



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**KOYUNLARDA ÇİÇEK AŞISI UYGULAMASI İLE BİRLİKTE**  
***Corynebacterium cutis* LİZATININ İMMÜNGLOBULİN**  
**DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Veteriner Hekim Ömer YAŞAR

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

(VETERİNER PROGRAMI)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nazmi YÜKSEK

VAN-2019

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KOYUNLARDA ÇİÇEK AŞISI UYGULAMASI İLE BİRLİKTE  
*Corynebacterium cutis* LİZATININ İMMÜNGLOBULİN DÜZEYLERİ  
ÜZERİNDE ETKİSİ**

Veteriner Hekim Ömer YAŞAR  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof.Dr. Nazmi YÜKSEK

VAN-2019

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TYL-2018-6983 numaralı proje olarak desteklenmiştir

## KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalında Veteriner Hekim Ömer YAŞAR tarafından hazırlanan “*Koyunlarda Çiçek Aşısı Uygulaması İle Birlikte Corynebacterium cutis lizatının İmmüoglobulin Düzeyleri Üzerine Etkisi* “ adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24/06/2019

Prof. Dr. Nazmi YÜKSEK  
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Nuri ALTUĞ  
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi  
Jüri Üyesi

Prof. Dr. Süleyman KOZAT  
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Semiha DEDE  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü  
Doç. Dr. Hamit Hakan ALP  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Müdür Yardımcısı

## ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum "*Koyunlarda Çiçek Aşısı Uygulaması İle Birlikte Corynebacterium cutis lizatının İmmüinglobulin Düzeyleri Üzerine Etkisi*" başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Ömer YAŞAR

Tarih: 07.06.2019

İmza:



## TEŞEKKÜR

Tüm akademik çalıőmalarım sırasında ilgisini, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, değerli bilim insanı danışmanım Prof. Dr. Nazmi YÜKSEK'e, manevi desteğini esirgemeyen, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine sonsuz teşekkürü borç bilir, bana her konuda desteğini sunan aileme ve dostlarıma őükranlarımı sunarım.



## ÖZET

**Yaşar Ö. Koyunlarda Çiçek Aşısı Uygulaması İle Birlikte *Corynebacterium cutis* lizatının İmmünglobulin Düzeyleri Üzerine Etkisi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner İç Hastalık Anabilim Dalı, Yüksek lisans Tezi, Van, 2019.** Bu çalışmanın amacı koyunlarda çiçek aşısı ile birlikte *Corynebacterium cutis* lizatının kullanılmasının immünglobulin (IgG, IgM, IgA, IgE) seviyeleri üzerine etkisi araştırıldı. Bu amaçla 10 koyuna sadece koyun çiçek aşısı ve 10 koyuna çiçek aşısı ile birlikte 20 mg *Corynebacterium cutis* lizatı yapıldı. Çalışmada toplam 20 koyun kullanıldı. Tüm hayvanlardan çalışmanın 0. 21 ve 35. günlerde serum immünglobülin, biyokimyasal ve hematolojik parametreler için usulüne uygun olarak V. jugularisten kan örnekleri alındı. Serum Ig seviyeleri ELISA cihazında hazır ticari test kiti ile bakıldı. Bakılan biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde çalışmanın 0. 21 ve 35. günlerinde her iki grupta ve grup içinde istatistiksel farklılıklar belirlenmedi. İmmünglobulin seviyeleri açısından her iki grupta IgA seviyelerinde 0. ile 35. günler arasında istatistiksel ( $P<0,05$ ) olarak artış belirlendi. IgG ve IgM seviyelerinde istatistiksel olmayan artışlar ve IgE’de ise istatistiksel olmayan azalma görüldü. Sonuç olarak koyunlarda çiçek aşısı ile birlikte *Corynebacterium cutis* lizatının kullanımının Ig seviyelerine etkisinin sınırlı olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Koyun, Çiçek aşısı, *Corynebacterium cutis*, İmmünstimulan, İmmünglobulin

## ABSTRACT

**Yaşar Ö. Effects of administration of *Corynebacterium cutis* lysate with Sheep Pox vaccine on immunoglobulin levels in sheep. Van Yuzuncu Yıl University, Instituted of Health Sciences M. Sc. Thesis in the Department of Veterinary Internal Medicine, Van, 2019.** The aim of this study was to investigate the effects of using *Corynebacterium cutis* lysate on immunoglobulin (IgG, IgM, IgA, IgE) levels in sheep. For this purpose, only 10 sheep pox vaccine and 10 sheep with pox vaccine and 20 mg *Corynebacterium cutis* lysate were performed. A total of 20 sheep were used in the study. Blood samples were taken from all animals at days 0, 21 and 35, according to the procedure for serum immunoglobulin, biochemical and hematological parameters. Serum Ig levels were measured by ELISA ready commercial test kits. In the biochemical and hematological parameters, the statistical differences were not determined in both groups and groups on the 21st and 35th days of the study. In terms of immunoglobulin levels, IgA levels were statistically increased ( $P < 0.05$ ) in both groups between 0. and 35 days. Non-statistical increases in IgG and IgM levels and non-statistical decrease in IgE were observed. As a result, it was concluded that the effect of the use of *Corynebacterium cutis* lysate on the levels of Ig in combination with pox vaccine in sheep was limited.

**Key words:** Sheep, Pox vaccine, *Corynebacterium cutis*, Immunostimulant, Immunoglobulin

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IX
TABLolar LİSTESİ.....	X
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koyun Çiçeği.....	3
2.1.2. Klinik bulgular.....	4
2.1.3 Teşhis.....	5
2.1.4. Koruma, kontrol ve sağaltım.....	5
2.2. Çiçek Aşısı.....	6
2.3. Bağışıklık.....	6
2.3.1. Doğuştan gelen bağışıklık.....	7
2.3.2. Edinilmiş bağışıklık.....	7
2.3.3. Hücresel bağışıklık.....	8
2.3.4. Hümorale bağışıklık.....	8
2.4. İmmünoglobulinler.....	8
2.4.1. İmmünoglobulin G.....	8
2.4.2. İmmünoglobulin M.....	9
2.4.3. İmmünoglobulin A.....	10



2.4.4. İmmünoglobulin E.....	10
2.5. İmmüno­stimülan.....	11
2.6. Koyun Çiçek Hastalığında Bağışıklık.....	11
2.7. <i>Corynebacterium cutis</i> lizati .....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1.Gereç.....	13
3.1.1.Hayvan materyali.....	13
3.2.Yöntem.....	13
3.2.1 Çalışmada kullanılan cihazlar.....	14
3.2.2. Laboratuvar muayeneleri.....	14
3.2.3. İstatistiksel analizler:.....	15
4.BULGULAR.....	16
4.1. Klinik Bulgular.....	16
4.2. Hematolojik Bulgular.....	17
4.3. Biyokimyasal Bulgular.....	18
4.4 İmmunolojik Bulgular.....	19
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	20
KAYNAKLAR.....	24
ÖZGEÇMİŞ.....	28
EKLER.....	29

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>µg</b>	: Mikrogram
<b>Alb</b>	: Albümin
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>BAZ</b>	: Bazofil
<b>BUN</b>	: Kan üre nitrojen
<b>C°</b>	: Santigrat derece
<b>CCL</b>	: <i>Corynebacterium cutis</i> lizati
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>dk</b>	: Dakika
<b>dL</b>	: Desilitre
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>EOZ</b>	: Eozinofil
<b>Glo</b>	: Globülin
<b>HCT</b>	: Hematokrit değer
<b>HGB</b>	: Hemoglobin
<b>IFAT</b>	: İndirekt Floresan Antikor Testi
<b>Ig</b>	: İmmüoglobulin
<b>IL8</b>	: Timidin kinaz geni, interlökin gen reseptörü
<b>KRE</b>	: Kreatinin
<b>LYM</b>	: Lenfosit
<b>MCHC</b>	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
<b>mg</b>	: Miligram

<b>ml</b>	: Mililitre
<b>MON</b>	: Monosit
<b>NEU</b>	: Nötrofil
<b>OIE</b>	: Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü
<b>PBML</b>	: Periferel kan polimorfnükleer lökosit
<b>PBPL</b>	: Periferel kan mononükleer lökosit
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PLT</b>	: Platelet sayısı
<b>PMN</b>	: Polimorfonükleer lökosit
<b>Q2/3L</b>	: G- protein-bağlantılı kemokin reseptörü
<b>RBC</b>	: Eritrosit sayısı
<b>SC</b>	: Deri altı
<b>SNT</b>	: Serum Nötralizasyon Testi
<b>THR</b>	: Trombosit sayısı
<b>Tp:</b>	: Total protein
<b>WBC</b>	: Total lökosit sayısı

## TABLULAR

<b>Tablo 1.</b> Çiçek aşısı ve Çiçek aşısı+CCL uygulanan koyunların 0, 21, ve 35 günlerindeki hematolojik değerleri.....	16
<b>Tablo 2.</b> Çiçek aşısı ve Çiçek aşısı+CCL uygulanan koyunların 0, 21, ve 35 günlerindeki biyokimyasal değerleri.....	17
<b>Tablo 3.</b> Çiçek aşısı ve Çiçek aşısı+CCL uygulanan koyunların 0, 21, ve 35 günlerindeki serum IgG, IgM, IgA ve IgE seviyeleri.....	18



## 1. GİRİŞ

Koyun; ruminant hayvanlar sınıfında yer alan, geviş getiren hayvan türleri arasındadır (Batmaz, 2013). Ülkemizde hayvansal gıda üretiminde önemli paya sahip olan koyun yetiştiriciliği ciddi sağlık sorunlarıyla karşı karşıyadır. Bunlar arasında en önemli hastalıklardan biri de koyun çiçeği hastalığıdır.

Koyun çiçeği, Orta Asya'da çıkmış olup, 19. Yüzyılda bu hastalık incelenmiştir. 20. Yüzyılın son yarısında Afrika, Asya ve Avrupa kıtalarında ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Dönemin büyük koyun çiçeği salgını 1847-1866 yılları arasında Büyük Britanya'da meydana gelmiştir. Uluslararası ticaret sebebiyle Avrupa'ya yayılmıştır (Bhanuprakash ve ark., 2006; Watt ve Scrivener , 2014).

