

Köpek gençlik hastalığının sinirsel formundaki köpeklerin plazmasında vitamin A ve beta-karotin düzeylerindeki değişiklikler*

Gül Fatma YARIM¹, Buğrahan Bekir YAĞCI²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun; ²Kırıkkale Üniversitesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Kırıkkale.

Özet: Bu çalışmada, köpek gençlik hastalığının (distemper) sinirsel formundaki köpeklerde plazma vitamin A ve beta-karotin (β -karotin) düzeylerindeki değişiklikler araştırıldı. Çalışmada toplam 20 adet köpek kullanıldı. Klinik muayene sonucunda köpek gençlik hastalığının sinirsel formu bulgularını gösteren ve histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak sinirsel formda olduğu doğrulanan 10 adet köpek çalışmanın deneme grubunu oluşturdu. Herhangi bir klinik şikayeti olmayan sağlıklı 10 adet köpek ise kontrol grubuna alındı. Hastalıklı ve sağlıklı köpeklerde plazma vitamin A derişimleri sırası ile $1.74 \pm 0.45 \mu\text{g/dL}$ ve $2.26 \pm 0.53 \mu\text{g/dL}$, β -karotin derişimleri ise $12.32 \pm 2.43 \mu\text{g/dL}$ ve $15.80 \pm 3.66 \mu\text{g/dL}$ bulundu. Köpek Gençlik Hastalığı virusu ile enfekte köpeklerin plazma vitamin A ve β -karotin düzeylerinin, sağlıklı köpeklere göre istatistik olarak daha düşük olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Sonuç olarak, plazmada vitamin A ve β -karotin ölçümlerinin köpeklerde gençlik hastalığının sinirsel formunun prognozunda kullanılabilceği, distemperli köpeklere vitamin A ve β -karotin takviyelerinin hastalığın klinik belirtilerinin hafifletilmesinde yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Beta-karotin, köpek, köpek gençlik hastalığı, plazma, vitamin A.

Changes in plasma levels of vitamin A and β -carotene in dogs with the nervous form of canine distemper

Summary: In this study, changes in plasma vitamin A and β -carotene levels were investigated in dogs with the nervous form of canine distemper virus infection. Totally 20 dogs were used in study. Ten dogs with clinically showed the distemper disorders and this diagnosis were strengthen with immunohistochemistry were used as trial group. Ten healthy dogs with no clinical signs were used as control group. Plasma vitamin A concentrations in infected and healthy dogs $1.74 \pm 0.45 \mu\text{g/dL}$ and $2.26 \pm 0.53 \mu\text{g/dL}$, respectively, β -carotene concentrations $12.32 \pm 2.43 \mu\text{g/dL}$ and $15.80 \pm 3.66 \mu\text{g/dL}$ were found. Plasma vitamin A and β -carotene levels in infected dogs with canine distemper virus were lower ($p < 0.05$). In conclusion, the results suggested that measurement of plasma vitamin A and β -karotin concentrations can be used in prognosis of the nervous form of the canine distemper virus infection. Treatment with vitamin A and β -carotene supplements may ease the clinical signs of the disease.

Key words: Beta-carotene, canine distemper, dog, plasma, vitamin A.

Giriş

Köpek Gençlik Hastalığı (KGH), köpeklerde yaygın olarak görülen, bulaşıcı ve köpeklerin ölümüne sebep olan bir hastalıktır (2, 56). KGH virusu, purulent konjunktivitis, bronkopnömoni, vezikülopüstüler lezyonlar, taban yastığında hiperkeratozis, enterik ve sinirsel bulgular meydana getiren bir virustur (41, 55). Virus özellikle köpeklerde ve kurt, tilki, çakal gibi aynı gruptan diğer türlerde ve daha az oranda da farklı hayvan türlerinde genellikle akut veya subakut seyirli, demyelinizan ensefalitisli yüksek mortaliteli bir hastalık meydana getirir (55). RNA içeren virus, insanların kızamık hastalığı virusu, sığırların sığır vebası virusu ve koyun ve keçilerin vebası virusu ile yakın ilişkilidir (56). Hastalığın

