



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ENZOOTİK PNÖMONİLİ BUZAĞILARDA OKSİDATİF STRES  
PARAMETRELERİ VE SERUM İMMUNGLOBÜLİN  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Veteriner Hekim Mustafa ÖZBEK  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Cumali ÖZKAN

VAN-2019

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ENZOOTİK PNÖMONİLİ BUZAĞILARDA OKSİDATİF STRES  
PARAMETRELERİ VE SERUM İMMUNGLOBÜLİN  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Veteriner Hekim Mustafa ÖZBEK  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Cumali ÖZKAN

VAN-2019

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TDK-2017-6235 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

## KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalında, Veteriner Hekim Mustafa ÖZBEK tarafından hazırlanan “*Enzootik Pnömonili Buzağılarda Oksidatif Stres Parametreleri ve Serum İmmunglobülin Düzeylerinin Değerlendirilmesi*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29/11/2019

İmza  
Prof. Dr. Abdullah KAYA  
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Jüri Başkanı

İmza  
Prof. Dr. Nihat MERT  
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Jüri Üyesi

İmza  
Prof. Dr. Hasan İÇEN  
Dicle Üniversitesi  
Jüri Üyesi

İmza  
Prof. Dr. Abdullah KAYAR  
İstanbul Üniversitesi  
Jüri Üyesi

İmza  
Doç. Dr. Cumali ÖZKAN  
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Jüri Üyesi

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

İmza  
Prof. Dr. Semiha DEDE  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Enzootik Pnömonili Buzağılarda Oksidatif Stres Parametreleri ve Serum İmmunglobülin Düzeylerinin Değerlendirilmesi*” 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.

Mustafa ÖZBEK

Tarih: 29/11/2019

İmza:

## TEŐEKKÖR

Tez alıŐmamn ve akademik kariyerimin tÖm aŐamalarında yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Cumali ÖZKAN'a, Van YÖzÖncÖ Yıl Üniversitesi Veteriner FakÖltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Yakup AkgÖl, Prof. Dr. Abdullah KAYA, Prof. Dr. SÖleyman KOZAT, Prof. Dr. Nazmi YÖKSEK, Doç. Dr. Yıldıray BAŞBUğAN, Arş. Gör. Eda Nur OKMAN ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki Doktora ve YÖksek Lisans öğrencilerine, tez materyalimi topladığım sırada yardımlarını esirgemeyen öğrenci kardeŐlerime, istatistiksel değerlendirmeler için Sayın Öğr. Gör. Dr. Sadi ELASAN'a, maddi desteklerinden dolayı Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) ve Van YYÖ Bilimsel Araştırma Projeleri BaŐkanlıđına (BAPB), hayatımın her aŐamasında her tÖrlÖ desteklerini hissettiğim dostlarıma, aileme ve Sayın Arş. Gör. Fatma GÖRÖCÖ'ye teŐekkÖr ederim.

## ÖZET

**Özbek M, Enzoootik Pnömonili Buzağlarda Oksidatif Stres Parametreleri ve Serum İmmunglobülin Düzeylerinin Değerlendirilmesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van 2019.** Bu çalışma enzoootik pnömonili buzağlarda oksidatif stres parametreleri [total oksidan seviyesi (TOS), nitrik oksit (NO), malondialdehit (MDA), sialik asit (SA), total antioksidan seviyesi (TAS), süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), oksidatif stres indeksi (OSI)] ve immunglobülin [immunglobülin A (IgA), immunglobülin G (IgG), immunglobülin M (IgM)] düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı. Bu çalışmanın hayvan materyalini Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı kliniklerine getirilen, 2-6 aylık, farklı ırk ve cinsiyetlerde, hayvan sahibinden alınan anamnez bilgileri ve yapılan klinik muayeneler neticesinde “enzoootik pnömoni” teşhisi konulan 80 adet buzağı ile kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda, farklı ırk ve cinsiyetlere sahip, klinik muayeneleri sonucunda herhangi bir hastalığı bulunmayan 10 adet sağlıklı buzağı oluşturdu. Klinik muayeneleri yapılan bu buzağların klinik bulgularını kayıt altına alındı. Hematolojik ve biyokimyasal ölçümler amacıyla bu buzağlardan kan örnekleri elde edildi. Hematolojik parametrelerden RBC, Hct, MCV ve THR değerleri enzoootik pnömonili buzağlarda kontrol grubu buzağlara göre düşük tespit edildi. Enzoootik pnömonili buzağlarda Hb, WBC, MCH ve MCHC değerlerinin ise kontrol grubu buzağlara göre yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak, hematolojik parametrelerdeki bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Biyokimyasal analizler sonucunda oksidatif stres parametrelerinden TOS, NO, MDA, SA, OSI düzeyleri enzoootik pnömonili hayvanlarda kontrol grubu hayvanlara göre yüksek tespit edildi. Bu parametrelerden NO ve OSI düzeylerinde gözlenen artışlar anlamlı değilken, MDA, SA ve TOS düzeylerindeki artışların istatistiksel olarak önemli olduğu gözlemlendi. Çalışmada ölçümü yapılan diğer oksidatif stres parametrelerinden TAS, SOD, GPx ve CAT düzeyleri enzoootik pnömonili buzağlarda, kontrol grubu buzağlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi. İmmunglobülinlerden IgA, IgG ve IgM seviyeleri ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, enzoootik pnömonili buzağlarda kontrol grubu buzağlara göre düşük tespit edildi. Sonuç olarak, enzoootik pnömonili buzağlarda oksidatif stresin önemli ölçülerde geliştiği ve hastalığın oluşumunda katkısının olabileceği, hastalığın ortaya çıkmasında ise immunglobülin seviyelerindeki azalmanın önemli etkilerinin olabileceği kanısına varıldı. Ayrıca enzoootik pnömonili buzağlarda oksidatif stresin ortadan kaldırılması amacıyla antioksidan uygulamalarının yapılmasının ve buzağların bağışıklık sistemlerinin güçlendirilmesinin hastalığın oluşma riskini azaltabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Buzağı, Enzoootik Pnömoni, İmmunglobülin, Oksidatif Stres.

## ABSTRACT

**Özbek M, Evaluation of Oxidative Stress Parameters and Serum Immunoglobulin Levels in Calves with Enzootic Pneumonia, Van Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences, Department of Veterinary Internal Medicine, PhD Thesis, Van 2019.** The purpose of this study was to evaluate oxidative stress parameters [total oxidant status (TOS), nitric oxide (NO), malondialdehyde (MDA), sialic acid (SA), total antioxidant status (TAS), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT), oxidative stress index (OSI)] and immunoglobulin [immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM)] levels in calves with enzootic pneumonia. The animal material of this study consisted of 80 calves with different breeds and genders that are 2-6 months of age which were brought to the clinics of Van Yuzuncu Yil University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine and diagnosed as “enzootic pneumonia” according to anamnesis and clinical examinations. The control group of the study consisted of 10 healthy calves with same age group, different breed and genders that did not have any disease according to clinical examinations. Clinical findings of these calves that were clinically examined were recorded. In order to perform hematological and biochemical analyses, blood samples were obtained from these calves. In calves with enzootic pneumonia, while hematological parameters such as RBC, Hct %, MCV and THR were lower; Hb, WBC, MCH and MCHC values were higher than calves in control group. However changes in these hematological parameters were not statistically significant. According to biochemical analyses, oxidative stress parameters such as TOS, NO, MDA, SA and OSI were higher in calves with enzootic pneumonia than control group. While increase in NO and OSI levels was not significant, there was a statistically significant increase in TOS, MDA and SA levels. In the study, other measured oxidative stress parameters such as TAS, SOD, GPx and CAT were lower in calves with enzootic pneumonia than control group. Decreases in these parameters were statistically significant. Immunoglobulin levels such as IgA, IgG and IgM levels were lower in calves with enzootic pneumonia than control group. However these decreases were not statistically significant. As a result, it is concluded that oxidative stress has severely developed in calves with enzootic pneumonia and oxidative stress might have contribution on the progression of the disease, and decreases in immunoglobulin levels might have impacts on the occurrence of the disease. Besides, it is thought that performing antioxidant administration and boosting immune system of calves will reduce the occurrence risk of the disease.

**Key Words:** Calf, Enzootic Pneumonia, Immunoglobulin, Oxidative Stress.

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay .....	III
Etik Beyan .....	IV
Teşekkür .....	V
Özet .....	VI
Abstract .....	VII
İçindekiler .....	VIII
Simgeler ve Kısaltmalar .....	X
Şekiller Listesi .....	XIII
Tablolar Listesi .....	XIV
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Solunum Sistemi .....	4
2.2. Pnömoni .....	6
2.3. Sığırların Respiratörük Hastalıklar Kompleksi .....	7
2.4. Enzootik Pnömoni .....	7
2.4.1. Etiyoloji .....	8
2.4.2. Bulaşma .....	13
2.4.3. Patogenez .....	13
2.4.4. Semptomlar .....	15
2.4.5. Nekropsi bulguları .....	17
2.4.6. Tanı ve ayırıcı tanı .....	18
2.4.7. Tedavi .....	20
2.4.8. Korunma .....	22
2.5. Oksidatif Stres .....	24
2.5.1. Endojen kaynaklı oksidanlar .....	26
2.5.2. Eksojen kaynaklı oksidanlar .....	27
2.5.3. Reaktif oksijen türleri (ROS) .....	28
2.5.4. Reaktif nitrojen türleri (RNS) .....	29
2.5.5. Oksidanların faydaları .....	31
2.5.6. Oksidanların zararlı etkileri .....	32
2.5.7. Oksidatif stresin hastalıklarla ilişkisi .....	32
2.5.8. Oksidatif stresin ölçülmesi .....	34
2.5.9. Oksidatif stresin diğer parametreleri .....	35
2.6. Antioksidanlar .....	37
2.6.1. Antioksidanların sınıflandırılması .....	38
2.6.2. Antioksidanların etki mekanizması .....	47
2.6.3. Antioksidan seviyesinin ölçülmesi .....	48



2.7. İmmunglobülinler .....	48
2.7.1. İmmunglobülin A (IgA) .....	50
2.7.2. İmmunglobülin D (IgD) .....	50
2.7.3. İmmunglobülin E (IgE) .....	51
2.7.4. İmmunglobülin G (IgG) .....	51
2.7.5. İmmunglobülin M (IgM) .....	52
2.7.6. İmmunglobülinlerin ölçülmesi .....	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	54
3.1. Gereç .....	54
3.1.1. Hayvan materyali .....	54
3.1.2. Çalışmada kullanılan alet ve cihazlar .....	55
3.1.3. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve kitler .....	56
3.1.4. Çalışmada kullanılan hayvanlardan örneklerin alınması .....	57
3.2. Yöntem .....	57
3.2.1. Klinik muayene ve kayıtların alınması .....	57
3.2.2. Hematolojik analizler .....	60
3.2.3. Biyokimyasal analizler .....	60
3.2.4. İstatistiksel analizler .....	61
4. BULGULAR .....	62
4.1. Klinik Bulgular .....	62
4.2. Hematolojik Bulgular .....	66
4.3. Biyokimyasal Bulgular .....	68
4.3.1. Oksidatif stres parametrelerinin düzeyleri .....	68
4.3.2. İmmunglobülinlerin düzeyleri .....	73
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	76
KAYNAKLAR .....	97
ÖZGEÇMİŞ .....	109
EKLER .....	110
EK 1. Etik Kurul Raporu .....	110
EK 2. Tez Orijinallik Raporu .....	111

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b><math>\alpha</math></b>	: Alfa
<b><math>\bar{x} \pm S\bar{x}</math></b>	: Aritmetik ortalama ve standart hata
<b><math>\beta</math></b>	: Beta
<b>BHV-1</b>	: Bovine herpes virus tip 1
<b>BRSV</b>	: Bovine respiratory syncytial virus
<b>BVDV</b>	: Bovine viral diarrhea virus
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>CoQ<sub>10</sub></b>	: Koenzim Q <sub>10</sub>
<b>Cu</b>	: Bakır
<b>Cu/Zn SOD</b>	: Bakır ve çinko içeren süperoksit dismutaz
<b>dk</b>	: Dakika
<b>dl</b>	: Desilitre
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin tetraasetik asit
<b>EIA</b>	: Enzyme immunoassay
<b>ELISA</b>	: Enzyme linked immunosorbent assay
<b>fl</b>	: Femtolitre
<b><math>\gamma</math></b>	: Gamma
<b>g</b>	: Gram
<b>GGT</b>	: Gama glutamil transferaz
<b>GPx</b>	: Glutatyon peroksidaz
<b>GST</b>	: Glutatyon-s-transferaz
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>HNO<sub>2</sub></b>	: Nitrik asit
<b>HO<sub>2</sub></b>	: Hidroksi peroksil
<b>HOCl</b>	: Hipokloröz asit
<b>IFAT</b>	: İndirek immunofloresans testi
<b>Ig</b>	: İmmunglobülin

<b>IgA</b>	: İmmunglobülin A
<b>IgD</b>	: İmmunglobülin D
<b>IgE</b>	: İmmunglobülin E
<b>IgG</b>	: İmmunglobülin G
<b>IgM</b>	: İmmunglobülin M
<b>l</b>	: Litre
<b>MCH</b>	: Ortalama korpüsküler hemoglobin seviyesi
<b>MCHC</b>	: Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu
<b>MCV</b>	: Ortalama eritrosit hacmi
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>µmol</b>	: Mikromol
<b>mg</b>	: Miligram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mm<sup>3</sup></b>	: Milimetre küp
<b>mmol</b>	: Milimol
<b>Mn</b>	: Manganez
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NO<sub>2</sub></b>	: Nitrojen dioksit
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentaz
<b>NSAID</b>	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oksijen
<b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>	: Singlet oksijen
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Süperoksit
<b>O<sub>3</sub></b>	: Ozon
<b>OH</b>	: Hidroksil
<b>ONOO<sup>-</sup></b>	: Peroksinitrit
<b>OSI</b>	: Oksidatif stres indeksi
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>pg</b>	: Pikogram
<b>POO<sup>-</sup></b>	: Peroksil
<b>RBC</b>	: Eritrosit sayısı

<b>RCOO<sup>-</sup></b>	: Organik peroksit radikali
<b>RNS</b>	: Reaktif nitrojen türleri
<b>RO</b>	: Alkoksil
<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>°C</b>	: Santigrat derece
<b>SA</b>	: Sialik asit
<b>SAID</b>	: Steroid antienflamatuar ilaçlar
<b>Se</b>	: Selenyum
<b>Se-GPx</b>	: Selenyuma bağımlı glutatyon peroksidaz
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>TAS</b>	: Total antioksidan seviyesi
<b>THR</b>	: Trombosit
<b>TOS</b>	: Total oksidan seviyesi
<b>U</b>	: Ünite
<b>WBC</b>	: Total lökosit sayısı
<b>Zn</b>	: Çinko

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Enzootik pnömonili buzağular.....	54
<b>Şekil 2.</b>	Klinik muayene formu.....	59
<b>Şekil 3.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanların yaş ortalamaları.....	65
<b>Şekil 4.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanların vücut sıcaklıkları.....	65
<b>Şekil 5.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanların kalp atım sayıları ve solunum frekansları.....	66
<b>Şekil 6.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanların bazı hematolojik parametreleri..	67
<b>Şekil 7.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanların trombosit sayıları.....	68
<b>Şekil 8.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait total oksidan seviyesi.....	69
<b>Şekil 9.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait nitrik oksit seviyeleri.....	70
<b>Şekil 10.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait malondialdehit seviyeleri.....	70
<b>Şekil 11.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait sialik asit seviyeleri.....	71
<b>Şekil 12.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait total antioksidan seviyeleri.....	71
<b>Şekil 13.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait süperoksit dismutaz seviyeleri.....	72
<b>Şekil 14.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait glutatyon peroksidaz seviyeleri.....	72
<b>Şekil 15.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait katalaz seviyeleri.....	73
<b>Şekil 16.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait oksidatif stres indeksi düzeyleri.....	73
<b>Şekil 17.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait immunglobülin A seviyeleri...	74
<b>Şekil 18.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanların immunglobülin G seviyeleri.....	75
<b>Şekil 19.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanların immunglobülin M seviyeleri.....	75

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Enzootik pnömonili buzağlarda hastalığın aylara göre dağılımı.....	64
<b>Tablo 2.</b>	Enzootik pnömonili buzağlara ait bazı klinik muayene bulguları.....	64
<b>Tablo 3.</b>	Enzootik pnömonili buzağlarda tespit edilen patolojik akciğer sesleri.....	64
<b>Tablo 4.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait bazı klinik muayene bulguları	65
<b>Tablo 5.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait bazı hematolojik parametreler	67
<b>Tablo 6.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait oksidatif stres parametreleri...	69
<b>Tablo 7.</b>	Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait immunglobülin seviyeleri.....	74



## 1. GİRİŞ

Sığır yetiştiriciliğinde karşılaşılan en önemli problemlerden birisi solunum sistemi hastalıkları olup, bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de, özellikle buzağılarda ciddi verim kayıplarına ve ölümlere yol açmaktadır. Solunum sistemi hastalıklarının morbiditesiyle mortalitesinin yüksek olması, hastalığın tedavisinin yanısıra kontrolünün de maliyetli olması, hastalığa bağlı oluşan işçilik maliyetlerinin yüksek olmasıyla birlikte işletmeler için ek iş yükü doğurması, hastalığın verim kaybına ve buzağı ölümlerine yol açmasından dolayı ciddi ekonomik kayıplar ortaya çıkmaktadır (Ellis, 2001; Güreli, 2009; Nicholas, 2011; Kale ve ark., 2013; Pyörala ve ark., 2014; Cockroft, 2015; Joshi ve ark., 2016). Tüm dünyadaki sığırlarda yaygın bir şekilde görülen solunum sistemi hastalıkları ile ilgili yapılan çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri'nde sığırlarda solunum sistemi hastalıklarının önemli olduğu (Cockroft, 2015), hastalığa bağlı yılda 3 milyar dolara varan ekonomik kayıpların olduğu (Jones ve Chowdhury, 2008) ve buzağı başına yaklaşık 40.46 dolar tedavi masraflarının yapıldığı bildirilmiştir (Griffin ve ark., 2010). Ayrıca İngiltere'de yılda 1.9 milyon sığırın solunum sistemi hastalıklarından etkilendiği, yaklaşık 157.000 buzağının solunum sistemi hastalıklarından ötürü öldüğü ve 99 milyon pounda yakın bir ekonomik kaybın şekillendiği tespit edilmiş, tüm Avrupa'da ise hastalığa bağlı yaklaşık yılda 576 milyon Euro kaybın olduğu bildirilmiştir (Güreli, 2009; Ajdini ve ark., 2015a; Joshi ve ark., 2016).

Sığırlarda en fazla görülen solunum sistemi hastalığı, akciğer dokusunun yangısı adı verilen pnömonilerdir (Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012; İssi ve ark., 2015). Enzootik pnömoni ise kapalı ortamlarda yetiştirilen özellikle 2-6 aylık buzağılarda, enzootiler şeklinde ortaya çıkan bir pnömoni tipidir. Enzootik pnömoni, ciddi problemlere yol açmakta ve buzağuların yaşamı boyunca sürebilecek ciddi etkilere neden olabilmektedir (İmren ve Şahal, 1991; Radostits ve ark., 2007; Ajdini ve ark., 2015a; Joshi ve ark., 2016). Enzootik pnömoninin etiyolojisinde çeşitli bakteriyel ve viral etkenlerin yanı sıra; bakım-besleme, stres ve çevresel faktörler de önemli yer tutmaktadır (Kahn ve Line, 2010; Saber ve ark., 2013; Mosier, 2014). Bakım-besleme ve çevresel faktörlerin etkisiyle buzağuların solunum sistemi hastalıklarına yatkınlığı artmakta, bu etmenlere bağlı olarak hayvanların vücudunda çeşitli serbest radikaller üretilmekte, bu da

hayvanlarda oksidatif strese sebep olmaktadır (Rice ve ark., 2008; Griffin ve ark., 2010; Celi, 2011a; Tabakoğlu ve Durgut, 2013).

Oksidatif stres organizmada oksidan maddelerin aşırı miktarda üretilmesiyle, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Al-Qudah, 2009; Celi, 2011b; Karabulut ve Gülay, 2016a). Oksidatif stres hayvanlarda görülen hastalıkların birçoğunun etiolojisinde rol oynamakta ve hayvanlarda ciddi verim kayıplarına yol açmaktadır (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Celi, 2011a; Celi, 2011b). Oksidatif stresin ayrıca birçok solunum sistemi hastalığının patogeneğinde yer alarak hastalığı şiddetlendirdiği (Al-Qudah, 2009), oksidatif stresin ortadan kaldıramadığı durumlarda ise akciğer dokusunda şiddetli bir hasarın ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Al-Qudah, 2009; Shoieb ve ark., 2016). Bununla birlikte hayvanlarda meydana gelen oksidatif strese bağlı olarak herhangi bir klinik bulgu görülmemekte ve oksidatif stresi tespit edebilmek amacıyla özel ölçüm yöntemleri gerekmektedir (Celi, 2011b). Oksidatif stresin ortaya çıkardığı yan etkilere karşı vücudun en önemli savunması antioksidan sistemidir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Lopes-Neto ve ark., 2016; Shoieb ve ark., 2016). Antioksidanlar ve oksidanlar arasındaki denge sağlandıkça, oksidatif strese bağlı ortaya çıkabilecek bozukluklar önlenilmekte, bu dengenin sağlanmaması durumunda ise hastalığın klinik bulguları daha da şiddetlenebilmektedir (Karabulut ve Gülay, 2016a).

Buzağuların bağışıklık sistemi, yetişkin sığırlardaki gibi yeterli bir şekilde gelişmediğinden buzağularda solunum sistemi hastalıkları daha fazla ortaya çıkmaktadır (Radostits ve ark., 2007; Bojkovski ve ark., 2014). Buzağularda solunum sistemi hastalıklarına karşı oluşan humoral bağışıklık ve humoral bağışıklığın bir bileşeni olan immunglobülinler önemli bir savunma görevini üstlenmektedir. Nitekim yapılan çalışmalarda enzootik pnömonili buzağularda bağışıklık sisteminin zayıfladığı ve immunglobülin seviyelerinin de etkilendiği bildirilmektedir (Butler, 1998; Frandson ve ark., 2009; Abbas ve ark., 2014; Sacco ve ark., 2014; Yılmaz ve Akgül, 2014).

Bu çalışma enzootik pnömoni teşhisi konulan buzağularda oksidatif stres parametreleri (total oksidan seviyesi, nitrik oksit, malondialdehit, sialik asit, total antioksidan seviyesi, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, oksidatif stres indeksi) ve immunglobülinlerin (immunglobülin A, immunglobülin G, immunglobülin



M) düzeylerindeki değişimler ve enzootik pnömoni hastalığı ile ilişkilerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Solunum Sistemi

Solunum sistemi dışarıdan oksijenin alınarak vücuda dağıtılmasını sağlayan ve karbondioksitin vücuttan atılabilmesini sağlayan gelişmiş bir sistemdir (Yaman, 1999; Cunningham ve Klein, 2007; Radostits ve ark., 2007; Reece, 2013). Solunum sisteminde solunan hava ısıtılmakta, nemlendirilmekte ve partiküllerden temizlenmektedir. Bununla birlikte solunum sistemi asit-baz dengesinin korunmasına katkı sağlamakta, kan rezervuarı olarak görev yapmakta, emboli oluşumunu engellemekte, serotonin, prostaglandinler, kortikosteroidler, lökotrienler ile anjiyotensin gibi bazı biyoaktif maddeleri metabolize etme görevleri bulunmaktadır. Üst solunum yolu da aynı zamanda koku duyusunu sağlamaktadır (Empey, 1978; Radostits ve ark., 2007; Kahn ve Line, 2010).

Solunum sistemi; burun delikleri, burun boşlukları, farenks, larenks, trakea, akciğer ve plöradan oluşmaktadır. Trakea ise akciğerin içerisinde bronşlar, bronşiyoller ve alveoller olmak üzere üç ayrı kısma ayrılmaktadır. Burun deliklerinden alınan hava; farenks, larenks, trakea, bronş ve bronşiyelleri izleyerek alveollere gelmektedir. Hava ve kan arasındaki gaz değişimi akciğer alveollerindeki ince, geçirgen, hava-kan bariyerinde gerçekleşmektedir (Empey, 1978; Cunningham ve Klein, 2007; Reece, 2013). Bu gaz değişimini gerçekleştirmek amacıyla atmosfer havasının akciğerlere alınması ve dışarı verilmesine “solunum” adı verilir. Hayvanlarda fizyolojik olarak 3 tip solunum tipi bulunmaktadır. Bunlar kostal, abdominal ve kosto-abdominal solunum tipleridir. Solunum medulla oblongatada bulunan solunum merkezi tarafından stimüle edilmekte ve bir dakikada ölçülen solunum sayısına “solunum frekansı” adı verilmektedir. Solunum frekansı genellikle hastalıklar sırasında artış göstermekte ve artan solunum frekansına hiperpne, polipne ve taşipne gibi isimler verilmektedir. Solunumun geçici olarak durması ise apne olarak tanımlanmaktadır (İmren, 2000; Radostits ve ark., 2007; Reece, 2013).

Fizyolojik olarak solunum sisteminin havadaki patojenlere karşı kullandığı ilk savunma hattını solunum kanalında bulunan epitel hücreleri oluşturmaktadır. Bu

hücreler sekretorik yapıda olup siliyumlara sahiptir. Bu hücrelerin; mekanik, kimyasal ve mikrobiyolojik bariyer görevleri bulunmaktadır (Cunningham ve Klein, 2007; Srikumaran ve ark., 2008; Griffin ve ark., 2010). Büyük boyuttaki hava partikülleri genellikle burun kanalları, larenks, trakea ve bronşlardaki müköz yapıdaki bir katman tarafından tutulmakta ve bu partiküllerin siliumlar tarafından farekse taşınarak yutulması veya ekspektore edilmesi sağlanmaktadır. Küçük partiküller ise alveollerde tutularak, interstisyel bölgede ve alveollerde bulunan makrofajlar tarafından fagositoza uğratılmaktadır (Srikumaran ve ark., 2008; Kahn ve Line, 2010).

Sığırlar solunum sistemi hastalıklarına akciğerlerinin fizyolojik, anatomik ve immunolojik özelliklerinden ötürü daha fazla yatkınlık göstermektedir. Sığırların akciğerlerinde gaz değişim kapasitesi düşük olduğundan, akciğerlerde bulunan az miktardaki oksijene bağlı olarak mukosilyer ve alveolar makrofaj aktivitesi azalmış durumdadır. Solunan havadaki oksijenden daha fazla yararlanabilmek için solunum sayısı yavaştır ve bundan dolayı akciğerler, havada bulunan çeşitli etkenlere daha uzun süre maruz kalmaktadır. Akciğerler birden fazla kompartmana sahiptir. Lobların birbirlerinden tamamen ayrılmış olmasına bağlı olarak ek ventilasyon imkanı bulunmamakta ve bu yüzden solunum kanalındaki herhangi bir obstrüksiyon, sığırlarda ciddi solunum bozukluklarına yol açmaktadır. Bununla birlikte sığırlar diğer türlere göre çevre sıcaklığının değişimine karşı daha fazla hassasiyet göstermektedirler. Ayrıca sığırların akciğerlerinde makrofaj sayıları diğer türlere göre daha az miktardadır ve mukusta bulunan lizozim biyoaktivitesi de düşüktür. Tüm bu nedenlerden dolayı sığırlar solunum sistemi hastalıklarına diğer hayvanlara göre daha fazla yatkındır (Cunningham ve Klein, 2007; Radostits ve ark., 2007; Güreli, 2009; Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012; Mosier, 2014).

Solunum sistemi hastalıklarının klinik bulguları özellikle hipoksiye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoksi, dokuların yeterli oksijen alamaması anlamına gelir ve hipoksik hipoksi, anemik hipoksi, dolaşım hipoksisi ve histotoksik hipoksi gibi tipleri bulunmaktadır. Siyanoz ise kandaki hemoglobin miktarının azalmasına bağlı olarak deri, konjunktiva ve görülebilen mukozalarda ortaya çıkan mavimtrak renk değişimine verilen isimdir. Solunum sistemi hastalıklarının diğer klinik bulguları arasında burun akıntısı, polipne, dispne ve öksürük yer almaktadır. Burun akıntısı mukozal hasara bağlı

olarak seröz, kataral, purulent veya hemorajik karakterde, tek veya çift taraflı olabilmektedir. Öksürük sadece solunum sistemi hastalıklarına özgü bir bulgu değildir, ancak solunum sistemi hastalıklarında görülebilmektedir. Öksürük medulla oblongatada bulunan öksürük merkezi tarafından stimüle edilmektedir ve solunum kanalında aşırı miktarda biriken mukus, eksudat veya yabancı cisimler öksürük ile birlikte dışarı atılmaktadır. Polipne ve taşipne solunum frekansındaki artış anlamına gelirken, taşipne durumunda solunum polipneye göre daha yüzeyseldir. Dispne solunum güçlüğü anlamına gelmekte ve ekspiratörük, inspiratörük ve inspiratörük-ekspiratörük dispne olarak üçe ayrılmaktadır (Radostits ve ark., 2007; Kahn ve Line, 2010).

Sığırlarda çeşitli faktörlere bağlı olarak solunum sistemi hastalıkları ortaya çıkmaktadır ve solunum sistemi hastalıkları, üst solunum yolu ile alt solunum yolu hastalıkları olarak ikiye ayrılmaktadır (Ellis, 2001; Kale ve ark., 2013; Wood, 2016). Sığırlarda üst solunum yolu hastalıkları genellikle rinit veya burun mukozasının erozyonu ve ülserasyonu şeklinde oluşmaktadır. Bu hastalıklar viral, bakteriyel, fungal veya paraziter etkenlere bağlı olarak şekillenirken, lokal allerjiler ve anafilaksilerin sonucunda aşırı duyarlılık reaksiyonlarına bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir (Divers ve Peek, 2008; Kahn ve Line, 2010). Alt solunum yolu hastalıkları ise viruslar, bakteriler ve mantarlarla doğrudan bulaşmaya bağlı olarak şekillenirken, toksinlerin hematojen ve inhalasyon yoluyla vücuda karışması ve aspirasyon sonucu da şekillenebilmektedir. Pulmoner ödem, plöritis, empiyem, hemotoraks, hidrotoraks, şilotoraks ve pnömotoraks gibi çeşitli patolojik durumlar solunum sistemi hastalıklarına yol açsa da, en sık görülen solunum sistemi hastalığı pnömonidir (Kahn ve Line, 2010; İssi ve ark., 2015).

## **2.2. Pnömoni**

Akciğer dokusunun yangılanmasına pnömoni adı verilmektedir (Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012). Pnömoniler akciğerlerde meydana gelen patolojik değişikliklere göre bronkopnömoni, fibrinli pnömoni, interstisyel pnömoni ve aspirasyon pnömonisi olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca *Dictyocaulus viviparus* parazitlerine bağlı olarak verminöz pnömoniler de görülebilmektedir (Gül, 2012; Shite ve ark., 2015; Joshi ve ark., 2016). Lezyonların akciğerlerdeki dağılımına göre pnömoniler; fokal pnömoni, lobüler

pnömoni, lobar pnömoni ve diffuz pnömoni şeklinde de sınıflandırılabilir (Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012; Kale ve ark., 2013).