Koyun çiçeği virusu etkeni *Poxviridae* ailesinden *Capripoxvirus*'tür (Mangana ve ark., 2018; Watt ve Scrivener 2014; Issi ve Gül, 2012). Virüs dondurma, çözme ve kuru ortama dayanıklıdır. Düşük pH'ya %1'lik formaline duyarlıdır. 60 °C'de 60 dakikada ölür. Dökülen kabuklarda 3-6 ay kadar yaşayarak bulaşıcılığını devam ettirebilir (Kurtde ve ark., 2017; Batmaz, 2013; Watt ve Scrivener 2014). Esas olarak sokucu sineklerden gelen virüsle yayılan oldukça bulaşıcı bir hastalıktır. Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE) tarafından belirlenen ihbarı zorunlu hastalıklar arasında yer alır. (Hajjoyu, 2017).

Koyun çiçeği yüksek ateşle seyreden viral bir hastalıktır. Papüller veya nodüller, iç lezyonlar ve ölüm görülebilmektedir (Altuğ ve ark., 2017a; Anonim 4). Mortalite oranı, genç hayvanlarda %50'yi geçebilir (Kitching, 1986; Batmaz, 2013). Kuzularda morbidite oranı genellikle yüksektir (Bhanuprakash ve ark., 2006). Çiçek hastalığı bütün yaş grubundaki koyunlarda görülse de öncelik gençler olmak üzere yaşlılar ve laktasyondaki hayvanlarda şiddetli seyrederek. Gençlerde ölüm, yaşlılarda abort, mastitis, yün ve deri kayıpları dolayısıyla ekonomik önemi büyüktür (Batmaz, 2013).

Sağlıklı hayvanlar genellikle daha hızlı ve verimli şekilde büyür. Bu hayvanların sağlık sorunları için tedavi gerekmez, ilaç kalıntısı riskini ortadan kaldırır ve tedavinin maliyetini ortadan kaldırır. Hasta hayvanları tedavi etmek yerine hastalığı önlemek yetiştiriciliğin maliyeti açısından etkilidir. Aşılamalar genel korunma yöntemleri

içerisinde pratikte ekonomik olması yönünde ön plana çıkmaktadır (Altuğ ve ark., 2017b; Issi ve Gül, 2012).

Aşılamalar tek başına yeterli olmamakla birlikte diğer korunma prensipleriyle uygulanmalıdır. Canlı vücudu bağışıklık sisteminden dolayı infeksiyonlara karşı durup doku ve organlarda oluşabilecek hasarların önüne geçme yeteneğine sahiptir. Canlılarda bağışıklık ikiye ayrılır: Doğal bağışıklık ve edinsel bağışıklık (Altuğ, 2017b; Altuğ, 2013; Bellet, 2015).

Edinsel bağışıklık, spesifik bağışıklık olduğundan immünolojiye gerçek anlamını kazandırmıştır. Edinsel bağışıklık doğal infeksiyon aşılamalar yoluyla aktif, kolostrum ve immunserum ile de pasif olarak oluşturulabilir. Edinsel bağışıklıkta kullanılan aşı uygulamaları koruyucu hekimlik kapsamında sıklıkla başvuru yöntemler arasındadır (Altuğ ve ark., 2017b; Altuğ, 2013; Menzies, 2012).

Bu çalışmada; koyunlarda sadece çiçek aşısı ile eş zamanlı uygulanan *Corynebacterium cutis* lizatının immünoglobulinler (IgG, IgM, IgA, IgE) üzerine etkisinin belirlenmesi, hangisinde immun yanıtın daha kısa sürede olduğunu ortaya koyması amaçlanmıştır. Çalışma verileri ile yetiştiricilere Çiçek hastalığının korunmasında Çiçek aşısına ilaveten *Corynebacterium cutis* lizatının önerilmesinin yararlılığı değerlendirilecektir. Böylece hastalığa bağlı hayvan kayıplarının en aza indirilmesi, işletme ekonomisi ve milli ekonomi açısından konunun aydınlatılması hedeflenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Koyun Çiçeği

Koyun çiçeği, koyunlarda oldukça bulaşıcı bir viral hastalıktır (Garner ve ark., 2000). Hastalık etkeni altı cins poxvirüs cinsinden biri olan Capripoxvirus alt ailesine ait Chordopoxvirinae, Poxviridae familyasının üyeleridir. Etken, 147 geni kodlanmış, 150 kb lik çift sarmallı DNA genomlu büyük ve kompleks bir virüstür (Yeruham ark., 2007; Saraç, 2016). Koyun çiçeği hastalığına neden olan virüs, antijenik ve genetik olarak keçi çiçeği virüsü ve lumpy skin disease virüsü ile yakından ilişkili olup keçi çiçeği virüsü ile %96 ve lumpy skin disease ile %97 gen dizilimleri benzerlik göstermektedir (Gelaye ve ark., 2015; Chehida ve ark., 2018). Hastalık enfekte hayvanlarla doğrudan veya bulaşmış nesnelere dolaylı temas yoluyla yayılır; örneğin, virüs, uygun ortamda yün üzerinde 2 ay, kuru kabuklarda ise yıllarca hayatta kalabilir (Altuğ ve ark., 2017b; Anonim 2). Kaynaklarda bir dizi koyun çiçeği suşları belgelenmiştir (Bhanuprakash ve ark., 2006). Capripox virüsü, 56 derece sıcaklıkta 2 saatte ya da 65 derecede 30 dakikada inaktive olur. 15 dakika %2'lik hidroklorik veya sülfürik asit, %2'lik fenol, %20'lik eter ve güneş ışığına karşı duyarlıdır (Anonim 4; Batmaz, 2013; Watt ve Scrivener, 2014). Enfekte olan hayvanlar virüsü hastalığın her aşamasında, hatta lezyonlar düzeldikten sekiz hafta sonrasına kadar bulaşma görülebilir (Singh ve ark., 1979). Ayrıca sivrisineklerle de bulaşma görülebilir (Kitching ve Mellor, 1986). Koyun sürüleri arasında hastalığın bulaşması; aynı meralar da otlatma ve aynı yollarıda kullanmaları ile meydana gelir (Rao ve Bandyopadhyay, 2000, Bhanuprakash ve ark., 2006).

Hastalık sürü içinde hızla yayılabilir ve virüs bulaşmış hayvanların bazılarında birkaç gün içinde ölüme neden olabilir. Hastalığın bu şekli çoğunlukla kuzularda görülür. Kuzularda ölüm %50 civarında olurken erişkin koyunlarda bu oran %5 kadardır. Karakteristik belirtiler ateş ve felçtir. Göz ve burun zarlarında ve derinin yünsüz kısımlarında kırmızı lekeler gözlenir. Koyunlar da hastalık, özellikle yüksek sıcaklık ve kaşeksi gibi ciddi hastalık durumlarında ortaya çıkar. Enfekte olmuş gebe koyunlar çoğunlukla abort yaparlar. Hastalık kuzularda ve zayıf hayvanlarda yüksek ölüm oranları ve süt üretiminde belirgin düşüşler meydana gelir ve buna bağlı olarak büyük ekonomik kayıplara yol açar (Yeruham ark., 2007; Senthilkumar ve ark., 2010).

Araştırcılar (Hailat ve ark., 1994; Yeraham ve ark., 2007) koyunlarda iek hastalığının oluşumunu kış mevsiminin ağır koşullarıyla ilişkilendirmektedir ve salgınların çoğunluğunun kış ve ilkbahar aylarında meydana geldiğini bildirmektedir (Bhanuprakash ve ark., 2005; Yeraham ve ark., 2007). Yağış miktarı, bağıl nem ve maksimum sıcaklık gibi hastalık oluşumunu etkileyebilecek çeşitli çevresel/meteorolojik faktörler de bulunmaktadır (Bhanuprakash ve ark., 2005).

Koyun ieği, Asya, Kuzey ve Doğu Afrika'da yaygın olarak görölmektedir. Ayrıca Avrupa'nın ve Amerika'nın çoğu bölgelerinde de koyun çiçeği görölmektedir. Ancak, hastalığın Afrika (Güney Afrika hariç), Asya, Ortadoğu, Yunanistan ve Türkiye'de endemik salgınlar olarak görüldüğu bildirilmiştir (Oğuzoğlu ve ark., 2003; Gelaye ve ark., 2015).

### **2.1.2. Klinik Bulgular**

Hastalığın kuluçka süresi 8-13 gündür (Altuğ ve ark., 2017b; Issi ve Gül, 2012; Saraç, 2016). Erken klinik bulgularda 40-42 °C ateş gözlenir. Göz kapaklarında şişme, blepharitis ve buna bağlı göz kapakları kenarlarında yapışma, kerato-konjiktivitis ve burun akıntısı (özellikle mukopurulent) gözlenir. Hastalıkta 2-5 gün içinde 0.5-1.5 cm çapında hiperemik papüller oluşur (Kurtde ve ark., 2017; Watt ve Scrivener, 2014). Papüller ilk olarak yüz, dudak çevresi ve göz kapaklarında başlar, daha sonra hayvanın vücudunda yapağının seyrek olduğu kısımlara yayılarak net olarak görülür. Kuyruk altında papüllere belirgindir (Saraç, 2016; Chehida. ark., 2018). Papüller yerini vezikül ve püstüllere bırakır (Issi ve Gül, 2012; Chehida. ark., 2018). Palpe edilen (skapular ve baş) lenf yumrularında büyüme, hayvanda iştahsızlık, depresyon ve abortus sık görülen belirtileridir. Nekropside etkilenen iç organlara göre lezyonlar farklılık gösterir. Akciğerlerde ödem, nekroze olmuş alanlar, gri veya beyaz nodüller gözlenir. Abomazumda ülseratif papüller belirgindir. Dalakta hemoraji görülür. Papüller ve diğer lezyonlar rumen, kalın bağırsak, farenks, larenks, trachea, ve ağızda bulunabilir (Altuğ ve ark., 2017b; Batmaz, 2013). Hastalıktan şüphelenilen olgularda koyunun deri lezyonlarından ve hastalıklı iç organlarından örnek alınarak en kısa sürede ve uygun şartlarda laboratuara gönderilmelidir. Uygun koşullar sağlanamıyorsa % 10'luk gliserol çözeltilinde gönderilmesi gerekir. Hastalığın tespiti halinde yetkili birimlere ihbarı zorunludur (Karaş Duman, 2005; Saraç, 2016).