patogeneğinde, solunum yoluyla alınan virus respiratorik epitellerde ve alveolar makrofajlarda replike olduktan sonra tonsillere ve bronşiyal lenf düğümlerine yayılır. Klinik bulguların görülmesinden önce hücre bağımlı olan virus çoğunlukla lenfositler aracılığı ile kan dolaşımına ve oradan da diğer doku ve organlara ve bu arada da beyine ulaşır (29, 30). Hastalığın sinirsel dönemi sekonder dönemi takiben ya da hastalığın başlangıcından ortalama 14 gün sonra başlar. Sinirsel belirtilerin başlangıcına kadar olan ara dönemde hastalarda belirgin klinik iyileşme meydana gelir, daha sonra birden motilite bozukluğu, trismus, opistotonus, tonik-klonik kramplar, ritmik kas titremeleri ve özellikle temporal kaslarda tikler ortaya çıkar. Köpeklerde dönme hareketi, yavaş ilerleyen

* Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 02/09-02-01).

parazi ve paralizler meydana gelir. Hastalığın son dönemlerinde hayvanlar ayağa kalkamaz, solunum kasları ve diyaframa felci sonu hastalık ölümle son bulabilir (26).

Vitamin A'nın önemi enfeksiyonlara karşı organizmanın savunma sisteminde rol almasından ileri gelmektedir (15, 21). Vitamin A ve β -karotin eksikliklerinde çeşitli metabolik bozukluklar meydana gelebilir, büyüme ve gelişme durabilir, vücudun doğal direncinin ve immun cevabın azalması sonucunda çeşitli hastalıklar görülebilir (8, 17, 24, 61, 63). Vitamin A özellikle epitelyal hücreler başta olmak üzere tüm hücrelerin olgunlaşma ve fonksiyonu için gereklidir. Morfogenez, görme, fertilité, epitel dokuların ve kemik dokusu ile sinir sisteminin gelişimi ve bağışıklık sistemi üzerinde önemli etkilere sahiptir (13, 35, 36). Karotinlerden β -iyonon halkası taşıyanlar A vitamini aktivitesine sahiptir (18, 42, 52). Vitamin A biyolojik olarak epitelyal farklılaşma ve fonksiyon, programlı hücre ölümü, bağışıklık sistemi ve enfeksiyöz hastalıklara direnç ile ilişkilidir ve bunun öncülü olan β -karotin antioksidan özelliğe sahiptir (49, 60). β -karotin'in de üyesi olduğu karotinler, hücreleri, dokuları ve lipoproteinler gibi diğer yapıları antioksidatif hasara karşı bir dereceye kadar koruyucu etkiye sahiptir (3, 11, 34, 43). Pek çok çalışma sonucunda, vitamin A'nın bağışıklık sistemindeki önemi ortaya konmuş ve vitamin A eksikliği ile t-hücre cevabının azaldığı ve fagositik aktivitenin bozulduğu ileri sürülmüştür (4, 19, 45, 47).

Karotinlerin oksidatif stres ve koroner kalp hastalığı, katarakt, kanser gibi kronik hastalıklara karşı koruyucu etkilerinin olduğu bildirilmektedir (14, 39, 50). β -karotin A vitamini etkisine sahip olan ve doğada yaygın olarak bulunan bir karotindir (18). β -karotin organizmada lipid peroksidlerinin miktarını ve birleşik çift bağ oluşumunu azaltır (25). Karotinoidlerden özellikle β -karotinin hayvanlar tarafından besinlerle yeterli miktarlarda alınması gerekir (20, 31). Viral hastalıklara etkili bir direnç için humoral ve hücresele cevaplar oldukça önemlidir (2). Farelerde vitamin A eksikliğinin immunoglobulin G ve M düzeylerinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (51). Vitamin A noksanlıklarında, hücresele ve humoral bağışıklıktaki aksamalardan dolayı sekonder enfeksiyonlar gelişir (7, 8). A vitamini eksikliğinde konakçı savunma sisteminde şekillenen bozukluğun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ancak bu durumun doğal öldürücü hücrelerin fagositik aktivitesinin bozulmasının, T-hücrelerin sitokin üretiminde ve B-hücre fonksiyonunda dengesizlik oluşmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir (19, 45, 47). Vitamin A eksikliği, kızamık, pnömoni gibi hastalıklar ve ishal gibi belirtiler ile ilişkilidir (6, 22, 37, 48, 53).