Solunum sistemi hastalıkları genellikle kapalı ortamlarda barındırılan sığırlarda daha çok ortaya çıkmaktadır. Kapalı ortamlarda barındırılan sığırlarda çevresel faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklar “respiratörük hastalıklar kompleksi” olarak adlandırılır. Bu kompleks sığır yetiştiriciliğinde gözlenen en önemli hastalıklardan birisi olup; shipping fever ve enzootik pnömoni gibi isimler de almaktadır (Griffin ve ark., 2010; Horwood ve Mahony, 2011; Gül, 2012; Cockroft, 2015).

### **2.3. Sığırların Respiratörük Hastalıklar Kompleksi**

Sığırların respiratörük hastalıklar kompleksi; entansif yetiştirilen sığırlarda görülen, sığırların farklı yerlerden alınarak sürüye katılmaları, kapalı ortamlarda aşırı kalabalık bir şekilde barındırılmaları, yetersiz havalandırma koşulları gibi çeşitli stres faktörleriyle birlikte hayvanların çeşitli mikroorganizmalara maruz kalmaları sonucu ortaya çıkan önemli bir solunum sistemi hastalığıdır (Ellis, 2001; Griffin ve ark., 2010; Horwood ve Mahony, 2011; Ajdini ve ark., 2015a; Joshi ve ark., 2016; Wood, 2016). Bu hastalık kompleksine sahip hayvanlarda bronkopnömoni bulguları görülmekle birlikte, bu hastalık kompleksine farklı isimler de verilmektedir (Schaefer ve ark., 2007; Rice ve ark., 2008; Gül, 2012; Joshi ve ark., 2016). Bu kompleks; süt işletmeciliğindeki sığırlarda “bronkopnömoni”, kapalı barınaklarda yetiştirilen buzağılarda “enzootik pnömoni”, et yönlü beslenen danalarda ise “shipping fever” olarak adlandırılmaktadır (Yates, 1982; Lillie, 1974; Gül, 2012). Shipping fever yetişkin ve süttten kesilmiş besi danalarında görülen solunum sistemi hastalıkları kompleksini tanımlamak amacıyla kullanılırken, enzootik pnömoni ise genellikle genç hayvanların ve buzağılardan bir hastalığı olarak bilinmektedir (Griffin ve ark., 2010).

### **2.4. Enzootik Pnömoni**

Enzootik pnömoni 2-6 aylık buzağılarda enzootiler şeklinde ortaya çıkan bir solunum sistemi hastalığı olup, yaygın bir şekilde görülen kompleks bir hastalıktır (Van

Donkersgoed ve ark., 1993; Bednarek ve ark., 2003; Gül, 2012). Hastalık sıkışık ve kalabalık ahırlarda yüksek morbiditeye sahiptir ve hastalığa yakalanan hayvanlarda yaşam boyu süren ciddi etkilere yol açmaktadır (İmren ve Şahal, 1991; Van Donkersgoed ve ark., 1993; Radostits ve ark., 2007). Enzootik pnömoni, kapalı beside barındırılan genç buzağılarda besi danalarına göre daha yaygın görülmektedir (Kahn ve Line, 2010). Hastalığın ortaya çıkmasında çeşitli bakteriyel ve viral etkenler ile kötü ahır şartları, bakım ve besleme hataları gibi çeşitli stres faktörleri etkili olmaktadır (Çimtay ve ark., 2000; Saber ve ark., 2013).

#### **2.4.1. Etiyoloji**

Enzootik pnömoninin karmaşık bir etiyojisi bulunmaktadır ve hastalığın etiyojisi sığırların solunum sistemi hastalıkları kompleksinin etiyojisine benzerlik göstermektedir. Hastalık özellikle 2-6 aylık, kapalı ortamda beslenen buzağılarda mevsim geçişlerinin görüldüğü dönemlerde daha çok ortaya çıkmaktadır (Ide, 1970; Van Donkersgoed ve ark., 1993; Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012; Ajdini ve ark., 2015b; Joshi ve ark., 2016). Hastalığın insidansı buzağılarda pasif bağışıklığın azaldığı dönemde pik yapmakta ve buzağuların pasif ile aktif bağışıklıkları arasındaki geçiş döneminde hastalık yaygın bir şekilde ortaya çıkmaktadır (Kahn ve Line, 2010; Joshi ve ark., 2016). Hastalığın morbiditesi %100'e ulaşabilirken, mortalitesi ise %20-50 arasında seyretmektedir (İmren ve Şahal, 1991; Radostits ve ark., 2007; Kahn ve Line, 2010). Stres, ani sıcaklık değişimleri, gece ve gündüz arasındaki sıcaklık farkının yüksek olması, cereyanda kalma, hayvanların aşırı soğuğa maruz bırakılması, tozlu havanın solunması, taşıma sonrası yorgunluk, yetersiz aktif veya pasif bağışıklık, süten kesme, ani yer ve yem değişiklikleri, ahır hijyenine ve havalandırmasına dikkat edilmemesi, aşırı kalabalık barınaklarda hayvanların sıkışık bir biçimde barındırılması, kötü bakım şartları, besleme hataları ve farklı yaş grubundaki hayvanların bir arada tutulması gibi fiziksel ve çevresel etiyojik faktörleri oluşturmaktadır. Bu faktörlerle birlikte çeşitli viruslar ve bakteriler gibi enfeksiyöz ajanlar da hastalığın etiyojisinde yer almaktadır. Enzootik pnömoninin etiyojisinde bu ajanlar bir arada veya yalnız başlarına bulunmaktadır (Yates, 1982; Van Donkersgoed ve ark., 1993; Larsen ve ark., 1999; Bednarek ve ark., 2003; Bojkovski ve ark., 2014; İssi ve ark., 2015).

### a) Viral etkenler:

Enzootik pnömoninin etiyolojisinde *Parainfluenza-3* (PI-3) virus, *Myxoviruslar*, *Adenovirus* tip 1, *Bovine herpes virus* tip 1 (BHV-1), *Rhinoviruslar*, *Reoviruslar*, *Miyagawanella* virus, *Enteric Cytopathogenic Bovine Orphan* (ECBO) virus, *Bovine Viral Diarrhea Virus* (BVDV), *Bovine Respiratory Syncytial Virus* (BRSV), *Enterovirus* ve *Bovine coronavirus* gibi viral etkenler tespit edilmiştir (Ide, 1970; Lillie, 1974; Larsen ve ark., 1999; Lin ve ark., 2000; Radostits ve ark., 2007; Gül, 2012; Kale ve ark., 2013; Mosier, 2014; Cockroft, 2015). Ancak bunlar arasında enzootik pnömoni oluşumunda en fazla etkili olan virusların BHV-1, BRSV, BVDV ve PI-3 oldukları bildirilmiştir (Horwood ve Mahony, 2011).

PI-3, sığırlarda solunum sisteminde hastalık oluşturan ve bilinen en önemli viral etkenlerden birisi olmasının yanı sıra, enzootik pnömonide önemli bir etiyolojik faktör olarak yer almaktadır (Ide, 1970; Lillie, 1974). BRSV enzootik pnömoninin etiyolojisinde önemli bir yere sahip olup (Horwood ve Mahony, 2011; Kale ve ark., 2013; Sacco ve ark., 2014), genellikle 6 aylıktan küçük buzağılarda hastalığa yol açmaktadır (Radostits ve ark., 2007; Griffin ve ark., 2010). BHV-1, kapalı barınaklarda beslenen sığırlarda sıklıkla solunum sistemi hastalıklarına yol açarken, hayvanlarda bağışıklık sistemini ciddi oranda baskı altına alarak *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ve *Histophilus somni* gibi bakterilerin sekonder olarak hastalık oluşturmaya imkan sağlamaktadır (Jones ve Chowdhury, 2008; Srikumaran ve ark., 2008; Griffin ve ark., 2010). Enzootik pnömoninin oluşmasında bu viruslarla birlikte BVDV'nin de önemli bir rolünün olduğu bildirilmiştir (Srikumaran ve ark., 2008; Cockroft, 2015).

Viruslar enzootik pnömoninin etiyolojisinde önemli yere sahip olmasına rağmen, tek başlarına enzootik pnömoniye yol açmamaktadırlar. Virusların asıl etkileri bağışıklık sisteminin baskı altına alınması suretiyle ortaya çıkmaktadır (Metzner ve ark., 1999; Radostits ve ark., 2007; Srikumaran ve ark., 2008; Horwood ve Mahony, 2011). Bağışıklık sisteminin baskı altına alınmasıyla birlikte hayvanlar bakteriyel enfeksiyonlara karşı yatkın hale gelmektedirler (İçen ve ark., 2009; Mosier, 2014; Visser, 2016). Virusların bu etkilerine bağlı olarak buzağılar *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* veya *Mycoplasma bovis* gibi bakteriyel

enfeksiyonlara açık hale gelirken, hastalığın morbidite ve mortalite oranında artışlar ortaya çıkmaktadır (Horwood ve Mahony, 2011; Sacco ve ark., 2014).

#### **b) Bakteriyel etkenler:**

Enzootik pnömoninin etiyolojisinde viruslarla birlikte, çok sayıda bakteri türü de yer almaktadır (Kahn ve Line, 2010). Üst solunum yollarında bulunan bakteri florası ile alt solunum yollarında bulunanlar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Üst solunum yollarında bulunan bakterilerin çoğu fırsatçı mikroorganizmalar olup, burun ve farenks mukozasında fakültatif halde bulunurken, sağlıklı akciğerlerde bulunmazlar. Çeşitli stres faktörleri (kötü bakım, kötü hava koşulları, havada artmış amonyak seviyeleri, transport, ani rasyon değişimleri ve buzağuların erişkin sığırlarla temas etmesi vb.) ve viral enfeksiyonların etkisi sonucunda hayvanların bağışıklık sistemi zayıflamakta ve bu bakteriler çoğalarak enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonların ortaya çıkardığı yangı sonucunda ise buzağularda bronkopnömoni şekillenmektedir (İmren ve Şahal, 1991; Metzner ve ark., 1999; Guardabassi ve ark., 2008; Saber ve ark., 2013; Visser, 2016). Bronkopnömoninin şiddeti ise etkenin patojenitesi ve konakçının bu etkenlere karşı olan cevabına göre değişim göstermektedir (Mosier, 2014). Bronkopnömonilerde morbidite ve mortalitenin en önemli sebepleri bakteriler olup (Griffin ve ark., 2010), enzootik pnömoninin klinik tablosunun oluşmasında önemli bir yere sahiptirler (Horwood ve Mahony, 2011).

Enzootik pnömoninin etiyolojisinde *Pasteurella multocida*, *Mannheimia* (*Pasteurella*) *haemolytica*, *Mycoplasma bovis*, *Trueperella* (*Arcanobacterium*) *pyogenes*, *Histophilus* (*Haemophilus*) *somnus*, *Chlamydia psittaci*, *Actinomyces pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium* spp., *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Salmonella* spp., *Mycobacterium bovis*, *Fusobacterium necrophorum* ve *Micrococcus* spp. gibi bakteri türleri tespit edilmiştir (İmren ve Şahal, 1991; Larsen ve ark., 1999; Radostits ve ark., 2007; Divers ve Peek, 2008; Gül, 2012; Kale ve ark., 2013; Bojkovski ve ark., 2014; Joshi ve ark., 2016). Ancak bu bakteriler arasında enzootik pnömonide en çok karşılaşılanlar ve hastalığa yol açanlar arasında *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma bovis*, *Trueperella pyogenes* ve *Histophilus somni*



bulunmaktadır (Griffin ve ark., 2010; Kahn ve Line, 2010; Saber ve ark., 2013; Bojkovski ve ark., 2014; Mosier, 2014; Sacco ve ark., 2014).

*Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* sığırlarda solunum sistemi enfeksiyonlarına yol açan; gram negatif, fakültatif, anaerobik bir bakteri olup, sağlıklı ruminantların üst solunum yollarında, tonsiller kript hücrelerinde ve nazofarengeal bölgede kommensal olarak yaşam sürmektedir (Rice ve ark., 2008; Srikumaran ve ark., 2008; Griffin ve ark., 2010). *M. haemolytica* hemoraji, ödem, hipoksemi ve akut yangıya sebep olan lipopolisakkarid (LPS) yapısında bir lökotosine sahiptir. Bu toksin makrofajlar ve nötrofiller üzerinde sitolitik etki göstermekte, bakterinin patojenik etkisi bu lökotosin sayesinde ortaya çıkmaktadır (Whiteley ve ark., 1992; Griffin ve ark., 2010). *M. haemolytica* süten yeni kesilen buzağuların kötü şartlara sahip ahırlara alınması, rasyon değişiklikleri, transport gibi stres faktörlerinin etkisiyle şiddetli bir solunum sistemi hastalığına yol açmaktadır. *P. multocida* da enzootik pnömoninin oluşmasında katkısı olan, sağlıklı buzağuların solunum sisteminde fırsatçı olarak bulunan başka bir bakteri türüdür (Divers ve Peek, 2008; Guardabassi ve ark., 2008; Griffin ve ark., 2010; İssi ve ark., 2015; Visser, 2016). Bu etkenler burun mukozasında yoğun şekilde bulunduğu, inhalasyon yoluyla akciğerlere doğru ilerler ve *Mycoplasma* türleriyle birlikte sinerjik etki gösterip daha ölümcül bir pnömoni tablosunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Radostits ve ark., 2007; Rice ve ark., 2008; Srikumaran ve ark., 2008; Griffin ve ark., 2010).

Enzootik pnömoninin etiyolojisinde çeşitli mikoplazma türleri de yer almaktadır. Bu türlerden en önemlisi *M. bovis* olup, *M. dispar*, *M. bovirhinis*, *M. canis*, *M. bovigentialium* ve *Ureaplasma diversum* gibi etkenler de solunum sistemi enfeksiyonlarına sahip buzağuların akciğerlerinden izole edilmiştir. Kontamine kolostrum veya kötü kaliteli sütlerin buzağulara verilmesi mikoplazmal etkenlerin buzağulara başlıca bulaşma yollarından birisidir. Bu türler çevre şartlarının iyi olduğu durumlarda dahi hastalığa yol açabilmektedirler (Ide, 1970; Nicholas ve Ayling, 2003; Radostits ve ark., 2007; Divers ve Peek, 2008; Griffin ve ark., 2010; İssi ve ark., 2015). Mikoplazma türleri genellikle diğer bakteri ve viruslarla birlikte miks enfeksiyonların oluşmasına yol açmaktadırlar ve kronik tarzda enfeksiyonların gözlemlendiği hayvanlarda mikoplazmal enfeksiyonlar dikkate alınmalıdır (Nicholas ve Ayling, 2003; Radostits ve

ark., 2007; Srikumaran ve ark., 2008; Griffin ve ark., 2010; Nicholas, 2011; Gül, 2012; İssi ve ark., 2015; Visser, 2016).

*Histophilus somni* buzağuların nazofarengeal bölgelerinde kommensal olarak yaşayan gram negatif bir bakteridir. Fibrinopurulent bronkopnömoni, apseli larengitis, tromboembolik meningoensefalitis (TEME), poliartrit-poliserositis, fibrinöz perikarditis ve kalp kasında nekroza yol açarak septisemilere bağlı ölümlere neden olabilmektedir (Srikumaran ve ark., 2008; Griffin ve ark., 2010; Visser, 2016). *Trueperella pyogenes* ve *Chlamydia* türleri de enzootik pnömoni oluşumunda primer veya sekonder olarak yer alan oportunistik bakteriler arasındadır. Bu bakteriler stres faktörlerinin etkisiyle buzağularda enzootik pnömoninin oluşmasına katkı sağlamaktadırlar (Ide, 1970; Griffin ve ark., 2010; Gül, 2012; Ribeiro ve ark., 2015; Visser, 2016).

### **c) Bakım-besleme, çevresel faktörler ve stres:**

Buzağular yaşamları boyunca çeşitli stres faktörleriyle karşılaşmaktadırlar. Stres faktörlerine bağlı olarak buzağuların hastalığa yakalanma olasılıkları artmakta (Ide, 1970; İmren ve Şahal, 1991; Kahn ve Line, 2010), enfeksiyonlarla savaşma yetenekleri kısıtlanmaktadır (Cockroft, 2015). Buzağularda strese en fazla bakım ve çevre şartlarındaki değişiklikler yol açmaktadır (Ide, 1970; İmren ve Şahal, 1991; Kahn ve Line, 2010). Hayvanların uzun süre ve mesafe boyunca dinlendirilmeden taşınması, yetersiz havalandırmaya sahip kötü ahır koşullarında sıkışık ve kalabalık bir şekilde barındırılmaları, ahırda artmış nem ve amonyak konsantrasyonları, hayvanların ani sıcaklık değişimlerine maruz kalmaları veya üşütme, hayvanların aşırı sıcak ortamda barındırılmaları, toz ve yakıcı gazların inhalasyonu, buzağuların farklı yerlerden toplanarak bir yerde barındırılmaları ve yaşlı hayvanlarla temas ettirilmeleri, dengesiz besleme, buzağuların erken süttten kesilmeleri, buzağuların dehidrasyona ve açlığa maruz bırakılmaları, hayvanlarda iz element ve vitamin eksiklikleri, kastrasyon ve boynuz kesimi gibi durumlar hayvanların stres altında kalmasına yol açan en önemli çevresel faktörler arasında yer almaktadır (Lillie, 1974; Divers ve Peek, 2008; Gül, 2012; Bojkovski ve ark., 2014; Mosier, 2014; Cockroft, 2015; Joshi ve ark., 2016; Wood, 2016).

Enzootik pnömoninin ortaya çıkmasında hava koşullarının önemli etkisi bulunmaktadır. Sonbaharın sonu ve ilkbaharın başları gibi geçiş dönemlerinde hava sıcaklığında ve nem oranında geniş ölçüde değişimler gözlenmektedir. Hava değişimlerinin yanısıra kötü bakım şartlarına sahip ahırlarda yüksek nem miktarı ve amonyak birikimine bağlı olarak havada bulunan patojenlerin ve iritanların miktarı artmaktadır. Bununla birlikte trakeanın savunma sistemi olan mukosilyumların yapısında bozukluklar ortaya çıkarak buzağuların hastalığa yakalanma riski artmaktadır (Radostits ve ark., 2007; Kale ve ark., 2013; Cockroft, 2015; Joshi ve ark., 2016; Wood, 2016).

Buzağularda solunum sistemi hastalıklarına karşı humoral bağışıklığın önemli bir savunma görevi bulunmaktadır. Anneden alınan maternal antikolar enfeksiyona karşı belli bir süre koruma sağlamaktadır. Ancak iki aylıktan daha büyük buzağularda kolostrumla birlikte alınan antikor konsantrasyonlarında azalmalar gerçekleşmekte, buzağular enzootik pnömoniye özellikle iki aylıktan sonra daha çok yakalanmaktadır (Ide, 1970; Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012; Sacco ve ark., 2014; Cockroft, 2015).

#### **2.4.2. Bulaşma**

Birden fazla hayvanın bir arada barındırıldığı, kalabalık ve kötü barınma şartlarına sahip ahırlarda yaşayan buzağular arasında bulaşma aerosol, direk veya indirek temas yollarıyla gerçekleşmektedir. Havadaki aerosol partiküllerin solunması, hasta hayvanların burun sekresyonlarına doğrudan temas etme veya bu sekresyonların yemlere veya sulara karışması sağlıklı buzağulara hastalığın bulaştırılmasına yol açmaktadır (Lillie, 1974; Radostits ve ark., 2007; Griffin ve ark., 2010; Nicholas, 2011; Sacco ve ark., 2014).

#### **2.4.3. Patogenez**

Akciğerlerde enfeksiyonun oluşumu etkenin türüne, virulensine ve giriş yoluna göre değişiklik göstermektedir (Gül, 2012). Enfeksiyonun ortaya çıkmasında hayvanın savunma mekanizmalarının aşılması veya savunma mekanizmalarının bozulması, enfeksiyöz etkenin yüksek virulense sahip olması etkili olmaktadır (Kahn ve Line, 2010). Enfeksiyöz ajanlar hayvanların solunum sekresyonlarında ve çevrede özellikle zayıf havalandırma koşullarına sahip kalabalık ortamlarda bol miktarda bulunmaktadır

(Radostits ve ark., 2007). Damlacık enfeksiyonu ile birlikte akciğerlere taşınan etkenler burada epitel yüzeylere tutunurlar ve kolonize olurlar. Bu enfekte yüzeylerde mukus salgılanarak epitel yüzeylere etkenlerin tutunması engellenmeye çalışılmaktadır. Aynı zamanda trakeanın epitel hücrelerinde yukarı doğru gerçekleşen devamlı bir hareketle patojenler mukusla birlikte dışarı doğru taşınmaktadır (Schaefer ve ark., 2007; Srikumaran ve ark., 2008; Griffin ve ark., 2010; Mosier, 2014; Sacco ve ark., 2014). Hayvanların nazofarengeal veya trakeobronşiyal bölgelerinde bulunan bu siliumlar mukusun farenkse taşınarak dışarı atılmasını sağlamak ve normal florada bulunan bakteriyel etkenlere karşı da ayrıca bir savunma hattı oluşturmaktadır. Mukus yapımı ve sekresyonundaki aksamaların yanısıra, mukosilier sistemde oluşan herhangi bir yıkımlayıcı etki, solunum sistemine giren partiküllerin uzaklaştırılmasını güçleştirmektedir (Divers ve Peek, 2008; Gül, 2012).

Strese ve özellikle viral enfeksiyonlara bağlı olarak alveollerde bulunan makrofajların fagositoz faaliyetleri geçici olarak aksamakta ve buna bağlı olarak bakteriler çoğalmaktadır (Kahn ve Line, 2010). Üst solunum yollarına yerleşen viruslar mukosilier sistemde bozukluğa yol açmakta, hastalar sekonder olarak ortaya çıkan bakteriyel pnömonilere duyarlı hale gelmektedirler (Divers ve Peek, 2008; İçen ve ark., 2009; Gül, 2012). Bakteriler akciğerlerin distaline doğru ilerlediğinde normal savunma mekanizmalarını aşmakta, bölgeye lokalize olup çoğalmakta ve yangıya yol açmaktadırlar (Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012). Bununla birlikte, etkenlere karşı lokal bir yangı reaksiyonu şekillenmektedir. Eğer enfeksiyonlara ve doku hasarına bağlı bu lokal savunma hattı aşılsa, etkenlere karşı sistemik yangı yanıtları ortaya çıkmaktadır (Joshi ve ark., 2016).

Viruslar konakçıda enfeksiyona yol açmaya çalıştığında antikorlar tarafından nötralize edilmeye çalışılır, ancak yetersiz beslenme, aşırı sıcak ortam, aşırı kalabalık, nem, toz ve transport gibi stres faktörlerine bağlı olarak bağışıklık sistemi viruslara karşı baskı altına alınmaktadır (Srikumaran ve ark., 2008; Bojkovski ve ark., 2014). Stres faktörlerinin etkilerine bağlı olarak viruslar iki yolla hayvanları bakteriyel enfeksiyonlara predispoze kılmaktadır. Bunlardan birincisi solunum yollarındaki mukosilier mekanizmaya doğrudan hasar vererek bakterilerin üst solunum yolundan akciğerlere doğru ilerlemesini sağlamak, ikincisi ise konakçının bakteriyel

enfeksiyonlara karşı göstereceği savunma cevabını bozarak göstermektedir (Whiteley ve ark., 1992; Joshi ve ark., 2016; Visser, 2016). BHV-1, BVDV ve PI-3 gibi viruslar epitellerden daha seröz bir sekresyona yol açarak siliyumlar tarafından mukus katmanının transport yeteneğini azaltmakta ve müköz membranların bakterilere karşı direncini zayıflatmaktadır. Buna bağlı olarak *M. haemolytica*, *P. multocida* ve *H. somnus* gibi nazo-farengeal mukozada normal olarak bulunan ve akciğerlerde bulunmayan bakteriler üst solunum yollarında hızlı bir şekilde çoğalmaya başlayarak, alt solunum yollarına doğru ilerlemektedirler. Böylece savunma mekanizmaları zayıflayan hayvanın akciğerlerinde klirens mekanizması da aksamakta, alveollerdeki makrofajlar bakterileri uzaklaştıramamakta ve fibrinopurulent bir bronkopnömoni tablosu ortaya çıkmaktadır (Whiteley ve ark., 1992; Guardabassi ve ark., 2008; Rice ve ark., 2008; Griffin ve ark., 2010; Mosier, 2014; Cockroft, 2015; Visser, 2016).

#### **2.4.4. Semptomlar**

Hastalığın oluşmasında ön planda olan patojenin türünden bağımsız olarak, enzootik pnömonili buzağılardaki klinik bulgular birbirlerine benzerlik göstermektedir. Hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkmasında ve şiddetinde bakım ile çevre şartları büyük önem taşımaktadır. Hastalık özellikle stres faktörleriyle karşılaşan ve sürüye yeni katılan buzağılarda ortaya çıkarken, mevsim geçişlerinin gözlemlendiği dönemlerde en yüksek insidansa sahiptir (Radostits ve ark., 2007; Griffin ve ark., 2010; Gül, 2012; Joshi ve ark., 2016). Morbidite ve mortalite oranları %100'e ulaşabilirken, hastalığı atlatanlarda ciddi verim kayıpları görülmektedir (Ide, 1970; Joshi ve ark., 2016). Viral ve bakteriyel enfeksiyonların miks seyrettiği durumlarda morbidite ve mortalite en üst düzeydedir. Hastalığın kuluçka süresi 3-10 gündür ve hastalık iki ile üç hafta boyunca sürüde görülebilmektedir. Hastalık en sık 2-6 aylık buzağılarda ortaya çıkmakta ve hastalığın nüksetme ihtimali oldukça yüksek olmaktadır (Yates, 1982; Van Donkersgoed ve ark., 1993; Radostits ve ark., 2007; Gül, 2012; Joshi ve ark., 2016).

Hastalık perakut, akut ve kronik formlarda seyretmektedir (Ide, 1970; Joshi ve ark., 2016). Perakut vakalarda bulguların başlamasıyla birlikte hayvanlarda kısa süre içerisinde ölümler gözlenebilmektedir (İmren ve Şahal, 1991; Radostits ve ark., 2007). Hastalığın akut formu 10-14 gün sürebilirken, görülen ilk semptomlar arasında hızlı ve

yüzlek solunum yer almaktadır. Solunum frekansı dakikada 40'ın üzerine çıkar. Hayvanlar yavaş hareket eder, depresif ve iştahsızdır. Hastalar sağlamlardan ayrı durur, yem yemek istemez, dehidrasyon görülebilir, baş ve kulakları aşağıdadır. Vücut sıcaklığı diğer klinik bulgular ortaya çıkmadan 24-36 saat önce yükselmiş olabilir ve 40-41 °C'ye kadar çıkabilmektedir. Merme kurumuş, seröz veya mukopurulent burun ve gözyaşı akıntısı tespit edilmektedir. Trakeanın palpasyonu ile birlikte öksürük ortaya çıkabilir. Öksürük hastalığın komplike olmadığı dönemlerde kuru ve kesik kesiktir, daha sonra yaş karakter almaktadır. Akciğer dokusunun büyük kısmının etkilenmesiyle birlikte dispne ortaya çıkarken, dispne inspiratörük ve ekspiratörük karakterde olabilir (Ide, 1970; Van Donkersgoed ve ark., 1993; Bednarek ve ark., 2003; Gül, 2012; Saber ve ark., 2013; Bojkovski ve ark., 2014; Ajdini ve ark., 2015a; Joshi ve ark., 2016).

Akciğerlerin oskültasyonunda apikal ve kardiyal lobların ventralinde, sertleşmiş veziküler ve bronşiyal patolojik akciğer sesleri duyulmaktadır. Etkilenen akciğer alanlarının genişlediği, solunum seslerinin artmış, sertleşmiş, plöral solunum seslerinin şekillendiği tespit edilmektedir. Kalp vurumları kalp bölgesindeki akciğer dokusunun daralmasına bağlı olarak net bir şekilde alınmaktadır. Kalpte taşikardi, aritmi ve diastolik kalp seslerinin kuvvetlendiği tespit edilebilmektedir (Yates, 1982; İmren ve Şahal, 1991; Radostits ve ark., 2007; Al-Qudah, 2009; Griffin ve ark., 2010). Hastalığın ilerlediği durumlarda semptomlar şiddetlenirken, polipne ve dispne daha belirgin hale gelir. Hayvanlar ağzı açık solunum yapar ve başlarını ileri uzatır, hayvanların burun deliklerinin genişlemiş ve dirseklerini vücutlarından uzak tuttukları gözlenmektedir (Yates, 1982; Radostits ve ark., 2007; Griffin ve ark., 2010; Gül, 2012). Yatan hayvanlar ayağa kalktıklarında öksürük şekillenebilmektedir. Akciğerlerde gaz değişim alanlarının daralmasına bağlı olarak mukoza ve konjunktivalarda siyanoz görülmektedir. Mermede kabuklanmalar ve gözyaşı akıntısında artış dikkati çeker. Deri elastikiyeti azalmıştır. Ölüm, hastalığın başlangıcından 4-7 gün sonra ortaya çıkabilmektedir (İmren ve Şahal, 1991; Griffin ve ark., 2010; Gül, 2012). Hastalığın kronik formu aylarca sürebilirken, geçici bir iyileşme görülebilmektedir. Hayvanlarda gelişmenin gerilemesi ve hayvanların gittikçe zayıflaması prognoz açısından iyi değildir. Hastalık bulguları belirgin olarak gözlenmeyebilir. Hayvanların iştahları normal olabilir, ancak bazı vakalarda hastalar deprese ve iştahsız durumdadır. Hayvanlarda belirgin bir kilo kaybının yanısıra, kaba ve karışık kıl örtüsü

gözlenebilmektedir. Vücut sıcaklığı hafif yüksek veya normaldir, genellikle 38.5-39.5 °C arasında seyrederek. Hafif miktarda mukoid veya mukopurulent yapıda göz ve burun akıntısı mevcuttur. Ekspirasyon sırasında inleme ve ara sıra kuru bir öksürük belirlenebilmektedir. Ayrıca bazı hayvanlarda ishal ve artrit de görülebilmektedir (Yates, 1982; İmren ve Şahal, 1991; Nicholas, 2011; Gül, 2012; Joshi ve ark., 2016).