### 2.1.3. Teşhis

Hastalığın teşhisi klinik bulguların yanında hastalığın laboratuvar bulguları ile yapılmaktadır. Hastalığın kesin teşhisi virüs izolasyonu, viral genetik materyalin tespiti ve serolojik testlerle, kuzu testis veya akciğer hücrelerini kullanarak deri lezyonlarından toplanan materyalden virüs izolasyonu ile yapılır. İzole edilen virüsler elektron mikroskop görüntüleri alınarak da teşhis kesinleştirilir (Watt ve Scrivener., 2014). Diğer bir teşhis metodu da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)'dur. Teşhis için kullanılan hedef genler, timidin kinaz geni, interlökin gen reseptörü (IL8) ve G- protein-bağlantılı kemokin reseptörü (Q2/3L)'dür. Bu amaçla deri üstündeki lezyonlar göz ve burun akıntıları da kullanılabilir. Koyun çiçeği antikorlarını belirlemek için ELISA, IFAT ve SNT teknikleri kullanılarakta sero prevalans çalışmaları yapılabilir. Hastalık klinik olarak ektima, mavi dil ve küçük ruminant vebası ile karıştırılabilir (Chehida ve ark., 2018).

### 2.1.4. Koruma, Kontrol ve Sağaltım

Spesifik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tedavide nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, geniş spektrumlu antibiyotikler, sıvı elektrolit sağaltımı, vitamin/mineral kombinasyonları ve immünmodilatörlere kullanılabilir (Batmaz, 2013; Kurtdeve ve ark., 2017).

Koyun çiçeği bulaşıcı bir hastalıktır. Bu nedenle hastalık çıkan sürülerde hastalar sürüden ayrılarak karantina altına alınmalıdır. Hastalık, karantina bölgesi içindeki komşu çiftliklerin aşılması yoluyla kontrol edilir. (Mangana ve ark., 2008). Hastalığın çıkmış olduğu bölge de karantina altına alınmalıdır (Bhanuprakash, 2006; Batmaz, 2013). Karantinaya alınan bölgede kullanılan ağıl, alet ve ekipmanlar dezenfekte edilmelidir (Altuğ ve ark.,2017b). Hastalığın bulaşmasında rol alan ölü hayvanlar veya bunlara ait deri kabuklarıyla yakın temas engellenmeli ve enfektif hayvan materyalleri imha edilmelidir. Ayrıca komşu ülkelerde meydana gelen salgınlara bağlı bulaşmanın engellenmesi amacıyla ithal edilen hayvanlarda gümrük kontrollerinin ve karantina tedbirlerinin iyi yapılması gerekir. (Mangana ve ark., 2008) Bu hastalığa karşı kesin bir tedavi yöntemi olmadığı için hastalığın önlenmesinde sağlıklı hayvanlara koruyucu

aşılama uygulanması gerekir. Hastalığın ortaya çıktığı bölgelerde koruyucu aşılama 5 yıl süreyle yapılmazdır (Batmaz, 2013; Kurtdede ve ark., 2017).

## **2.2. Çiçek Aşısı**

Canlı attenüe ve liyofilize olan bir aşıdır (Kurtdede ve ark., 2017). Endemik bölgelerde koyun ve kuzularda koltuk altı kılsız bölgeye uygulanır. Bu aşı kuzularda 3 aylıktan küçüklere 0.2 ml, 3 aylıktan büyüklere 0.5 ml dozda SC yapılır. Bağışıklık aşılama 21 gün sonra başlar ve en az 8 ay sürer (Altuğ ark., 2013; Pater, 2008). Aşıların ticari preparatlarında aşı suşu değişebilmektedir (Kurtdede ve ark., 2017; Altuğ ve ark., 2017b).

## **2.3. Bağışıklık**

Enfekte olmayan hayvanlarda hedeflenen patojene karşı spesifik aktif bağışıklığın sağlanması ve meydana gelen bağışık yanıtın oluşacak yeni enfeksiyonlara karşı bireyi korumasına dayanmaktadır (Altuğ ve ark., 2017b). Edinsel ve doğal bağışıklık olarak ikiye ayrılır. Edinsel (kazanılmış) bağışıklık, spesifik bağışıklık olarak da adlandırılır (Evans, 2009; Callahan ve Yates, 2014). Edinsel bağışıklık aktivasyon ve efektör gibi çeşitli aşamalar sonucunda yabancı uyarılara müdahale ederek, karşılaşılan antijene özgüllük (spesifikte), aynı antijenle tekrar karşılaştığında tanıyabilme (bellek) gerçekleştirilmeme (self tolerans) gibi özelliklere sahiptir. Bu bağışıklık özellikle hastalık etkeni ile enfekte olan aktif bir uyarım (doğal aktif bağışıklık; hastalık etkeni karşılaşma) immun sistemin aktif olmasına rağmen antijenin dışardan suni yollarla verilmesi (yapay aktif bağışıklık; aşılama), antikorların anneden yavruya geçmesi (doğal pasif bağışıklık; Göbek kordonu veya kolostrum yoluyla) ya da hayvanda oluşturulmuş olan antikorların suni olarak başka bir bireye verilmesi (yapay pasif bağışıklık; septiserum antitoksin) ile sonradan kazanılmış olabilir (Altuğ ve ark., 2013; Pater, 2008 Quinn ve ark., 2011). Enfeksiyonun üstesinden gelmek, doku hasarını onarmak ve vücudun bütünlüğünü korumak için bir bağışıklık tepkisi oluşturmak için birlikte çalışan dokular, hücreler ve moleküllerden oluşur. Bağışıklık aracılı işlemlerin çoğu, aşırı reaksiyonları durdurmak için sınırlı bir sürede düzenlenir ve oluşur (Burmester ve ark., 2003; Eales, 2003a; Callahan ve Yates, 2014).

### **2.3.1. Doğuştan gelen bağışıklık**

Doğuştan gelen bağışıklık, bir hayvanda önceden mevcuttur ve daha etkili olması ve tekrarlanan enfeksiyonlarla iyileştirilmemesi için patojenik bir organizmaya önceden maruz kalması gerekmez. Patojenin vücuda girmesi, bağışıklık tepkisi için ilk uyarıcıdır. Bu tip bir immün cevap, antijene özgü bir cevap değildir (Andrews ve ark., 2004; Kaneko ve ark., 2008). Doğuştan gelen tepki, mikrobiyal istila başlangıcında ve uyarlayıcı tepkiler (B ve T hücresi aracılı) enfeksiyonun ortadan kaldırılmaya hazır hale gelinceye kadar patojenin yayılmasını kısıtlamakta önemli olarak kabul edilir (Davison ve ark., 2008). Doğal immünite, cilt, mukoza, öksürük refleksleri, cilt ve bağırsak bakteriyel mikroflorası kolonileri ve patojenlerin lokal kolonizasyonunu engelleyen intestinal peristaltik hareketi gibi koruyucu bariyerleri içeren geniş bir kategoridir. Fagositler doğuştan gelen tepkilerde büyük rol oynamaktadır. Polimorfonükleer lökosit (PMN) veya nötrofiller enfeksiyona ilk cevapta rol alırlar. Bu hücreler bakteriyel fagositozda ve doğuştan gelen bağışıklığın ana mekanizması olan öldürmede yer alır (Burmester ve ark., 2003; Evans, 2009; Day ve Schultz, 2011). Nötrofiller bakteriyel enfeksiyonlarla mücadelede görev alır (Quinn ve ark., 2011). Makrofajlar, nötrofilden sonra iltihap bölgesine hareket eden bir fagosit olarak ve edinilmiş bağışıklık tepkisinde hayati bir rol oynar. Ayrıca antijen olarak görev yapar. Doğal immün sistem ayrıca doğal öldürücü hücreleri, interferonlar, poli-reaktif Abs gibi salgılanan moleküller, lizozim ve fosfolipaz A gibi enzimler, küçük antimikrobiyal peptitler ve yüzey aktif madde proteinleri içerir (Eales, 2003a; Davison ve ark., 2008; Evans, 2009; Day ve Schultz; 2011).

### **2.3.2. Edinilmiş bağışıklık**

Edinilmiş bağışıklık, bir antijene karşı T ve B lenfositleri tarafından gerçekleştirilir (Hirsh ve Zee, 1999). Bu tip bir bağışıklık uyarıcı antijen için daha spesifiktir ve etkileri de doğuştan gelen bağışıklığa göre daha güçlüdür (Burmester ve ark., 2003; Day ve Schultz, 2011). Daha sonra bu antijene maruz kalma sırasında daha hızlı ve daha güçlü bir tepkiye neden olan bellek hücrelerinin üretilmesiyle karakterize edilir (Eales, 2003b; Davison ve ark 2008; Burmester ve ark., 2003).

### **2.3.3. Hücresel bağışıklık**

Bu tür kazanılmış bağışıklık, virüsler, tümör bağışıklığı ve makrofajlar tarafından öldürülmeyen bakterilere karşı savunma da önemlidir (Kaneko ve ark., 2008). Böylece, uyarlamalı tepkilerde, makrofajların düzenlenmesi, daha önce makrofajlar tarafından yok edilemeyen enfeksiyöz etkenlerin yok edilmesini sağlar. Sitotoksik T hücreleri, virüs bulaşmış hücreler gibi bulaşıcı maddeler içeren konakçı hücreleri patlatır (Hirsh ve Zee, 1999b).