Bu çalışmanın amacı, köpek gençlik hastalığının sinirsel formundaki köpeklerde plazma vitamin A ve β -karotin düzeylerindeki değişiklikleri araştırmaktır.

Materyal ve Metot

Deney hayvanı ve kan örneklerinin alınması

Bu çalışmada, Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına getirilen klinik muayenesinde köpek gençlik hastalığının nörolojik bulgularını gösteren farklı ırk, cinsiyet ve yaştaki köpekler ile sağlıklı köpeklerden faydalandı. Kan örnekleri köpeklerin ön bacak venasından (vena cephalica antebraçii) antikoagulanlı (EDTA'lı) vakumlu kan alma tüplerine alındı ve laboratuvara getirilerek, 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi ve berrak kan plazmaları çıkarıldı. Kan plazmalarında vitamin A ve β -karotin düzeyleri Suzuki ve Katoh (57) tarafından bildirilen yöntem ile hemen ölçüldü. Histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak merkezi sinir sisteminde köpek gençlik hastalığının sinirsel formuna ilişkin bulgular tespit edilen 10 adet köpeğin serum vitamin A ve β -karotin düzeyleri deneme grubunun, sağlıklı 10 adet köpeğin kan serumu vitamin A ve β -karotin düzeyleri ise kontrol grubunun verisini oluşturdu.

Histopatolojik uygulamalar

Kendiliğinden ölen ya da tedaviye cevap vermediği için ötenazileri yapılan köpeklerin nekropsileri gerçekleştirildi. Serebellumları % 10'luk tamponlu formalinde tesbit edilip parafinde bloklandı. 5 μ m'lik alınan ilk kesitlere Hematoksilen-Eozin (HxE) yapıldı ve ışık mikroskopunda histopatolojik olarak incelendi.

İmmunohistokimyasal uygulamalar

Aynı serebellum örneklerinden alınan 5 μ m'lik ikinci kesitlere KGH virusu için immunohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı. Bu amaçla Cadenza Tag Streptavidin/Biotin kiti (Shandon, Pittsburgh, USA) kullanıldı. Kesitler önce deparafinize ve sonra rehidre edildiler. Bundan sonraki bütün aşamalar oda derecesinde ve nemli ortamda yapıldı. Aradaki yıkamalar Tris-tampon ile manyetik karıştırıcı üzerinde ikişer kez 5'er dakika yapıldı. Fare monoklonal antikor direkt KGH virusuna karşı hazırlanmıştı. Kesitler sırasıyla endojenaz peroksidazı engellemek için % 3'lük H₂O₂ ile 5 dakika tutuldu. Antijenin örtülmemesi için target retrieval solüsyonu ile 40 dakika kaynatıldı. Protein engelleyici solüsyon ile 5 dakika muamele edildi. Daha sonra KGH virusuna karşı farede hazırlanmış ve 1/128 sulandırılmış antikorda (Serotec, UK) 50 dakika, biotinle işaretli polivalan ikincil antikor ile 30 dakika, streptavidin-peroksidaz enzimi ile 30 dakika, 3,3'-diaminobenzidine (DAB) kromojeni ile 10-20 dakika mikroskop altında kontrol edilerek işlem gördü ve distile su ile yıkandı. Kesitlere karşı boyama için 1-2 dakika Hematoksilen uygulandı. Distile su ile yıkama işleminden sonra sulu yapıştırıcı ile yapıştırıldı. Test edilen tüm kesit grupları için, bunlarla birlikte her defasında KGH virusu yönünden pozitif ve negatif olduğu bilinen kontrol sere-

bellum doku kesitleri de teste dahil edildi. Bu şekilde pozitif ve negatif kontrollerle karşılaştırmalı olarak ışık mikroskopunda incelemeleri yapıldı.

İstatistik değerlendirme

Plazma vitamin A ve β -karotin düzeyleri bakımından hastalıklı ve sağlıklı gruplar arasındaki farklılığın istatistik olarak değerlendirilmesinde t-testi kullanıldı (58).