#### **2.4.5. Nekropsi bulguları**

Birkaç saat içerisinde ölmüş hayvanların post-mortem muayene bulguları teşhis amacıyla faydalı olabilmektedir (Cockroft, 2015). Makroskopik bulgular arasında ciddi bir bronkopnömoni ve fibrinöz pnömoni tablosu bulunmaktadır (Bednarek ve ark., 2003). Nazal kavitede, özellikle konkalar ve etimoid kemikler genellikle belirgin mukopurulent bir eksudatla doludur. Akciğer lezyonları genellikle bilateral ve lezyonlar öncelikle sağ apikal loblarda gelişmektedir (Radostits ve ark., 2007; Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012). Plöranın parietal ve viseral bölgelerinde akut fibrinöz veya serofibrinöz plöritis tablosu görülebilmektedir. Ölümün sebebi genellikle akut plöropnömoni olup, akciğerlerde genel olarak bilateral konsolidasyon görülürken, akciğer kıvamı sertleşmiştir. Lobüllerde mermer benzeri bir görünüm vardır (Griffin ve ark., 2010). Bronşiyollerin çevresinde kollaps alanları tespit edilebilir. Apikal, kardiyak ve diyaframatik loblarda ateletazi ve amfizem bulguları göze çarpmaktadır (İmren ve Şahal, 1991; Radostits ve ark., 2007). Lezyonlar akciğerlerin kraniyoventral bölgelerinde sınırlı olabilirken, bu bölgeler arasında ödem ve amfizem gözlenebilmektedir. İleri vakalarda lezyonlar kaudal akciğer loblarında da tespit edilmektedir (Radostits ve ark., 2007; Srikumaran ve ark., 2008). Bakteriler ile komplike seyreden viral olgularda ise akciğerlerde geniş hepatize odaklar ve loblar arasındaki bölgeler ile plöra boşluğunda serofibrinöz bir eksudat tespit edilmektedir. Akciğer ödemi, hidrotoraks, plöritis ve ateletazik alanlar da gözlenmektedir (İmren ve Şahal, 1991).

*Mannheimia* ve *Pasteurella* türleri ile komplike olgularda anteroventral loblarda dağılım gösteren eksudatif bir pnömoni tablosu bulunur. Eksudat fibrin içermekte ve fibrinli bir plöritisle de sık sık karşılaşmaktadır (Yates, 1982). Mikroskopik olarak şiddetli nötrofil infiltrasyonu ve fibrin birikmesine bağlı olarak alveol epitellerinde

nekrozların tespit edilmesi Pastörelloz için patognomonik bir bulgudur (Rice ve ark., 2008). Mikoplazmalar ile komplike olan olgularda ise bronş ve bronşiyollerde kataral eksudat birikimi, akciğerlerde atelektazi, kollaps ve akciğerin kraniyo-ventral bölgelerinde konsolidasyonla birlikte, kazeonekrotik bir bronkopnömoni tablosu tespit edilebilmektedir. Bu tablo kuru ve kolayca ufalanan kazeöz nekrozlar ile seyrettiği için tüberküloz ile karıştırılabilir, bu yüzden akciğere kesit atılması gerekmektedir (Nicholas ve Ayling, 2003; Radostits ve ark., 2007; Griffin ve ark., 2010; Nicholas, 2011). Mikoplazmalar ile komplike olan olgularda ayrıca mikroskopik bulgular arasında hayvanlarda bronkointerstisyel bir pnömoni tablosu gözlenmektedir ve trakeobronşiyal lenf yumruları supuratif veya granümatöz yapıda olabilmektedir. Bronşiyal ve bronşiyolar epitel hücrelerinde hiperplazi, alveollerde epitelizasyon ve sınırsız dev hücreleri tespit edilebilmektedir (Radostits ve ark., 2007; Sacco ve ark., 2014).

#### **2.4.6. Tanı ve ayırıcı tanı**

Enzootik pnömoninin tanısı anamnez bilgileri ve fiziksel muayene bulgularına göre konulabilmektedir. Hastalık klinik olarak kolay bir şekilde tanınabilir, ancak hastalığa sebep olan etkenleri tespit etmek amacıyla ileri teşhis yöntemleri gerekmektedir. Kapalı ortamlarda yetiştirilen buzağuların kalabalık, sıkışık, kötü hijyenik koşullarda tutulmaları ve sürüdeki tüm hayvanlarda hastalığın enzootik bir şekilde ortaya çıkması hastalığın tanısında yardımcı olabilmektedir. Bununla birlikte sürüde bulunan birden fazla hayvanda solunum sayılarının artması, akciğer oskültasyon bulguları, öksürük, burun akıntısı ve pnömoni tablosu enzootik pnömoni teşhisi için yardımcı olmaktadır (İmren ve Şahal, 1991; Radostits ve ark., 2007; Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012).

Hastaların kan tablosunda lökositoz ve sola kayma bulguları görülebilmektedir. Ayrıca lenfopeni, eozinopeni, monositoz ve kanın sedimentasyon hızında artış da saptanabilmektedir (İmren ve Şahal, 1991). Özellikle viral kökenli pnömonilerin akut döneminde lökopeni ve nötropeni belirlenebilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlarda ise ilk 24 saat içerisinde çubuk çekirdekli nötrofillerde (sola kayma) ve kan fibrinojen düzeyinde artış gözlenebilmektedir (Gül, 2012). Arteriyel kan gazı analizleri veya



pulsoksometre cihazlarıyla kandaki düşük oksijen seviyelerinin belirlenmesi tanıda yardımcı olmaktadır (Kahn ve Line, 2010).

Hastalığın yardımcı tanı yöntemleri arasında radyografi, bilgisayarlı tomografi, rinoskopi, nazofarengoskopi, nazal biyopsi (Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012), gerçek zamanlı PCR, DNA mikroyarray, indirek immunofloresans testi (IFAT), indirek hemaglutinasyon, virus nötralizasyon testleri, immunoperoksidaz boyama, antijen yakalama EIA ve ELISA gibi yöntemler bulunmaktadır (Griffin ve ark., 2010; Horwood ve Mahony, 2011; Nicholas, 2011; Cockroft, 2015; Joshi ve ark., 2016). Yapılan çalışmalarda hasta buzağuların orbita bölgesinin kızıl ötesi termografi cihazlarıyla taranmasının da enzootik pnömoni teşhisinde yardımcı olabildiği bildirilmektedir (Schaefer ve ark., 2007; Schaefer ve ark., 2012). Hastalığın kesin tanısı amacıyla nazofarengal bölgelerden svapların yapılması, transtrakeal yıkamalar, bronkoalveolar lavajlarla birlikte etkenlerin izolasyonu yapılmalıdır. Ancak nazofarengal svaplar kommensal olarak yaşayan bakterilerin ayırımında yeterli olmayacağı için bronkoalveolar lavaj daha fazla tercih edilen bir yöntemdir (İmren ve Şahal, 1991; Radostits ve ark., 2007; Guardabassi ve ark., 2008; Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012; Cockroft, 2015). Kesin tanı için standart tanı yöntemi ise nekropside tespit edilen anteroventral akciğer paranziminden kültür yapılmasıdır (Radostits ve ark., 2007; Guardabassi ve ark., 2008; Gül, 2012). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise, hastalığın erken teşhisi amacıyla Bovine haptoglobulin, fibrinojen ve serum amiloid A seviyelerindeki artışın faydalı birer gösterge olabileceği bildirilmiştir (Schaefer ve ark., 2007; Joshi ve ark., 2016).

Ayırıcı tanıda; akut pulmoner amfizem, interstisyel pnömoni, pulmoner ödem, plöritis, larengitis, trakeitis, torasik neoplazmalar, bazı zehirlenmeler, pulmoner konjesyon, arteriel emboli, diyafram fıtığı, infeksiyöz bovin rinotrakeitis (IBR), BRSV, coryza gangrenosa bovinum (CGB) gibi viral enfeksiyonlar, verminöz pnömoni ve aspirasyon pnömonisi dikkate alınmalıdır (Ide, 1970; İmren ve Şahal, 1991; Radostits ve ark., 2007; Gül, 2012; Joshi ve ark., 2016). Enzootik pnömoni genç hayvanlarda daha çok görüldüğünden CGB ve IBR gibi hastalıklardan ayrılmaktadır. Verminöz pnömonilerde solunum kanalında erişkin nematodlar tespit edilebilmektedir (Ide, 1970; İmren ve Şahal, 1991). Aspirasyon pnömonisi ise sporadik seyretmekte ve

buzağılara zorla süt veya ilaç gibi sıvı maddelerin içirilmesi gibi durumlar sonucunda ortaya çıkmaktadır (Ide, 1970; İmren ve Şahal, 1991; Radostits ve ark., 2007).

#### **2.4.7. Tedavi**

Tedavide bakım ve besleme Şartlarının dzltilmesi, patojen bakterilerin elimine edilmesi, yangı reaksiyonunun sınırlandırılması, hastalara destekleyici sağaltım yapılması ve immun sistemin güçlendirilmesi yer almaktadır (Metzner ve ark., 1999; Gl, 2012).

Öncelikle hastalık tespit edilen hayvanlar hızlı bir Şekilde sürüden ayrılmalıdır (Gl, 2012; Joshi ve ark., 2016). Hastaların bulunduğu ortamlardaki evre Şartları dzltilmelidir. Bu amaçla hasta hayvanları tozsuz, temiz ve iyi havalandırılan yerlere almak, iyi kalitede ve dengeli rasyonlarla beslemek, ve önlerine bol miktarda temiz ve ılık su koymak, altlarına kuru altlık sermek ve tedaviye erkenden baŐlamak gerekmektedir (İmren ve Şahal, 1991; Gl, 2012; Joshi ve ark., 2016).

Hastalığın medikal tedavisine hayvanlarda ağzı açık soluma ve siyanoz gibi Şiddetli belirtiler görülmeden önce baŐlanmalıdır. Bu amaçla antibiyotikler, steroid ve non-steroid antienflamatuar ajanlar, mukolitikler ve ekspektoranlar, bronkodilatörler ve öksürük kesiciler kullanılabilmektedir. Tedavinin erkenden yapılması ile birlikte ileri dönemlerde hastalık komplikasyonlarının ortaya çıkması da önlenebilmektedir (Radostits ve ark., 2007; Schaefer ve ark., 2007; Kahn ve Line, 2010; Gl, 2012; Cockroft, 2015; Joshi ve ark., 2016; Wood, 2016). Viral etkenlere karşı etkili bir ilacın bulunmamasından dolayı, özellikle sekonder enfeksiyonları önlemek için antibiyotikler kullanılmaktadır. Kullanılabilecek bu antibiyotikler arasında penisilin ve streptomisin kombinasyonları, sefalosporinler, linkozamidler, tetrasiklinler, gentamisin, florfenikol, eritromisin, tilozin, tilmikosin, tulatromisin, danofloksasin, enrofloksasin ve sülfonamidler yer almaktadır (İmren ve Şahal, 1991; Rice ve ark., 2008; Greli, 2009; Kahn ve Line, 2010; Pyörala ve ark., 2014; Joshi ve ark., 2016). Antibiyotiklerin kullanımında etkene spesifik ve düşük toksisiteye sahip antibiyotiklerin kullanılması daha yararlıdır (Post ve ark., 1991; Katoh ve ark., 1996; Radostits ve ark., 2007; Guardabassi ve ark., 2008; Griffin ve ark., 2010; Kahn ve Line, 2010; Nicholas, 2011; Cockroft, 2015; Joshi ve ark., 2016). Ayrıca antibiyotikler en az 5-7 gün süreyle

kullanılmalı ve kısa süren uygulamalara bağlı olarak nükslerin görülebileceği unutulmamalıdır (İmren ve Şahal, 1991; Guardabassi ve ark., 2008). Kullanılan antibiyotik, tedavi başladıktan en erken 48 saat sonra değiştirilmeli ve klinik olarak tedaviye yanıt alınıp alınmadığı takip edilmelidir. Ayrıca ilaçların etkinliğini göstermesi için yeterli zaman tanınmadan değiştirilmesi de akciğerlerde ilaçların yeterli konsantrasyonlara ulaşmamasına yol açmaktadır. Bunun sonucunda hayvanlarda ölümler ortaya çıkabilmekte veya hastalık kronik hale gelebilmektedir. Ayrıca antibiyotiklerin yoğun bir şekilde kullanılmasıyla birlikte bakterilerde direnç oluşumuna karşı dikkat edilmesi gerekmektedir (Schaefer ve ark., 2007; Guardabassi ve ark., 2008; Portis ve ark., 2012; Visser, 2016).

Antibakteriyel tedavinin yanı sıra, akciğerlerde yangı reaksiyonunun sınırlandırılması çok önemlidir. Akciğerlerde oluşan yangıyı gidermek amacıyla hem steroid antiinflamatuvar ilaçlar (SAID), hem de non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) kullanılmaktadır (Joshi ve ark., 2016). Kullanılabilecek SAID'ler arasında betametazon, deksametazon, prednizolon, kortizon, hidrokortizon, flumetazon ve trimsinolon yer almaktadır. Bu ilaçlar kullanıldığında immunsupresif etkilerinin olduğu da bilinmelidir (Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012; Joshi ve ark., 2016). NSAID'ler, SAID'lere göre dar bir antiinflamatuvar spektruma sahip olsa da, yan etkiler bakımından daha güvenilirdirler. Ateşin düşürülmesinin yanında buzağuların iştahı açısından da faydalı etki göstermektedir. Sığırların solunum sistemi hastalıklarında en fazla kullanılan NSAID'ler arasında flunixin meglumin, karprofen, ketoprofen, meloksikam, tolfenamik asit, metamizol sodyum, aspirin ve fenilbutazon yer almaktadır (Whiteley ve ark., 1992; Bednarek ve ark., 2003; Radostits ve ark., 2007; Gül, 2012; Cockcroft, 2015; Joshi ve ark., 2016).

Hastalığa bağlı solunum kanalında oluşan aşırı eksudatın dışarı atılmasını kolaylaştırmak amacıyla ekspektoranlar ve mukolitik ilaçlar kullanılmaktadır. Mukolitik amaçla bromheksin kullanılabilirken (Kahn ve Line, 2010; Cockcroft, 2015; Joshi ve ark., 2016), ekspektoran amaçla amonyum klorür ve potasyum iyodür kullanılabilir (Gül, 2012). Hayvanlarda şekillenen bronkospazmın giderilmesi amacıyla bronkodilatörlerin kullanılması faydalıdır. Aminofilin, teofilin, atropin sülfat, isoproterenol, klenbuterol ve epinefrin bu amaçla kullanılabilir. Solunum uyarıcısı

olarak oksijen, pikrotoksin, niketamid, amfetamin meleat, leptazol ve kafeinden yararlanılabilmektedir (Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012; Cockroft, 2015; Joshi ve ark., 2016). Antihistaminikler de histamine bağılı olarak ortaya çıkan bronkokonstriksiyonu gidermek amacıyla kullanılabilir (Kahn ve Line, 2010). Öksürüğün çok güçlü olduğu ve eksudat miktarının az olduğu kuru ağırlı öksürük durumlarında antitussif ilaçlardan yararlanmak gereklidir ve bu amaçla morfin, kodein, heroin ve atropin kullanılabilir. Ancak sekresyonun aşırı olduğu durumlarda antitussiflerin kullanılması kontraendikedir (Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012). Akciğer ödeminin gerçekleştiği durumlarda furosemid ve asetozolamid gibi diüretik ilaçlar ödemi gidermek amacıyla kullanılabilir (Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012; Cockroft, 2015; Joshi ve ark., 2016). Ayrıca vitamin ve mineral eksiklikleri giderilmeli, gerekli durumlarda elektrolit solüsyonları, A ve C vitaminleri de uygulanmalıdır (İmren ve Şahal, 1991; Gül, 2012). Hastalığın şiddetli olduğu durumlarda endotrakeal entubasyon, mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi de kullanılabilir (Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012).

#### **2.4.8. Korunma**

Hastalıktan korunmak amacıyla entansif olarak beslenen buzağuların sağlık durumlarının devamlı suretle izlenilmesi, düzenli bir şekilde veteriner hekimler tarafından kontrol edilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte çevre ve ahır şartlarının düzeltilmesi, profilaktik, hijyenik ve zooteknik önlemlerin alınması gerekmektedir (Nicholas ve Ayling, 2003; Bojkovski ve ark., 2014).

Buzağular stres faktörlerinden uzak tutulmalıdır. Hayvanlar aşırı kalabalık ortamlarda barındırılmamalı, bir anda süttten kesilmemeli, buzağularda ani rasyon değişimlerinden kaçınılmalı, aşırı soğuk ve sıcak ahır şartları, hava cereyanı, rutubet, toz, yüksek amonyak seviyeleri ve genel olarak havalandırma düzeltilmelidir. Yenidoğan ve dört haftadan küçük buzağular solunum sistemi hastalıklarına karşı en fazla duyarlılığa sahip olduklarından dolayı, bu buzağuların bireysel kulübelere ve iyi bir havalandırma ortamında beslenmeleri hastalık riskini azaltmak için gereklidir. Bununla birlikte buzağular için ergin hayvanlardan tamamen ayrı özel bir ahır yapmak da hastalığın kontrolü için faydalı olabilmektedir. Ayrıca buzağular kendi yaş grubunda bulunan hayvanlarla birlikte barındırılmalıdır ve bir grupta aşırı sayıda hayvan

bulunmamalıdır. Pazar yerlerinden ziyade bireysel üreticilerden hayvanların satın alınması da buzağuların enfekte hayvanlarla temasını azaltacaktır. Yeni satın alınan buzağuların gruba katılmadan önce birkaç hafta boyunca ayrı bir yerde bakılmaları gerekmektedir (Radostits ve ark., 2007; Divers ve Peek, 2008; Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012; Ajdini ve ark., 2015b; Joshi ve ark., 2016; Wood, 2016). Buzağular uzun süre ve uzun mesafeler boyunca dinlendirilmeden taşınmamalı, taşıma sırasında ve satış alanında uzun süre bekletilmemeli ve transporttan önce yüksek enerjili bir rasyonla beslenmeleri gerekmektedir (Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012; Cockroft, 2015). Metaflaktik amaçlarla hayvanlar ahıra katılmadan veya transport öncesinde uzun etkili antibiyotikler kullanılabilir. Bu uygulama ile birlikte hastalığın morbiditesi belirgin bir şekilde azaltılabilmektedir. Sütten yeni kesilmiş, aşılanmamış ve transport sonrasında sürüye katılacak hayvanlara bu uygulamalar faydalı olabilmektedir (Cockroft, 2015). Aşılama buzağularında bağışıklığın en üst seviyelere getirilmesi için önem taşımaktadır (Kahn ve Line, 2010; Joshi ve ark., 2016). Hastalıktan koruyucu monovalan ve polivalan aşılarda bulunmaktadır (İmren ve Şahal, 1991; Radostits ve ark., 2007; Rice ve ark., 2008; Sacco ve ark., 2014). Özellikle ineklerin doğum yapmadan 3-4 hafta önce aşılanmaları ve mineral eksikliklerinin giderilmesinin buzağuların alacağı kolostrumdaki antikörlerin kalitesini iyileştirdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte buzağular doğumdan sonra yeterli miktarda kolostrum almalıdır (Radostits ve ark., 2007; Divers ve Peek, 2008; Jones ve Chowdhury, 2008; Kahn ve Line, 2010; Nicholas, 2011; Gül, 2012; Sacco ve ark., 2014; Cockroft, 2015; Joshi ve ark., 2016). Buzağuların boynuz kesimi ve kastrasyon gibi işlemlerinin de en az stresli yöntemlerle yapılması gerekmektedir (Griffin ve ark., 2010; Cockroft, 2015; Joshi ve ark., 2016). Gebelik dönemindeki inekler, özellikle üçüncü trimesterde iyi bir şekilde bakılmalı ve iyi beslenmelidir (Bojkovski ve ark., 2014).

Solunum sistemi hastalığına sahip ruminantlarda yapılan çalışmalarda hastalığın etiyolojisinde, patogenezinde ve tedavisinde oksidatif stresin önemli etkilerinin bulunduğu, ayrıca oksidatif strese bağlı olarak solunum sistemi hastalıklarının da şiddetinin arttığı bildirilmiştir (Lang ve ark., 2002; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Al-Qudah, 2009; Celi, 2011a; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Shoieb ve ark., 2016).

## 2.5. Oksidatif Stres

Oksidatif stres canlı vücudunda bulunan oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizliğe işaret eden bir gösterge olup, hücre ve doku hasarına yol açmasından ötürü çeşitli hastalıkların etiyolojisinde ve patogeneğinde önemli rollere sahiptir (Celi, 2011a; Mandelker, 2011; Abuelo ve ark., 2013)

Oksijen yaşam için gerekli ve vazgeçilemez bir element olup, hidrojen, karbon, nitrojen ve kükürt gibi elementlerle birlikte organik moleküllerin temel yapı taşlarını oluşturmaktadır. Ayrıca vücutta enerji üretimi amacıyla da kullanılmaktadır. Enerji üretimi amacıyla hücreler tarafından oksijenin kullanılmasıyla birlikte, mitokondriler tarafından sürekli yan ürünler üretilmektedir. Bu yan ürünlerin metabolik olarak üretilmesine ise “oksidasyon” denilmektedir. Bu yan ürünler reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri olup; bu türlere ayrıca “serbest radikaller” adı da verilmektedir. Oksidasyon canlı metabolizmasında sürekli olarak meydana gelmekte ve ayrıca dışarıdan alınan reaktif türler de bu oksidasyon olaylarını hızlandırmaktadır (Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Karabulut ve Gülay, 2016a; Karabulut ve Gülay, 2016b).

Normal koşullarda canlı vücudunda oksidanlar ve antioksidanlar bir denge halindedir. Bu denge oksidan maddelerin daha fazla üretilmesine, antioksidan maddelerin azalmasına veya antioksidan maddelerin nötralizasyon kapasitelerinin düşmesine bağlı olarak bozulduğunda oksidatif stres ortaya çıkmaktadır. Artmış oksidan düzeylerine bağlı olarak hücre hasarı gerçekleşmekte, canlı sağlığı açısından önemli sorunlar gözlenebilmekte ve oksidatif stres ortaya çıkmaktadır (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Al-Qudah, 2009; Celi, 2011b; Ayala ve ark., 2014; Özçelik ve ark., 2014; Karabulut ve Gülay, 2016a; Karabulut ve Gülay, 2016b). Oksidatif stres canlılarda belirgin klinik bulgulara yol açmamakta ve özel ölçüm yöntemleriyle tespit edilebilmektedir. Bununla birlikte veteriner hekimlikte, özellikle ruminant hekimliğinde oksidatif stres nispeten yeni bir çalışma alanı oluşturmaktadır (Celi, 2011a; Celi, 2011b).

Oksidan maddeler hedef molekülleri okside edebilme yeteneğine sahiptir. Bu oksidasyon mekanizması hedef moleküllerde hidrojen atomunun molekülden çıkarılması, bir elektronun molekülden uzaklaştırılması veya moleküle oksijenin dahil

edilmesi yollarıyla gerçekleşmektedir. Oksidasyonun doğal hedefleri arasında hücrelerdeki makromoleküller, özellikle DNA, lipidler ve proteinler yer almaktadır. Bu oksidan maddeler aşırı üretilir ve vücudun antioksidan mekanizmaları tarafından ortadan kaldırılamazsa oksidatif stres ortaya çıkmaktadır (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Celi, 2011b). Yangı durumlarında, fagositoz yeteneğine sahip immün sistem hücreleri fagositoza uğramış bakterileri öldürmeye yardımcı olmak amacıyla çeşitli toksik yan ürünler üretirler. Bu toksik ürünlerin bir kısmı oksidan nitelikte olup vücut tarafından nötralize edilebilmektedir. Ancak nötralizasyon kapasitesi aşıldığında bu moleküller hücrelere hasar vererek yapısal ve fonksiyonel zararlara yol açmaktadır (Lang ve ark., 2002; Srikumaran ve ark., 2008; Celi, 2011a; Celi, 2011b; Kırmızıgül ve ark., 2016). Ayrıca yabancı mikroorganizmalar sekonder olarak oksidanların şekillenmesine neden olabilmekte, yetersiz beslenme de hücrel savunma mekanizmalarını bozarak oksidatif strese yol açabilmektedir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007).

Lipidler, hücre membranlarında bulunan katmanların önemli bir bileşenidir. Kolay bir şekilde oksidasyona uğramalarından dolayı hücrelerin yapısal bütünlüğü zarar görebilmektedir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Mir ve ark., 2017). Serbest radikaller veya radikal olmayan oksidan maddeler özellikle çoklu doymamış yağ asitleri olmak üzere lipidlere saldırmakta, saldırıya uğrayan bu lipidlerde bir karbondan hidrojen çıkarmakta ve yerine oksijen ilave etmektedirler. Sonuç olarak da lipidlerin peroksil radikalleri ve hidroperoksitler ortaya çıkmaktadır. Glikolipidler, fosfolipidler ve kolesterol en fazla hasar gören lipid türleri arasında yer almaktadır (Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Ayala ve ark., 2014). Lipidlerin peroksidasyonu sonucunda yan ürün olarak çeşitli aldehit türleri oluşmaktadır. Bunlar arasında malondialdehit (MDA), propanal, heksanal ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) yer almaktadır (Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Ayala ve ark., 2014).

Fizyolojik olarak oksidasyon olayları gerçekleştiğinde ve oksidatif stres düşük oranlarda ortaya çıktığında hücreler antioksidan savunma mekanizmalarının sayesinde, hücreler oksidatif stresin etkilerine karşı kontrol altında tutulmaktadır. Orta seviyede veya yüksek seviyede gerçekleşen oksidasyon durumlarında, oksidatif hasar onarım kapasitesini aşmakta ve hücrelerde programlı hücre ölümleri, apoptoz ve nekrozlar

ortaya çıkmaktadır. Bu işlemler sonucunda moleküler seviyede hücre hasarı oluşmakta ve çeşitli patolojik durumlar gözlenmektedir (Ayala ve ark., 2014; Lopes-Neto ve ark., 2016).

Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, yüksek enerjili atom veya moleküller olarak tanımlanmaktadır. Eşlenmemiş elektronlara sahip olmalarından ötürü, serbest radikaller diğer maddelerle kolay bir şekilde reaksiyon gerçekleştirmektedirler ve oksidan özellikleri sayesinde oksidatif strese yol açmaktadırlar (Celi, 2011b; Karabulut ve Gülay, 2016a; Mert ve Yıldırım, 2016). Vücutta enerji üretimi ve normal metabolizma sonucunda oluşan serbest radikaller; enzimlerin, lipidlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin yapısında değişikliklere yol açabilmekte ve bu maddelerle girdikleri reaksiyonlar sonucunda yeni serbest radikallerin üretilmesine de neden olabilmektedirler (Wright ve ark., 1999; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Karabulut ve Gülay, 2016a). Radikal yapıda olmayan ancak yüksek reaktifliğe sahip olan oksidan maddeler de bulunmaktadır. Bunlar arasında hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), ozon ( $O_3$ ), singlet oksijen ( $^1O_2$ ), hipokloröz asit (HOCl), nitrik asit ( $HNO_2$ ), peroksinitrit ( $ONOO^-$ ), dinitrojen trioksit ( $N_2O_3$ ) ve lipit peroksit (LOOH) yer almaktadır. Bu oksidan türler fizyolojik ve patolojik durumlarda canlılar tarafından üretilmekte ve organizmada kolaylıkla serbest radikal reaksiyonlarına yol açabilmektedirler (Bedard ve Krause, 2007; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Karabulut ve Gülay, 2016a). Bu yan ürünler arasında yer alan süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve nitrik oksit aynı zamanda bakterilere karşı en toksik maddelerdir (Srikumaran ve ark., 2008). Oksidanlar kimyasal doğasına veya reaktivlik özelliklerine göre çeşitli gruplara ayrılmakta ve kaynaklarına göre endojen ve eksojen olarak gruplandırılabilir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Tabakoğlu ve Durgut, 2013).

### **2.5.1. Endojen kaynaklı oksidanlar**

Oksidanların çok sayıda endojen kaynağı bulunmaktadır ve endojen olarak üretilmelerini sağlayan çeşitli durumlar söz konusudur. Oksidanlar endojen olarak mitokondride aerobik solunum sırasında, elektron transport sistemi tarafından oksijenin katalize edilmesiyle, plazma membranları, endoplazmik retikulum ve çeşitli



bileşenlerde gerçekleşen enzimatik reaksiyonlar sonucunda yan ürün olarak üretilmektedir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Ayala ve ark., 2014). Bunlarla birlikte egzersiz, stres, yaşlılık, kronik hastalıklar, enfeksiyonlar ve malabsorbsiyon gibi vücutta antioksidanların alınmasını engelleyen durumlar da endojen olarak oksidanların üretilmesine neden olmaktadır (Tabakoğlu ve Durgut, 2013). Yangı durumunda sitokinlerin serbest kalmasıyla da nötrofiller ve makrofajlar serbest radikalleri üretmeye başlamaktadır. Çeşitli stres faktörleri ile birlikte kortizol ve kateşolamin gibi hormonların uygulanmasına bağlı olarak ortaya çıkan stres durumlarında toksik yan ürün olarak oksidanlar üretilmektedir. Aynı zamanda bu hormonların kendileri de oksidan maddelere dönüşebilmektedirler. Bununla birlikte immun sistem hücreleri patojenlere yanıt olarak reaktif oksijen türlerini üretebilmektedir (Bedard ve Krause, 2007; Karabulut ve Gülay, 2016a).

### **2.5.2. Eksojen kaynaklı oksidanlar**

Eksojen oksidan kaynakları arasında radyasyon, hava kirliliği, ozon gibi doğal toksik gazlar, kimyasallar ve toksinler yer almaktadır. Bunların yanı sıra UV ışınları, X ışınları, gamma ışınları, mikrodalga ışınları, pişirme sırasında yakılan organik maddeler, orman yangınları sonucunda ortaya çıkan asbest, benzen, karbonmonoksit gibi gazlar da eksojen oksidan kaynakları arasında yer almaktadır (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Karabulut ve Gülay, 2016a). Eksojen kaynaklı oksidanlar direk veya indirek şekilde oksidatif stresin oluşmasına katkı sağlamaktadırlar. Bu eksojen oksidanlar total oksidan yükünü arttırmalarıyla birlikte; lipidler, proteinler, DNA ve karbonhidratlar ile reaksiyona girerek oksidatif hasara da yol açabilmektedirler (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Karabulut ve Gülay, 2016a).

Oksidanlar, oksijen veya nitrojen kaynaklı olabilirler. Oksijen kaynaklı olanlara reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklı olanlara ise reaktif nitrojen türleri (RNS) adı verilmektedir. Reaktif oksijen türlerinin arasında süperoksit ( $O_2^-$ ), hidroksil (OH), hidroksi peroksil ( $HO_2$ ), hipokloröz asit, peroksil ( $POO^-$ ), organik peroksit radikali ( $RCOO^-$ ), lipid peroksil (LOO), hidrojen peroksit ve alkoksil (RO) radikalleri bulunurken; reaktif nitrojen türleri arasında nitrik oksit (NO), peroksinitrit ve nitrojen

dioksit (NO<sub>2</sub>) yer almaktadır (Lang ve ark., 2002; Bedard ve Krause, 2007; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Karabulut ve Göluy, 2016a).