### **2.3.4. Hümorale bağışıklık**

Adaptif humoral immünite esas olarak Ig adı verilen ve immünize edilmiş hayvanların kanında mevcut olan proteinler grubu tarafından işletilir (Mix ve ark., 2006; Kumar ve Rudbeck, 2009).

## **2.4. İmmünglobulinler**

Bir immün cevap sırasında üretilen beş Ig izotipi vardır. Bunlar; IgG, IgM, IgA, IgD ve IgE'dir (Burmester ve ark., 2003; Kaneko ve ark., 2008). Bu izotipler, farklı moleküler ağırlıklara ve fonksiyonel özelliklere sahiptir, ancak hafif zincirler olarak adlandırılan iki özdeş polipeptit zincirinden ve birkaç disülfid bağı, birbirine bağlanan ağır zincirler olarak adlandırılan iki özdeş polipeptit zincirinden oluşan bir bazik üniteden oluşur (Andrews ve ark., 2004; Kaneko ve ark., 2008; Day ve Schultz, 2011). Farklı Ig izotiplerinin avantajı, vücutta değişen konsantrasyonlarda ortaya çıkmaları ve dağılımlarıdır. Her izotip, antijene bağlandıktan sonra belirli işlevleri yerine getirebilir (Callahan ve Yates, 2014).

### **2.4.1. İmmünoglobulin G**

Dalakta, lenf bezlerinde ve kemik iliğinde plazma hücreleri tarafından üretilir ve salgılanır (Tizard, 2004). Serumda en bol bulunan Ig tipidir (Andrews ve ark., 2004; Day ve Schultz, 2011). İki hafif zincir ve iki ağır zincirden oluşur (Elgert, 1996). IgG en küçük Ig olduğundan kan damarlarını diğer ilaçlardan daha kolay geçebilir. Bu, artan damar geçirgenliğinin, dokuların ve vücut yüzeylerinin korunmasında rol almasına kolaylıkla izin verdiği yangılı dokularda önemlidir (Tizard, 2004). İşlevsel özellikleri,

kompleman fiksasyonu ve opsonizasyonu içerir. IgG ikincil yanıtta baskın antikordur ve bakteri ile virüslere karşı önemli bir savunma sağlar. Ayrıca toksinleri etkili bir şekilde bağlar, nötralize eder ve ikincil immün yanıtlarda baskındır (Day ve Schultz, 2011). IgG1-IgG4 gibi 4 alt sınıfa sahiptir. IgG1 total IgG nin en büyük bölümünü oluşturur (%65). IgG2 antikör polisakkarit antijenlere yöneliktir ve kapsüllü bakterilere karşı konakçının önemli bir savunmasıdır. IgG plasentayı aşan tek antikordur; sadece bunun bir parçası plasenta hücrelerinin üzerindeki reseptörlere bağlanır. Dolayısı ile yeni doğanda en bol bulunan immüoglobülin sınıfıdır. Bağırsaktan maternal antikörün taşınmasını sağlar (Abbas, 2004). Ig G komplemanı aktive edebilen iki immüoglobülinde biri olup diğeri de IgM dir. IgG opsonizasyon yapan immüoglobülinidir yani fagositozu şiddetlendirir (Levinson, 2008).

#### **2.4.2. İmmüoglobulin M**

İmmüoglobulinlerin en büyük molekülüdür ve bir J zinciri ile birbirine bağlanmış beş bazik Ig biriminin bir pentamerinden ve C-terminal alanları arasındaki ek disülfür bağlarından oluşur (Andrews ve ark., 2004; Day ve Schultz, 2011). Lenf bezleri, dalak ve kemik iliğindeki plazma hücreleri tarafından üretilir. IgG'den sonra en yüksek ikinci konsantrasyonda ortaya çıkar (Tizard, 2004). Bir primer immün yanıt sırasında IgM ana Ig'dir ve ayrıca IgG'ye baskın olmasına rağmen ikincil bir cevapta da görülür (Tizard, 2004; Mix ve ark., 2006; Schroeder ve Cavacini, 2010). Birçok antijen bağlanma bölgesine sahip olduğu için, IgM de kolayca antijeni toplayabilir (Elgert, 1996, Burmester ve ark., 2003). Esas olarak kan akımında bulunur ve kan enfeksiyonlarına karşı bağışıklık tepkisi oluşturur (örneğin bakteremi). IgM nispeten büyük bir boyuta sahip olduğundan, akut yangı bölgelerinde bile nadiren doku sıvılarına geçer (Tizard, 2004; Day ve Schultz, 2011). IgM'nin monomerik formu olgun B lenfositlerin yüzeyinde bir reseptör görevi görür (Elgert, 1996).

İmmüoglobulin M primer yanıtın başında üretilen ana immüoglobülinidir. Hemen tüm B hücrelerinin yüzeyinde bir monomer halinde bulunur ve burada bir antijen-bağlayan reseptör olarak işlev görür. IgM aglütinasyon, kompleman fiksasyon ve diğer antikör reaksiyonlarında en etkin immüoglobülinidir ve bakterilerle virüslere karşı savunmada önem taşır. Bazı enfeksiyonlarında fetus tarafından da üretilebilir. En

yüksek yoğunluğa sahip immünoglobülin olup antijenle etkileşimi sahip olduğu 10 bağlanma noktasının tümünü içerebilir (Tizard, 2004; Levinson, 2008).

### **2.4.3. İmmünoglobulin A**

Vücut yüzeylerinin altında bulunan plazma hücreleri tarafından ve Ig'nin üçüncü ana izotipi olarak salgılanır. Mukozal bağışıklık tepkilerinde en önemli rolü oynar ve IgA kolostrum, tükürük, gözyaşı gibi ekzokrin salgılarında dimerik salgılayıcı ile solunum, sindirim ve genital kanal sekresyonlarında bulunan başlıca immünoglobülinidir (Nezlin, 1998; Andrews ve ark., 2004; Tizard, 2004; Callahan ve Yates, 2014). En yüksek konsantrasyonunu kan dolaşımında, insanda monomerik bir form olarak ve çoğu evcil hayvanda dimerik bir form olarak bulunabilir (Kaneko ve ark., 2008; Day ve Schultz, 2011). Dimerik form, J zinciri ile bağlanmış iki monomerden oluşur ve mukozal epitel hücreleri tarafından üretilen ve IgA dimerlerinin, bağırsakların lamina proprilerinden IgA dimerlerinin IgA dimerini tutturduğu ve koruduğu lümene taşınmasına yardımcı olmak için rol oynayan bir salgı parçası içerir. IgA dimerleri, mikroorganizmaların bağlanmasını önler ve vücut dokularına girmelerini önler (Rabson ve ark., 2005; Kaneko ve ark., 2008; Day ve Schultz, 2011). IgA bakteri ve virüs gibi etkenlerin müköz zarlara bağlanmasını engeller. Sekretuar yapıtaşı Ig A'ya mukoza yüzeyinden geçiş becerisi sağlamak üzere epitel hücreleri tarafından üretilen bir polipeptiddir. Bu madde IgA'yı sindirim kanalında yıkımdan da korur. Serumda bir kısım IgA monomer halinde de bulunur (Abbas, 2004; Levinson, 2008.)

### **2.4.4. İmmünoglobulin E**

Immunglobülin E ifade eden B lenfositleri, parazitlere karşı bağışıklığa katılır. IgE'nin iki önemli görevi vardır: Aşırı duyarlılığa hizmet etmek ve helmintler gibi bazı parazitlere karşı konak savunmasında görev alırmak Vücut yüzeylerinin altında bulunan plazma hücreleri tarafından küçük miktarlarda yapılan Y şeklinde bir monomerik Ig'dir (Tizard, 2004; Looney ve ark., 2016). Alerjik veya paraziter olgularda, serum IgE konsantrasyonu büyük ölçüde artar (Burmester ve ark., 2003; Kaneko ve ark., 2008). IgE genellikle mast hücreleri ve bazofilik granülositlerdeki yüksek afiniteli reseptörlere bağlanır (Nezlin, 1998). Antijenin bu Ig'ye bağlanması, bu hücrelerden enflamatuar partiküllerin hızlı salınımını tetikler (Tizard, 2004). IgE, eozinofiller üzerindeki hem

düşük afiniteli reseptörlere hem de antijen bağlama fragmanıyla parazitin bağlanarak parazitin öldürülmesinde rol oynar. Bu, eozinofilleri, parazitin kütikülündeki toksik granüllerini bozunmaları ve serbest bırakmaları için uyarır (Elgert, 1996; Kaneko ve ark., 2008). IgE kompleman fiksasyonu yapamamakla birlikte plesentayı geçemez. Kan serumunda eser miktarda bulunur (Mangana ve ark., 2018).

## **2.5. İmmünostimülanlar**

İmmün uyarıcılar, makrofajların, nötrofillerin, doğal öldürücü hücrelerin, T lenfositlerin aktivasyonu ve lenfokinlerin üretimine yol açan hem humoral hem de hücre aracılı savunma mekanizmalarını güçlendiren biyolojik veya sentetik ajanlardır. Veteriner hekimlikte immünostimülan ajanlar en sık bulaşıcı hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde kullanılır. Ayrıca beslenme yetersizliği, fizyolojik ve çevresel stresin neden olduğu immünosüpresyonu ortadan kaldırmak için kullanılır (Mulero ve ark., 1998; Blecha, 2001; Nicoara ve Crisan, 2003; Gopalakannan ve Arul, 2006; Ali ve ark., 2012; Mastan, 2015; Ramana ve ark., 2015; Srivastava ve Pandey, 2015; Wanamaker ve Massey, 2015). İmmünostimülasyon hem insanlar hem de hayvanlar için çok faydalıdır. Normal bir bağışıklık tepkisinde bir artış, bulaşıcı ajanlarla daha hızlı ve tamamen savaşmada yardımcı olabilir (Stogaus ve King, 1995). Bir immünostimülanın uygun kullanımı için dozajlarına, zamanlamasına ve uygulama yoluna dikkat edilmelidir (Mulero ve ark., 1998; Sakai, 1999).

