.

Sassnau R. Epidemiological investigation on the prevalence of feline hyperthyroidism in an urban population in Germany. *Tierärztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heimtiere* 2006; 34: 450-7.

Sato A, Takemura Y, Yamada T, Ohtsuka H, Sakai H, Miyahara Y, Kanamori A. A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Graves' disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999, 84(10), 3602-3605.

Scarlett JM, Moise NS, Rayl J. Feline hyperthyroidism: A descriptive and case-control study. *Preventive Veterinary Medicine* 1988, 6(4), 295-309.

Scarlett JM. Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1994, 24(3), 477-486.

Schechter A, Malik N, Haffner D, Smith S, Harris TR, Paepke O, Birnbaum L. Bisphenol a (BPA) in US food. *Environmental Science Technology* 2010, 44(24), 9425-9430.

Scott-Moncrieff JC. Feline hyperthyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JC, Behrend E. (eds). *Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, 2015, s 136 – 195.

Sebastiani A, Fishbeck DW. Mammalian anatomy: the cat. Morton Publishing Company, 2005.

Shepard TH, Pyne GE, Kirschvink JF, McLean M. Soybean goiter: report of three cases. *The New England Journal of Medicine: Research&Review* 1960, 262(22), 1099-1103.

Short KR, Nair KS. Mechanisms of sarcopenia of aging. *Journal of Endocrinological Investigation* 1999, 22(5), 95-105.

Slater MR, Komkov A, Robinson LE, Hightower D. Long-term follow-up of hyperthyroid cats treated with iodine-131. *Veterinary Radiology&Ultrasound* 1994, 35(3), 204-209.

Sohail MU, Ijaz A, Yousaf MS, Ashraf K, Zaneb H, Aleem M. Alleviation of cyclic heat stress in broilers by dietary supplementation of mannan-oligosaccharide and Lactobacillus-based probiotic: dynamics of cortisol, thyroid hormones, cholesterol, C-reactive protein, and humoral immunity. *Poultry Science* 2010, 89(9), 1934–1938.

Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martin E, Linares F, Cardona I, López-Ojeda J, Santiago P. Iodine intakes of 100–300 µg/d do not modify thyroid function and have modest anti-inflammatory effects. *British Journal of Nutrition* 2011, 105(12), 1783-1790.

Sparkes AH. Feeding old cats— An update on new nutritional therapies. *Topics in Companion Animal Medicine* 2011, 26(1), 37-42.

Syme HM. Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2007, 37(4), 723–743.

Takeoka K, Hidaka Y, Hanada H, Nomura T, Tanaka S. Increase in serum levels of autoantibodies after attack of seasonal allergic rhinitis in patients with Graves' disease. *International Archives of Allergy and Immunology* 2003, 132, 268-276.

Talsness CE. Overview of toxicological aspects of polybrominated diphenyl ethers: a flame-retardant additive in several consumer products. *Environmental Research* 2008, 108(2), 158-167.

Talstedt L, Norberg R. Immunohistochemical staining of normal and Graves' extra-ocular muscle. *Investigative Ophthalmology&Visual Science* 1988, 29(2), 175–184.

Tannock GW. A special fondness for lactobacilli. *Applied and Environmental Microbiology* 2004, 70(6), 3189-3194.

Theilen EO, Wilson WR. Hemodynamic effects of peripheral vasoconstriction in normal and thyrotoxic subjects. *Journal of Applied Physiology* 1967, 22(2), 207-210.

Theon AP, Van MV, Feldman E. Prospective randomized comparison of intravenous versus subcutaneous administration of radioiodine for treatment of hyperthyroidism in cats. *American Journal of Veterinary Research* 1994, 55(12), 1734-1738.

Thoday KL, Mooney CT. Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. *Veterinary Record* 1992, 131(12), 257-264.

Tönjes A, Karger S, Koch CA, Paschke R, Tannapfel A, Stumvoll M. Impaired enteral levothyroxine absorption in hypothyroidism refractory to oral therapy after thyroid ablation for papillary thyroid cancer: case report and kinetic studies. *Thyroid* 2006, 16(10), 1047–51.

Trepanier LA. The use of antithyroid drugs in the medical management of feline hyperthyroidism. *Problems in veterinary medicine* 1990, 2(4), 668-682.

Tsai WT. Human health risk on environmental exposure to Bisphenol-A: a review. *Journal of Environmental Science and Health Part C* 2006, 24(2), 225-255.

Turrel JM, Feldman EC, Nelson RW, Cain GR. Thyroid carcinoma causing hyperthyroidism in cats: 14 cases (1981-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1988, 193(3), 359-364.

Van Hoek I, Peremans K, Waelbers T, Vandermeulen E, Daminet S. Non-surgical treatment of feline hyperthyroidism: options and considerations. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 2007, 76(2), 69-80.

Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine Reviews* 2009, 30(1), 75-95.

Varian BJ, Poutahidis T, Levkovich T, Ibrahim YM, Lakritz JR, Chatzigiagkos A, et al. Beneficial bacteria stimulate youthful thyroid gland activity. *Journal of Obesity and Weight Loss Therapy* 2014, 4(2), 220.