### **2.5.3. Reaktif oksijen türleri (ROS)**

Biyolojik sistemlerde en fazla bulunan oksidanlar oksijen merkezli olup, bunlara reaktif oksijen türleri adı da verilmektedir. ROS hücre metabolizmasının yan ürünü olarak, düşük konsantrasyonlarda devamlı üretilmektedir. ROS, proteinlerin fosforilasyonunda, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunda, hücre farklılaşmasında, apoptozda, oositlerin olgunlaşmasında, steroidogenezde, hücrel bağışıklıkta ve mikroorganizmalara karşı hücrel savunma yollarında fizyolojik görevlere sahiptir. Ancak şiddetli yangı durumlarında makrofajlar tarafından aşırı miktarda ROS üretilerek hücrelerin yapısını ve fonksiyonunu bozmaktadır. Bununla birlikte lipidler, proteinler ve DNA üzerinde zararlı etkiler göstermektedir (Celi, 2011a; Celi, 2011b). Reaktif oksijen türleri tüm tipteki biyomoleküllere saldırma yeteneğine sahip olup, özellikle lipidler bu saldırılara karşı daha fazla duyarlılık göstermektedir (Celi, 2011b; Mert ve Yıldırım, 2016). Bu reaktif oksijen türleri arasında en önemlileri süperoksit radikali, hidrojen peroksit, hidroksil ve hidroksiperoksil bulunmaktadır (Lang ve ark., 2002; Al-Qudah, 2009; Hermeyer ve ark., 2011; Ayala ve ark., 2014; Karabulut ve Göluy, 2016a).

#### **a) Süperoksit radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>):**

Oksijen molekülüne bir elektronun ilave edilmesiyle süperoksit radikali oluşmaktadır. Çoğunluğu hücrenin mitokondrisi içerisinde üretilen süperoksit radikali, memeli hücrelerinde ATP'nin ana kaynağını oluşturmakta ve yaşamın sürekliliği için gerek duyulmaktadır. Süperoksit radikali fagositoz yapan bağışıklık sistemi hücreleri tarafından yan ürün olarak üretilmekte, aynı zamanda enerji dönüşümü sırasında gerçekleşen elektron kaçaklarının sonucunda da ortaya çıkmaktadır. Diğer reaktif türlerin önemli bir prekürsoru olan süperoksit radikalinin, solunum sistemi enfeksiyonuna sahip buzağılarda ve çeşitli hastalıklarda artış gösterdiği ve bu hastalıkların fizyopatolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir (Al-Qudah, 2009; Karabulut ve Göluy, 2016a).

### **b) Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>):**

Hidrojen peroksit, bir serbest radikal olmamasına rağmen, biyolojik membranlara nüfuz edebildiklerinden dolayı oksidatif strese ve doku hasarına neden olan oksijen merkezli önemli bir oksidandır. Hidrojen peroksit fenton reaksiyonu ile indirgenerek hidroksil radikallerini oluşturmakta ve doku hasarını şiddetlendirmektedir. Bununla birlikte hidrojen peroksit serbest yağ asitleri, triakilgliseroller, fosfolipidler ve steroller gibi çoğu lipid moleküllerinin yapısına eklenerek lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır (Lang ve ark., 2002; Hermeyer ve ark., 2011; Ayala ve ark., 2014; Karabulut ve Gülay, 2016a; Karabulut ve Gülay, 2016b).

### **c) Hidroksil (OH):**

Hidroksil radikali, biyomoleküller ile daha güçlü reaksiyona girmesinden ve nonspesifik olarak biyomoleküllere saldırmasından dolayı, biyolojik sistemlere diğer reaktif oksijen türleriyle kıyaslandığında daha fazla zarar verebilmektedir. Hidroksil radikalleri, lipidlerde en fazla hasara yol açan oksidan maddelerden birisidir. Küçük, aşırı hareketli ve suda eriyebilen bir yapıda olup, aktif oksijen türlerinden kimyasal olarak en reaktif olanıdır. Bu kısa ömürlü molekül, hücre metabolizması sırasında oksijenden üretilebilirken, çeşitli stres durumlarında da ortaya çıkabilmektedir (Ayala ve ark., 2014; Karabulut ve Gülay, 2016a).

### **d) Hidroksiperoksil (HO<sub>2</sub>):**

Hidroksiperoksil radikali lipidlerin peroksidasyonunda önemli bir role sahiptir. Bu radikal süperoksit anyon radikallerinden daha güçlüdür ve çoklu doymamış fosfolipidlerde oksidasyona yol açmalarından ötürü membran fonksiyonunda bozulmalara yol açmaktadır (Ayala ve ark., 2014).

## **2.5.4. Reaktif nitrojen türleri (RNS)**

Reaktif nitrojen türleri birçok yangısal olayda görevleri bulunan, nitrojen merkezli ve oksidan özelliğe sahip maddelerdir. Nötrofiller, makrofajlar, lenfositler, eozinofiller ve çeşitli epitel hücreleri tarafından üretilirler (Celi, 2011a). Reaktif nitrojen

türleri arasında nitrik oksit, peroksinitrit ve nitrojen dioksit bulunmaktadır (Lang ve ark., 2002; Karabulut ve Gülay, 2016a).

**a) Nitrik oksit (NO):**

Nitrik oksit bir adet eşlenmemiş elektrona sahip serbest radikal olup, organizmada birçok hücre tarafından salgılanan ve hücrelerde mediatör madde görevi bulunan, hücre membranlarını herhangi bir reseptöre bağımlı olmadan kolayca geçebilen bir biyoaktif hücre sekresyonudur. Nitrik oksit, kimyasal olarak sitokrom p-450 redüktaz homologu olan Nitrik Oksit Sentaz (NOS) adı verilen bir enzim tarafından, L-argininin guanidin nitrojen grubunun hidroksilasyonu ile oluşan bir ara üründür (Jaffrey ve Snyder, 1995; Dedon, 2004; Özkan, 2009; Celi, 2011a; Hermeyer ve ark., 2011; Kırmızıgül ve ark., 2016). Çeşitli hücreler tarafından üretilen NO; farklı sistemler üzerinde vazodilatör, düz kasları gevşetici, nörotransmitter, immunmodülör, antioksidan ve prooksidan gibi görevlere sahiptir. Nitrik oksit bazal seviyelerde salgılandığında organizmada fizyolojik olaylarda görev almakta, aşırı salınımı durumlarında ise hücrelerde tahribata yol açarak patolojik durumların oluşmasında rol oynamaktadır (Jaffrey ve Snyder, 1995; Lang ve ark., 2002; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Al-Qudah, 2009; Özkan, 2009; Celi, 2011a; Hermeyer ve ark., 2011; Kırmızıgül ve ark., 2016). Bununla birlikte NO ile ilgili yapılan çalışmalarda nitrik oksitin viral hastalıkların prognozunun belirlenmesinde, aşuların geliştirilmesinde ve hastalıklarda tedavi stratejilerinin izlenmesinde katkısının bulunduğu bildirilmiştir (Kırmızıgül ve ark., 2016).

Nitrik oksite bağlı doku hasarı ise peroksinitritler tarafından ortaya çıkmaktadır. Peroksinitrit, nitrik oksitin hidrojen peroksit ve süperoksit radikali ile reaksiyona girmesi sonucu oluşmaktadır. Artmış nitrik oksit üretimi tek başına oksidatif stresin bir göstergesi değildir, ancak yüksek NO konsantrasyonlarına bağlı olarak peroksinitrit radikallerinin aşırı üretimi şekillenebilmektedir (Inoue ve Kawanishi, 1995; Lang ve ark., 2002; Hallemeesch ve ark., 2003; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Al-Qudah, 2009; Hermeyer ve ark., 2011).

### **b) Peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>):**

Hidrojen peroksit ve özellikle süperoksit radikali gibi serbest radikaller, yangısal hastalıklarda yüksek seviyelerde salgılanmakta ve nitrik oksit ile reaksiyona girerek peroksinitrit adlı serbest radikalın oluşmasına yol açmaktadır. Peroksinitrit güçlü bir oksidan ve sitotoksin olup, hücre membranlarında bulunan uzun zincirli yağ asitlerini okside ederek lipid peroksidasyonuna ve sonuç olarak da oksidatif hasara yol açmaktadır. Ayrıca peroksinitrit, doğrudan proteinlere zararlı etkiler gösterebilmektedir. Nitekim yapılan çalışmalarda peroksitlerin özellikle akciğer dokusu olmak üzere, çeşitli dokular üzerinde ciddi zararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Inoue ve Kawanishi, 1995; Al-Qudah, 2009; Celi, 2011a; Hermeyer ve ark., 2011; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Ayala ve ark., 2014).

### **c) Nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>):**

Nitrojen dioksit nitrojen merkezli, güçlü oksidan özelliklere sahip bir serbest radikaldir. Endojen olarak nitrik oksit ile oksijenin reaksiyonu sonucu oluşabilmekte birlikte, peroksinitrit radikalının parçalanmasıyla da ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca nitrit ile hidroksil gibi radikallerin oksidasyonu sonucunda da oluşabilmektedir. Egzos gazları gibi atık gazlarda bol miktarda yer almaktadır ve bulunduğu zaman hemoglobini methemoglobine dönüştürebilme yeteneğine sahiptir (Unnikrishnan ve Rao, 1995; Augusto ve ark., 2002).

### **2.5.5. Oksidanların faydaları**

Oksidan maddelerin vücutta düşük miktarlarda buldukları zaman enfeksiyonlara karşı savunma, yangı, apoptoz, kanser hücrelerinin lenfositler ve makrofajlar tarafından öldürülmesi ve çeşitli yan ürünlerin detoksifikasyonu gibi fizyolojik ve yararlı etkilere sahip oldukları bilinmektedir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Celi, 2011b; Karabulut ve Gülay, 2016a). Bir serbest radikal olan süperoksit radikali, hücrelerde ATP'nin asıl kaynağını oluşturmakta ve yaşamın sürekliliği için gereksinim duyulmaktadır. Bununla birlikte süperoksit radikali fagositoz yeteneğine sahip immun sistem hücreleri tarafından yan ürün olarak üretilerek mikroorganizmalar üzerinde fagositozu kolaylaştırmaktadır (Al-Qudah, 2009; Karabulut ve Gülay, 2016a).

Nitrik oksit de bir serbest radikal olmasına rağmen; endotel hücreleri tarafından kullanıldığında, lökositlerin adezyonu, platelet agregasyonu, anjiogenesis, trombozis ve damar düz kaslarının kan basıncını düzenlenmesi için gereklidir. Bunlara ek olarak, nöronlar tarafından üretilen NO önemli bir nörotransmitter maddedir. Makrofajlar tarafından üretilen NO ise immun yanıt oluşturmak için önemli bir mediatördür (Jaffrey ve Snyder, 1995; Hermeyer ve ark., 2011; Karabulut ve Gülay, 2016a). Bu oksidan maddeler fizyolojik şartlarda üretildiğinde fayda gösterirken, aşırı üretildiklerinde ve fazla üretilen miktarları antioksidan sistem tarafından ortadan kaldırılamadığı takdirde zararlı etkileri ortaya çıkmaktadır (Celi, 2011a; Celi, 2011b; Kırmızıgül ve ark., 2016).

#### **2.5.6. Oksidanların zararlı etkileri**

Oksidanların lipidler, proteinler, DNA ve karbonhidratlar üzerinde zararlı etkileri bulunmaktadır. Lipidler üzerinde lipid peroksidasyonuna yol açarak dokular için son derece zararlı etkiler oluşturabilmektedir. Özellikle çoklu doymamış yapıdaki lipidler hücre içi organellerin membranlarında bulunduğu için, oksidanların lipidler ile reaksiyona girmeleri sonucunda bazı toksik yan ürünler oluşmakta ve hücre membranlarında fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Nitekim lipid peroksidasyonunun tespit edilmesi oksidatif stresin en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir. Oksidanlar ayrıca doymamış bağ ve sülfür içeren protein molekülleriyle de kolay bir şekilde reaksiyon gösterebilmektedirler. Oksidanlar bu proteinlerin yapılarını bozarak ve enzim aktivitelerini engelleyerek protein hasarlarına yol açmaktadırlar. Proteinlerin oksidasyona uğraması sonucunda aşırı miktarda hidroksiperoksit şekillenmekte ve çeşitli bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. Oksidanlar ayrıca DNA ile de etkileşim gösterip oksidatif hasar oluşturabilmektedir. Bunun sonucunda programlanmış hücre ölümleri ve DNA'nın parçalanması gerçekleşmektedir. Karbonhidratlar ise oksidan maddelerle reaksiyona girerek hasar görebilmekte ve sonuç olarak karbon merkezli radikallerin üretilmesine yol açabilmektedirler (Celi, 2011a; Celi, 2011b; Karabulut ve Gülay, 2016a).

#### **2.5.7. Oksidatif stresin hastalıklarla ilişkisi**

Oksidatif stresin birçok hastalığın başlangıcında ve seyrinde rol oynadığı bilinmektedir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Shoieb ve

ark., 2016). Beşeri hekimlikte yapılan çalışmalarda oksidatif stresin solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, üriner ve genital sistem hastalıklarında, diyabet gibi metabolik hastalıklarda, paraziter hastalıklarda, kanserde ve yaşlanmada rol oynadığı bildirilmektedir (Al-Qudah, 2009; Celi, 2011a; Ayala ve ark., 2014; Karabulut ve Gülay, 2016a; Karabulut ve Gülay, 2016b; Lopes-Neto ve ark., 2016). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda oksidatif stresin en önemli sebepleri arasında vücut metabolizmasında değişikliklere yol açan çeşitli stres faktörleri gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda sıcaklık stresi ve transport sonrasında solunum sistemi hastalığı şekillenen hayvanlarda oksidatif stresin önemli bir etkisinin bulunduğu bildirilmiştir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Al-Qudah, 2009; Celi, 2011a; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Shoieb ve ark., 2016). Oksidatif stres ile ilgili ruminantlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise oksidatif stresin verim kaybına yol açtığı ve çeşitli hastalıkların oluşmasında rol aldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte ruminantların rasyonlarında yetersiz miktarda bulunan antioksidan maddelerin de oksidatif stresin oluşmasında rol oynadığı bildirilmektedir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Celi, 2011b). Sığırlarda yapılan çalışmalarda, oksidatif stresin vücutta çeşitli sistemlerin görevlerinde aksamalara yol açtığı, bununla birlikte retensiyo sekundarium, abomasum deplasmanları, ketozis, yağlı karaciğer sendromu, hipokalsemi, hipomagnezemi ve laminit gibi hastalıkların patogenezinde de oksidatif stresin etkisinin bulunduğu düşünülmektedir (Celi, 2011a). Sığırlarda solunum sistemi hastalıklarında oksidatif stresin rolü ile ilgili yeterli çalışma bulunmamakla birlikte, mevcut çalışmalarda lipid peroksidasyonundaki artışın akciğerlerde endotel hasarına yol açtığı belirtilmiştir (Al-Qudah, 2009; Shoieb ve ark., 2016). Bronkopnömonili buzağularda yapılan çeşitli çalışmalarda oksidanların artış gösterdiği tespit edilmiş, antioksidan maddelerin aktivitesinde azalma belirlenmiştir (Whiteley ve ark., 1992; Srikumaran ve ark., 2008; Al-Qudah, 2009; Schott ve ark., 2014; Shoieb ve ark., 2016). Oksidatif stres aynı zamanda immün sistemi baskılayarak yangısal yanıtı bozmaktadır. Yapılan çalışmalarda enfeksiyonlar sırasında oksidan maddelerin aşırı üretildiği ve oksidatif stresin hastalıkların iyileşmesine olumsuz etkisinin bulunduğu gözlenmiştir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Mir ve ark., 2017).

### 2.5.8. Oksidatif stresin ölçülmesi

Yapılan çalışmalar sonucunda oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesinin hastalığın prognozunu belirlemede katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (Tabakoğlu ve Durgut, 2013). Bununla birlikte oksidatif stres parametrelerinin kandan doğrudan ölçülebilmesi, veteriner hekimlere kliniklerde tedavinin izlenmesinde ve hayvanlara antioksidan tedavi desteğinin yapılabilmesini sağlayabildiği de belirtilmektedir (Celi, 2011a; Celi, 2011b). Her ne kadar oksidatif stres ile ilgili beşeri hekimlikte geniş ölçüde çalışmalar yapılmış olsa da, veteriner hekimlikte, özellikle ruminantlarda oksidatif stres eşliğinin ortaya konulması ve referans değerlerinin belirlenmesi amacıyla daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Celi, 2011b).

Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizliği nitelendirir. Bundan dolayı, oksidatif stres oksidanların direk veya indirek olarak ölçülmesiyle ortaya konabilmektedir. Oksidan ve antioksidan maddeler yüksek reaktiviteye sahip olduklarından dolayı, düzeylerinin belirlenmesi için özelleşmiş ekipmanlar ile klinik ve laboratuvar tecrübesi gerekmektedir. Her bir oksidatif stres parametresinin ölçümünün hem avantajı hem de dezavantajı bulunmakta, ancak tek bir parametrenin belirlenmesinin tek başına oksidatif stresi belirlemek için yeterli olmadığı, birçok parametrenin birlikte değerlendirilmesinin daha faydalı olacağı belirtilmektedir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Celi, 2011a; Celi, 2011b).

Serum ve plazmadaki reaktif oksijen türlerinin seviyesi, serbest radikal üretiminin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. ROS, oksijen merkezli serbest radikaller ile radikal yapıda olmayan oksijen türevlerinin tamamını ifade etmektedir. Plazma ve diğer biyolojik sıvılarda oksidan seviyelerini belirlemek için reaktif oksijen türlerini ölçen kitler mevcuttur (Celi, 2011a; Celi, 2011b). Lipidler, özellikle çoklu doymamış lipidler oksidasyona çok duyarlıdır ve lipid peroksidasyonu çeşitli yöntemlerle ölçülebilmektedir. Bunlar arasında en fazla öne çıkanlar arasında MDA ve izoprostan ölçümleri yer almaktadır (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Özkan ve ark., 2018). Nitekim serumda lipid hidroperoksitlerin ölçülmesi dokularda gerçekleşen oksidatif stresin düzeyi hakkında bilgi verebilmektedir (Celi, 2011a; Ayala ve ark., 2014).



Son yıllarda oksidatif stresin göstergesi olarak oksidatif stres indeksi (OSI) de kullanılmaktadır. Oksidatif stres indeksi hayvanlarda oksidatif stresin bireysel bir göstergesi olup, hayvanda mevcut oksidanlarla antioksidanların oranını ifade etmektedir. Oksidatif stres indeksi “[Total Oksidan Seviyesi (TOS) / Total Antioksidan Seviyesi (TAS)]×100” formülüne göre hesaplanmakta ve bu indeks ile hayvanlardaki oksidatif stresin derecesi tespit edilebilmektedir. Ancak bu indeks nispeten yeni kullanılan bir değer olduğundan ötürü, spesifik ve detaylı daha çok çalışmanın yapılması gerektiği bildirilmiştir (Köşecik ve ark., 2005; Demirbağ ve ark., 2007; Yokuş ve ark., 2007; Rabus ve ark., 2008; Celi, 2011b; Abuelo ve ark., 2013; Durgut ve ark., 2013; Durgut ve ark., 2016; Shoieb ve ark., 2016).

### **2.5.9. Oksidatif stresin diğer parametreleri**

#### **a) Sialik asit (SA):**

Sialik asit (SA), dokuz karbon içeren bir monosakkarit olup, nöraminik asit türlerinin genel bir adıdır. En fazla N-asetil-nöraminik asit formunda, glikoproteinlerin veya glikolipidlerin karbonhidrat zincirlerine bağlı olarak, memeli hayvanların bütün dokularında yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Sialik asitin hücreler arasındaki elektron yükünün kontrolü ve düzenlenmesi, hücre yüzey reseptörlerinde esansiyel bileşenler olarak bulunması ve insülin gibi hormonlar ile çeşitli amino asitlerin hücre içi transportunu modüle etmesi, hücre membranlarındaki glikoproteinlerin kümelenmesini sağlaması, glikolipid ve glikoproteinlerin antijenik özelliklerinin belirlenmesi (örneğin kan grupları), dolaşımdaki eritrosit ve trombosit kalıntılarını bağlayarak ortadan kaldırma gibi görevleri bulunmaktadır. Biyolojik membranların önemli bir yapısal bileşeni olan sialik asit, yangının ve doku hasarının başlangıcında hızlıca artış göstermektedir. Sialik asit hem proteinlere bağlı sialik asit (PBSA) hem de lipitlere bağlı sialik asit (LBSA) formlarında ve aynı zamanda akut faz proteinlerine bağlı olarak bulunmaktadır. Total sialik asit ölçümleri, özellikle LBSA formundaki sialik asitin ölçümü çoğu hastalığın tanı ve prognozu hakkında önemli bilgiler vermektedir. Bu yüzden sialik asit seviyelerinin artışı doku hasarının önemli bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Crook, 1993; Çitil ve ark., 2004; Karagenç ve ark., 2005; Karapehlivan ve ark., 2007a; Güzel ve ark., 2008; Pekmezci ve ark., 2012; Kırmızıgül

ve ark., 2016). Yapılan çalışmalarda theileriozis, anaplazmozis, leptospirozis, mastitis ve pnömonili sığır ve buzağılarda serum sialik asit seviyelerinin artış gösterdiği tespit edilmiştir (Karapehlivan ve ark., 2007b; Nazifi ve ark., 2011; Kırmızıgül ve ark., 2016).

#### **b) Malondialdehit (MDA):**

Malondialdehit lipid peroksidasyonunun son ürünü olup; serbest radikallerin etkisine bağlı olarak, enzimatik veya nonenzimatik işlemler aracılığıyla çoklu doymamış yağ asitlerinin yapılarının bozulması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Malondialdehit lipid peroksidasyonunun başlıca göstergelerinden olup, serbest radikaller aracılığıyla oluşturulan hücre dejenerasyonu sonucunda oluşan en önemli moleküllerinden birisidir ve oksidatif doku hasarının önemli ve güvenli bir parametresi olarak değerlendirilebilmektedir (Celi, 2011a; Ayala ve ark., 2014; Özçelik ve ark., 2014; Kırmızıgül ve ark., 2016). Lipid peroksidasyonu, hücre membranlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından peroksitler, alkoller ve aldehitler gibi çeşitli ürünlerle yıkımlanması reaksiyonudur (Benzer ve Ozan, 2003). Lipid peroksidasyonu sonucunda malondialdehit, propanal, heksanal ve 4-hidroksinonenal gibi aldehitleri yan ürün olarak ortaya çıkmakta ve bu maddeler hücre membranına ve diğer hücre bileşenlerine ciddi ölçülerde zarar vermektedir. Ortaya çıkan bu yan ürünlere genel olarak tiobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) adı da verilmekte ve MDA eşdeğerleri olarak ölçülmektedir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Ergönül ve Aşkar, 2009; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Ayala ve ark., 2014; Özcan ve ark., 2015). MDA'nın yüksek reaktivliğe sahip olmasından dolayı araştırmalarda MDA ölçümlerinden sıklıkla faydalanılmaktadır. Gıdalarda yağ oksidasyonunun belirlenmesi için ölçülmesinin yanı sıra hücre membranlarında yapısal ve fonksiyonel dejenerasyonların belirlenmesi amacıyla da ölçülebilmektedir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Celi, 2011a; Ayala ve ark., 2014; Doyle ve ark., 2015; Kırmızıgül ve ark., 2016; Özkan ve ark., 2018). Serum MDA seviyesinin insanlarda üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında artış gösterdiği, alt solunum yolu enfeksiyonu bulunan taylarda da serum MDA seviyesinin artış gösterdiği tespit edilmiştir (Pekmezci ve ark., 2012). Sığırlarda ise çeşitli hastalıklarda ve solunum sistemi hastalığı bulunan buzağılarda serum MDA seviyelerinde artış olduğu belirlenmiştir (Eissa ve ark., 2007; Ercan ve ark., 2014).

## 2.6. Antioksidanlar

Oksidan maddeler sağlıklı hayvanlarda fizyolojik olarak üretilmekte ve kompenzasyon mekanizmalarının hızlı bir şekilde devreye girmesi sonucunda ortadan kaldırılabilmektedir. Ancak hasta hayvanlarda bu kompenzasyon mekanizmalarında ortaya çıkan bozukluklardan dolayı, oksidan maddeler aşırı miktarda üretilmekte ve oksidatif stres ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı organizmanın oksidan maddelerin aşırı üretimini engelleyecek ve bu maddelere bağlı vücutta oluşabilecek hasarı ortadan kaldıracak bir mekanizmaya ihtiyaç duymaktadır. Bu mekanizma antioksidan savunma sistemi olup, antioksidan yapıdaki maddeler tarafından sağlanmaktadır (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; zelik ve ark., 2014; Lopes-Neto ve ark., 2016; Shoieb ve ark., 2016). Antioksidanlar, oksidasyona uğrayabilen bir maddeden daha düşük konsantrasyonlarda bulunup, o maddenin oksidasyona uğramasını belirgin bir şekilde geciktiren veya inhibe edebilen maddeler olarak tanımlanmaktadır. Antioksidanlar oksidanlara karşı ilk savunma hattını oluşturmaktadır ve oksidatif stresi ortadan kaldırmak için canlı tarafından kullanılan en önemli savunma mekanizmasıdır (Halliwell ve Gutteridge, 1990; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; zelik ve ark., 2014; Lopes-Neto ve ark., 2016; Shoieb ve ark., 2016; Mir ve ark., 2017). Belirli bir düzeye kadar üretilen oksidan maddeler, organizmadaki doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilebilmektedir. Ancak, oksidan maddeler aşırı miktarda üretilerek belirli bir seviyenin üzerine çıkarsa ve antioksidanlar bu durumda yetersiz kalırsa, oksidanların hasarlayıcı etkilerine bağlı olarak proteinler, lipidler, karbohidratlar, nükleik asitler ve enzimlerin yapıları bozularak vücutta çeşitli zararlı etkiler ortaya çıkabilmektedir (Al-Qudah, 2009; zelik ve ark., 2014).

Aslında birer radikal olarak da adlandırılabilen antioksidanlar, serbest radikallere göre daha stabil bir yapıya sahip olup, hücresel hasara yol amamaktadır. Antioksidanların üç temel görevi bulunmaktadır. Bunlar; normal hücre metabolizması sırasında yan ürün olarak üretilen oksidanların zararlı ve toksik etkilerini gidermek ve önlemek, bu oksidan maddelere bağlı olarak şekillenen oksidatif hasarı ortadan kaldırmak ve detoksifikasyonu sağlamak, serbest radikalleri yakalayarak daha zayıf yeni moleküllere dönüşümünü sağlamak ve bu oksidan maddelerin aktivitelerini

azaltmak suretiyle ortaya çıkan oksidatif hasarı onarmaktır (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Karabulut ve Gülay, 2016b; Mir ve ark., 2017).

Oksidatif stresin artışıyla birlikte ortaya çıkan hastalıkların önlenmesi için oksidan maddeler ile antioksidanlar arasında bir denge bulunmaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016a). Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin düşük, yani oksidanların antioksidanlardan daha düşük olduğu durumlarda hayvanlarda verim kaybının azaldığı bildirilmiştir (Celi, 2011b). Yapılan çalışmalarda transport sırasında sığırlarda oksidatif stresin olduğu ve lipid peroksidasyonunun şekillendiği belirtilmiş, antioksidanların özellikle transport öncesinde sığırlara verilmesiyle koruyucu etkilerinin gözlenebileceği bildirilmiştir (Celi, 2011a). Buna ilaveten hayvanlarda antioksidan tedavisinin önemli olduğu ve oksidatif stresle ilişkili hastalıklarda alternatif bir tedavi şekli olacağı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007).

### **2.6.1. Antioksidanların sınıflandırılması**

Antioksidanlar vücut tarafından doğal bir şekilde, endojen olarak üretilebilirken, dışarıdan eksojen olarak da alınabilmektedirler. Antioksidanlar yapılarına göre (enzimatik yapıda olan-enzimatik yapıda olmayan), kaynaklarına göre (endojen-eksojen), çözünürlüklerine göre (suda çözünenler-yağda çözünenler) ve organizmada yerleşimlerine göre (intraseküller-ekstraseküller) sınıflandırılabilirler. Bu antioksidanların her tipi, farklı yollarla oksidan maddeleri etkisiz hale getirebilmekte ve hastalık riskini de azaltabilmektedirler (Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Karabulut ve Gülay, 2016b).

#### **Kaynaklarına göre antioksidanlar:**

##### **A) Endojen antioksidanlar:**

Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak sınıflandırılabilirler (Karabulut ve Gülay, 2016b).

### **a) Enzimatik yapıda olan antioksidanlar:**

Enzimatik yapıda bulunan antioksidanlar intrasellüler antioksidan savunmasının ana elemanlarını oluşturmaktadırlar. Yüksek moleküler ağırlığa sahiplerdir ve genellikle özelleşmiş görevleri bulunmaktadır. Bu enzimatik oksidanlar arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GR) yer almaktadır. Glutatyon peroksidaz ve katalaz enzimlerine aynı zamanda peroksiredoksinler adı da verilmektedir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Karabulut ve Gülay, 2016a; Özçelik ve ark., 2014; Karabulut ve Gülay, 2016b)

#### **Süperoksit dismutaz (SOD):**

Süperoksit dismutaz enzimi; endojen ve enzimatik yapıda bir antioksidan olup, oksidanlara karşı ilk savunma hattı olarak kabul edilmektedir (Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Karabulut ve Gülay, 2016a; Karabulut ve Gülay, 2016b). Metabolik olaylar sırasında üretilen süperoksit radikalini katalize ederek dismutasyona uğratmakta ve sonuç olarak bir molekül oksijen ve bir molekül de hidrojen peroksit şekillendirmektedir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Al-Qudah, 2009; Celi, 2011a; Moretti ve ark., 2017). Artmış SOD aktivitesine bağlı olarak ortaya çıkan  $H_2O_2$  daha sonra glutatyon peroksidaz veya katalaz enzimleri ile glutatyon tarafından ortadan kaldırılmaktadır (Celi, 2011a; Karabulut ve Gülay, 2016b; Mir ve ark., 2017).

SOD'un üç formu bulunur. Bakır (Cu) ve çinko (Zn) içeren süperoksit dismutaz (Cu/Zn SOD) hücre sitoplazmasında, manganez (Mn) içeren süperoksit dismutaz (Mn SOD) mitokondride ve ekstrasellüler süperoksit dismutaz (EC SOD) ise hücre dışı sıvılarda bulunmaktadır (Hermeyer ve ark., 2011; Karabulut ve Gülay, 2016b). EC SOD'un her bir alt ünitesinde bir Cu ve bir Zn atomu bulunmaktadır. Bu yüzden enzimatik aktivitesi için Cu ve Zn gereklidir. EC SOD, fibroblast hücreleri, glia hücreleri ve endotel hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Akciğer dokusunda tip II epitel hücrelerinin ve solunum yollarıyla kan damarlarını çevreleyen düz kas hücrelerindeki yoğunluğa bağlı olarak EC SOD seviyeleri de yüksektir. EC SOD, ekstrasellüler düzeyde süperoksit radikallerini etkisizleştirebilen tek antioksidandır ve oksidatif hasarla birlikte birçok akciğer hastalığından korunmada çok önemli bir role sahiptir (Fattman ve ark., 2003; Karabulut ve Gülay, 2016b). Yapılan çalışmalarda SOD

enziminin ölçülmesinin oksidatif stresin bir göstergesi olduğu bildirilmiş (Özçelik ve ark., 2014), bronkopnömonili buzağılarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda ise SOD seviyesinde belirgin düşüşler tespit edilmiştir (Al-Qudah, 2009).