## **2.6. Koyun Çiçek Hastalığında Bağışıklık**

Koyun çiçek aşısı, kuvvetli hümmoral bağışıklığa neden olur. Vücudun hastalıkla mücadelesinde önemli paya sahiptir (Altuğ ve ark., 2017b, Richard, 2009). Aşılamanın amacı uzun süreli antikor üreten hücrelerin gelişimini uyarmaktır. Hümmoral immünite; edinsel immün yanıtın bir dalıdır. Hümmoral immünitenin rolü, hümmoral immüniteden daha büyüktür. Bunun sebebi; T hücrelerinin protein yapısındaki antijenlere cevap verirken; B hücrelerinin farklı molekülleri tanınması ve onlara özel antikor üretmesidir (Abbas, 2004). İmmüoglobülinler veya antikorlar hümmoral bağışıklığın temel uyarıcılarıdır (Mix, 2006).

## 2.7 *Corynebacterium cutis lizati* (CCL)

*Corynebacterium cutis lizati* (CCL) veteriner sahada immunostimulan ilaç olarak ruhsatlandırılmıştır. *Corynebacterium cutis* bakterilerinin zincirlerinden hazırlanmış, paranteral yoldan kullanımına uygun, apirojen ve steril enjeksiyonluk bir süspansiyondur (Coşkun, 2017). CCL uygulamasının stres durumları ile viral , paraziter ve bakteriyal enfeksiyonlarda canlılığın direncini arttırdığı ve hayvanlara aşılarda birlikte uygulandığında aşının etkisini güçlendirebileceği bildirilmiştir (Er ve ark., 2015). CCL; semptomatik tedaviye ilaveten destek tedaviler olarak kullanılmaktadır (Coşkun, 2017). *Corynebacterium cutis commune* zincirlerinin 37 °C de 24 saat boyunca katı besiyerinde ekilmesiyle üretilir. Bakteri 56 °C de 30 dk zaman zarfında inaktif hale getirilir ve ultrasonla lize edilir. Hazırlanan kompozisyon su ile dilüe edilir enjeksiyona hazır hale gelir (Altuğ ve ark., 2017b; Anonim 3)

Bu çalışmada; koyun işletmelerinde dönemsel olarak sıkça karşılaşılan koyun çiçeği hastalığına karşı kullanılan aşılama uygulaması ile immünostimulan olarak kullanılan CCL'nin immunglobülin düzeyleri üzerine etkili olup olmadığını ve etkili ise hangi Ig üzerine daha etkili olduğunu ortaya koymayı amaçladık.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Hayvan materyali

Bu çalışma; Van ve yöresinde kliniklere gelen ve koyun çiçek aşısı için talepte bulunan koyunlar üzerinde yürütüldü. İşletmelerde yapılan klinik muayenede sağlıklı olduğu tespit edilen 20 adet sağlıklı koyun çalışmaya dahil edildi. Yetiştiricilere “Hayvan Sahibi Onam Formu “okutulup imzalatıldı. Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Van YUHADYEK) 26.07.2018 tarih ve 2018/07 sayılı izni çerçevesinde yapıldı.

#### 3.2. Yöntem

Tüm hayvanların klinik muayeneleri yapıldı ve elde edilen veriler kayıt altına alındı. Sağlıklı olduğu tespit edilen koyunlar her bir grupta 10 adet hayvandan oluşacak şekilde 2 gruba ayrıldı. 1. gruba sadece çiçek aşısı(Poxdo/Türkiye) uygulandı, 2. gruba ise aynı çiçek aşısının aynı doz ve yolla uygulanmasına ilaveten kas içi yolla tek doz 20 mg (1 ml) *Corynebacterium cutis* Ultra-Corn® İnj. Susp./ lizati yapıldı. Tüm hayvanlardan uygulama öncesi (0.gün) ve uygulama sonrası (21. ve 35.günler) usulüne uygun olarak *V. jugularisten* hematolojik parametreler için antikoagülanlı (EDTA’lı), immüoglobülin düzeyleri ve biyokimyasal için de antikoagülanlı tüplere kan örnekleri alındı. Alınan antikoagülanlı kan örneklerinden derhal hematolojik parametreler belirlendi. Antikoagülanlı kan örneklerinin ise kan pıhtılaştıktan sonra santrifüj cihazında (Rotofix 32® Hettich) santrifüj edilerek (3000 devir/10 dk) serumları çıkarıldı. Elde edilen serumlar biyokimyasal ve serolojik analizler için ependorf tüplerine aktarıldı ve analizler yapılmaya kadar derin dondurucuda (-20°C) saklandı.

Piyasada bulunan ve Gıda Tarım ve Hayvancılık bakanlığınca onaylanan koyun çiçek aşısı uygulanacak ve her bir gruba şu şekilde uygulama yapılacaktır;

### 3.2.1 Çalışmada Kullanılan Cihazlar

1. ELİSA okuyucu (ELISA reader®-DAS)
2. Santrifüj Cihazı (Rotofix 32® Hettich)
3. Veteriner hematoloji cihazı (MS<sub>4</sub>®)
4. Derin Dondurucu (Uğur®)
5. Multikanal pipet (Eppendorf)
- 6-Biyokimya analizör cihazı(BS120 Mindray®)

### 3.2.2. Laboratuvar Muayeneleri

#### a) Hematolojik Analizler

Hematolojik muayeneler için alınan kan örneklerinde hematokrit değer (HCT), hemoglobin (HGB) konsantrasyon'u, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), total lökosit (WBC) sayısı, granülosit (PBPL) sayısı ve yüzdesi, lenfosit-monosit (PBML) sayısı ve yüzdesi ile platelet (PLT) sayısı Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan veteriner hematoloji cihazı (MS<sub>4</sub>®) cihazında ölçüldü.

#### b) Biyokimyasal Analizler

Serum Total protein (Tp), Albumin (Alb), Globulin (Glo), Glikoz, AST, ALT, Üre ve Kreatin düzeyleri Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan biyokimya analiz cihazı (BS120 Midray®) ile belirlendi.

#### c) İmmüoglobülin Analizleri

Serum immüoglobülin (IgG, IgM, IgA, IgE) analizleri tür spesifik test kitleri (YLBiont®) ile ELİSA cihazı (ELISA reader®- DAS) ile yapıldı. Analizler test prosedüründe belirtildiği şekilde yapıldı. Örneklerin optik dansiteleri standart eğri üzerinde işaretlenerek düzeyleri belirlendi.

### 3.2.3. İstatistik Analiz:

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, ve Standart Sapma olarak ifade edilmiştir. Bu özellikler bakımından grupları karşılaştırmada; Mann- Whitney U testi kullanılmıştır. Her iki grup içerisinde zamanları karşılaştırmada ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi % 5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver 21) istatistik paket programından kullanıldı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik bulgular

Çalışmaya alınan koyunların fiziksel muayenesinde (kalp frekansı, solunum frekansı, vücut ısısı, lenf yumruları ve mukoza muayeneleri vb) anormal bir bulgu gözlenmedi. Çalışma boyunca (0. günden 21 ve 35. güne kadar) da, fiziksel muayene bulgularında bir değişim (ateş, lenfadenopati, anoreksi, dehidrasyon, uyuşukluk veya anormal akıntılar) veya aşırı duyarlılık reaksiyonları saptanmadı.



## 4.2 Hematolojik bulgular

Çiçek aşısı ve Çiçek aşısı+CCL uygulanan koyunların 0, 21, ve 35 günlerindeki hematolojik bulgular tablo 1 verilmiştir.

**Tablo 1.** Çiçek aşısı ve Çiçek aşısı+CCL uygulanan koyunların 0, 21, ve 35 günlerindeki hematolojik değerleri.

		<b>0. gün</b> (ort ± St. Dev)	<b>21. gün</b> (ort ± St. Dev)	<b>35. gün</b> (ort ± St. Dev)
<b>WBC m/mm<sup>3</sup></b>	1. grup (n=10)	12,63 ± 2,71 <sup>b</sup>	13,16 ± 6,33 <sup>ab</sup>	16,42 ± 4,58 <sup>a#</sup>
	2. grup (n=10)	10,85 ± 3,49 <sup>b</sup>	10,95 ± 3,45 <sup>b</sup>	12,37 ± 3,18 <sup>a</sup>
<b>LYM %</b>	1. grup (n=10)	33,50 ± 6,58	42,24 ± 15,89	33,86 ± 16,55
	2. grup (n=10)	35,99 ± 8,88 <sup>a</sup>	34,61 ± 10,77 <sup>ab</sup>	30,74 ± 12,31 <sup>b</sup>
<b>MON %</b>	1. grup (n=10)	4,01 ± 0,63	4,01 ± 1,13	3,68 ± 1,22
	2. grup (n=10)	4,06 ± 1,19	3,89 ± 0,96	4,14 ± 1,24
<b>NEU %</b>	1. grup (n=10)	48,68 ± 4,44 <sup>b</sup>	47,78 ± 12,11 <sup>b</sup>	57,57 ± 14,80 <sup>a</sup>
	2. grup (n=10)	53,97 ± 7,62 <sup>b</sup>	55,14 ± 9,36 <sup>ab</sup>	61,08 ± 11,32 <sup>a</sup>
<b>EOZ %</b>	1. grup (n=10)	13,35 ± 4,01 <sup>a#</sup>	8,42 ± 9,12 <sup>ab</sup>	4,42 ± 2,91 <sup>b</sup>
	2. grup (n=10)	5,46 ± 3,75 <sup>ab</sup>	5,93 ± 2,60 <sup>a</sup>	3,62 ± 3,61 <sup>b</sup>
<b>BAZ %</b>	1. grup (n=10)	0,47 ± 0,28	0,34 ± 0,18	0,47 ± 0,31
	2. grup (n=10)	0,52 ± 0,32	0,43 ± 0,32	0,42 ± 0,30
<b>RBC m/mm<sup>3</sup></b>	1. grup (n=10)	9,15 ± 0,78	9,04 ± 1,06	8,74 ± 1,01
	2. grup (n=10)	9,16 ± 0,89	9,23 ± 0,57	8,99 ± 0,64
<b>HCT %</b>	1. grup (n=10)	25,60 ± 2,05	25,27 ± 2,69	24,26 ± 2,29
	2. grup (n=10)	24,86 ± 2,77	24,76 ± 2,06	24,03 ± 1,87
<b>HGB g/dl</b>	1. grup (n=10)	8,99 ± 0,86 <sup>b</sup>	9,27 ± 1,01 <sup>b</sup>	9,87 ± 0,96 <sup>a</sup>
	2. grup (n=10)	9,25 ± 0,76 <sup>ab</sup>	8,99 ± 0,61 <sup>b</sup>	9,84 ± 0,66 <sup>a</sup>
<b>PTL m/mm<sup>3</sup></b>	1. grup (n=10)	198,10 ± 40,36	180,40 ± 48,71	182,10 ± 48,59
	2. grup (n=10)	199,60 ± 39,94	206,60 ± 61,58	214,10 ± 78,44

#: Grup 2' den olan farkı istatistik olarak anlamlıdır (p<0.05)

a,b : Her özellik için farklı küçük harfi alan zaman (periyot) ortalamaları arası fark istatistik olarak anlamlıdır (p<0.05)

### 4.3. Biyokimyasal bulgular

Çiçek aşısı ve Çiçek aşısı+CCL uygulanan koyunların 0, 21, ve 35 günlerindeki biyokimyasal bulgular tablo 2 verilmiştir.