Vaske, Heather H. "Diagnosis and management of feline hyperthyroidism: current perspectives." *Veterinary Medicine: Research and Reports* 2014, 5, 85-96.

Virili C, Centanni M. "With a little help from my friends" - The role of microbiota in thyroid hormone metabolism and enterohepatic recycling. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2017, 458, 39-43.

Virili C, Centanni M. Does microbiota composition affect thyroid homeostasis? *Endocrine* 2015, 49(3), 583-587.

Volckaert V, Vandermeulen E, Daminet S, Saunders J, Peremans K. Hyperthyroidism in cats, part II: scintigraphic diagnosis and radioiodine treatment. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 2016, 85(5), 265-273.

Vought RL, Brown FA, Sibinovic KH, McDaniel EG. Effect of changing intestinal bacterial flora on thyroid function in the rat. *Hormone and metabolic research* 2009, 50(8), 406-414.

Wakshlag JJ. Dietary protein consumption in the healthy aging companion animal. Proceedings of the Nestlé Purina Companion Animal Nutrition Summit: Focus on Gerontology. St. Louis, MO. 2010, s 32-39.

WEB_1 (2019). <http://anatomyid.com/histological-diagram-of-thyroid-gland/histological-diagram-of-thyroid-gland-feline-thyroid-gland-histology-ovam/>. (10.03.2019).

WEB_2

(2019).

<http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/thyroid/anatomy.html>.

(14.04.2019).

WEB_3 (2019). <http://www.pathwaymedicine.org/thyroid-hormone-synthesis>. (18.04.2019).

Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: developments in our understanding. *Endocrine reviews* 1984, 5(2), 309–355.

Wegener M, Wedmann B, Langhoff T, Schaffstein J, Adamek R. Effect of hyperthyroidism on the transit of a caloric solid liquid meal through the stomach, the small intestine, and the colon in man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1992, 75(3), 745–749.

Welshons WV, Nagel SC, Vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 2006, 147(6), 56-69.

Werner SC, Wegelius O, Fierer JA, Hsu KC. Immunoglobulins (E, M, G) and complement in the connective tissues of the thyroid in Graves' disease. *The New England journal of medicine* 1972, 287(9), 421–425.

White HL, Freeman LM, Mahony O, Graham PA, Hao Q, Court MH. Effect of dietary soy on serum thyroid hormone concentrations in healthy adult cats. *American journal of veterinary research* 2004, 65(5), 586-591.

Wisner ER, Théon AP, Vet M, Nyland TG, Hornof WJ. Ultrasonographic examination of the thyroid gland of hyperthyroid cats: comparison to ^{99m}TcO₄ scintigraphy. *Veterinary radiology and ultrasound* 1994, 35(1), 53-58.

Wolfe RR. Sarcopenia of aging: Implications of the age-related loss of lean body mass. Proceedings of the Nestlé Purina Companion Animal Nutrition Summit: Focus on Gerontology. St. Louis, MO. 2010, s 12-17.

Yu S, Wedekind KJ, Burris PA, Forrester DS, Locniskar MF. Controlled Level Of Dietary Iodine Normalizes Serum Total Thyroxine In Cats With Naturally Occurring Hyperthyroidism.: abstract En-18. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2011, 25(3), 683-684.

Zhou L, Li X, Ahmed A, Wu D, Liu L, Qiu J, et al. Gut microbe analysis between hyperthyroid and healthy individuals. *Current Microbiology*, 2014, 69(5), 675–80.

Zhou T, Ross DG, DeVito MJ, Crofton KM. Effects of short-term in vivo exposure to polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormones and hepatic enzyme activities in weanling rats. *Toxicological Science*, 2001, 61(1), 76-82.

Zoran DL, Buffington CA. Effects of nutrition choices and lifestyle changes on the wellbeing of cats, a carnivore that has moved indoors. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2011, 239(5), 596-606.

Zoran DL. The carnivore connection to nutrition in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2002, 221(11), 1559-1567.

Zwingenberger A, Wisner E. Neck. In: Penninck D, d'Anjou MA. (eds). *Atlas of Small Animal Ultrasonography*. Blackwell Publishing Professional, Ames, Iowa, USA, 2008, s 91 – 118.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : Deniz Sude Ateş

Uyruk : Türkiye

Doğum yeri ve tarihi : ANKARA-Polatlı / 01.01.1995

Telefon : 05300407355

E-mail : deniz.sude17@gmail.com

Yabancı Dil : İngilizce (YÖKDİL 56.00)

EĞİTİM

Y. Lisans / Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi / IV. dönem

Lisans / Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi / 18.06.2017

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

ERDOĞAN HASAN, URAL KEREM, ATEŞ SUDE DENİZ. KANDEMİR Pelin. Ehlers-Danlos Sendromlu Kedi ve Köpeklerde D Vitamini Düzeyleri: Nutrisyonel Bozukluk Hipotezine Dair Olgu Serisi., Kocatepe Veteriner Dergisi, 11(3), 1-5. 2018.

URAL KEREM, ERDOĞAN HASAN, ATEŞ SUDE DENİZ. Köpek Epidermisinin pH Seviyesi: Gelişigüzel İnsan Ürünleri Pet Hayvanlarda Kullanılabilir mi?, Kocatepe Veteriner Dergisi, 2018.