### **Glutasyon peroksidaz (GPx):**

Glutasyon peroksidaz, endojen ve enzimatik yapıda bir antioksidandır. Hücrelerin sitoplazmasında bulunur ve üretilen hidrojen peroksit ve lipid peroksitleri doğrudan redüksiyona uğratıp ortadan kaldırarak hücrelerde meydana gelen oksidatif hasarı önlemektedir. Bununla birlikte oksidatif stresin göstergelerinden birisi olarak kabul edilmektedir (Hoshino ve ark., 1989; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Celi, 2011a; Karabulut ve Gülay, 2016a; Karabulut ve Gülay, 2016b). GPx, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan hidrojen peroksitlerin sırasıyla alkol ve suya indirgenmesini sağlamaktadır ve substrat olarak glutasyonu kullanmaktadır (Al-Qudah, 2009; Mir ve ark., 2017; Moretti ve ark., 2017). Özellikle doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunu önleyerek hücre membranını serbest radikallerin oksidatif hasarlarından korumaktadır (Al-Qudah, 2009; Celi, 2011a; Özçelik ve ark., 2014; Lopes-Neto ve ark., 2016; Moretti ve ark., 2017). Bununla birlikte glutasyon peroksidaz enzim aktivitesinin azalması sonucunda hidrojen peroksit miktarı artmakta ve şiddetli hücre hasarı ortaya çıkabilmektedir (Lang ve ark., 2002; Tabakoğlu ve Durgut, 2013).

Glutasyon peroksidaz enziminin ana bileşeni selenyum (Se) olup iki ana tipi bulunmaktadır. Bunlar aktif bölgesinde selenyum içeren selenyuma bağımlı glutasyon peroksidaz (Se-GPx) ve selenyuma bağlı olmayan glutasyon peroksidazdır (Hoshino ve ark., 1989; Özçelik ve ark., 2014; Karabulut ve Gülay, 2016b). Selenyuma bağımlı glutasyon peroksidaz, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve organik hiperoksitlere karşı etkili olup, selenyuma bağlı olmayan glutasyon peroksidaz ise organik hidroperoksitlerin metabolize edilmesini sağlamaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016b; Celi, 2011a). Glutasyon peroksidaz enzimi serbest radikallerle reaksiyon gösterirken hidrojen aktarır ve oksidasyona uğrar. Oksidasyona uğrayan GPx, glutasyon redüktaz enzimi ile birlikte tekrar indirgenir ve geri dönüştürülmektedir (Karabulut ve Gülay, 2016b).

Glutasyon peroksidaz aynı zamanda hayvanlarda mevcut Se düzeyleri ile ilgili bir gösterge olarak da kullanılabilir. Çünkü selenyum ile glutasyon peroksidaz

enzimi arasında yüksek oranda bir korelasyon bulunmaktadır. Kanda glutatyon peroksidaz konsantrasyonlarının ölçümü sığırlarda serum selenyum seviyeleri için de önemli bilgiler vermektedir (Hoshino ve ark., 1989; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Celi, 2011a; Özçelik ve ark., 2014). Buzağılarda ve kuzularda selenyum yetersizliğine bağlı olarak GPx enziminin yapısındaki bozukluk sonucunda “beyaz kas hastalığı” ortaya çıkmaktadır (Radostits ve ark., 2007; Gül, 2012). Pnömonili buzağılarda yapılan çalışmalarda GPx enziminin belirgin ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Al-Qudah, 2009; Ismael ve ark., 2017).

### **Katalaz (CAT):**

Katalaz, lipid peroksidasyonunu önleyen enzimatik yapıda bir antioksidan olup, oksidatif hasara bağlı üretilen veya SOD tarafından süperoksit radikalinin katalize edilmesiyle şekillenen  $H_2O_2$ 'yi ortadan kaldırmaktadır (Celi, 2011b; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Doyle ve ark., 2015; Karabulut ve Gülay, 2016b; Mir ve ark., 2017). Katalaz, özellikle eritrositler olmak üzere; çeşitli hücre içi organellerde, yağ doku ve sinir doku ile birlikte karaciğer, böbrek gibi çoğu organda bulunmaktadır. Hidrojen peroksitin,  $H_2O$  ve  $O_2$ 'ye dönüşümünü katalize ederek hidrojen peroksitleri sırasıyla alkol ve suya indirgemektedir (Lang ve ark., 2002; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Al-Qudah, 2009; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Karabulut ve Gülay, 2016a; Karabulut ve Gülay, 2016b; Lopes-Neto ve ark., 2016). Kan glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi inhibe edilse bile, organizma oksidatif strese karşı alternatif bir yol olarak katalaz enzimini kullanarak antioksidan savunmasını gerçekleştirmektedir (Celi, 2011a). Katalaz enzim seviyesinin hastalıklarla ilişkisinin tespit edildiği çeşitli çalışmalarda, katalazın çeşitli hastalıklarda belirgin bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir (Al-Qudah, 2009; Doyle ve ark., 2015; Shoieb ve ark., 2016).

### **Glutatyon redüktaz (GR):**

Glutatyon redüktaz bir enzim olup, okside halde bulunan glutatyonun redükte haldeki glutatyonla dönüştürülmesini sağlamaktadır. Bu enzimin aktivitesi için riboflavin gereklidir. Oksidasyona uğrayan glutatyon, glutatyon redüktaz enzimi ile

tekrar indirgenerek antioksidan özelliğini geri kazanmaktadır (Chang ve ark., 1978; Bedard ve Krause, 2007; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Karabulut ve Gülay, 2016b).

### **b) Enzimatik yapıda olmayan antioksidanlar:**

Bu antioksidanlar enzim yapısında olmayan, düşük molekül ağırlığına sahip, plazmada, ekstrasellüler ve intrasellüler sıvılarda bulunabilen antioksidanlardır. Non-enzimatik antioksidanlar ekstrasellüler antioksidan savunma sisteminin önemli elemanlarıdır. Bu tipteki antioksidanlar arasında glutatyon, melatonin, ürik asit, bilirubin, albümin, koenzim Q<sub>10</sub>, selenyum,  $\alpha$ -lipoik asit, seruloplazmin ve transferrin yer almaktadır (Celi, 2011a; Celi, 2011b; Karabulut ve Gülay, 2016b).

### **Glutatyon (GSH):**

Glutatyon (GSH), enzim yapısında olmayan bir antioksidan olup en çok karaciğerde sentezlenmektedir. Diğer hücrelerde de sentezlenmesinden ötürü vücutta yüksek miktarlarda bulunmaktadır ve glutatyonun yaklaşık %85-90'ı sitoplazmada yer almaktadır. Hücre metabolizmasına katılarak, hücre bütünlüğünün korunmasında esansiyel bir bileşik olarak görev yapmaktadır. Hücrenin redoks durumunu korumada, detoksifikasyon sisteminin çalışmasında, prostaglandinlerin sentezlenmesinde, hücre sinyal mekanizmasının düzenlenmesinde, hücrelerde aminoasit transportunda, DNA ve protein sentezinde, gen ekspresyonunda ve apoptozis sırasında da antioksidan olarak faaliyet göstermektedir (Wright ve ark., 1999; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Karabulut ve Gülay, 2016b). Glutatyon, GPx'in katalitik etkisiyle birlikte lipid peroksitleri ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi detoksifiye edebilmekte, singlet oksijen ve OH'yi ortadan kaldırmaktadır. Glutatyon ayrıca oksidan maddelerle de doğrudan reaksiyona girer ve bu maddelerin toksisitelerini azaltmaktadır. Ayrıca E ve C vitamini gibi antioksidan bileşikler oksidan maddeler tarafından oksidasyona uğratıldığında glutatyon tarafından tekrar aktif formlarına dönüştürülebilmektedir (Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Karabulut ve Gülay, 2016b).



### **Melatonin:**

Melatonin (N-asetil-5-metoksi-triptamin), pineal bezden endojen olarak üretilen ve dolaşıma salınan bir hormon olup, aynı zamanda enzimatik yapıda olmayan bir antioksidandır. İntrasellüler makromolekülleri, protein ve lipidler ile birlikte DNA'yı oksidatif hasardan korumaktadır. Etkisini hidroksil, hidrojen peroksit, singlet oksijen, nitrik oksit, peroksinitrit gibi oksidan maddeleri doğrudan temizleyerek gösterir. Ayrıca melatonin; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimleri stimüle etmektedir. Bununla birlikte lipooksijenaz ve nitrik oksit sentaz gibi prooksidatif enzimleri baskılamaktadır. Melatonin hücresel membranların sağlamlaşmasını sağlamakta, böylece oksidatif hasara karşı hücre membranına direnç kazandırmaktadır (Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Karabulut ve Gülay, 2016b).

### **Ürik asit:**

Ürik asit bir atık ürün olmasının yanında, oksidan maddeleri güçlü bir şekilde ortadan kaldıracı, enzim yapısında olmayan bir antioksidandır. Ürik asit; hidroksil, singlet oksijen, süperoksit, peroksinitrit anyonu ile peroksinitrik asiti etkisizleştirebilmekte ve ağır metallerle şelat oluşturabilmektedir. Bununla birlikte lipit peroksidasyonunu engelleyerek koruyucu olarak görev yapabilmektedir (Fabbrini ve ark., 2014; Karabulut ve Gülay, 2016b).

### **Bilirubin:**

Bilirubin, eritrositlerin parçalanmasıyla birlikte "hem" proteinlerinin yıkımı sonucunda ortaya çıkan enzimatik yapıda olmayan bir antioksidandır. Dolaşım sırasında karaciğer tarafından alınmakta, biyotransformasyona uğratarak safra veya idrarla atılmaktadır. Peroksil radikallerini etkileyerek zincir kırıcı etki göstermektedir (Karabulut ve Gülay, 2016b; Ziberna ve ark., 2016).

### **Selenyum (Se):**

Selenyum esansiyel bir element olup, enzimatik yapıda olmayan bir antioksidandır ve canlıların immun fonksiyonlarında da önemli görevlere sahiptir.

Selenyum, selenosistein isimli aminoasitin sentezinde kullanılmaktadır ve selenyum içeren proteinlerin fonksiyonlarını gerçekleştirmesi için çok önemlidir. Selenyum aynı zamanda bir antioksidan enzim olan GPx'in ana bileşeni olup, bu enzimin aktivitesini arttırmaktadır. Selenyuma bağımlı GPx, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve süperoksit radikallerine yönelik koruma sağlayarak oksidatif strese karşı koruyucu etkisini göstermektedir (Hoshino ve ark., 1989; Celi, 2011a; Celi, 2011b; Sordillo, 2013; Özçelik ve ark., 2014; Karabulut ve Gülay, 2016b).

### **Albümin:**

Albümin bir protein olup, yüksek derecede çözünebilir özelliktedir. Büyük miktarı karaciğerde sentezlenmekte ve vücut içerisindeki farklı kompartmanlar arasındaki sıvının dağılımıyla ozmotik basıncın düzenlenmesinde önemli görevleri bulunmaktadır. Birçok fizyolojik ve farmakolojik görevinin yanı sıra, albüminin oksidan maddeleri ortadan kaldırdığı ve antioksidan özelliklere de sahip olduğu bildirilmektedir. Sığırlarda yapılan çalışmalarda özellikle buzağılama döneminde bulunan ineklere albümin uygulanmasının antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (Celi, 2011a; Celi, 2011b; Karabulut ve Gülay, 2016b).

### **Koenzim Q<sub>10</sub>:**

Koenzim Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>, ubikinon, vitamin Q<sub>10</sub>, ubidekakinon, ubidekarenon), canlı vücudunda doğal olarak sentezlenen vitamin benzeri bir bileşik olup, oksidan maddeleri ortadan kaldırarak antioksidan görevi yapmaktadır. Aynı zamanda lipid ve protein peroksidasyonunu baskılayarak, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub><sup>-</sup> gibi toksik reaktif oksijen türlerine karşı da etkin bir koruma sağlamaktadır. Koenzim Q<sub>10</sub>, E vitamini ile sinerjik olarak görev yaparak, C vitamini ile benzer bir mekanizmayla antioksidan etkisini göstermektedir (Karabulut ve Gülay, 2016b; Özkan ve ark., 2018).

### **$\alpha$ -Lipoik asit (LA):**

$\alpha$ -Lipoik asit (1,2-ditiolan-3-pentanoik asit) ve  $\alpha$ -lipoik asitin indirgenmiş formu olan dihidrolipoik asit (DHLA) enzimatik yapıda olmayan antioksidan maddeler arasındadır.  $\alpha$ -Lipoik asit (LA); hidroksil, hipokloröz asit, peroksinitrit ve singlet

oksijeni ortadan kaldırabilmektedir. Dihidrolipoik asit de aynı zamanda süperoksit ve peroksil radikallerini de ortadan kaldırmaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016b).

### **Seruloplazmin:**

Seruloplazmin birçok dokuda sentezlenen enzim yapısında olmayan önemli bir antioksidan proteindir. Seruloplazmin kandaki bakırın büyük bir miktarını taşır ve bakıra geri dönüşümlü olarak bağlanarak bakır metabolizmasında önemli bir göreve sahiptir. Ayrıca SOD enzimine benzer şekilde hareket eder ve eritrosit membranlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini oksidan maddelerin zararlı etkilerinden korumak suretiyle antioksidan olarak görev almaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016b).

### **Transferrin:**

Transferrin bir protein olup, birçok dokuda sentezlenen enzim yapısında olmayan antioksidanlardan birisidir. Transferrinin temel fonksiyonu hücrelere ferrik demir ( $Fe^{+3}$ ) taşımak olup, aynı zamanda önemli bir büyüme faktörü olarak görev yapmaktadır. Fenton reaksiyonu ile birlikte ferröz demir ( $Fe^{+2}$ )  $H_2O_2$ 'yi katalize ederek daha toksik yapıdaki OH'ye dönüştürmekte ve buna bağlı olarak oksidatif stres ortaya çıkmaktadır. Transferrin ise serbest ferröz demir konsantrasyonunu azaltmakta ve antioksidan olarak görev yapmaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016b).

## **B) Eksojen antioksidanlar:**

Eksojen (dışarıdan alınan) antioksidanlar, eksojen yolla verilen vitamin antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar olarak gruplandırılmaktadır (Aydemir ve Sarı, 2009; Karabulut ve Gülay, 2016b).

### **a) Eksojen yolla verilen vitamin antioksidanlar:**

E vitamini ( $\alpha$ -tokoferol),  $\beta$ -karoten, C vitamini ve folik asit vitamin kaynaklı eksojen antioksidanlar arasında yer almaktadır. Bu vitaminler oksidan maddelerle etkileşerek onlara birer hidrojen aktarırlar ve bu maddelerin aktivitelerini azaltırlar (Özçelik ve ark., 2014; Karabulut ve Gülay, 2016b).

### **E vitamini ( $\alpha$ -tokoferol):**

E vitamini yağda çözünen bir vitamin olup, antioksidan özelliğe sahiptir. Sekiz stereoizomeri bulunmaktadır. Bunlar  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  tokoferol ve  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  tokotrienol olup; en biyoaktif formu  $\alpha$ -tokoferoldür. E vitamini oksidan maddeleri stabil hale getirerek lipid peroksidasyonunu engellemekte, hücre membranlarını oksidatif hasara karşı korumaktadır. Bu görevini singlet oksijeni çoğunlukla OH'ye ya da O<sub>2</sub><sup>-</sup>'ye indirgeyerek gerçekleştirmektedir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Tabakoğlu ve Durgut, 2013). E vitamininin hücre membranında gösterdiği antioksidan etkiyi, hücre içerisinde genelde GPx üstlenmektedir. GPx ve E vitamini birbirlerini tamamlayıcı bir antioksidan etki göstermektedirler. E vitamini peroksitlerin oluşumunu engellerken, GPx oluşan peroksitleri ortadan kaldırmaktadır (Hoshino ve ark., 1989; Celi, 2011a; Celi, 2011b; Karabulut ve Gülay, 2016b).

### **C vitamini (askorbik asit):**

C vitamini suda çözünen bir vitamin olup, birçok enzimin kofaktörü olarak görev yapmaktadır. C vitamininin aynı zamanda antioksidan özellikleri de bulunmaktadır. C vitamini, vücutta E vitamini düzeylerinin azalmasını önlemekte ve E vitamininin yeniden kullanılabilmesini sağlamaktadır (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Özçelik ve ark., 2014). C vitamini, süperoksit, hidroperoksil, singlet oksijen, ozon, peroksinitrit, nitrojen dioksit, ve hipokloröz asit gibi oksidan maddeleri kolaylıkla temizlemekte ve dolayısıyla oksidatif hasara karşı etkin bir koruma sağlamaktadır (Celi, 2011b; Karabulut ve Gülay, 2016b). Ruminantlar ihtiyaç duydukları kadar C vitamini sentezleyebilmekte, ancak rumen mikroflorası tarafından C vitamini yıkımı gerçekleştiğinde, C vitamini yetersizlikleri ortaya çıkabilmektedir (Tabakoğlu ve Durgut, 2013).

### **$\beta$ -karoten (A vitamini):**

$\beta$ -karoten, A vitamininin ön maddesi olup, antioksidan özelliklere sahiptir. Bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenmektedir. Aktif bir şekilde A vitaminine dönüşebildiğinden dolayı provitamin olarak tanımlanmaktadır.  $\beta$ -karoten retinada retinole dönüşmekte ve karanlıkta görüş için gereklidir.  $\beta$ -karoten, güçlü bir

antioksidan olup, singlet oksijeni ve peroksil radikallerini ortadan kaldırmaktadır (Celi, 2011a; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Karabulut ve Gülay, 2016b).

### **Folik asit (B<sub>9</sub> vitamini):**

Folik asit (pteroilglutamik asit, B<sub>9</sub> vitamini veya M vitamini) suda çözünebilen bir B vitaminidir ve aynı zamanda oksidan maddeleri ortadan kaldırabilen güçlü bir antioksidandır. Hem tek başına hem de diğer B vitaminleri ile birlikte plazma homosistein seviyesini düşürmede etkilidir. Bununla birlikte, C vitamini ve E vitamini gibi antioksidan özellikteki vitaminler homosistein aracılığıyla oluşturulan vasküler oksidatif hasarı engellemede yardımcı olabilmektedir (Karabulut ve Gülay, 2016b).

### **b) İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar:**

Bunlar arasında allopurinol, oksipurinol, pterin aldehit, tungsten, adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokörleri, nonsteroid antiinflamatuvarlar, trolox-c, ebselen, asetilsistein, mannitol, desferroksamin ve demir şelatörleri yer almaktadır (Aydemir ve Sarı, 2009).

### **2.6.2. Antioksidanların etki mekanizması**

Antioksidan savunma mekanizmaları aktive olduklarında, oksidatif stresin oluşmaması için koruma sağlamaktadır. Antioksidanlar oksidanlar ile reaksiyona girerek, oksidanların sayısını azaltan ve sonuç olarak da oksidasyonu durdurabilen maddelerdir (Celi, 2011a; Özçelik ve ark., 2014). Antioksidanların başlıca etki mekanizmaları arasında toplayıcı etki, bastırıcı etki, zincir kırıcı etki, onarıcı etki, hücrel kinaz kayıplarını önleme ve enzimatik etki yer almaktadır (Aydemir ve Sarı, 2009).

Antioksidanlar, oksidan maddelere elektron aktarabilme yeteneklerine sahiplerdir. Bu elektron aktarımıyla birlikte oksidan maddelerin reaktiflikleri ortadan kalkmaktadır. Aynı zamanda oksidanların etkileriyle birlikte ortaya çıkan peroksidasyon işleminin başlamasını ve lipid peroksidasyonun son ürünlerinin üretilmesini engellemektedir. Bu etkilerini oksidanlarla hızlı bir şekilde reaksiyona girerek

göstermektedirler. Böylece antioksidanlar oksidan maddeleri hücrel makromoleküllere karşı zararsız hale getirmektedirler (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Al-Qudah, 2009; Özçelik ve ark., 2014; Karabulut ve Gülay, 2016b). Bunların yanı sıra antioksidanlar oksidan maddeleri kendilerine bağlayarak zincirlerini kırabilmekte, bu maddelerin zararlı etkilerini engellemektedirler. Ancak oksidan maddelerin miktarı aşırı seviyede artarsa ve antioksidan sistemin onarım ile ortadan kaldırma kapasitesini aşarsa, organizma bu duruma karşı olarak programlı hücre ölümü (apoptoz) gerçekleştirmektedir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Özçelik ve ark., 2014).

### **2.6.3. Antioksidan seviyesinin ölçülmesi**

Antioksidan düzeylerinin ölçümü enzimatik veya non-enzimatik yapıdaki antioksidanların ayrı ayrı ölçülmesiyle veya vücuttaki total antioksidan kapasitesinin belirlenmesi esasına dayanmaktadır. Total antioksidan seviyesi veya total antioksidan kapasitesi, plazma veya vücut sıvılarında bulunan tüm antioksidanların toplamıyla ilgili bilgi vermekte ve çeşitli yöntemlerle ölçülebilmektedir. Bunlar arasında troloks eşdeğer antioksidan kapasitesi (TEAC), total radikal-yakalayıcı antioksidan parametresi (TRAP), ferrik redükte eden antioksidan gücü (FRAP), oksijen radikal absorbans kapasitesi (ORAC) ölçümü, plazmanın ferrik redüksiyon yeteneği ölçümü ve biyolojik antioksidan potansiyeli (BAP) ölçümleri yer almaktadır. Total antioksidan seviyesinin ruminantlarda referans değerleri bulunmamaktadır. Bu yüzden hasta hayvanlarda total antioksidan kapasitesi sağlıklı hayvanlarda elde edilen total antioksidan seviyesi değerleriyle kıyaslanarak belirlenmektedir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Celi, 2011a; Celi, 2011b). Buzağılarda görülen çeşitli hastalıklarda oksidatif stresin değerlendirilmesi amacıyla total antioksidan kapasitesi ölçümünden faydalanılabilmektedir. Aynı şekilde total antioksidan kapasitesi sürü bazında da hayvan refahının belirlenmesi için bir parametre olarak kullanılabilen, hayvanların beslenme durumuyla ilgili bilgiler de verebilmektedir (Celi, 2011b).

### **2.7. İmmunglobülinler**

İmmunglobülinler (Ig) veya antikorlar, B lenfositler tarafından sentezlenen, immunolojik etkileri bulunan maddelerdir. Bu maddeler antijenleri bağlayabilmekte ve

bunlarla birleşebilmektedir. İmmunglobülinler kan proteinlerinden köken almaktadırlar. Kan proteinleri albümin ve globülin olarak ikiye ayrılmaktadır. Albümin kan plazmasında bulunan bir protein olup, karaciğerde sentezlenmektedir. Albümin plazmada ozmotik aktivitenin %75'ini karşılamakta ve metabolik olaylar sırasında transport proteinleri olarak görev yapmaktadır. Globülinler alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) ve gamma ( $\gamma$ ) olarak üç kısma ayrılmaktadır. Alfa kısmındakiler haptoglobin ve serum amiloid A gibi akut faz proteinleri olup, beta kısmı komplement sistemi elemanlarını ( $C_3$  ve  $C_4$ ), transferin ve C reaktif proteinleri kapsamaktadır. Gamma kısmı ise immunglobülinleri oluşturmaktadır. İmmunglobülinler humoral bağışıklığın önemli bir bileşenidir ve antijen-antikor reaksiyonunun şekillenmesine yol açmaktadırlar (Frandsen ve ark., 2009; Klinkon ve Jezek, 2012; Abbas ve ark., 2014; Yılmaz ve Akgül, 2014). Antijen-antikor reaksiyonu şekillendikten sonra antijenler bir araya toplanmakta, fagositoz yapan hücreler tarafından uzaklaştırılmakta ve etkisiz hale getirilmeleri sağlanmaktadır. Bunların yanı sıra immunglobülinler, komplement sistemini aktive ederek sitokinlerin üretilmesini sağlamaktadır. Ayrıca hücre adezyonunda görev almakta, toksinleri ve virusları etkisiz hale getirmekte, mikroorganizmaların mukozalara tutunmalarını engellemekte, zararlı moleküllerin bağırsaklardan emilmelerine engel olmakta ve mukozal bağışıklıkta da rol oynamaktadırlar. İmmunglobülinler aynı zamanda hayvanlarda görülen çeşitli hastalıklardan korunmayı sağladığından, hastalıkların tedavisinde de kullanılabilir (Butler, 1998; Yılmaz ve Akgül, 2014).

İmmunglobülinler geniş ölçüde sınıflandırılmıştır ve yabancı molekülleri tanıyabilmek amacıyla spesifik özellikleri bulunmaktadır (Abbas ve ark., 2014). İmmunglobülinler kimyasal ve fonksiyonel özelliklerine göre kendi aralarında immunglobülin A (IgA), immunglobülin D (IgD), immunglobülin E (IgE), immunglobülin G (IgG) ve immunglobülin M (IgM) olarak beş sınıfa ayrılmaktadır. IgA, IgE, IgG ve IgM bütün memelilerde bulunurken, IgD yalnızca insanlarda, maymunlarda, köpeklerde ve kemirgenlerde bulunmaktadır. Ayrıca memelilerdeki immunglobülinlerin çoğu IgG grubundadır (Frandsen ve ark., 2009; Yılmaz ve Akgül, 2014). İneklerde plasenta sindezmokoriyal bir yapıda bulunduğundan dolayı, gebelik süresince immunglobülinler uterusunda bulunan yavruya aktarılamamaktadır. Buna bağlı olarak buzağılar hipogammaglobülinemik veya agammaglobülinemik olarak doğmaktadır ve buzağılarda pasif bağışıklığın şekillenebilmesi için yeterli miktarda

kolostrumun ilk 24 saatte yavru tarafından alınması çok önemlidir. Yeterli miktarda kolostrum almayan buzağlarda ise “pasif transfer yetmezliği” ortaya çıkmaktadır (Francisco ve Quigley, 1993; Gogolewski ve ark., 1987; Weaver ve ark., 2000).

### **2.7.1. İmmunglobülin A (IgA)**

İmmunglobülin A, serumda büyük miktarda bulunmaktadır ve toplam immunglobülinlerin yaklaşık % 15’ini oluşturmaktadır. Sığırlarda normal konsantrasyonları 10-50 mg/dl’dir (Snoeck ve ark., 2006; Woof ve Kerr, 2006; Gershwin, 2008; Yılmaz ve Akgül, 2014). Gastrointestinal ve solunum kanalı duvarlarında bulunan plazma hücreleri ve bu bölgelerde bulunan B lenfositler tarafından üretilmektedir. Primer olarak epitel yüzeylerde ve müköz membranların sekresyonlarında bulunmakta, mukozal yüzeylerde yer alarak, bakteri ve virüslere karşı koruma sağlamaktadır. IgA aynı zamanda akciğerlerde bulunan sekretorik bir immunglobülinidir. Görevleri arasında virüsları nötralize etmek ve bakteriyel patojenlerin hedef hücrelere yapışmasını engellemek yer almaktadır (Snoeck ve ark., 2006; Frandson ve ark., 2009; Youssef ve ark. 2015). Ayrıca nazal ve trakeal sekresyonlarda, ekzokrin vücut sıvılarında, yağ dokularında, reproduktif kanalda ve serumda da bulunmaktadır (Butler, 1998; Snoeck ve ark., 2006). Yapılan çalışmalarda pnömonili buzağlarda ve solunum sistemi hastalığı bulunan insanlarda IgA seviyesinde azalmalar olduğu bildirilmiştir (Corbeil ve ark., 1984; Virtala ve ark., 1999; Woof ve Kerr, 2006).

### **2.7.2. İmmunglobülin D (IgD)**

İmmunglobülin D, toplam immunglobülinlerin yaklaşık % 0.2’sini oluşturmaktadır. IgD insanlarda, maymunlarda, köpeklerde ve kemirgenlerde bulunan bir immunglobülin grubudur. IgD genel olarak serumda tespit edilememektedir ve antijenler için B hücresi reseptörü olarak görev yapmaktadır. İmmun yanıtın erken dönemlerinde olgunlaşmamış B hücreleri IgD’yi eksprese etmektedir (Butler, 1998; Gershwin, 2008; Yılmaz ve Akgül, 2014).



### 2.7.3. İmmunglobülin E (IgE)

İmmunglobülin E alerjik yanıtlarla ilişkili immunglobülin sınıfını oluşturmaktadır. Tüm immunglobülinlerin yaklaşık % 0.004'ü IgE'dir ve serumda düşük miktarlarda yer almaktadır. Alerjik ve paraziter enfestasyon durumlarında serum IgE konsantrasyonlarında aşırı artış görülmektedir. Allerjenlerle karşılaşıldığında IgE salgılanarak mast hücrelerinde degranülasyon şekillenmektedir. Degranülasyon ile birlikte histamin ve diğer biyolojik maddeler salgılanmakta; öksürük, hapsirik, kusma ve ishal gibi patojenlerin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlayan savunma eylemleri gerçekleşmektedir. IgE aynı zamanda parazitlere bağlanarak eozinofiller tarafından fagosite edilmelerini sağlayarak parazitlere karşı korumayı şekillendirmektedir. Eğer bu parazitler helmintler gibi fagosite edilemeyecek kadar büyük yapıda iseler, eozinofiller tarafından toksik ürünlerin salgılanmasıyla bu parazitlerin öldürülmesi gerçekleştirilmektedir (Winter ve ark., 2000; Gershwin, 2008; Frandson ve ark., 2009; Yılmaz ve Akgül, 2014).

### 2.7.4. İmmunglobülin G (IgG)

Sığırlarda en fazla bulunan immunglobülin türü IgG olup, toplam immunglobülinlerin yaklaşık % 75'ini oluşturmaktadır. Sığırlarda normal konsantrasyonları 1700-2700 mg/dl'dir (Butler, 1998; Gershwin, 2008; Frandson ve ark., 2009). İmmunglobülin G'nin; IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> ve IgG<sub>4</sub> olmak üzere alt grupları bulunmakta ve kolostrumda en fazla IgG<sub>1</sub> tipi yer almaktadır. IgG<sub>2</sub> ise memede bir enfeksiyon olmadıkça sütte görülmemektedir (Mallard ve ark., 1983; Weaver ve ark., 2000; Baskın ve ark., 2010). İnsanlarda ve köpeklerde plasenta yoluyla anneden fütüse gebeliğin son trimesterında IgG geçebilmekte, ancak buzağılar ineklerin plasenta yapılarından dolayı agammaglobülinemik olarak doğmaktadırlar. Bu yüzden buzağılarda pasif bağışıklığın şekillenmesi için yeterli düzeylerde kolostrum alınması gerekmektedir. Kolostrum, doğumdan birkaç hafta önce annede üretilmeye başlar ve meme bezlerinde yüksek seviyelerde IgG birikimi şekillenmektedir. IgG'nin absorpsiyonu intestinal epitel hücrelerde gerçekleşmektedir ve çeşitli faktörlere bağlı olarak buzağılarda IgG transferinde aksama olabilmektedir. Bu faktörler arasında düşük kolostrum üretimi, kolostrumda düşük IgG bulunması, buzağılar tarafından yetersiz

emilim yer almaktadır (Weaver ve ark., 2000; Snoeck ve ark., 2006; Kamada ve ark., 2007; Abuelo ve ark., 2014; Yılmaz ve Akgül, 2014).