**Tablo 2.** Çiçek aşısı ve Çiçek aşısı+CCL uygulanan koyunların 0, 21, ve 35 günlerindeki biyokimyasal değerleri.

		<b>0. gün</b> (ort ± St. Dev)	<b>21. gün</b> (ort ± St. Dev)	<b>35. gün</b> (ort ± St. Dev)
<b>TP (g/dL)</b>	1. grup (n=10)	7,4±0,85	6,9±2,00	6,8±1,44
	2. grup (n=10)	7,3±1,10	7,0±1,26	6,9±0,95
<b>Alb (g/dL)</b>	1. grup (n=10)	3,6±0,35	3,3±0,24	3,2±0,19
	2. grup (n=10)	3,8±0,39	3,4±0,53	3,4±0,49
<b>AST (U/L)</b>	1. grup (n=10)	124,5±12,52	115,7±9,21	148,2±18,30
	2. grup (n=10)	132,8 ±13,12	119,0±21,93	150,3±18,76
<b>ALT (U/L)</b>	1. grup (n=10)	25,2±2,34	26,3±2,04	22,7±3,76
	2. grup (n=10)	24,3±4,25	28,6±3,58	24,4±2,47
<b>BUN (mg/dL)</b>	1. grup (n=10)	15,3±1,61	13,6±1,39	10,2±2,03
	2. grup (n=10)	12,0±1,14	14,2±1,93	13,9±2,18
<b>KRE (mg/dL)</b>	1. grup (n=10)	0,81±0,06	0,72±0,12	0,76±0,07
	2. grup (n=10)	0,93±0,08	0,83±0,15	0,79±0,08
<b>Glikoz (mg/dL)</b>	1. grup (n=10)	54,6±16,09	63,2±13,45	65,0±9,15
	2. grup (n=10)	60,4±13,32	59,4±8,90	62,3±15,73

#### 4.4. İmmunolojik bulgular

**Tablo 3.** Çiçek aşısı ve Çiçek aşısı+CCL uygulanan koyunların 0, 21, ve 35 günlerindeki serum IgG, IgM, IgA ve IgE seviyeleri.

		<b>0. gün</b> (ort ± St. Dev)	<b>21. gün</b> (ort ± St. Dev)	<b>35. gün</b> (ort ± St. Dev)
<b>IgG (mg/ml)</b>	1. grup (n=10)	30,14±1,76	32,43±2,39	34,34±2,11
	2. grup (n=10)	37,77±2,81	37,58±2,43	38,35±1,92
<b>IgM (mg/ml)</b>	1. grup (n=10)	30,09±4,91	33,37±6,74	37,86±4,28
	2. grup (n=10)	36,53±7,89 <sup>a</sup>	40,43±5,37 <sup>ab</sup>	43,05±5,75 <sup>b</sup>
<b>IgA (µg/ml)</b>	1. grup (n=10)	16,59±3,80 <sup>a</sup>	22,92±4,71 <sup>a</sup>	32,76±3,06 <sup>b</sup>
	2. grup (n=10)	20,38±5,26 <sup>a</sup>	24,03±5,39 <sup>a</sup>	41,86±6,64 <sup>b</sup>
<b>IgE (µg/ml)</b>	1. grup (n=10)	590,04±203,01 <sup>a</sup>	563,87±331,12 <sup>ab</sup>	569,54±295,63 <sup>b</sup>
	2. grup (n=10)	627,96±328,06	583,06±312,78	566,74±215,98

a,b : Her özellik için farklı küçük harfi alan zaman (periyot) ortalamaları arası fark istatistik olarak anlamlıdır (p<0.05)

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Koyun hayvancılıkta önemli bir finansman kaynağıdır ve ekonomide büyük rol oynar. Et, yün, süt ve derileri için yetiştirilirler (Gürsoy, 2006; Morris, 2009; Ramana ve ark., 2015). Aşılamalar, hastalıkların önlenmesi ve çiftlik verimliliğinin artırılmasını, çiftçilerin çabalarını azaltması ve hayvanların refahlarını artırması için çok basit ve kolay bir şekilde sağlanmaktadır (Lacasta ve ark., 2015). Birçok patojen hastalık etkeninin koyun sağlığı ve verimliliği üzerinde olumsuz etkileri vardır (Malone ve ark., 2010). Bu nedenle eğer uygun koruyucu önlemler alınmaz ise, bulaşıcı hastalıklar koyun ve keçi çiftliklerinde ciddi problemlere yol açabilir (Lacasta ve ark., 2015).

Koyun çiçeği yüksek ateşle seyreden viral bir hastalıktır. Papüller veya nodüller, iç lezyonlar ve ölüm görülebilmektedir (Anomin4, 2017). Mortalite oranı, genç hayvanlarda %50'yi geçebilir (Kitching, 1986; Batmaz, 2013). Kuzularda morbidite oranı genellikle yüksektir (Bhanuprakash ve ark., 2006). Çiçek hastalığı bütün yaş grubundaki koyunlarda görülse de öncelik gençler olmak üzere yaşlılar ve laktasyondaki hayvanlarda şiddetli seyreder. Gençlerde ölüm, yaşlılarda abort, mastitis, yün ve deri kayıpları dolayısıyla ekonomik önemi büyüktür (Batmaz, 2013).

Karakteristik belirtiler ateş ve felçtir. Göz ve burun zarlarında ve derinin yünsüz kısımlarında kırmızı lekeler şeklinde belirir. Yaşlı koyunlarda hastalık, özellikle yüksek sıcaklık ve kaşeksi gibi ciddi hastalık durumlarında ortaya çıkar. Enfekte olmuş gebe koyunlar çoğunlukla abort yaparlar. Hastalık kuzularda ve zayıf hayvanlarda yüksek ölüm oranları ve süt üretiminde belirgin düşüşler meydana gelir ve buna bağlı olarak büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. (Yeruham ark., 2007; Senthilkumar ve ark. 2010).

Birçok araştırmacı (Hailat ve ark. 1994, Yeruham ark., 2007) koyunlarda çiçek hastalığının oluşumunu kış mevsiminin ağır koşullarıyla ilişkilendirir ve salgınların çoğunluğunun kış ve ilkbahar aylarında meydana geldiğini bildirir (Yeruham ark., 2007; Bhanuprakash ark., 2005). Yağış miktarı, bağıl nem ve maksimum sıcaklık gibi hastalık oluşumunu etkileyebilecek çeşitli çevresel / meteorolojik faktörler de vardır (Bhanuprakash ark., 2005).



Koyun çiçeği, Asya, Kuzey ve Doğu Afrika'da yaygın olarak dağıtılmaktadır. Ayrıca Avrupa'nın ve Amerika'nın çoğu endemik koyun çiçeği görülmektedir. Ancak, hastalık endemik olarak Afrika (Güney Afrika hariç), Asya, Ortadoğu Yunanistan ve Türkiyede endemik saplılar olarak görülmektedir (Gelaye E.ve ark 2015, Oğuzoğlu TC. ve ark. 2003).

Bu çalışmaya dahil edilen her iki gruptaki koyunların yapılan muayene sonucuna göre sağlıklı oldukları, her iki gruba alınan hayvanların yaş ve canlı ağırlıklarının birbirine yakın olanlar seçildi. Buda aşılama için bildirilen (Rashid 2016) kriterlere uygun olduğu görüldü.

Bağışıklık, vücudun yabancı etkenlere karşı gösterdiği tepkilerin yanı sıra hastalıktan korunma özellikle infeksiyöz hastalıklardan korunma olarak tanımlanır. Edinsel ve doğal bağışıklık olarak ikiye ayrılır. Edinsel (kazanılmış) bağışıklık, spesifik bağışıklık olarak da adlandırılır (Evans, 2009; Callahan ve Yates, 2014).

Birçok enfeksiyon hastalıklardan korunmak için aşılama yapılmaktadır. Aşılama aynı zamanda hayvanlar bir stres oluşturmaktadır. Bu stresten hayvanın daha az eklenmesini sağlamak ve daha güçlü, kalıcı bir bağışıklık oluşturmak için aşılama birlikte immunstümülan maddelerin kullanılmasının çalışmalar yapılmıştır (Undiandeye ve ark., 2014; Rashid 2016).