Bulgular

Klinik bulgular

Çalışmaya alınan köpeklerin tümünde ön ve arka ekstremitelerde tonik-klonik kramplar, bunlara ek olarak baş sallama, dönme hareketi, yavaş ilerleyen parazi ve paralizler, çiğneme hareketleri, kas seğirmeleri, nistagmus, trismus, opistotonus, dairesel hareketler, tekrarlayan ve ritmik kas titremeleri ve istem dışı bağırma gibi nörolojik bulgulardan birkaçına rastlandı.

Histopatolojik bulgular

Hematoksilen-Eozin ile boyanmış olan kesitlerin ışık mikroskopik incelemelerinde, KGH şüpheli köpeklerin hepsinin serebellumlarında da değişen derecelerde demyelinasyon alanları, astrositlerde intranükleer inklüzyon cisimcikleri, hafiften şiddetliye değişen perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonları, astrosit ve mikroglia proliferasyonları, gemistositik astrositler, gitter hücreleri, multinükleer sinsityal hücreler ve lenfositik infiltrasyonlu meningitis gibi serebellumdaki diğer histopatolojik bulgulardan bazıları da lezyonlara değişen derecelerde eşlik ediyordu.

İmmunohistokimyasal bulgular

İmmunohistokimyasal boyama metoduyla boyanmış serebellum örneklerinde KGH virus antijeni DAB kromojeni ile kahverenginde homojen ya da granüller halinde hücrelerin sitoplazmasında ya da koyu kahverengi-siyah renkte intranükleer inklüzyon cisimcikleri halindeydi. KGH virus antijeni astrositlerde, glia hücrelerinde, büyük nöronların sitoplazmalarında ve ependim hücrelerinde dikkati çekti.

Biyokimyasal bulgular

Hastalıklı köpekler ile sağlıklı köpeklerin vitamin A ve β -karotin düzeyleri ile t-test sonuçları Tablo 1'de özetlendi.

Plazma vitamin A düzeylerinin hastalıklı köpeklerde 0.96 – 2.61 $\mu\text{g/dL}$ arasında ve ortalama 1.74 ± 0.45 $\mu\text{g/dL}$ sağlıklı grupta ise 1.51 – 2.87 $\mu\text{g/dL}$ arasında ve ortalama 2.26 ± 0.53 $\mu\text{g/dL}$ olduğu belirlendi. Deneme grubu köpeklerin plazma vitamin A içeriğinin kontrol grubununkilere göre $p < 0.05$ düzeyinde daha düşük olduğu saptandı (Tablo 1). Plazma β -karotin düzeyleri, deneme grubunda 8.43 – 16.18 $\mu\text{g/dL}$ arasında ve ortalama

12.32 ± 2.43 $\mu\text{g/dL}$, kontrol grubundaki sağlıklı köpeklerde ise 10.57 – 20.12 $\mu\text{g/dL}$ arasında ve ortalama 15.80 ± 3.66 $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastalıklı ve sağlıklı köpeklerin plazma vitamin A ve β -karotin düzeyleri.

Gruplar		Vitamin A ($\mu\text{g/dL}$)	β -karotin ($\mu\text{g/dL}$)
	Min.	0.96	8.43
Hastalıklı (n=10)	$\bar{x} \pm S_x$	1.74 ± 0.45	12.32 ± 2.43
	Maks.	2.61	16.18
	Min.	1.51	10.57
Sağlıklı (n=10)	$\bar{x} \pm S_x$	2.26 ± 0.53	15.80 ± 3.66
	Maks.	2.87	20.12
İstatistik önemlilik	t	2.36*	2.50*

*: $p < 0.05$

Tartışma

Köpeklerin önemli hastalıklarından biri olan distemper, etkili aşılmalara rağmen hala dünyanın birçok bölgesinde gözlenmektedir. Hastalıkta virusun ilk hareket alanı lenfoid dokular olduğundan immun baskılanma şekillenmektedir. Daha sonra da ikincil bakteriyel enfeksiyonlar oluşmaktadır (32, 40).