İmmunglobülin G'nin çeşitli görevleri vardır. Bunlar arasında serbest bir şekilde dolaşımda bulunan antijenlerin bağlanarak potansiyel zararlı etkilerinin giderilmesi ve bunların fagositoz yapan hücreler tarafından ortadan kaldırılması bulunmaktadır. IgG yabancı etkenleri doğrudan ortadan kaldırmamakta, ancak ortadan kaldırılmasını kolaylaştırmaktadır. IgG aynı zamanda yeni doğanlarda pasif bağışıklığı da sağlamaktadır (Frandsen ve ark., 2009). Buzağılarda total IgG seviyelerinin 800 mg/dl'den az olması, pasif transfer yetmezliğinin bir göstergesidir (Van Donkersgoed ve ark., 1993). Solunum sistemi hastalığına sahip buzağılarda yapılan çalışmalarda IgG seviyelerinin düşük seviyelerde olduğu bildirilmiştir (Corbeil ve ark., 1984; Srikumaran ve ark., 2008).

### **2.7.5. İmmunglobülin M (IgM)**

Plazma hücreleri tarafından antijenlere karşı üretilen ilk immunglobülin tipidir. Tüm immunglobülinlerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Sığırlarda normal konsantrasyonları 250-400 mg/dl'dir (Butler, 1998; Gershwin, 2008; Frandsen ve ark., 2009; Yılmaz ve Akgül, 2014). Gastrointestinal kanalda önemli görevlere sahip olup, nazal sekresyonlarda ve bronşiyollerdeki mukusta yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Enfeksiyonların akut döneminde artış göstermekte ve zamanla seviyesi azalmaktadır. Kısa ömürlü olmasından ötürü yerini uzun ömürlü bir immunglobülin olan IgG'ye bırakmaktadır. Ayrıca IgA'nın yetersiz olduğu durumda, kompenzasyon amacıyla mukozal IgM üretiminde artış şekillenebilmektedir (Snoeck ve ark., 2006; Yılmaz ve Akgül, 2014). Solunum sistemi hastalığına sahip buzağılarda ilgili yapılan çalışmalarda IgM seviyesi düşük miktarlarda tespit edilmiştir (Corbeil ve ark., 1984; Gogolewski ve ark., 1987).

### **2.7.6. İmmunglobülinlerin ölçülmesi**

Hayvanlarda pasif transferin belirlenmesi için çeşitli test yöntemleri geliştirilmiştir. Radyal immunodifüzyon ve özellikle ELISA testleri serumdaki IgG konsantrasyonunu ölçmek için kullanılan testler arasındadır. Diğer testler arasında

refraktometre ile serum total solid miktarını belirleme, sodyum sülfid türbidite testi, çinko sülfat türbidite testi, serum gama glutamil transferaz (GGT) aktivitesi ve tam kan glutaraldehit jelasyon testleri bulunmaktadır (Weaver ve ark., 2000; Ameri ve Wilkerson, 2008; Lee ve ark., 2008). Bu test yöntemleriyle birlikte serum, kolostrum, süt ve diğer sıvılarda immunglobülinlerin ölçümü yapılabilmektedir. IgE ve IgA'nın serumdaki miktarı düşük olmasına rağmen, IgM ve IgG ölçümleri rahat yapılabilmektedir (Zhao ve ark., 2006). Ayrıca buzağılarda GGT enziminin ölçümü de yenidoğan buzağılarda kolostrumun alınmasının ardından artış göstermektedir ve immunglobülinlerin değerlendirilmesi için kullanışlı bir yöntem oluşturabilmektedir (Weaver ve ark., 2000).

Bu çalışma enzootik pnömoni teşhisi konulan, 80 adet 2-6 aylık buzağının oksidatif stres parametreleri (total oksidan seviyesi, nitrik oksit, malondialdehit, sialik asit, total antioksidan seviyesi, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, oksidatif stres indeksi) ve immunglobülinlerin (immunglobülin A, immunglobülin G, immunglobülin M) düzeylerindeki değişimler ve enzootik pnömoni hastalığı ile ilişkilerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Hayvan materyali

Bu çalışmanın hayvan materyalini Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı kliniklerine getirilen, 2-6 aylık, farklı ırk (Simmental, Holstein ve melez ırk) ve cinsiyetlere sahip, hayvan sahibinden alınan anamnez bilgileri ve yapılan klinik muayeneler neticesinde “enzootik pnömoni” teşhisi konulan 80 adet buzağı ile kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda, farklı ırk ve cinsiyetlere sahip, klinik ve hematolojik muayeneleri sonucunda herhangi bir hastalığı bulunmayan 10 adet sağlıklı buzağı oluşturdu.



Şekil 1. Enzootik pnömonili buzağılar.

### 3.1.2. Çalışmada kullanılan alet ve cihazlar

Kan Sayım Cihazı	MS4-s Haematology Analyzer S.N. JCS211, France
ELISA Cihazı	ELISA reader <sup>®</sup> - DAS, Italy
ELISA Cihazı	ELISA reader <sup>®</sup> - Anthos Zenyth 200rt, USA
Santrifüj Cihazı	Rotofix 32 <sup>®</sup> Hettich, Germany
Distile Su Cihazı	GFL (Gesellschaft für Labortechnik), Germany
Otomatik ve Multikanal	
Pipetler	Eppendorf, Germany
Buzdolabı	Arçelik, Türkiye
Derin Dondurucu	Uğur, Türkiye

Diğer laboratuvar malzemeleri (EDTA'lı tüpler, Antikoagülantsız tüpler, Eppendorf tüpleri, Beher kabı, Filtre kâğıtları, Tek kullanımlık plastik enjektörler ve diğerleri).

### 3.1.3. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve kitleler

<b>Oksidatif stres parametreleri ölçümleri</b>	
Total Oksidan Seviyesi kiti	Rel Assay Diagnostics Total Oxidant Status Kit (LOT: KM170910, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye)
Nitrik Oksit kiti	Rel Assay Diagnostics Bovine Nitric Oxide (NO) ELISA Kit (LOT: 201710, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye)
Malondialdehit kiti	Rel Assay Diagnostics Bovine Malondialdehyde (MDA) ELISA Kit (LOT: 201710, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye)
Sialik Asit kiti	Rel Assay Diagnostics Bovine Sialic Acid (SA) Kit (LOT: 201710, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye)
<b>Antioksidan ölçümleri</b>	
Total Antioksidan Seviyesi kiti	Rel Assay Diagnostics Total Antioxidant Status Kit (LOT: KM17080, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye)
Süperoksit Dismutaz kiti	Rel Assay Diagnostics Bovine Superoxidase Dismutase (SOD) ELISA Kit (LOT: 201710, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye)
Glutasyon Peroksidaz kiti	Rel Assay Diagnostics Glutathione Peroxidase (GPx) ELISA Kit (Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye) (LOT: 201710, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye)
Katalaz kiti	Rel Assay Diagnostics Bovine Catalase (CAT) ELISA Kit (LOT: 201710, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye)
<b>İmmunglobülin ölçümleri</b>	
İmmunglobülin A kiti	Rel Assay Diagnostics Bovine Immunoglobulin A (IgA) ELISA kit (Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye) (LOT: 201710, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye)
İmmunglobülin G kiti	Rel Assay Diagnostics Bovine Immunoglobulin G (IgG) ELISA kit (Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye) (LOT: 201710, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye)
İmmunglobülin M kiti	Rel Assay Diagnostics Bovine Immunoglobulin M (IgM) ELISA kit (Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye) (LOT: 201710, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye)

### **3.1.4. Çalışmada kullanılan hayvanlardan örneklerin alınması**

Çalışmada kullanılan hayvan materyalini Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı kliniklerine getirilen, hayvan sahibinden alınan anamnez bilgileri ve hayvana yapılan klinik muayeneler neticesinde “enzootik pnömoni” teşhisi konulan 80 adet farklı ırk ve cinsiyetlere sahip buzağı ile kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda, farklı ırk ve cinsiyetlere sahip, klinik muayeneleri sonucunda herhangi bir hastalığı bulunmayan 10 adet sağlıklı buzağı oluşturdu.

Hayvanların genel klinik muayeneleri yapıldı. Klinik muayeneler sonucunda elde edilen veriler, hayvanlara ait eşkâl bilgileri ve hasta sahibi bilgileri “Klinik Muayene Formu”na kaydedildi. Yöntemine uygun bir şekilde v. jugularis’ten 20 ml kan alınarak hematolojik analizleri yapılmak amacıyla EDTA’lı tüplere ve biyokimyasal analizleri yapılmak amacıyla da antikoagülantsız tüplere aktarıldı. Hematolojik analizler Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan hematoloji cihazında (MS4-s Haematology Analyzer S.N. JCS211, France) kısa bir süre içerisinde analiz edildi. Antikoagülantsız tüplere aktarılan kan, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan santrifüj cihazında (Rotofix 32<sup>®</sup> Hettich, Germany) 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumlar çıkarıldı. Elde edilen serumlar farklı eppendorf tüplere aktarıldı, etiketlendi ve analizleri yapılmaya kadar Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan derin dondurucuda (Arçelik, Türkiye) -20 °C’de saklandı.

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. Klinik muayene ve kayıtların alınması**

Çalışma süresince Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı kliniklerine solunum sistemi hastalığı şikâyetiyle getirilen 2-6 aylar arası buzağuların genel klinik muayeneleri gerçekleştirildi. Hayvan sahiplerinden alınan anamnez bilgileri neticesinde birden fazla hayvanda solunum sistemi hastalığı bulgularının bulunduğu bilgileri edinildi. Klinik muayeneleri yapılan

hayvanların eşkâl bilgileri, hayvan sahiplerinin bilgileri ve klinik muayene bulguları “Klinik Muayene Formu”na (Şekil 2) yazılarak kayıt altına alındı.

Bu çalışmada kontrol grubunu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi kliniklerine genel muayene amacıyla getirilen ve Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Uygulama ve Eğitim Çiftliği’nde yetiştirilen herhangi bir hastalığı bulunmayan 2-6 aylar arası buzağılar oluşturdu. Hayvanların klinik muayeneleri yapılarak klinik muayene bulguları “Klinik Muayene Formu”na kaydedildi. Bununla birlikte kontrol grubu hayvanlardan hematolojik muayeneler amacıyla EDTA’lı tüplere, biyokimyasal muayeneleri yapılmak üzere de antikoagulantsız tüplere yöntemine uygun olarak v. jugularis’ten kan örnekleri alındı.





## KLİNİK MUAYENE FORMU

Hayvan Sahibinin					
Adı-Soyadı:	Tarih:		...../...../.....		
Adresi:			İmzası		
Protokol numarası:					
Hayvanın					
Yaşı:		Cinsiyeti:			
İrki:		Kulak Küpe No:			
Anamnez Bilgileri					
Anamnez:					
Hastalık ne zamandır var?		Ahırdaki diğer hayvanlarda hastalık var mı?			
Öksürük var mı?		Öksürük varsa, karakteri?			
Daha önce uygulanan tedaviler?					
Klinik muayene bulguları					
Vücut sıcaklığı (°C)		Kalp atım sayısı (/dk)		Solunum frekansı (/dk)	
Akciğer seslerinin karakteri:		Burun akıntısının karakteri:		Gözyaşı akıntısının karakteri?	
Palpe edilebilir lenf yumrularının durumu:					
Görülebilir mukozaların durumu:					
Kıl örtüsünün durumu:					
Vücut Kondüsyonu:					
Notlar:				İmza	

Şekil 2. Klinik Muayene Formu.

### **3.2.2. Hematolojik analizler**

Hematolojik analizler için yöntemine uygun olarak hayvanların jugular venlerinden alınan kan örnekleri EDTA'lı tüplere aktarılarak, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan hematoloji cihazında (MS4-s Haematology Analyzer S.N. JCS211, France) analiz edildi. Hayvanların eritrosit sayıları (RBC), hematokrit yüzdesi (Hct %), hemoglobin seviyesi (Hb), total lökosit sayıları (WBC), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama korpüsküler hemoglobin seviyesi (MCH), ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ve trombosit sayıları (THR) belirlendi.

### **3.2.3. Biyokimyasal analizler**

Biyokimyasal analizlerde kullanılmak üzere antikoagülantsız tüplere alınan kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika boyunca santrifüj (Rotofix 32<sup>®</sup> Hettich) edildi ve serumları elde edildi. Serumlar ölçüm yapılmaya kadar -20 °C'de muhafaza edildi. Derin dondurucuda muhafaza edilen 80 adet hasta hayvan serumu ve 10 adet kontrol grubu serumu biyokimyasal analizler amacıyla kullanıldı.

Çalışmada kullanılacak serumlar, çalışmadan 30 dakika önce derin dondurucudan alınarak oda sıcaklığına getirildi. Nitrik oksit, malondialdehit, sialik asit, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, immunglobülin A, immunglobülin G ve immunglobülin M konsantrasyonları, kit prosedürlerine uygun olarak, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan ELISA cihazı (DAS, Italy) ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Total oksidan seviyesi, kit prosedürüne uygun olarak, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan ELISA cihazı (ELISA reader<sup>®</sup> - Anthos Zenyth 200rt) ile 530 nm dalga boyunda ölçüldü. Total antioksidan seviyesi ise kit prosedürüne uygun olarak, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan ELISA cihazı (ELISA reader<sup>®</sup> - Anthos Zenyth 200rt) ile 660 nm dalga boyunda ölçüldü.

### **Oksidatif stres indeksi (OSI):**

Oksidatif stres indeksi total oksidan seviyesinin birimi (mmol/l), µmol/l'ye dönüştürülerek aşağıdaki formüle göre hesaplandı;

$$[\text{Total oksidan seviyesi}/\text{total antioksidan seviyesi}]\times 100$$

### **3.2.4. İstatistiksel analizler**

Bu çalışmada sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart hata olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada bağımsız t-testi kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 22 istatistik paket programı kullanıldı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik Bulgular

Kontrol ve hasta grubu hayvanların rutin klinik muayeneleri yapılarak, elde edilen klinik bulgular klinik muayene formuna kaydedildi. Kontrol grubu hayvanların yapılan klinik muayeneleri sonucunda herhangi bir hastalık bulgusu olmadığı belirlendi.

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veterinar Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı kliniklerine getirilen ve enzootik pnömoni teşhisi konulan hayvanlarda hastalığın aylara göre dağılımı tablo 1’de verildi. Hasta ve kontrol grubu hayvanlara ait öksürük, burun akıntısı, gözyaşı akıntısı, görülebilir mukozaların durumu, kıl örtüsünün yapısı ve lenf yumrularının durumu gibi bazı klinik muayene bulgularına ait sayısal veriler ise tablo 2’de toplu bir şekilde verildi.

Bu çalışmada, enzootik pnömonili buzağuların en fazla Nisan, Mayıs ve Mart aylarında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı kliniklerine getirildiği belirlendi. Enzootik pnömoni teşhisi konulan 80 adet hayvanın 44 tanesinde kuru öksürük, 34 tanesinde yaş öksürük, 2 adet buzağıda öksürük bulgusunun bulunmadığı gözlemlendi. Bu hayvanların 51 tanesinde serömüköz yapıda burun akıntısı ve 19 tanesinde mukopurulent yapıda burun akıntısı gözlenirken, 10 adet buzağıda burun akıntısının mevcut olmadığı belirlendi. Hastaların 39 tanesinde gözyaşı akıntısı tespit edilirken, 41 hayvanda gözyaşı akıntısı tespit edilmedi. Görülebilir mukoza muayenesi yapılan 80 adet enzootik pnömonili buzağının 3 tanesinde mukozalar normal gülgünü pembe renkte iken, 40 tanesinde mukozalar hafif anemik, 37 tanesinde ise mukozalar hiperemikti. Bu buzağuların kıl örtüsü incelendiğinde 24 tanesinin kıl örtüsü normal yapıdayken, 56 tanesinin kıl örtüsü kaba-karışık yapıdaydı. Bu hayvanlarda palpe edilebilir lenf yumruları muayene edildiğinde 16 adet hayvanın lenf yumrularının normal yapıda olduğu ve 64 adet hayvanda ise palpe edilebilir lenf yumrularının hafif şişkin olduğu tespit edildi.

Enzootik pnömonili hayvanların akciğer oskültasyonunda, genellikle farklı tiplerde akciğer patolojik seslerinin olduğu belirlendi. Tespit edilen patolojik akciğer seslerinin tipleri ve sayıları tablo 3’te verildi.

Tablo 3 incelendiğinde, 80 adet enzootik pnömonili buzağının 7 tanesinde sert veziküler sesler ve kuru rallerin olduğu, 14 tanesinde ise sert veziküler sesler ve yaş rallerin olduğu belirlendi. Bu buzağuların 19 tanesinde sert veziküler ve sürtünme sesleri, 17 tanesinde sert veziküler, sürtünme sesleri ve kuru raller, 8 tanesinde sert veziküler, sürtünme sesleri ve yaş raller tespit edildi. Bu hayvanların 15 tanesinde ise yalnızca sert veziküler sesler tespit edildi.

Kontrol ve hasta grubu hayvanların yaş, vücut sıcaklığı, kalp atım sayıları ve solunum frekanslarını içeren bulguların aritmetik ortalamaları ve standart hatalarını içeren değerler tablo 4'te verildi.

Tablo 4 incelendiğinde kontrol grubu hayvanların yaş, vücut sıcaklığı, kalp atım sayıları, solunum frekansları sırasıyla  $2.7 \pm 0.27$  ay,  $38.84 \pm 0.08$  °C,  $85.60 \pm 1.75$ /dakika,  $37.60 \pm 1.12$ /dakika olarak tespit edildi. Hasta grubu hayvanların ise yaş, vücut sıcaklığı, kalp atım sayıları ve solunum frekansları sırasıyla  $3.6 \pm 0.17$  ay,  $39.72 \pm 0.10$  °C,  $101.72 \pm 3.16$ /dakika,  $52.40 \pm 2.68$ /dakika olarak tespit edildi. Hasta grubu hayvanların vücut sıcaklığı, kalp atım sayıları ve solunum sayılarının kontrol grubu hayvanlara göre önemli derecede artış gösterdiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (sırasıyla  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ). Hasta grubu hayvanların yaş ortalamaları kontrol grubu hayvanlara göre daha fazla olmasına rağmen bu yaş değişimi istatistiksel olarak önemli değildi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 1.** Enzootik pnömonili buzağılarda hastalığın aylara göre dağılımı.

<b>Aylar</b>	<b>Adet</b>
Ocak	2
Şubat	5
Mart	11
Nisan	23
Mayıs	14
Haziran	8
Temmuz	3
Ağustos	1
Eylül	6
Ekim	3
Kasım	2
Aralık	2

**Tablo 2.** Enzootik pnömonili buzağılara ait bazı klinik muayene bulguları.

<b>Öksürük</b>	<b>Kuru</b>	<b>Yaş</b>	<b>Mevcut değil</b>
	44	34	2
<b>Burun Akıntısı</b>	<b>Serömüköz</b>	<b>Mukopurulent</b>	<b>Mevcut değil</b>
	51	19	10
<b>Gözyaşı akıntısı</b>	<b>Mevcut</b>	<b>Mevcut değil</b>	
	39	41	
<b>Görülebilir mukozalar</b>	<b>Normal</b>	<b>Hafif anemik</b>	<b>Hiperemik</b>
	3	40	37
<b>Kıl örtüsü</b>	<b>Normal</b>	<b>Karışık</b>	
	24	56	
<b>Lenf yumruları</b>	<b>Normal</b>	<b>Hafif şişkin</b>	
	16	64	

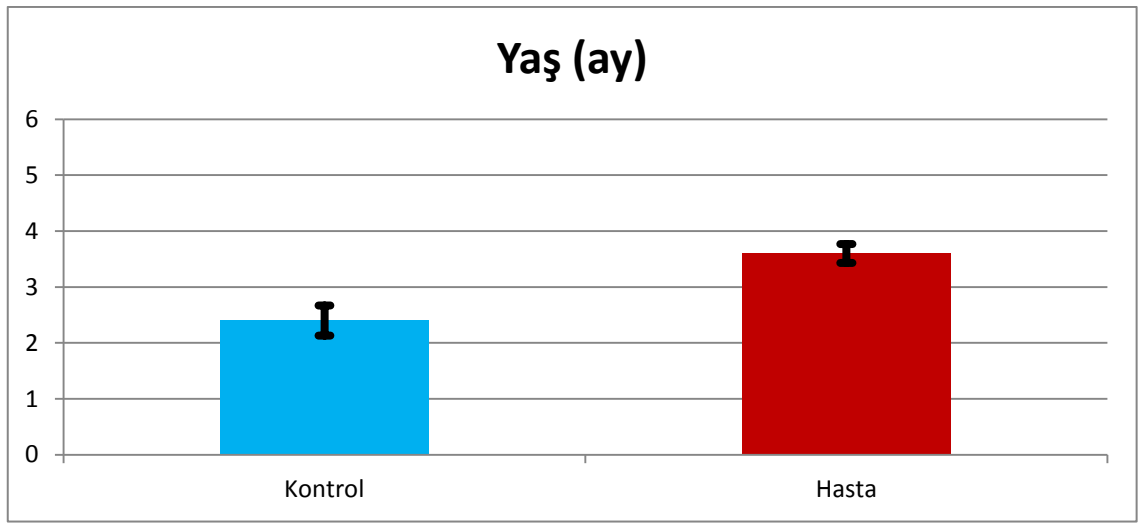
**Tablo 3.** Enzootik pnömonili buzağılarda tespit edilen patolojik akciğer sesleri.

<b>Akciğer patolojik sesleri</b>	<b>Adet</b>
Sert veziküler sesler ve kuru raller	7
Sert veziküler sesler ve yaş raller	14
Sert veziküler ve sürtünme sesleri	19
Sert veziküler, sürtünme sesleri ve kuru raller	17
Sert veziküler, sürtünme sesleri ve yaş raller	8
Yalnız sert veziküler sesler	15

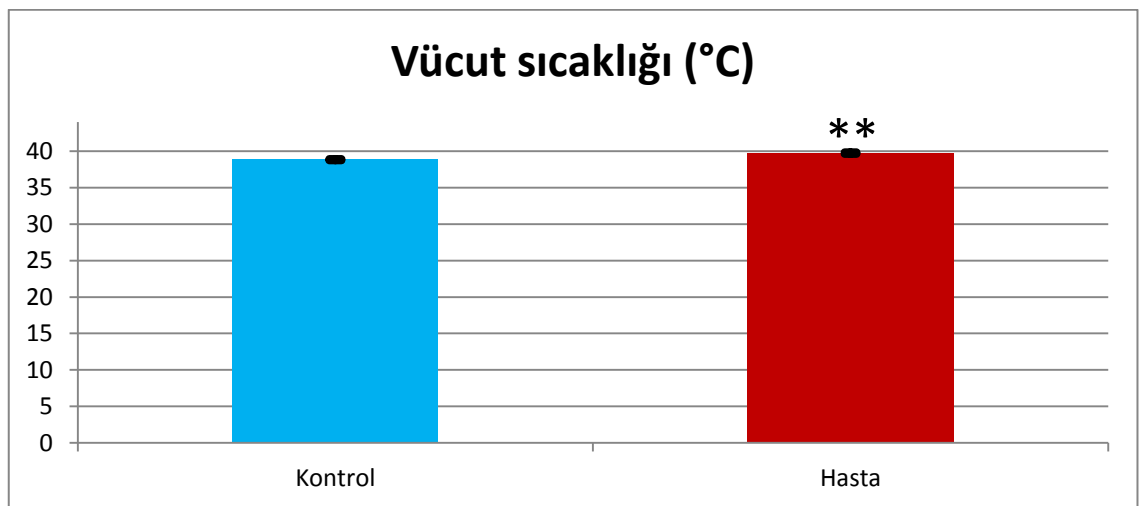
**Tablo 4.** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait bazı klinik muayene bulguları.

Parametreler	Gruplar		
	Kontrol ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ) (n=10)	Hasta ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ) (n=80)	p
Yaş (ay)	2.7±0.27	3.6±0.17	0.065
Vücut sıcaklığı (°C)	38.84±0.08	39.72±0.10**	0.001
Kalp atım sayısı (/dk)	85.60±1.75	101.72±3.16*	0.028
Solunum frekansı (/dk)	37.60±1.12	52.40±2.68*	0.018

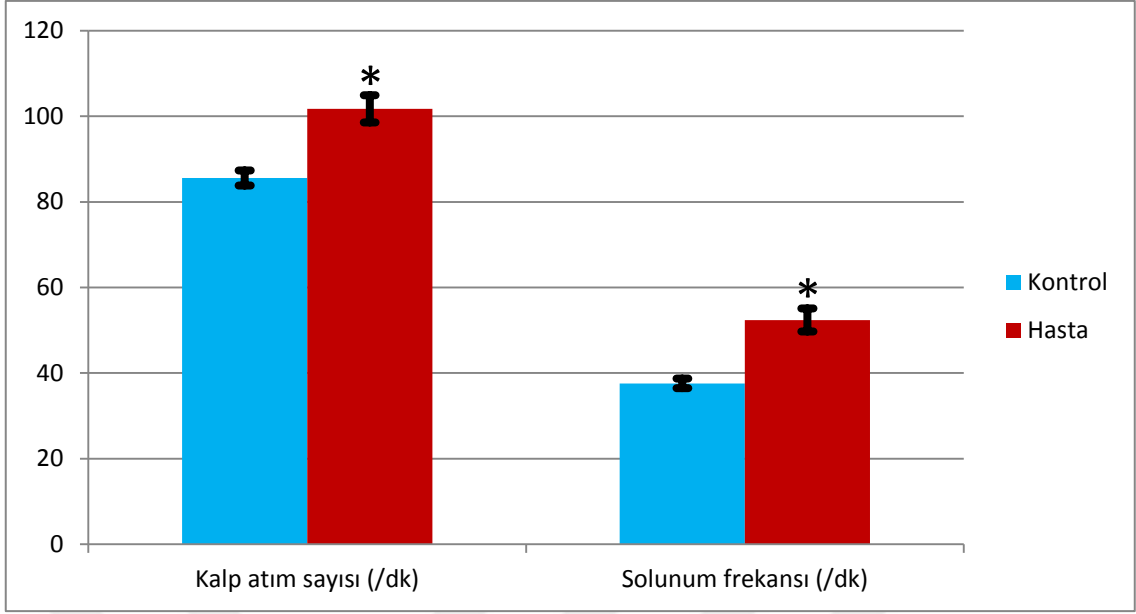
\* : p<0.05; \*\* : p<0.01



**Şekil 3.** Kontrol ve hasta grubu hayvanların yaş ortalamaları.



**Şekil 4.** Kontrol ve hasta grubu hayvanların vücut sıcaklıkları.



Şekil 5. Kontrol ve hasta grubu hayvanların kalp atım sayıları ve solunum frekansları.

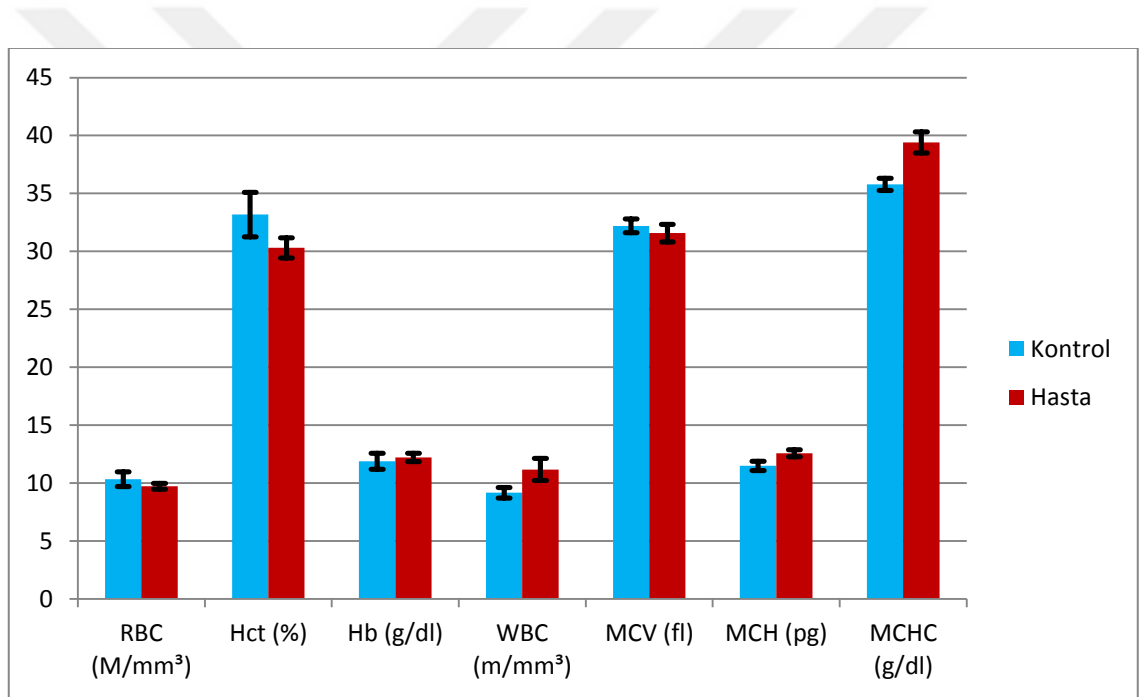
#### 4.2. Hematolojik Bulgular

Bu çalışmadaki kontrol ve hasta grubundaki hayvanlardan elde edilen kan örneklerinden hematolojik muayeneler gerçekleştirildi. Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait eritrosit sayısı, hematokrit yüzdesi, hemoglobin konsantrasyonu, total lökosit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama korpüsküler hemoglobin seviyesi, ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu ve trombosit değerleri tespit edildi. Çalışmanın kontrol ve hasta gruplarının hematolojik parametre değerlerine ait aritmetik ortalamalar ve standart hatalar tablo 5’te verildi. Tablo 5 incelendiğinde; hasta grubu hayvanların RBC, Hct, MCV ve THR değerleri kontrol grubu hayvanlara göre enzootik pnömonili buzağılarda düşüş gösterdi ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grubu hayvanların Hb, WBC, MCH ve MCHC değerleri ise, kontrol grubu hayvanlara göre artış gösterdi, ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ( $p>0.05$ ).