Çalışmada incelenen hematolojik parametreler açısından WBC her iki grupta 0. güne göre aşı uygulamasıyla birlikte istatistiki olarak artış göstermektedir. Yalnız çiçek aşısı uygulanan diğer gruba artış istatistiki olarak anlamlı olduğu belirlendi. LYM değerlerinde 2. grupta 0. güne göre 21 ve 35 günlerde azalma, EOZ değerlerinde ise her iki çalışma grubunda 0 güne göre 21 ve 35 günlerde azalmalar tespit edildi. Buna karşılık NEU seviyelerinde ise her iki grupta aşı uygulamasıyla birlikte 0 güne göre istatistiki artışlar belirlendi. Bu durum aşıya bağlı olarak meydana gelen reaksiyona bağlı olabilir (Tablo 2).

Bu çalışmada incelenen biyokimyasal parametreler her iki grupta çalışmanın yapıldığı 0. 21 ve 35. günlerinde gruplar arasında ve günler arasında istatistiki fark görülmemiştir (Tablo 3)

Çalışmada elde edilen Ig seviyeleri her iki grupta 0. günde birbirine yakın oldukları tespit edildi. Rashid (2016) enterotoksemi aşısı yapılan koyunlar için belirlediği değerlere benzerlik göstermektedir. Kan serumunda en çok bulunan Ig tipi IgG'dir ve ikincil immün yanıtlarda baskındır (Day ve Schultz, 2011). Küçük boyutundan dolayı vasküler sistemden kolayca ayrılabilir ve ekstrasvasküler sıvılar boyunca yayılır ve vücut dokularının korunmasında yer alır (Tizard, 2004; Kaneko et al., 2008). Rashid (2016) farklı immunostimulan kullandığı çalışmasında 0. günde IgG seviyelerini 40,01-52,24 µg/ml olarak belirtmekte, bu çalışmada 0.gün birinci grupta 30.14±1.76 µg/ml ve ikinci grupta ise 37.77±2.81 µg/ml olduğu ve koyunlar için belirtilen değerlere paralellik arz etmektedir. Çalışmanın 21. ve 35. gün birinci grupta sırasıyla 32.43±2.39, 34.34±2.11 µg/ml olduğu ve ikinci grupta ise sırasıyla 37.58±2.43, 38.35± 1.92 her iki grupta istatistiksel önemi olmayan artışlar belirlendi (Tablo 1).

Rashid (2016) enterotoksemi aşısı ile birlikte levamizol, çinko ve AD<sub>3</sub>E kullandığı çalışmasında levamizol kullanılan grupta IgM seviyelerinde önemli artış olduğunu diğer gruplarında ise istatistiki artış belirlenmemiştir. Bu çalışmada IgM seviyeleri her iki grupta 0. günde sırasıyla 30.09± 4.91, 36.53± 7.89, µg/ml, 21. günde sırasıyla 33.37±6.74, 40.43±5.37 µg/ml ve 35. günlerde ise sırasıyla 37.86± 4.28, 43.05± 5.75 µg/ml olarak belirlendi. Çalışmanın 1 grubunda istatistiki fark görülmemesine rağmen ikinci grupta 0 güne göre istatistiki artış belirlendi. Bu sonuçlar Rashid (2016) belirlediği sonuçlara farklılık göstermektedir. Bu durum uygulanan immustimülana bağlı olabilir.(Tablo 1)

Immunoglobulin A seviyeleri incelendiğinde 0. gün de her iki grupta benzer oldukları birinci grupta 16.59±3.8 µg/ml ikinci grupta 20.38±5.26 µg/ml olarak ölçüldü. 21. günde IgA seviyeleri her iki grupta istatistiki olmayan artışlar görüldü, sırasıyla 22.92±4.71, 24.03±5.39 µg/ml olarak ölçüldü. 35. günde 0. güne göre her iki grupta da 35 güne istatistiksel olarak önemli (P<0,05) artışlar belirlendi. 35. gün değerleri birinci ve ikinci grupta sırasıyla 32.76±3.06, 41.86±6.64 µg/ml olarak ölçüldü. 35. gün değerleri ile 21. gün arasında ise istatistiksel olarak fark belirlenmedi. Bu sonuçlar araştırmacıların (Rashid 2016) koyunlar için bildirdikleri seviyelere benzerlik göstermektedir (Tablo 1).

Immunoglobulin E seviyeleri her iki grupta 0. gün sırasıyla 590.04±203.01, 627.96±328.06 µg/ml 21. günde sırasıyla 563.87±331.12, 583.06±312.78 µg/ml ve 35. günde ise 569.54±295.63, 566.74±215.98 µg/ml olarak ölçüldü. Birinci grupta 21. ve 35. günlerde 0 istatistikî güne azalmalar belirlendi. Bu değerler koyunlar için bildirilen (Rashid 2016) değerlere benzerlik göstermektedir.(Tablo 1)

Sonuç olarak immunstimülan etkili olduğu belirtilen CCL'nın koyun çiçek aşısı ile birlikte kullanımının immunoglobülün seviyelerine önemli artışlar olmamasına rağmen, çalışmanın daha fazla sayıda hayvan ve farklı aşılarda birlikte uygulamaların yapılması gerektiği, koyun çiçek aşısının kullanımına bağlı olarak Ig seviyelerindeki değerler belirlenerek bundan sonra yapılacak çalışmalara referans olması sağlanmıştır.



## KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lichtman AH, Basic immunology: Functions and Disorder of the immunesystem, 2. Baskı; Elsevier inc; 2004 (ISBN: 0-7216-0241-X).
- Altuğ N, Arslan S. Deri Hastalıkları. Yarsan E. Koyun ve Keçi Hekimliği Ankara: Güneş Tıp; 2017a.
- Altuğ N, Muz D. Aşılar, Aşı ile Korunabilen Önemli Hastalıklar ve Aşılama Programları. Yarsan E. Koyun ve Keçi Hekimliği. Ankara: Güneş Tıp; 2017b.
- Altuğ N, Özdemir E, Cantekin Z, Ruminantlarda Koruyucu Hekimlik: I. Aşı uygulamaları. Erciyes Üniv Vet Fak Derg. 2013; 10(1): 33-4.
- Anonim 1. Sheep 201 A beginner's Guide to Raising Sheep, Meat, milk, or wool. <http://www.sheep101.info/201/meatwoolmilk.html>. Date: 15.12.2015 20:40
- Anonim 2. World Organisation of Animal Health (OIE): Data on animal disease- compilation of data by disease – sheep pox and goat px.(List A) Disease Card, 2002. Available from: <http://www.oie.int/animalhealth-in-the-world/technical-disease-cards/> (accessed on June, 2012).
- Anonim 3 Sheep Pox and Goat Pox, [www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal Health in the world/docs/pdf/Disease cards/Sheep goat pox. Pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_world/docs/pdf/Disease_cards/Sheep_goat_pox.Pdf); 2018
- Anonim 4 Sheep pox and goat pox; oie terrestrial manual 2017. [www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health standards/tohm/2.07.13. sheep pox goat pox pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tohm/2.07.13.sheep_pox_goat_pox.pdf)
- Batmaz H, Koyun ve Keçilerde Aşılama programları, Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi; 27-30 Haziran, Kapadokya; 2013
- Batmaz H, Koyun ve Keçilerin İç Hastalıkları, Nobel Tıp Kitapevi; 2013
- Bellet C, Wooddnett J, Green LE, Kaler J, Preventative Services Offered by Veterinarians on Sheep Farms in England and Wales: Opinions and Drives for Proactive Flock Health Planning. Pre Vet Med. 2015; 122 (4): 381-88.
- Bhanuprakash V, Moorthy ARS, Krishnappa G, Sirinivasa GRN, Indrani BK. An epidemiological study of sheep pox infection in Karnataka state, India. Rev Sci Tech. 2005; 24 (3): 909-20.
- Bhnuprakash V, Indrani BK, Hosamani M, Singh RK, The current status of sheep pox disease. Comp and Immun, Micro & Inf Dis. 2006; 29 (1): 27-60.
- Burmester G and Pezzutto A, Ulrichs T, Aicher A Color Atlas of Immunology, 1<sup>st</sup> Ed. 1-75, Thieme, Stuttgart, Germany (2003).
- Callahan GN, Yates RM Basic Veterinary Immunology, 1<sup>st</sup> Ed. University Press of Colorado, chapter 11, Boulder, US 2014.

Chehida FB, Fakhfakh EA, Caufour P, Amdouni J, Nasr J, Messaoudi L, Ammar HH, Sghaier S, Bernard C, Ghram A, Sossah CC. Sheep pox in Tunisia: Current status and perspectives. *Transbound Emerg Dis.* 2018; 65: 50-63.

Coşkun D, Veteriner Destek Tedavi: Tarantula Cubensis Alkolik Ekstraktı İnaktif Parapox virüs Ovis ve *Corynebacterium Cutis* Lizatı, Dicle Üniv Vet Fak Derg. 2017; 10 (1), 30-7.

Davison F. The Importance of the avian immune system and its unique features. Chapter 1, in “Avian Immunology” Editors, F Davison, B Kaspers and KA Schat, First Edition, Academic Press, London, UK 2008.

Day MJ, Schulz RD. *Veterinary immunology: Principles and Practice*, 2<sup>nd</sup> Ed. Manson Publishing Ltd, chapter 2, London, UK 2011.

Day MJ, Schulz RD. *Veterinary immunology: Principles and Practice*, 2<sup>nd</sup> Ed. Manson Publishing Ltd, chapter 2, London, UK. 2011.

Eales LJ. *Immunology for Life Scientists*, 2<sup>nd</sup> Ed. John Wiley & Sons Ltd., chapter 1, Chichester, England 2003a.

Eales LJ. *Immunology for Life Scientists*, 2<sup>nd</sup> Ed. John Wiley & Sons Ltd., chapter 4, Chichester, England 2003b.

Elgert KD. *Immunology: understanding the Immune System*, 1<sup>st</sup> Ed. John Wiley and Sons Ltd, chapter 4, New York, US 1996.

Er A, Çorum, O, Dik B, Bahçivan E, Eser H, Yazar E, Koyunlarda *Corynebacterium suis* Lizatı Uygulamasının Sitokin Düzeyine Etkisinin Belirlenmesi. *Eurasian J Vet Sci.* 2015; 31 (4): 209-13.