Yapılan bu çalışma sonucunda KGH'nın sinirsel formundaki köpeklerde plazma vitamin A ve β -karotin derişimleri sağlıklı köpeklerinki ile kıyaslandığında $p < 0.05$ istatistik düzeyinde düşük bulundu. Çalışmada kontrol grubu olarak seçilen sağlıklı köpeklerin plazma vitamin A ve β -karotin derişimlerinin, köpeklere ait referans sınırlar (27) içinde olduğu belirlendi. Köpek gençlik hastalığının, insanların multiple skleroz hastalığına model olduğu düşünülmektedir (62). Beşler ve ark. (5), multiple sklerozlu insanlarda plazma ve beyin omurilik sıvısı vitamin A ve β -karotin düzeylerini sağlıklı insanlarınkine göre önemli ölçüde düşük bulmuşlar ve bu düşüşün hastalıkta lipid peroksidasyon ürünlerine cevap olarak oksidatif yükteki artışın sonucu olabileceğini bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalar ile (33, 44), akut yangı durumunda, karaciğerde retinol-bağlayıcı protein sentezinin engellenmesi ve retinol-retinol bağlayıcı protein kompleksinin salınımının azalması sonucunda plazma vitamin A düzeyinde düşme şekillendiği bildirilmiştir. Enfeksiyon ve travmalarda, retinol bağlayıcı proteinin karaciğerden üretimini azalması (59), holo-retinol bağlayıcı proteinin idrar ile atılımının artması (1, 38, 54) ve bazı perifer dokular tarafından vitamin A'nın kullanılması (64) ve damar geçirgenliğindeki artıştan dolayı damar dışı kayıplar (59) nedeni ile plazma vitamin A derişimlerinin düştüğü rapor edilmiştir. Vitamin A bile-

şiklerinin, insan immün yetmezlik virusu ile enfekte hastalarda ikincil merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının gelişiminde etkili olan yangı öncesi sitokin ve kemokin üretimini baskıladığı saptanmıştır (46).

Diyet karotineri, myeloperoksidaz aktivitesini artırmak yolu ile nötrofillerin öldürücü etkisini ve fagositik aktivitesini, lenfosit proliferasyonunu, antikor cevabını ve makrofajlarda sitokrom oksidaz ve peroksidaz aktivitelerini artırarak bağışıklık fonksiyonlarını düzenlemektedirler (9). Yavru köpeklerde yapılan bir çalışmada (28), kombine olarak KGH virusu ve köpek parvo virusu ile aşıl原因an köpeklerde, antioksidan vitaminlerden zengin diyetle beslenenlerin, normal diyetle beslenenlere oranla, plazma titrelerinin daha yüksek ve bağışıklık cevaplarının da daha güçlü olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucunda hastalıklı köpeklerin plazma antioksidan vitaminlerinin (vitamin A ve β -karotin) düşük olmasının, KGH'ndaki yangısal reaksiyonlar sonucunda oluşan lipid peroksidasyon ürünlerinin neden olduğu oksidatif yükteki artışın bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Bu araştırmadan elde edilen veriler düşük vitamin A ve β -karotin düzeylerinin distemperde etiyopatogenik öneme sahip olduğunu göstermektedir. Cocco ve ark. (10), sinir sistemi ile ilgili olarak yaptıkları deneysel bir çalışmada, sıçanlarda vitamin A eksikliğinin öğrenme güçlüğü ve hafıza kayıpları ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Yüksek dozlarda vitamin A tedavisinin, ishalin morbiditesini düşürdüğü ve immün yetmezlikli hastalıklı çocuklarda mortalite oranını azalttığı bildirilmiştir (12, 16, 23).

Bu çalışma sonucunda, vitamin A ve β -karotin düzeylerinin KGH'nın sinirsel formunun prognozunda faydalı bir parametre olabileceği düşünülmektedir. Hasta köpeklere vitamin A ve β -karotin desteğinin, hücre hasarının engellenmesinde, baskılanmış bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde ve hastalığın klinik belirtilerinin hafifletilmesinde yardımcı olabileceği kanısına varılmıştır.

Teşekkür

Bu çalışmada kullanılan köpeklerin histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak KGH tanısını doğrulayan Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üye ve elemanlarına teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Alvarez JO, Salazar-Lindo E, Kohatsu J, Miranda P, Stephensen CB (1995): *Urinary excretion of retinol in children with acute diarrhea*. Am J Clin Nutr, **61**, 1273-1276.
2. Appel MJ, Shek WR, Summers BA (1982): *Lymphocyte-mediated immune cytotoxicity in dogs infected with virulent canine distemper virus*. Infect Immun, **37**, 592-600.