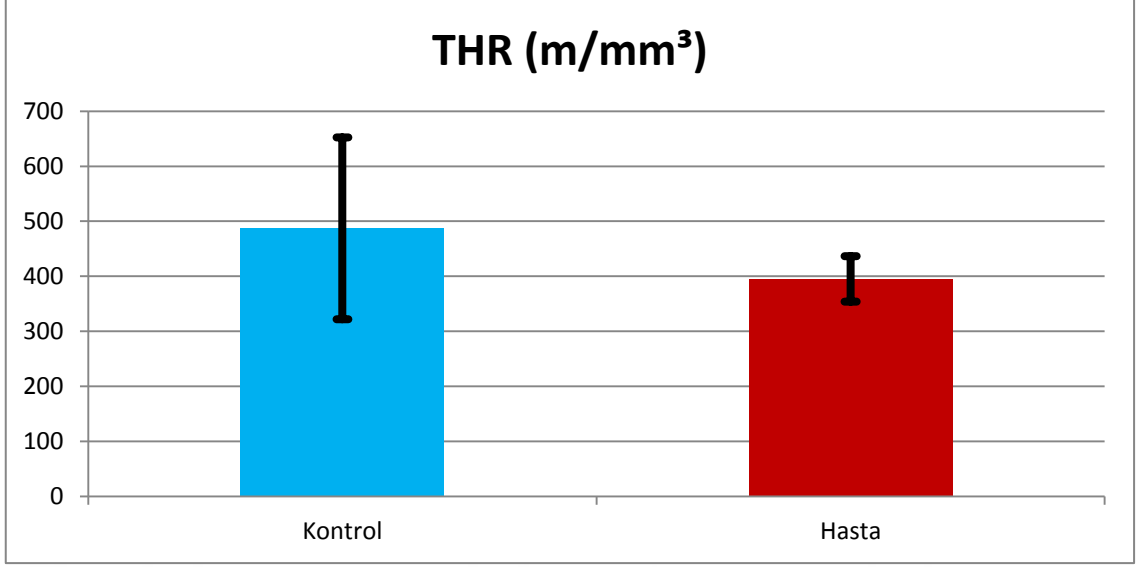


**Tablo 5.** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait bazı hematolojik parametreler.

Parametreler	Gruplar		
	Kontrol ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ) (n: 10)	Hasta ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ) (n: 80)	p
RBC (M/mm <sup>3</sup> )	10.33 ± 0.64	9.72 ± 0.24	0.435
Hct (%)	33.18 ± 1.92	30.30 ± 0.86	0.309
Hb (g/dl)	11.88 ± 0.69	12.21 ± 0.36	0.775
WBC (m/mm <sup>3</sup> )	9.16 ± 0.46	11.17 ± 0.95	0.513
MCV (fl)	32.20 ± 0.60	31.57 ± 0.76	0.796
MCH (pg)	11.48 ± 0.39	12.56 ± 0.30	0.266
MCHC (g/dl)	35.78 ± 0.53	39.40 ± 0.91	0.220
THR (m/mm <sup>3</sup> )	487.00 ± 165.26	395.28 ± 41.44	0.517



**Şekil 6.** Kontrol ve hasta grubu hayvanların bazı hematolojik parametreleri.



Şekil 7. Kontrol ve hasta grubu hayvanların trombosit sayıları.

### 4.3. Biyokimyasal Bulgular

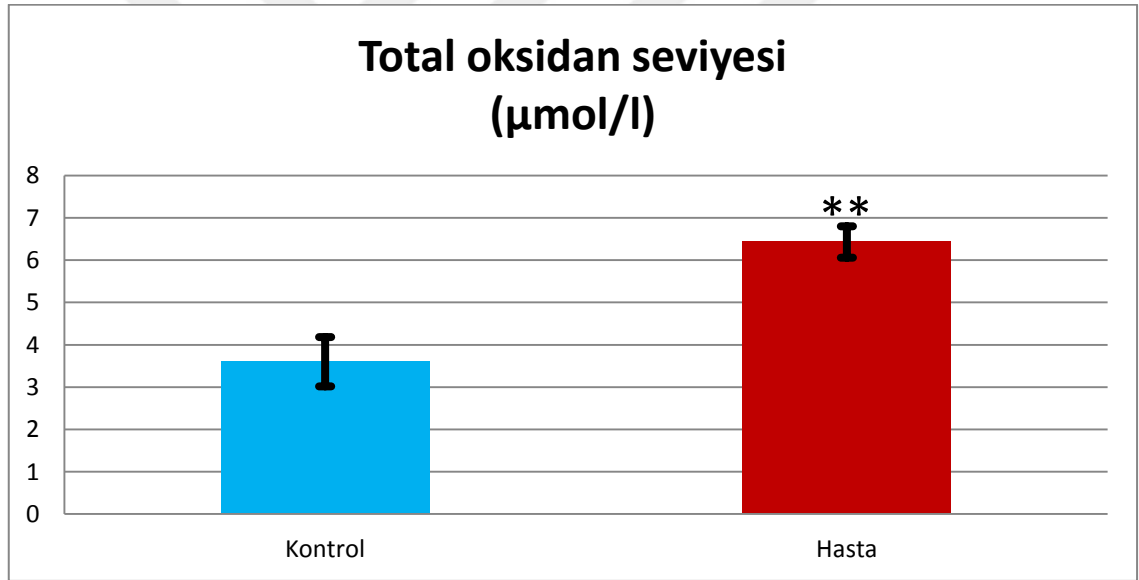
#### 4.3.1. Oksidatif stres parametrelerinin düzeyleri

Kontrol grubu hayvanlarda ve enzootik pnömonili buzağılarda ölçümleri yapılan oksidatif stres parametrelerinden total oksidan seviyeleri, nitrik oksit, malondialdehit, sialik asit, total antioksidan seviyesi, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, oksidatif stres indeksi düzeylerinin aritmetik ortalamaları ve standart hataları tablo 6'da toplu bir şekilde verildi. Enzootik pnömonili buzağı grubundaki NO ve OSI değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı olmamakla ( $p>0.05$ ) birlikte, TOS, MDA ve SA düzeylerinde tespit edilen artışlar ise istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). TAS, SOD, GPx ve CAT ve düzeylerinin kontrol grubu hayvanlara göre düşük olduğu ve antioksidan seviyelerindeki bu düşüşlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu (sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ) tespit edildi.

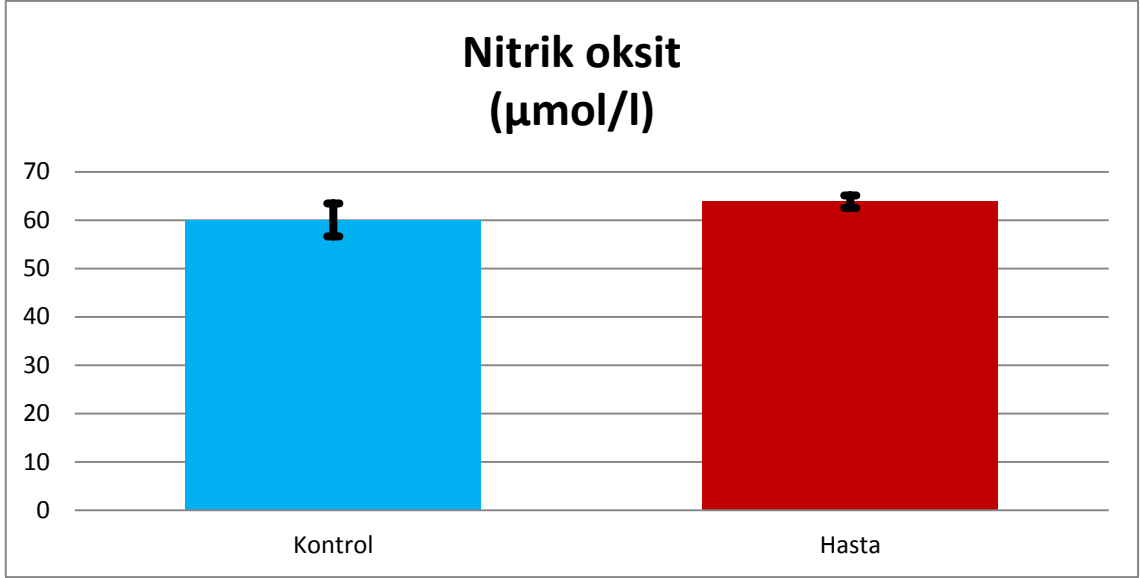
**Tablo 6.** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait oksidatif stres parametreleri.

Parametreler	Gruplar		
	Kontrol ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ) (n: 10)	Hasta ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ) (n: 80)	p
TOS ( $\mu\text{mol/l}$ )	3.60 $\pm$ 0.58	6.43 $\pm$ 0.37**	0.008
NO ( $\mu\text{mol/l}$ )	60.08 $\pm$ 3.41	63.85 $\pm$ 1.29	0.310
MDA (nmol/l)	17.62 $\pm$ 2.27	33.17 $\pm$ 1.38**	0.001
SA (ng/ml)	1.85 $\pm$ 0.19	3.92 $\pm$ 0.12**	0.001
TAS (mmol/l)	1.21 $\pm$ 0.08	1.07 $\pm$ 0.02*	0.044
SOD (ng/ml)	72.03 $\pm$ 4.01	49.90 $\pm$ 2.84**	0.006
GPx (ng/ml)	217.91 $\pm$ 3.34	134.43 $\pm$ 7.34**	0.001
CAT (ng/ml)	126.67 $\pm$ 5.16	86.18 $\pm$ 4.80**	0.003
OSI (arbitrary birim)	0.31 $\pm$ 0.06	0.72 $\pm$ 0.11	0.178

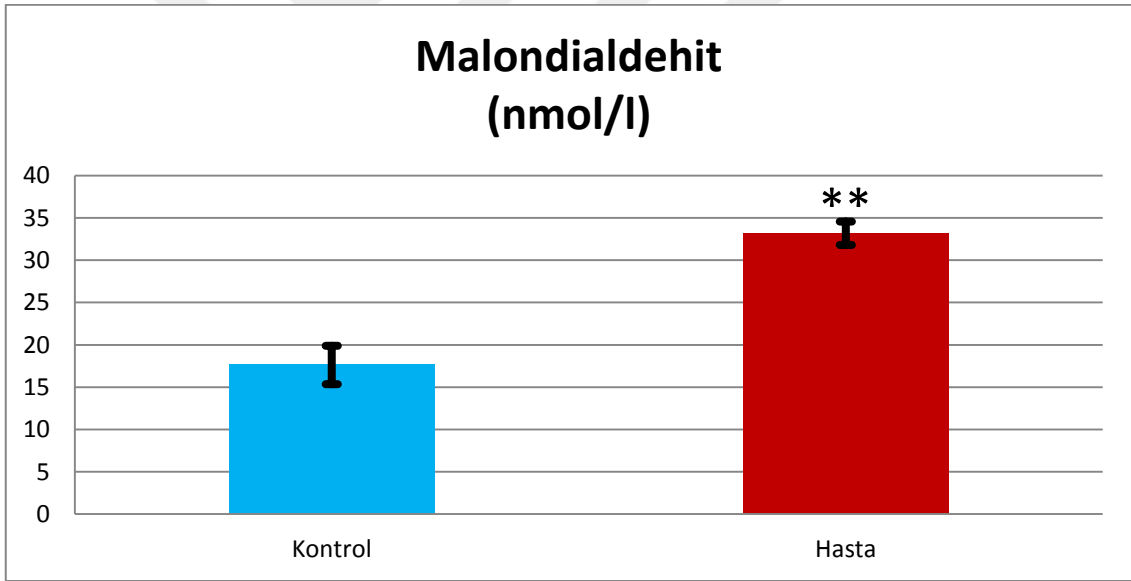
\* : p<0.05; \*\* : p<0.01



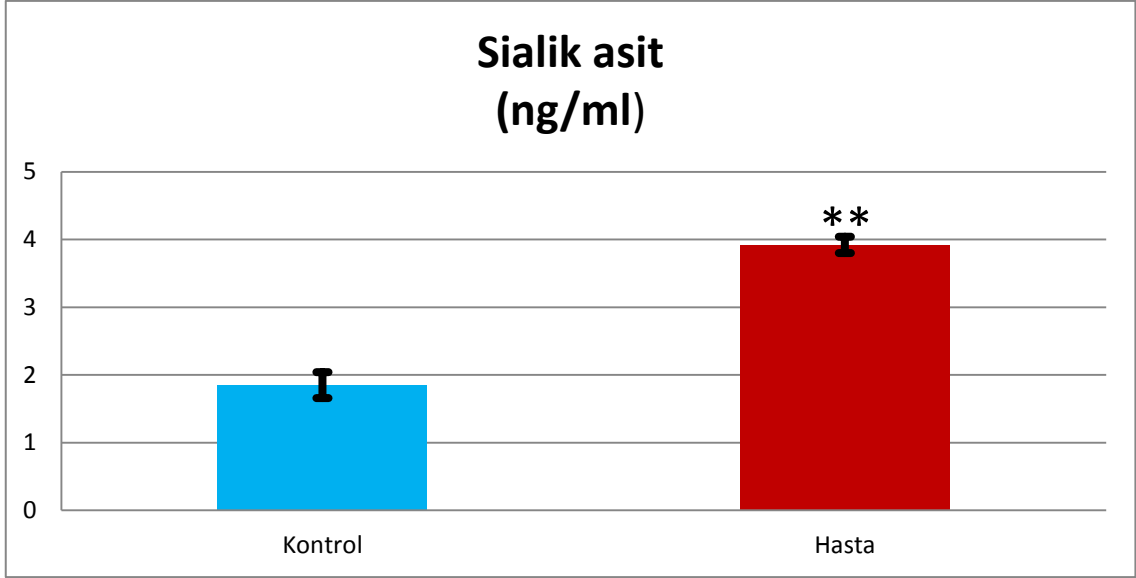
**Şekil 8.** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait total oksidan seviyesi.



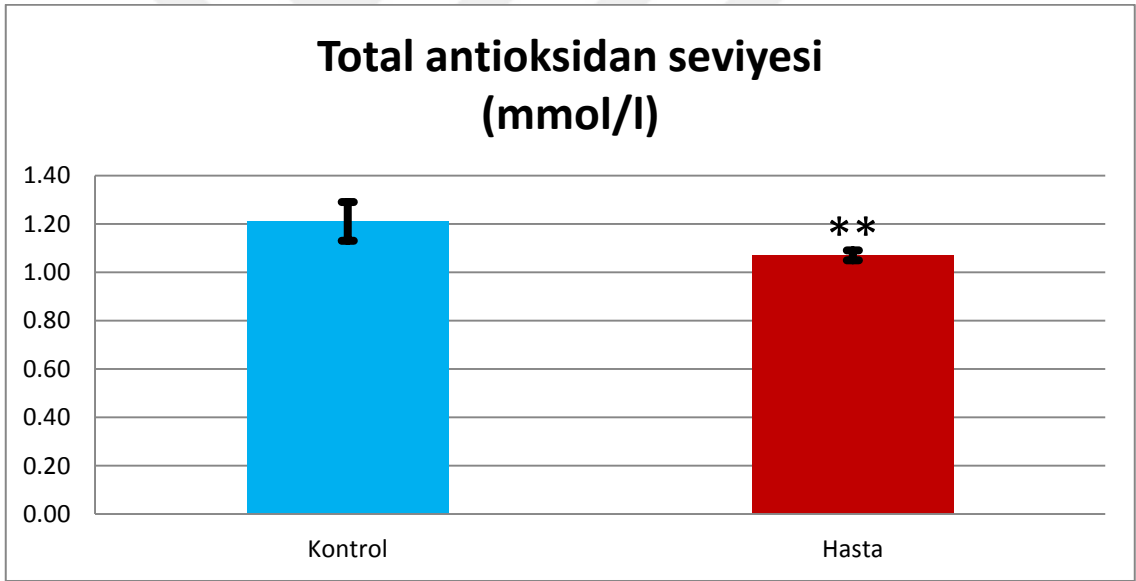
Şekil 9. Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait nitrik oksit seviyeleri.



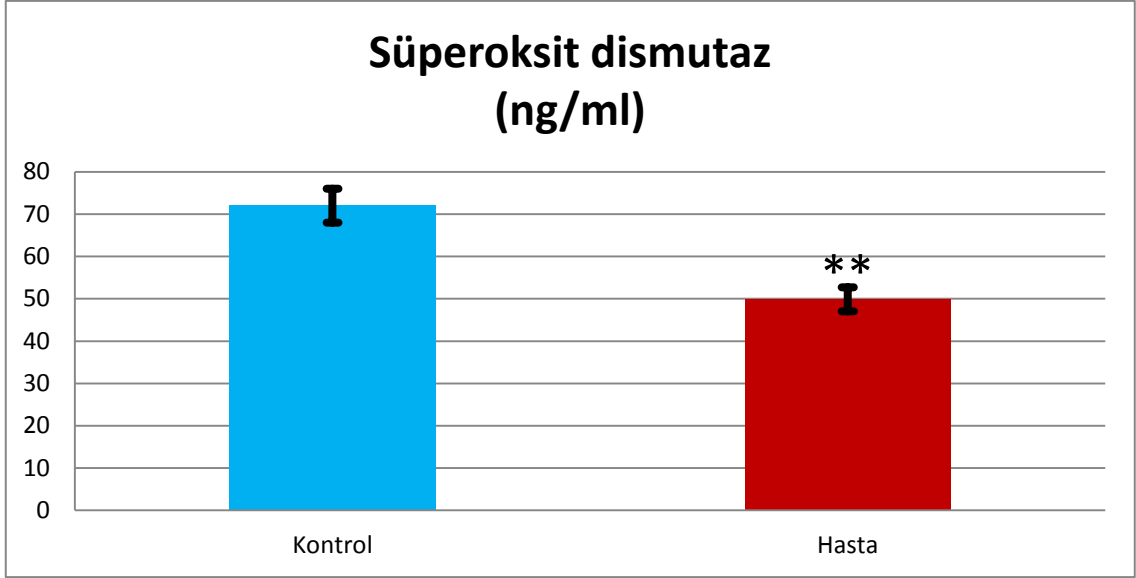
Şekil 10. Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait malondialdehit seviyeleri.



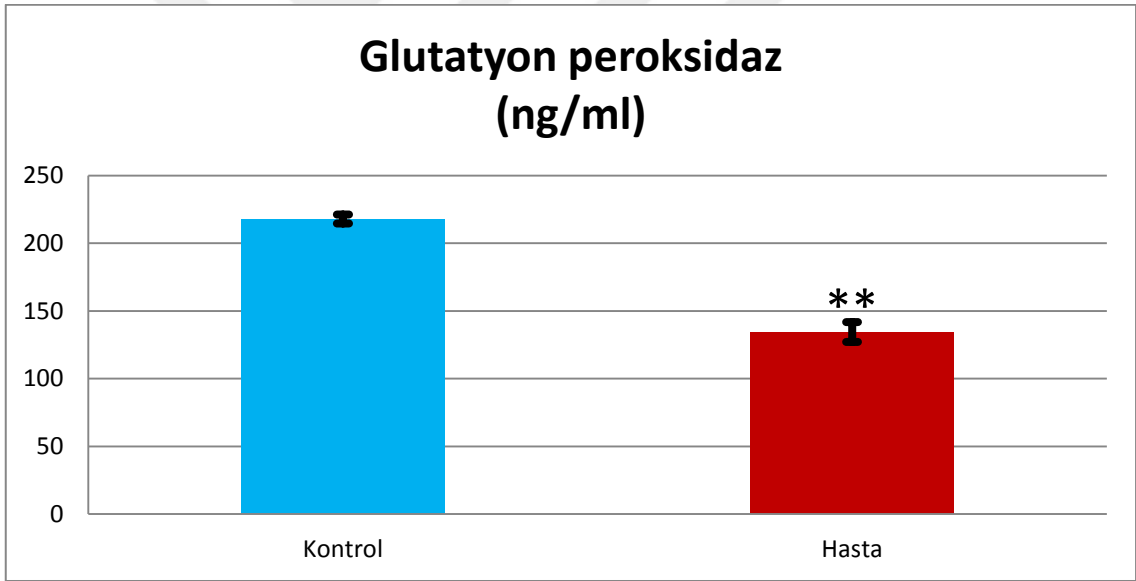
**Şekil 11.** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait sialik asit seviyeleri.



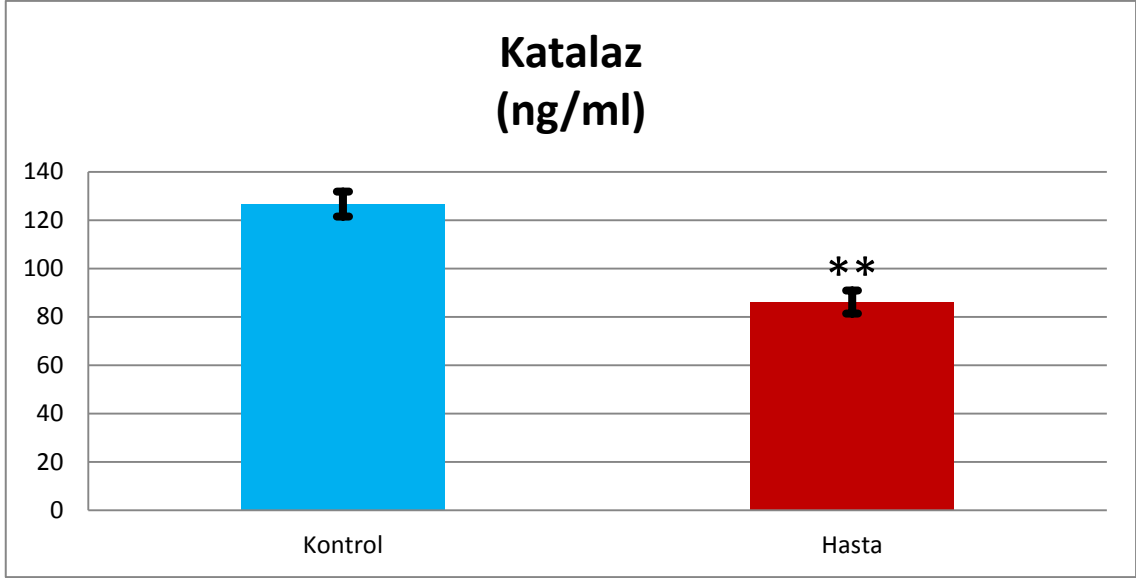
**Şekil 12.** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait total antioksidan seviyeleri.



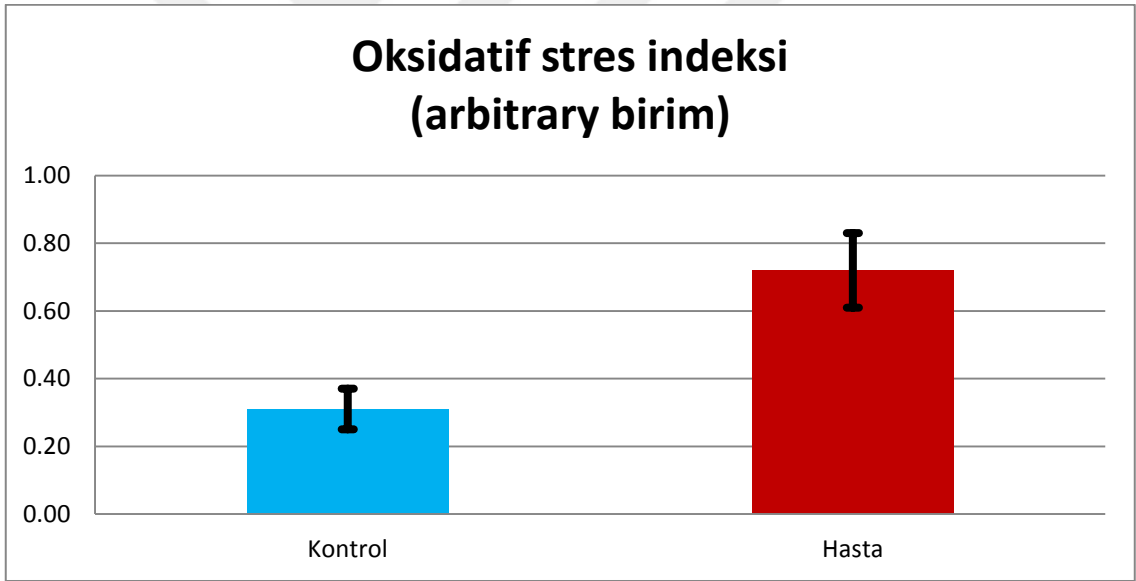
**Şekil 13.** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait süperoksit dismutaz seviyeleri.



**Şekil 14.** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait glutasyon peroksidaz seviyeleri.



**Şekil 15.** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait katalaz seviyeleri.



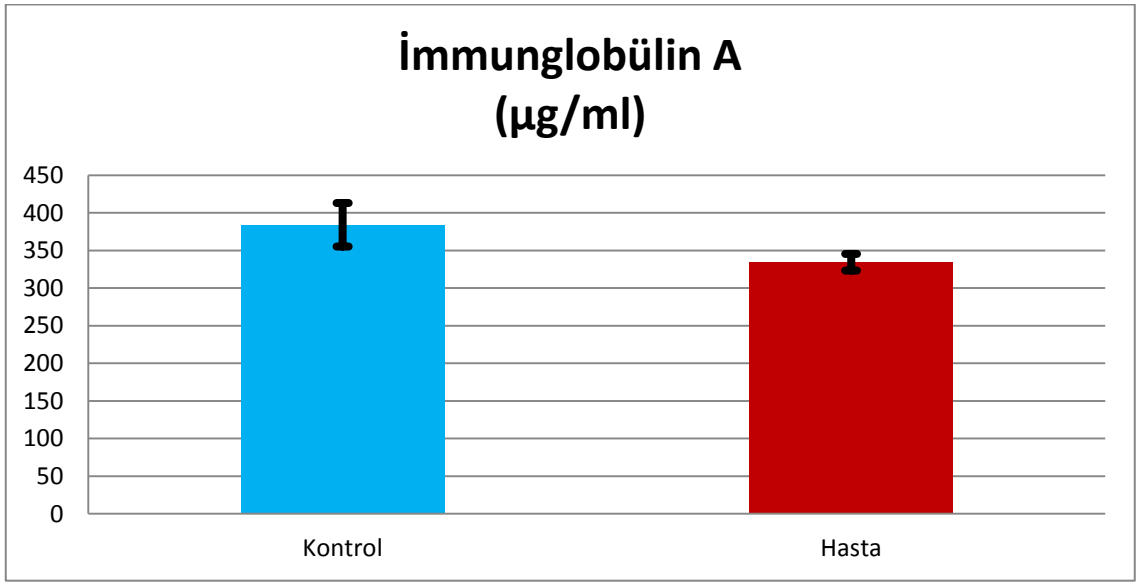
**Şekil 16.** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait oksidatif stres indeksi düzeyleri.

#### 4.3.2. İmmunglobülinlerin düzeyleri

Kontrol grubu hayvanlarda ve enzootik pnömonili buzağılarda IgA, IgG, IgM seviyeleri tablo 8’de toplu bir şekilde verildi. Tablo 8 incelendiğinde IgA, IgG ve IgM seviyeleri kontrol grubu hayvanlara göre enzootik pnömonili hayvanlarda düşük tespit edildiği belirlendi. Enzootik pnömonili buzağılarda immunglobülin seviyelerinde tespit edilen bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

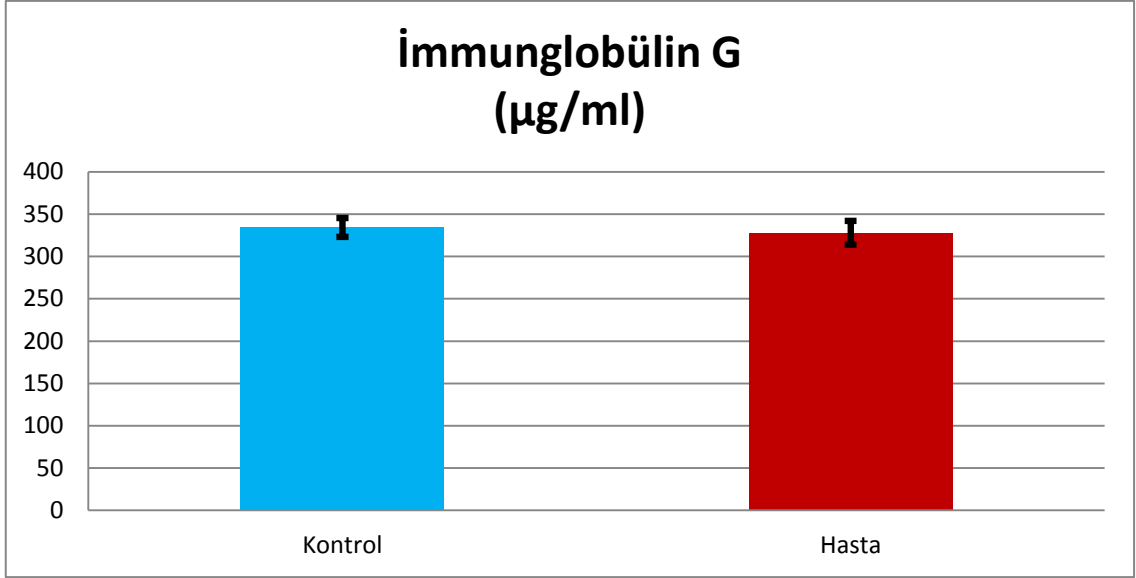
**Tablo 7.** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait immunglobülin seviyeleri.