Garner MG, Sawarkar SD, Brett EK, Edwards JR, Kulkarni VB, Boyle DB, Singh SN. The extent and impact of sheep pox and goat pox in the state of Maharashtra, India. *Trop Anim Health Prod*, 2000; 32 (4): 205-23.

Gelaye E, Belay A, Ayelet G, Jenberie S, Yami M, Loitsch A, Tuppurainen E, Grabherr R, Diallo A, Lamien CE. Capripox disease in Ethiopia: Genetic differences between field isolates and vaccine strain, and implications for vaccination failure. *Antiviral Research* 2015; 119: 28-35.

Hailat N, Al-Rawashdeh O, Lafi S, Al-Bateineh Z. An outbreak of sheep pox associated with unusual winter conditions in Jordan. *Trop Anim Health Prod* 1994; 26: 79-80.

Hajjou S, Khataby K, Amghar S, Fahime M, Harrak M, Fakiri M, Loutfi C, Assessment and comparison of the pathogenicity of Sheeppox virus strains isolated in morocco: *Iran J Microbiol.* 2017; 372-380;

İssi M, Gül Y, Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları, Malatya: 3.Baskı Medipres yayıncılık,583-602; 2012.

- Kaneko JJ, Harvey J.W, Bruss M.L: Clinical Biochemistry of Domestic Animals, KANEKO J.J. (ed.), 6th edition, Academic Pres., California, USA, , pp.: 485-516. 2008.
- Karaş Duman G, Avrupa Birliği Yolunda Türkiye de Hayvan Sağlığı: Uzmanlık Tezi, T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, Ankara; 2005
- Kiething RP, The Control of Sheep and Goat Pox, Rev. Sci. Tech. İnt. Epiz, 1986; 5(2): 503-11;
- Kitching RP, Mellor PS. The insect transmission of capripoxvirus: Res Vet Sci 1986; 40: 255-8.
- Kurtdede A, Altuğ N, Muz D, Yarsan E, Koyun ve Keçi Hekimliği, Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2017.
- Levinson W, Jawets E, Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji Kitabı, Ankara: Güneş Kitapevi, 6., 9., Baskı 422-425; 2008.
- Malesios C, Demiris N, Abas Z, Dadousis K, Koutroumanidis, Modeling sheep pox disease from the 1994-1998 epidemic in Evros Prefecture, Greece. Spatial and Spatio-temporal Epidemiology. 2014; 111-10
- Mangana O, Kottaridi C, Nomikou K. The epidemiology of sheep pox in Greece from 1987 to 2007. Rev Sci Tech. 2008; 27(3): 899-905.
- Menzies PI, Vaccination Programs for Reproductive Disorders of Small Ruminants. Anim Repro Sci, 2012; 130 (3): 162-72.
- Mix E, Goertsches R, Zettl UK, İmmunoglobulins-Basic considerations. Journal of Neurology. 2006; 253 (5): 9-17.
- Oguzoglu TC, Alkan F, Ozkul A, Vural SA, Gungor AB, Burgu I. A sheeppox virus outbreak in Central Turkey in 2003: isolation and identification of capripoxvirus ovis. Vet Res Commun. 2006; 30; 965-71
- Pater S. Developing Livestock Vaccination Program. <https://cals.arizona.edu/backyards/sites/cals.arizona.edu/backyards/files/p6-8.pdf>. 01.02.2018.
- Quinn PJ, Markey BK, Leonard FC, FitzPatrick ES, Fanning S, Hartigan PJ. Veterinary Microbiology and Microbial Disease, 2<sup>nd</sup> Ed. Wiley-Blackwell, chapter 3, Chichester, UK 2011.
- Rao TV, Bandyopadhyay SK. A comprehensive review of goat pox and sheep pox and their diagnosis. Anim Health Res Rev. 2000; 1(2): 127-36.
- Rashid BM. The effects of immunostimulants (zinc, levamisole, vitamin AD<sub>3</sub>E) use together with enterotoxemia vaccine on immunoglobulins in sheep. Yüksek Lisans Tezi; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2016.

Richard B. Kennedy, Inna G. Ovsyannikova, Robert M. Jacobson, Gregory A. Poland, The immunology of Smallpox vaccine Current Opinion in Immunology, 2009; 21: 314-20.

Saraç F. Veteriner Hekimin El Kitabı, Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü; 4.Baskı: İstanbul; 2016.

Senthilkumar V, Thirunayukkarasu M, Kathiravan G. Economic losses due to sheep pox in sheep farms in Tamil Nadu. TANUVAS. 2010; 6(2): 88-94.

Singh IP, Pandey R, Srivastava RN.S heep pox: a review. Vet Bull 1979; 49: 145-54.

The Center for Food Security & Public Health; Sheep pox and Goat pox; 2017.

Tizard IR. Veterinary Immunology, an introduction, 7<sup>th</sup> Ed. WB Saunders, chapter 13, London, UK 2004.

Undiandeye UJ, Oderinde BS, El-Yuguda A, Baba SS. Immunostimulatory effect of levamisole on the immune response of goats to Peste des Petits Ruminants (PPR) vaccination. World J Vaccines, 2014; 4 (2): 88-95.

Watt B, Scrivener C, Flock and Herd Case Notes. Sheep and Goat Pox, The official Newsletter of the Australian Sheep Veterinarians, Autumn. 2014; 6-9.

Yeruham I, Yadin H, Van Ham M, Bumbarov V, Soham A, Perl S. Economic and epidemiological aspects of an outbreak of sheep pox in a dairy sheep flock. Vet Rec. 2007; 160: 236-7

## ÖZGEÇMİŞ


1989 yılında Diyarbakır'da doğdum. Babam emekli, annem ev hanımı. Yedi kardeşiz. Şehit Polis Mehmet Erçin ilkolukunu (1999), Şehit Öğretmen Ayşe Numan Konakçı ortaokulunu (2004), Nafiye Ömer Şevki Cizrelioğlu lisesini (2007), Van Yüzüncü Yıl Üniversitesini (2008-2013) bitirdim. (2015) Vatani görevimi tamamladım. 2012 yılında öğrenciğinde kliniklerde çalışmaya başladım ve halen kendi kliniğimde klinisyenlik yapmaktayım. Yüzmeyi hayvanlarla ilgilenmeyi, müzik dilemeyi severim.





## EKLER

### EK 1. Etik Kurul Raporu

  
**T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
ONAY BELGESİ**  
*VAN YUZUNCU YIL UNIVERSITY (TURKEY)  
ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE  
APPROVAL CERTIFICATE*



Araştırmanın Adı <i>Title of the Research</i>	Koyunlarda Çiçek aşısı uygulaması ile birlikte lizatının immünglobulin düzeyleri üzerine etkis <i>Effect of administration of Corynebacterium cu vaccine on immunoglobulin levels in sheep</i>	
Araştırmacı(lar) <i>Investigator(s)</i>	Yürütücü / <i>Chief investigator</i> : Prof.Dr.Nazmi YÜK Yardımcı Araştırmacı(lar) / <i>Co-investigator(s)</i> : Ömer	
Araştırmada kullanılacak hayvanlar / <i>Animals to be used in the research</i> :		
Tür / <i>species</i> :Koyun/Sheep	Sayı / <i>Numbers</i> : 20	
Yaş / <i>Age</i> :6 ay ve üzeri / <i>6 months and over</i>	Cinsiyet / <i>Sex</i> :Erkek ve Dişi /	
Araştırmanın Öngörülen Başlama Tarihi / <i>Proposed Research Starting Date</i> :		
Araştırmanın Öngörülen Bitiş Tarihi / <i>Proposed Research Completion Date</i> :		
Dosya no / <i>File no</i> :		

**Karar:**

Yukarıda bilgileri verilen planlanan araştırma projesi için Hayvan Deneyleri Etik K  
Tarih: 26/ 07 / 2018 ; Karar no: 2018/07

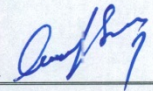
**Decision:**

*The proposed research project detailed above does not need Animal Researches Eth  
Date: 26 / 07 / 2018 Decision number 2018/07...*

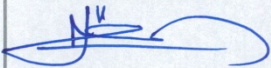

	<b>BASKAN/CHAIR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYE	ÜYE	
Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	Prof. Dr. Sıddık KESKİN	
ÜYE	ÜYE	
Prof. Dr. Nalan ÖZDAL	 Doç. Dr. Anıl DÜRMÜŞ	Do

## EK 2. Tez Orjinallik Raporu

	<p style="text-align: center;"><b>T.C.</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> <b>Sağlık Bilimleri Enstitüsü</b></p>	
<b>LİSANSÜSTÜ TEZ ORİJİNALLİK RAPORU</b>		

<b>Tarih: 15/05/2019</b>
<b>Tez Başlığı / Konusu: Koyunlarda Çiçek Aşıs: Uygulaması İle Birlikte Corynebacterium cutis lizatının İmmünglobulin Düzeyleri Üzerine Etkisi.</b>
<p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 26 sayfalık kısmına ilişkin, 15/05/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orjinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 7 (Yedi) dir.</p>
<p><u>Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kabul ve onay sayfası hariç,</li><li>- Teşekkür hariç,</li><li>- İçindekiler hariç,</li><li>- Simge ve kısaltmalar hariç,</li><li>- Gereç ve yöntemler hariç,</li><li>- Kaynakça hariç,</li><li>- Alıntılar hariç,</li><li>- Tezden çıkan yayınlar hariç,</li><li>- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)</li></ul>
<p>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihali içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p>
<p>Gereğini bilgilerinize arz ederim.</p>
<p>Öğrencinin Adı Soyadı Ömer YAŞAR</p>
<p>İmza </p>

Öğrencinin Adı Soyadı	Ömer YAŞAR
Anabilim Dalı	: Veteriner İç Hastalıkları
Öğrenci No	169301005
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora

<b>DANIŞMAN ONAYI</b> UYGUNDUR Prof. Dr. Nazmi YÜKSEK 	<b>ENSTİTÜ ONAYI</b> UYGUNDUR (Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAFİN AYDINYURT) 
--	---