3. Astley SB, Hughes DA, Wright AJ, Elliott RM, Southon S (2004): *DNA damage and susceptibility to oxidative damage in lymphocytes: effects of carotenoids in vitro and in vivo*. Br J Nutr, **91**, 53-61.
4. Ballow M, Wang W, Xiang S (1996): *Modulation of B-cell immunoglobulin synthesis by retinoic acid*. Clin. Immunol Immunopathol, **80**, 73-81.
5. Beşler HT, Çomoğlu S, Okçu Z (2002): *Serum levels of antioxidant vitamins and lipid peroxidation in multiple sclerosis*. Nutr Neurosci, **5**, 215-220.
6. Bloem MW, Wedel M, Egger RJ, Speek AJ, Schrijver J, Saowakontha S, Schreurs WH (1990): *Mild vitamin A deficiency and risk of respiratory tract diseases and diarrhea in preschool and school children in northeastern Thailand*. Am J Epidemiol, **133**, 319-321.
7. Butera ST, Krakowka S (1986): *Assessment of lymphocyte function during vitamin A deficiency*. Am J Vet Res, **47**, 850-855.
8. Chew BP (1987): *Symposium: Immune function. Relationship of nutrition and disease control. Vitamin A and β -carotene on host defence*. J Dairy Sci, **70**, 2732-2743.
9. Chew BP, Park JS (2004): *Carotenoid action on the immune response*. J Nutr, **134**, 257-261.
10. Cocco S, Diaz G, Stancampiano R, Diana A, Carta M, Curreli R, Sarais L, Fadda F (2002): *Vitamin A deficiency produces spatial learning and memory impairment in rats*. Neuroscience, **115**, 475-482.
11. Collins AR (2001): *Carotenoids and genomic stability*. Mutat Res, **475**, 21- 28.
12. Coutsoudis A, Bobat RA, Coovadia HM, Kuhn L, Tsai WY, Stein ZA (1995): *The effects of vitamin A supplementation on the morbidity of children born to HIV-infected women*. Am J Public Health, **85**, 1076-1081.
13. De Luca LM (1991): *Retinoids and their receptors in differentiation, embryogenesis, and neoplasia*. FASEB J, **5**, 2924-2933.
14. Diplock A (1995): *Safety of antioxidant vitamins and β -carotene*. Am J Clin Nutr, **62**, 1510-1516.
15. El Beitune P, Duarte G, de Moraes EN, Quintana SM, Vannucchi H (2003): *Vitamin A deficiency and clinical associations*. Arch Latinoam Nutr, **53**, 355-363.
16. Fawzi WW, Mbise RL, Hertzmark E, Fataki MR, Herrera MG, Ndossi G, Spiegelman D (1999): *A randomized trial of vitamin A supplements in relation to mortality among human immunodeficiency virus-infected and uninfected children in Tanzania*. Pediatr Infect Dis J, **18**, 127-133.
17. Friedman A, Sklan D (1989): *Impaired T lymphocyte immune response in vitamin A depleted rats and chicks*. Br J Nutr, **62**, 439-449.
18. Friedrich W (1988): *Vitamins*. Walter D. Gruther, New York, 65-140.
19. Garbe A, Buck J, Hammerling U (1992): *Retinoids are important cofactors in T cell activation*. J Exp Med, **176**, 109-117.
20. Gentile MG, Manna GM, D'Amico G, Testolin G, Porrini M, Simonetti P (1988): *Vitamin nutrition in patients with chronic renal failure and dietary manipulation*. Contrib Nephrol, **65**, 43-50.

21. **Gillham B, Papachrisdoulou D, Thomas J** (1997). *Nutrition: Vitamins*. In: Gillham B, Thomas J, ed. Will's biochemical basis of medicine. Butterworth Heinemann. Oxford, UK, pp: 71-181.
22. **Hussey GD, Klein M** (1990): *A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles*. N Engl J Med, **323**, 1774-1775.
23. **Hussey GD, Hughes J, Potgieter S, Kessow G, Burgess J, Beatty D, Keraan M, Carelse E** (1996): *Vitamin A status and supplementation and its effects on immunity in children with AIDS*. Abstracts of the XVII IVACG Meeting, Guatemala City, pp: 6.
24. **Jason J, Archibald LK, Nwyanwu OC, Sowell AL, Buchanan I, Larned J, Bell M, Kazembe PN, Dobbie H, Jarvis WR** (2002): *Vitamin A levels and immunity in humans*. Clin Diagn Lab Immunol, **9**, 616-621.
25. **Jialal I, Norkus EP, Cristol L, Grundy SM** (1991): *Beta-carotene inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein*. Biochim Biophys Acta, **15**, 134-138.
26. **Jones TC, Hunt RD, Smith HA** (1983): *Veterinary Pathology*. Lea & Febiger, Philadelphia.
27. **Kaneko JJ** (1980): *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 3rd Ed., Academic Press, London.
28. **Khoo C, Cunnick J, Friesen K, Gross KL, Wedekind K, Jewell DE** (2005): *The role of supplementary dietary antioxidants on immune response in puppies*. Vet Ther, **6**, 43-56.
29. **Krakovka S, Higgins RJ, Koestner A** (1980): *Canine distemper virus: review of structural and functional modulations in lymphoid tissues*. Am J Vet Res, **41**, 284-292.
30. **Krakovka S** (1982): *Mechanisms of in vitro immunosuppression in canine distemper virus infection*. J Clin Lab Immunol, **8**, 187-196.
31. **Krinsky NI** (1989): *Antioxidant functions of carotenoids*. Free Radic Biol Med, **7**, 617-635.
32. **Leisewitz AL, Carter A, van Vuuren M, van Blerk L** (2001): *Canine distemper infections, with special reference to South Africa, with a review of the literature*. J S Afr Vet Assoc, **72**, 127-136.
33. **Louw JA, Werbeck A, Louw ME, Kotze TJ, Cooper R, Labadarios D** (1992): *Blood vitamin concentrations during the acute-phase response*. Crit Care Med, **20**, 934-941.
34. **Lowe GM, Bilton RF, Davies IG, Ford TC, Billington D, Young AJ** (1999): *Carotenoid composition and antioxidant potential in subfractions of human low-density lipoprotein*. Ann Clin Biochem, **36**, 323-332.
35. **Maden M, Holder N** (1992): *Retinoic acid and development of the central nervous system*. Bioassays, **14**, 431-438.
36. **Maden M, Gale E, Zile M** (1998): *The role of vitamin A in the development of the central nervous system*. J Nutr, **128**, 471-475.
37. **Markowitz LE, Nzilambi N, Driskell WJ, Sension MG, Rovira EZ, Nieburg P, Ryder RW** (1989): *Vitamin A levels and mortality among hospitalized measles patients, Kinshasa, Zaire*. J Trop Pediatr, **35**, 109-112.
38. **Mitra AK, Alvarez JO, Wahed MA, Fuchs GJ, Stephensen CB** (1998): *Predictors of serum retinol in children with shigellosis*. Am J Clin Nutr, **68**, 1088-1094.
39. **Moscio DP, Murphy EM, Sies H** (1991): *Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols and thiols*. Am J Clin Nutr, **53**, 194-200.
40. **Myers DL, Zurbriggen A, Lutz H, Pospischil A** (1997): *Distemper: not a new disease in lions and tigers*. Clin Diag Lab Immunol, **4**, 180-184.
41. **Okita M, Yanai T, Ochikuboş F, Gemma T, Mori T, Maseki T, Yamanouchi K, Mikami T Kai C** (1997): *Histopathological features of canine distemper recently observed in Japan*. J Comp Path, **116**, 403-408.
42. **Phillips RW** (1982): *Fat soluble vitamins*. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Fifth ed. By Nicholas H. Booth, Leslie, E. Mc.Donald, Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa.
43. **Porrini M, Riso P** (2000): *Lymphocyte lycopene concentration and DNA protection from oxidative damage is increased in women after a short period of tomato consumption*. J Nutr, **130**, 189-192.
44. **Rosales FJ, Ritter SJ, Zolfaghari R, Smith JE, Ross AC** (1996): *Effects of acute inflammation on plasma retinol, retinol-binding protein, and its mRNA in the liver and kidneys of vitamin A-sufficient rats*. J Lipid Res, **37**, 962-971.
45. **Ross AC** (1996): *Vitamin A deficiency and retinoid repletion regulate the antibody response to bacterial antigens and the maintenance of natural killer cells*. Clin Immunol Immunopathol, **80**, 63-72.
46. **Royal W, Vlahov D, Lyles C, Gajewski CD** (2003): *Retinoids and drugs of abuse: implications for neurological disease risk in human immunodeficiency virus type 1 infection*. Clin Infect Dis, **37**, 427-432.
47. **Semba RD** (1994): *Vitamin A, immunity, and infection*. Clin Infect Dis, **19**, 489-499.
48. **Semba RD** (1999): *Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections*. Proc Nutr Soc, **58**, 719-727.
49. **Sies H, Stahl W, Sundquist AR** (1992): *Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids*. Ann N Y Acad Sci, **669**, 7-20.
50. **Sies H, Krinsky N** (1995): *The present status of antioxidant vitamins and β -carotene*. Am J Clin Nutr, **62**, 1299-1300.
51. **Smith SM, Hayes CE** (1987): *Contrasting impairments in IgM and IgG responses of vitamin A-deficient mice*. Proc Natl Acad Sci USA, **84**, 5878-5882.
52. **Smith EL, Hill R.L, Lehman IR, Leftkowitz RJ, Handler P, White A** (1985): *Principles of Biochemistry*. Mammalian Biochem., Mc.Graw-Hill, International Editions, London.
53. **Sommer A, Katz J, Tarwotjo I** (1984): *Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency*. Am J Clin Nutr, **40**, 1090-1095.
54. **Stephensen CB, Alvarez JO, Kohatsu J, Hardmeier R, Kennedy JI Jr, Gammon RB** (1994): *Vitamin A is excreted in the urine during acute infection*. Am J Clin Nutr, **60**, 388-932.
55. **Summers BA, Appel, MJG** (1994) *Aspects of canine distemper virus and measles virus encephalomyelitis*. Neuropath Appl Neurobiol, **20**, 525-534.

56. **Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A** (1995): *Inflammatory diseases of the central nervous system. In: Veterinary Neuropathology*, ed: Duncan, L., Mosby Year Book, USA, pp: 102-110.
57. **Suzuki JP, Katoh NA** (1990): *A simple and cheap method for measuring serum vitamin A in cattle using only spectrophotometer. Jpn J Vet Sci*, **52**, 1281-1283.
58. **Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V** (1993): *Biyoistatistik*. 4. baskı, Özdemir Yayıncılık, Ankara.
59. **Thurnham DI, Singkamani R** (1991): *The acute phase response and vitamin A status in malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg*, **85**, 194-199.
60. **Thurnham DI, Northrop-Clewes CA** (1999): *Optimal nutrition: vitamin A and the carotenoids. Proc Nutr Soc*, **58**, 449-457.
61. **Tiftik AM** (1990): *Konya Bölgesinde Sağlıklı ve Hastalıklı Buzacağı ve Sığırlarda Kan Plazması β -karotin ve Vitamin A (retinol) Düzeylerinin Tespiti ve Bu Düzeylerle Hastalıklar Arasındaki İlişkilerin Araştırılması*. Doktora tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
62. **Vandeveld M, Zurbriggen A** (2005): *Demyelination in canine distemper virus infection: Acta Neuropathol (Berl)*, **109**, 56-68.
63. **Wills ED** (1985): *Biochemical Basis of Medicine*. John Write and Sons Ltd. Bristol, pp: 159-165.
64. **Willumsen JF, Simmank K, Filteau SM, Wagstaff LA, Tomkins AM** (1997): *Toxic damage to the respiratory epithelium induces acute phase changes in vitamin A metabolism without depleting retinol stores of South African children. J Nutr*, **127**, 1339-1343.

Geliş tarihi: 28.06.2005 / Kabul tarihi: 12.09.2005

Yazışma adresi:

Yrd.Doç.Dr.Gül Fatma Yarım
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
Kurupelit, Samsun