Parametreler	Gruplar		
	Kontrol ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ) (n: 10)	Hasta ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ) (n: 80)	p
IgA ( $\mu\text{g/ml}$ )	384.15 $\pm$ 28.82	334.33 $\pm$ 11.13	0.120
IgG ( $\mu\text{g/ml}$ )	334.33 $\pm$ 11.13	328.06 $\pm$ 14.13	0.218
IgM ( $\mu\text{g/ml}$ )	15.55 $\pm$ 1.06	11.27 $\pm$ 0.61	0.130

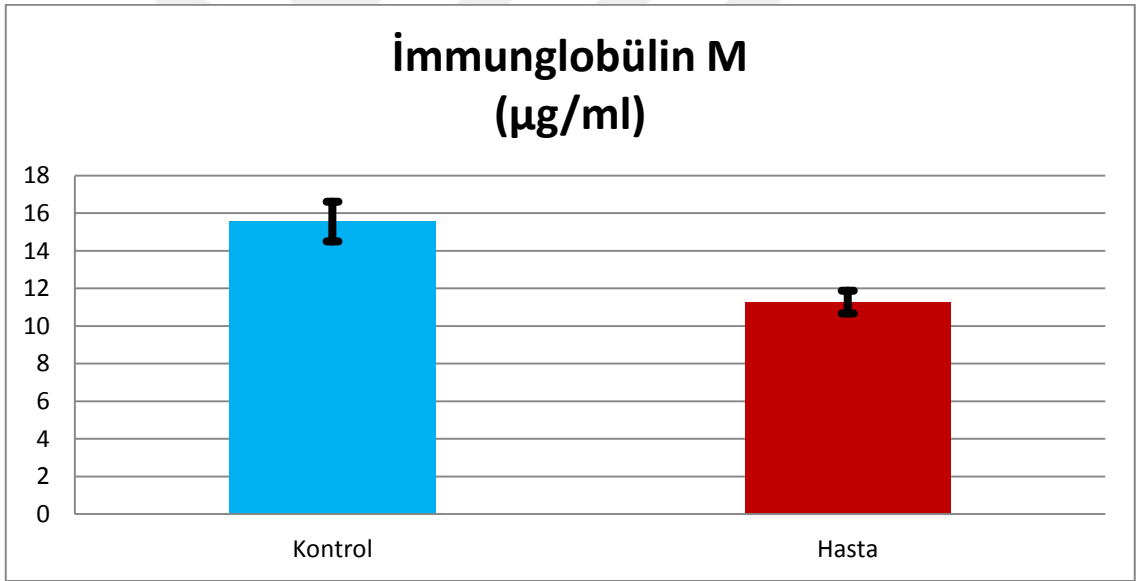


**Şekil 17.** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait immunglobülin A seviyeleri.





**Şekil 18.** Kontrol ve hasta grubu hayvanların immunglobülin G seviyeleri.



**Şekil 19.** Kontrol ve hasta grubu hayvanların immunglobülin M seviyeleri.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Solunum sistemi hastalıkları sığır yetiştiriciliğinde karşılaşılan en önemli problemlerden birisi olup, dünyada ve ülkemizde buzağılarda ciddi verim kayıplarına ve ölümlere yol açmasından ötürü büyük önem arz etmektedir (Ellis, 2001; Güreli, 2009; Kale ve ark., 2013; Cockroft, 2015; Joshi ve ark., 2016). Enzootik pnömoni, sığırların respiratörük hastalıklar kompleksinin farklı bir adı olmakla birlikte, spesifik bir etiyolojiye sahip olmayan ve kapalı ortamlarda beslenen 2-6 aylık buzağılarda, genellikle mevsim geçişlerinde ortaya çıkan bir hastalıktır (Ide, 1970; Van Donkersgoed ve ark., 1993; Bednarek ve ark., 2003; Gül, 2012). Hastalığın teşhisi anamnez bilgileri ve fiziksel muayene bulgularına göre konulabilmektedir. Kalabalık, sıkışık ve yetersiz hijyen koşullarına sahip ahırlarda yetiştirilen buzağılarda, solunum sistemine ait hastalık bulgularının enzootik tarzda ortaya çıkması enzootik pnömoninin tanısında yardımcı olabilmektedir (İmren ve Şahal, 1991; Radostits ve ark., 2007; Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012). Bu çalışma enzootik pnömoni teşhisi konulan buzağılarda bazı oksidatif stres parametreleri (TOS, NO, MDA, SA, TAS, SOD, GPx, CAT, OSI) ve immunglobülin (IgA, IgG, IgM) düzeylerindeki değişimler ve bu düzeylerin enzootik pnömoni hastalığı ile ilişkilerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

Yapılan çalışmalarda enzootik pnömoninin genellikle 2-6 aylık buzağılarda enzootiler şeklinde görüldüğü, hastalığın mevsim geçişlerinde daha yoğun ortaya çıktığı bildirilmiştir (Van Donkersgoed ve ark., 1993; Radostits ve ark., 2007; Griffin ve ark., 2010; Gül, 2012; Sacco ve ark., 2014; Joshi ve ark., 2016). Yapılan bu çalışmada da enzootik pnömoni teşhisi konulan buzağuların yaş aralığının literatür bilgileriyle uyumlu olduğu ve bu hayvanların ortalama  $3.6 \pm 0.17$  aylık olduğu tespit edildi. Hastalık yılın tüm aylarında görülmekle birlikte, en fazla Mart, Nisan ve Mayıs ayları gibi geçiş dönemlerinde gözlemlendi. Sunulan bu çalışmadaki enzootik pnömoni teşhisi konulan buzağuların yaş dağılımları, bu hayvanlarda hastalığın enzootiler tarzında gözlenmesi ve hastalığın geçiş mevsimlerinde daha sık tespit edilmesi, diğer araştırmacıların (Van Donkersgoed ve ark., 1993; Radostits ve ark., 2007; Griffin ve ark., 2010; Gül, 2012; Sacco ve ark., 2014; Joshi ve ark., 2016) yapmış olduğu çalışmalarda bildirdikleri bulgularla uyum göstermektedir.

Solunum sistemi hastalığı bulunan buzağılarda iştahsızlık, depresyon, kaba-karışık kıl örtüsü, hızlı ve yüzlek solunum, kalp atım sayısında artış, yüksek vücut sıcaklığı, öksürük, anemik veya hiperemik yapıda mukozalar, palpe edilebilir lenf yumrularında şişkinlik, burun ve gözyaşı akıntısı gibi çeşitli klinik bulgular gözlenmekte ve akciğer oskültasyonunda çeşitli patolojik seslerin tespit edildiği bildirilmektedir (İmren ve Şahal, 1991; Van Donkersgoed ve ark., 1993; Bednarek ve ark., 2003; Radostits ve ark., 2007; Griffin ve ark., 2010; Gül, 2012; Ajdini ve ark., 2015a; Cockroft, 2015).

Bu çalışmada enzootik pnömonili buzağılarda kuru (44/80) ve yaş karakterde öksürük (34/80), serö-müköz (51/80) ve mukopurulent karakterde burun akıntısı (19/80), gözyaşı akıntısı (39/80), görülebilir mukozalarda hafif anemi (40/80) ve hiperemi (37/80), kıl örtüsünde kaba-karışık görüntü (56/80) ve palpe edilebilir lenf yumrularında hafif şişkinlik (64/80) gibi klinik bulgular (tablo 2) ve çeşitli tiplerde patolojik akciğer sesleri (tablo 3) belirlendi. Enzootik pnömonili buzağuların vücut sıcaklıkları ( $39.72 \pm 0.10$  °C), kalp atım sayıları ( $101.72 \pm 3.16$ /dk) ve solunum frekanslarının ( $52.40 \pm 2.68$ /dk); kontrol grubu hayvanların vücut sıcaklıkları ( $38.84 \pm 0.18$  °C), kalp atım sayıları ( $85.60 \pm 1.75$ /dk) ve solunum frekanslarına ( $37.60 \pm 1.12$ /dk) göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlendi. Bu çalışmada enzootik pnömonili buzağılarda elde edilen klinik bulguların diğer araştırmacıların (İmren ve Şahal, 1991; Van Donkersgoed ve ark., 1993; Bednarek ve ark., 2003; Radostits ve ark., 2007; Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012; Ajdini ve ark., 2015a; Cockroft, 2015; Joshi ve ark., 2016; Gaeta ve ark., 2018) solunum sistemi hastalığı bulunan buzağılarda tespit ettikleri bulgularla benzer olduğu gözlemlendi.

Solunum sistemi hastalıklarının tanısında tam kan sayımlarının teşhise yardımcı olabileceği, hematolojik parametrelerin çeşitli derecelerde değişiklik gösterebileceği, ancak bu parametrelerin yine de hastalığın kesin teşhisi için spesifik olmadığı bildirilmiştir (İmren ve Şahal, 1991; Hanzlicek ve ark., 2010; Gül, 2012; Youssef ve ark., 2015). Bu çalışmada WBC, Hb, MCH ve MCHC değerlerinin hasta grubu hayvanlarda kontrol grubu hayvanlara göre artış gösterdiği; Hct, RBC, THR ve MCV değerlerinin ise azaldığı tespit edildi. Ancak, hematolojik parametrelerde tespit edilen bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ( $p > 0.05$ ).

Birçok hastalıkta ve solunum sistemi hastalığına sahip sığırlarda yapılan çalışmalarda primer veya sekonder olarak bakteriyel etkenlerin ortadan kaldırılması amacıyla WBC seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir (Ismael ve ark., 2017). Bu çalışmada da enzootik pnömonili buzağılarda WBC seviyelerindeki artışın, bakteriyel etkenlerin ortadan kaldırılması amacıyla şekillendiği düşünülmektedir. Nitekim Saleh ve Allam (2014) da solunum sistemi hastalığına sahip koyunlarda yaptığı çalışmada WBC seviyelerini yüksek tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Solunum sistemi hastalığına sahip hayvanlarda yangı şekillenmesiyle birlikte fagositik hücrelerin kandaki serbest demiri depoladığı ve eritroid hücrelerde demir transferinin azaldığı belirtilmiş, buna bağlı olarak da kemik iliğinden eritrosit ve hemoglobin sentezinin azalmasıyla birlikte RBC, Hct ve MCV seviyelerinin düşük tespit edildiği bildirilmiştir (Kasari ve Naylor, 1984; Ismael ve ark., 2017). Bu çalışmada da RBC, Hct % ve MCV seviyelerinin düşük tespit edilmesinin benzer nedenlerden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Jones ve Allison (2007), sığırlarda yapmış oldukları çalışmada, düşük RBC seviyelerinin malnutrisyonla ilgili olabileceğini bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada da RBC seviyesinin düşük tespit edilmesinin diğer bir sebebinin de hayvanların hastalığa bağlı olarak iyi beslenememesi ve malnutrisyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Solunum sistemi hastalıklarında MCH ve MCHC seviyelerinde de artış gözlenebildiği, bunun ise ekstra ve intra vasküler hemoliz sonucunda serbest hemoglobinin dolaşıma katılmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (Ismael ve ark., 2017). Jones ve Allison (2007) hemolize ve lökositoya bağlı olarak da Hb seviyelerinde artış oluşabileceğini, Klinkon ve Jezek (2012) de hipoksi bulunan buzağılarda Hb seviyesinde artış gözlendiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada MCH, MCHC ve Hb seviyelerindeki artışın, enzootik pnömonili buzağılarda oluşan lökositoz ve hipoksiyle ilişkili olabileceği kanaatine varıldı.

Solunum sistemi hastalıklarında trombositlerin aktive edildiği ve akciğerlere göç ettiği, buna bağlı olarak da kandaki THR seviyelerinde azalmaların oluşabileceği bildirilmiştir (Nyarko ve ark. 1998; Kuckleburg ve ark., 2008). Ayrıca Civelek ve ark. (2007)'ları, enfeksiyöz hastalıklar sırasında ve endotoksemi durumlarında dissemine intravasküler koagülopatinin (DİK) ortaya çıkabileceğini ve trombositopeninin buna bağlı olarak da gözlenebileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da THR seviyelerindeki

azalmanın enzootik pnömonide ortaya çıkan akciğer hasarına bağlı olarak, trombositlerin aktive edilmesi ve akciğerlere göç etmesi sonucu olabileceği düşünülmektedir.

Enzootik pnömoninin ortaya çıkmasında çevresel şartlar, bakım-besleme ile bakteriyel ve viral etkenlerin yanı sıra stresin de büyük etkisi bulunmaktadır (Radostits ve ark., 2007; Griffin ve ark., 2010; Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012; Joshi ve ark., 2016; Wood, 2016). Stres, çeşitli dış faktörlere karşı vücudun gösterdiği non-spesifik bir yanıt olarak tanımlanmakta (Sies ve ark., 2017), oksidatif stres ise vücutta bulunan oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak hücre ve organların oksidan maddeler tarafından hasara uğratılması anlamına gelmektedir. Oksidatif stres, verim kaybından ölüme kadar varabilen çeşitli olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir (Ide, 1970; İmren ve Şahal, 1991; Broom ve Kirkden, 2004; Das ve ark., 2016).

Canlı vücudunda oksidanlar ve antioksidanlar normal koşullarda denge halindedir ve oksidan maddelerin seviyesi belirli düzeylerde tutulmalıdır. Oksidan maddelerin artışı ve/veya antioksidan maddelerin azalması sonucu bu denge bozulduğunda, oksidatif stres meydana gelmekte ve hücrelerde yapısal hasarla birlikte hücre fonksiyonları aksamaktadır. Oksidatif stres hücre ve doku hasarına yol açmasından dolayı çeşitli hastalıkların etiyolojisi ve patogenezinde önemli rollere sahiptir (Lang ve ark., 2002; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Al-Qudah, 2009; Mandelker, 2011; Abuelo ve ark., 2013; Kırmızıgül ve ark., 2016).

İnsanlarda (Comhair ve Erzurum, 2002; Cemek ve ark., 2006), domuzlarda (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007), develerde (El-Deeb ve ark., 2015; Shoieb ve ark., 2016), atlarda (Pekmezci ve ark., 2012), koyunlarda (El-Deeb ve Tharwat, 2015), keçilerde (Mousa ve Soliman, 2016) ve sığırlarda (Karapehlivan ve ark., 2007b) solunum sistemi hastalıklarında oksidatif stresin rolü ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ruminantlarda oksidatif stres ile ilgili yapılan çalışmalara yakın zamanda başlanmış ve nispeten yeni bir çalışma alanı oluşturmuştur. Bununla birlikte solunum sistemi hastalığı bulunan sığırlarda oksidatif stresin rolü ile ilgili daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği de bildirilmiştir (Al-Qudah, 2009; Celi, 2011a; Celi, 2011b; El-Deeb, 2015; Shoieb ve ark., 2016). Nitekim sığırlarda yapılan çalışmalarda oksidatif stresin solunum sistemi hastalıklarının patogenezinde önemli rollerinin olduğu,

akciğerlerde oluşan lezyonların ve dolayısıyla hastalığın şiddetinin oksidatif stres ile birlikte arttığı da bildirilmiştir (Eissa ve ark., 2007; Durgut ve ark., 2013; Schott ve ark., 2014). Buzağılarda yapılan çalışmalarda ise sütten kesilen buzağuların oksidatif stres açısından en yüksek riske sahip olduğu, bu dönemdeki buzağılarda ise solunum sistemi hastalıkları sırasında oksidatif stresin yüksek tespit edildiği bildirilmiştir (Al-Qudah, 2009; Abuelo ve ark., 2014; Ismael ve ark., 2017).

Oksidatif stresin belirlenmesi için birden fazla parametreden yararlanmak gerekmektedir (Celi, 2011b). Bu oksidatif stres parametreleri arasında TOS ve TAS ölçümleri, SOD, OH, NO, ONOO<sup>-</sup> gibi serbest radikaller ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MDA, SA ve 8-OHdG gibi oksidatif hasar biyobelirteçlerin ölçümü yer almaktadır. Bunların yanı sıra SOD, GPx, CAT, GST ve GR gibi antioksidan enzim düzeylerinin ölçülmesi de oksidatif stresin varlığını ortaya koymak için önemli parametreler arasında bulunmaktadır. Ayrıca alfa-tokoferol, askorbik asit, glutatyon ve melatonin gibi düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar ile Cu, Zn, Mn, Se ve Fe elementleri gibi enzim kofaktörlerinin ölçülmesi de oksidatif stresin belirlenmesi amacıyla kullanılabilen parametrelerdir (Saran ve Bors, 1991; Armstrong ve Browne, 1994; Blumberg, 2004; Karapehlivan ve ark., 2007a; Al-Qudah, 2009; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Özçelik ve ark., 2014; Eken, 2017).

Reaktif oksijen türleri kimyasal reaksiyonlar sırasında normal metabolizmanın yan ürünü olarak devamlı üretilmektedir ve antioksidan savunma sistemleri tarafından ortadan kaldırılamazsa oksidatif stresin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Evans ve Halliwell, 2001; Erel, 2005). Serum ve plazmadaki reaktif oksijen türlerinin seviyesi, serbest radikal üretiminin ve oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. ROS sadece oksijen merkezli serbest radikalleri değil, oksidatif stres sırasında vücutta üretilen ve radikal yapıda olmayan (hidrojen peroksit, singlet oksijen ve hipokloröz asit gibi) tüm oksijen türevlerini ifade etmektedir (Bernabucci ve ark., 2005; Celi, 2011a; Celi, 2011b). Oksidan ve antioksidan maddeler yüksek reaktifliğe sahiptir ve seviyelerinin ölçülebilmesi için özelleşmiş ekipmanlar ile klinik ve laboratuvar tecrübesi gerekmektedir. Her bir oksidatif stres parametresinin ölçülmesinin hem avantajı hem de dezavantajı vardır. Ancak tek bir parametrenin belirlenmesi tek başına

oksidatif stresi belirlemede yeterli değildir. Bu yüzden birçok parametrenin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (Erel, 2005; Celi, 2011a; Durgut ve ark., 2016).

Vücuttaki tüm reaktif oksijen türlerinin seviyesi ile ilgili toplu bir bilgi veren oksidatif stres parametresi total oksidan seviyesidir. TOS ölçümü, lipidler ve diğer organik bileşenlerde ROS istilasına bağlı olarak ortaya çıkan ve birer yıkımlanma ürünleri olan hidrojen peroksitlerin ölçümü esasına dayanmaktadır (Erel, 2005; Lyykesfeldt ve Svendsen, 2007; Sırmatel ve ark., 2007; Celi, 2011a; Celi, 2011b; Abuelo ve ark., 2013; Durgut ve ark., 2016). TOS ile ilgili insanlarda ve çeşitli hayvan türlerinde birçok çalışma yapılmış, ancak solunum sistemi hastalığı bulunan sığırlarda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Ruminantlarda yapılan çalışmalar incelendiğinde; çiçek hastalığı bulunan koyunlarda (Kırmızıgül ve ark., 2016), pnömonili kuzularda (Yüksek ve ark., 2018), şaplı sığırlarda (Bozukluhan ve ark., 2013), septisemili buzağılarda (Erkılıç ve ark., 2016) ve solunum sistemi hastalığı bulunan sığırlarda (Schott ve ark., 2014) TOS'un yüksek düzeyde tespit edildiği bildirilmiştir. Durgut ve ark. (2013)'ları, solunum sistemi hastalığı bulunan sığırlarda yaptıkları çalışmada, TOS'un kontrol grubu hayvanlara göre ( $1.35 \pm 0.63 \mu\text{mol/L}$ ), hasta hayvanlarda ( $4.20 \pm 5.47 \mu\text{mol/L}$ ) yüksek tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada TOS düzeyleri sağlıklı buzağılarda  $3.60 \pm 0.58 \mu\text{mol/L}$ , enzootik pnömonili buzağılarda ise  $6.43 \pm 0.37 \mu\text{mol/L}$  tespit edildi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.01$ ). Solunum sistemi hastalığı bulunan hayvanlarda yapılan çalışmalarda (Bozukluhan ve ark., 2013; Durgut ve ark. 2013; Schott ve ark., 2014; Erkılıç ve ark., 2016; Kırmızıgül ve ark., 2016; Yüksek ve ark., 2018), solunum sistemi enfeksiyonuna ve antioksidan savunma sisteminin inhibisyonuna bağlı olarak reaktif oksijen türlerinde artışın şekillendiği ve buna bağlı olarak da TOS'ta artış tespit edildiği bildirilmiştir. Enzootik pnömonili buzağılarda yapılan bu çalışmada da enfeksiyona bağlı olarak aşırı miktarda ROS üretildiği ve buna bağlı olarak TOS'un arttığı düşünülmektedir. Elde edilen bulgular araştırmacıların bulgularıyla (Bozukluhan ve ark., 2013; Durgut ve ark. 2013; Schott ve ark., 2014; Erkılıç ve ark., 2016; Kırmızıgül ve ark., 2016; Yüksek ve ark., 2018) benzerlik taşımaktadır.

Hayvanlarda oksidatif stresin belirlenmesinde kullanılan parametrelerden birisi de nitrik oksittir (Saran ve Bors, 1991; Armstrong ve Browne, 1994; Eken, 2017). Nitrik

oksit, reaktif bir nitrojen türü ve serbest radikal olup, organizmada çeşitli hücreler tarafından salgılanan bir hücre sekresyonu ve fizyolojik bir mesajcı moleküldür (Jaffrey ve Snyder, 1995; Patel ve ark., 1999; Özkan, 2009; Celi, 2011a; Hermeyer ve ark., 2011; Kırmızıgül ve ark., 2016). NO'nin vazodilatasyon, düz kasları gevşetme, sinir iletimi ve immunmodülasyon gibi çeşitli fizyolojik görevleri bulunmakla birlikte, aşırı salınımı hücrelerde patolojik durumların da ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Jaffrey ve Snyder, 1995; Reiss ve Komatsu, 1998; Özkan, 2009). İnsanlarda ve çeşitli hayvan türlerinde, NO ile hastalıkların ilişkisinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İnsanlarda hipoksi durumlarında, akciğer hastalıklarında ve astımda NO seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir (Comhair ve Erzurum, 2002; Mandelker, 2011).

Hayvan türlerinde yapılan çalışmalarda ise; ratlarda endotoksemiye bağlı şekillenen akciğer hasarlarında (Kristof ve ark., 1998), çiçek hastalığı bulunan koyunlarda (İssi ve ark., 2008; Kırmızıgül ve ark., 2016), transport stresine maruz kalan buzağlarda ve koyunlarda (Çetin ve ark., 2011; El-Deeb ve El-Bahr, 2014), anaplazmozis (Ergönül ve Aşkar, 2009) ve theileriosis (Özkan ve ark., 2015) gibi kan parazitleriyle enfekte sığırlarda da NO'nin yüksek seviyelerde tespit edildiği bildirilmiştir. Yapılan literatür taramalarında ruminantlarda akciğer hastalıkları ile NO ilişkisiyle ilgili yeterince çalışmaya rastlanılmamış, ancak solunum sistemi hastalığı bulunan sığırlarda yapılan çalışmalarda NO seviyelerinin yüksek olduğu gözlenmiştir (Sylte ve ark., 2004; Singh ve ark., 2011). Yurdakul ve Aydoğdu (2019), pnömonili buzağlarda yaptıkları çalışmada serum nitrik oksit seviyesini kontrol grubu hayvanlara ( $27.88 \pm 0.11$   $\mu\text{mol/l}$ ) göre hasta hayvanlarda ( $35.53 \pm 0.54$   $\mu\text{mol/l}$ ) yüksek tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada serum NO seviyeleri kontrol grubu buzağlarda  $60.08 \pm 3.41$   $\mu\text{mol/l}$ , enzootik pnömonili buzağlarda ise  $63.85 \pm 1.29$   $\mu\text{mol/l}$  olarak belirlendi. Ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ( $p > 0.05$ ). Yapılan çalışmalarda, hipoksi durumlarında artan karbondioksit miktarına bağlı olarak NO seviyelerinin artış gösterebileceği (Hampl ve ark., 1995; Mandelker, 2011), enfeksiyöz etkenler tarafından stimüle edilen monositlerden NO salınmasına bağlı artış oluşabileceği (Kırmızıgül ve ark., 2016), solunum sistemi hastalığı bulunan hayvanlarda NO seviyesinin yükselebileceği ve akciğer hasarını şiddetlendirebileceği (Singh ve ark., 2011)



bildirilmiştir. Enzootik pnömonili buzağlarda gerçekleştirilen bu çalışmada da NO seviyelerinde artış olmasının nedeninin enfeksiyöz etkenlere bağlı olarak NO sentezinin uyarılması ve stimülasyonunun gerçekleşmesi ve akciğer hasarının oluşması ile hipoksinin etkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Malondialdehit, çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle reaksiyon göstererek yapılarının bozulması (lipid peroksidasyonu) sonucunda ortaya çıkan bir son üründür ve oksidatif stresin diğer bir parametresidir (Celi, 2011a; Ayala ve ark., 2014; Özçelik ve ark., 2014; Kırmızıgül ve ark., 2016). MDA, lipid peroksidasyonunun başlıca göstergelerinden birisi olup, hücrelerde deformasyon, iyon transportu ve enzim aktivitesinde aksaklıklar ile hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi patolojik bozukluklara yol açmaktadır. Yüksek reaktifliğe sahip olmasından ötürü oksidatif stresin tespitinde MDA ölçümlerinden sıklıkla faydalanılmaktadır (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Ergönül ve Aşkar, 2009; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Ayala ve ark., 2014; Özcan ve ark., 2015). MDA ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, insanlarda üst ve alt solunum yolu hastalıklarında MDA seviyesinde artış şekillendiği bildirilmiştir (Cemek ve ark., 2006; Gündoğdu ve Ertekin, 2006). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda ise; pnömonili develerde (Shoieb ve ark., 2016), atlarda (Pekmezci ve ark., 2012; Youssef ve ark., 2012), koyunlarda (El-Deeb ve Tharwat, 2015) MDA seviyelerinin sağlıklı hayvanlara göre yüksek olduğu bildirilmiştir.

Özçelik ve ark. (2014)'ları pnömonili sığırlarda yaptıkları çalışmada, sağlıklı hayvanlarda MDA konsantrasyonlarının  $7.52 \pm 0.49$  nmol/ml, hasta hayvanlarda ise  $18.64 \pm 1.28$  nmol/ml olarak tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Eissa ve ark. (2007)'ları ise MDA konsantrasyonlarını sağlıklı sığırlarda  $1.94 \pm 2.14$  nmol/ml, solunum sistemi hastalığı bulunan sığırlarda ise  $5.05 \pm 0.24$  nmol/ml olarak belirlediklerini bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada, kontrol grubu buzağlarda serum MDA seviyesi  $17.62 \pm 2.27$  nmol/l, enzootik pnömonili buzağlarda ise  $33.17 \pm 1.38$  nmol/l olarak tespit edildi. Tespit edilen bu artışın istatistiksel olarak da önemli olduğu gözlemlendi ( $p < 0.01$ ).

Enzootik pnömonide enfeksiyon sırasında aşırı ROS üretilmesiyle birlikte, bu oksidan maddelerin hücre membranında bulunan yağ asitlerine saldırarak lipid peroksidasyonunu arttırmasından dolayı MDA seviyelerinin yüksek tespit edildiği düşünülmektedir. Nitekim, Joshi ve ark. (2018)'ları, solunum sistemi hastalığına sahip

buzağılarda yaptıkları çalışmada MDA seviyelerini belirgin bir şekilde yüksek tespit ettiklerini ve bu artışın ise enfeksiyon sırasında fagositoz yapan hücrelerin etkenleri ortadan kaldırmak amacıyla aşırı ürettikleri ROS ile ilgili olduğunu ve bu oksidan maddelerin de hücre membranında bulunan fosfolipidlerdeki yağ asitlerine saldırarak lipid peroksidasyonunu arttırdığını bildirmişlerdir. Gerçekleştirilen bu çalışmada da enzootik pnömonili hayvanlarda ROS seviyelerinin yüksek tespit edilmesi araştırmacıların (Joshi ve ark., 2018) bulgularıyla benzerlik taşımaktadır.

Yurdakul ve Aydoğdu (2019) pnömonili buzağılarda MDA seviyelerini kontrol grubu hayvanlara ( $6.43 \pm 0.71$  nmol/l) göre hasta hayvanlarda ( $13.93 \pm 0.79$  nmol/l) yüksek tespit ettiklerini, Ismael ve ark. (2017)'ları da benzer şekilde pnömonili buzağılarda ( $2.97 \pm 0.10$  nmol/ml), sağlıklı hayvanlara göre ( $1.67 \pm 0.06$  nmol/ml) yüksek düzeylerde MDA seviyelerinin belirlendiğini, aşırı oksijenin tüketildiği ve hipoksinin gözlemlendiği durumlarda MDA seviyesinin yükselebileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da enzootik pnömoniye bağlı olarak hayvanlarda hipoksinin gözlenmesine bağlı olarak MDA seviyesinin artış gösterdiği düşünülmektedir. Hermeyer ve ark. (2011)'ları, *M. bovis* türlerinin hidrojen peroksit üretebileceğini, hidrojen peroksitin de lipid peroksidasyonunun şekillenmesine yol açarak oksidatif strese katkı sağlayabileceğini ve doku hasarına yol açabileceğini bildirmişlerdir. Enzootik pnömoninin etiolojisinde *M. bovis* türlerinin de yer almasından dolayı (Ide, 1970; Nicholas ve Ayling, 2003; Divers ve Peek, 2008), MDA seviyesinin yüksek tespit edilmesinde bu türlerin de etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada tespit edilen bulgular, araştırmacıların (Hermeyer ve ark., 2011; Ismael ve ark., 2017; Joshi ve ark., 2018; Yurdakul ve Aydoğdu, 2019) çalışmalarında gözlemlendiği bulgularla paralellik taşımaktadır.

Sialik asit, memeli hayvanların bütün dokularında yaygın bir şekilde bulunan ve hücresel düzeyde çeşitli görevlere sahip olan bir madde olup, aynı zamanda oksidatif stresin diğer bir parametresidir (Armstrong ve Browne, 1994; Blumberg, 2004; Karapehlivan ve ark., 2007b; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Eken, 2017). Biyolojik membranların önemli bir yapısal bileşeni olan SA, yangının ve doku hasarının başlangıcında hızlıca artış göstermektedir. Bu yüzden SA seviyelerinde artış tespit edilmesi doku hasarının önemli bir göstergesi olup, SA seviyelerinin ölçümleri çoğu

hastalığın tanı ve prognozu hakkında önemli bilgiler vermektedir. (Crook, 1993; Çitil ve ark., 2004; Karagenç ve ark., 2005; Karapehlivan ve ark., 2007a; Güzel ve ark., 2008; Pekmezci ve ark., 2012; Kırmızıgül ve ark., 2016). SA seviyeleriyle ilgili insanlarda ve çeşitli hayvan türlerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde, total sialik asit seviyesinin pnömonide (Crook, 1993) ve alt solunum yolu hastalıklarında (Pekmezci ve ark., 2012) yüksek tespit edildiği bildirilmiştir. Sığırlarda yapılan çalışmalarda ise leptospirozis (Erdoğan ve ark., 2008), theileriosis (Karagenç ve ark., 2005), anaplazmosis (Güzel ve ark., 2008), RPT (Çitil ve ark., 2004) ve dermatofitoz (Karapehlivan ve ark., 2007a) gibi hastalıklarda total sialik asit seviyelerinin yüksek tespit edildiği bildirilmiştir. Karapehlivan ve ark. (2007b), pnömonili buzağılarda yaptıkları çalışmada, sağlıklı buzağılara göre ( $70.68 \pm 4.33$  mg/dl), hasta hayvanlarda ( $99.24 \pm 3.48$  mg/dl) sialik asit seviyelerinin yükseldiğini bildirmişlerdir.

Enzootik pnömonili buzağılarda gerçekleştirilen bu çalışmada da SA seviyesi, hasta buzağılarda ( $3.92 \pm 0.12$  ng/ml) kontrol grubu buzağılara göre ( $1.85 \pm 0.19$  ng/ml) yüksek tespit edildi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.01$ ). Erdoğan ve ark. (2008)'ları enfeksiyöz hastalıklarda doku hasarının gözlenmesiyle birlikte SA seviyelerinde artış gözlenebileceğini bildirmişlerdir. Pekmezci ve ark. (2012)'ları ise alt solunum yolu hastalıklarında sialik asit seviyesindeki artışın, hastalığa bağlı olarak ekstraselüler nöraminidaz aktivitesinin artması ve SA ile hücre membranı arasındaki bağın kopması ve SA'nın dolaşıma katılmasıyla ilgili olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada enzootik pnömoniye bağlı olarak akciğerlerde doku hasarının oluşması ve hücre dejenerasyonunun şekillenmesine bağlı olarak SA düzeylerinde artış gözlemlendiği düşünülmektedir.

Antioksidanlar, oksidanlara karşı ilk savunma hattını oluşturan ve oksidan maddelerin hızlıca ortadan kaldırılmasını veya nötralize edilmesini sağlayan maddelerdir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Özçelik ve ark., 2014; Lopes-Neto ve ark., 2016; Shoeib ve ark., 2016). Oksidan maddelerin yüksek oranda tespit edilmesi oksidatif stresin oluşmasına işaret ettiği gibi, antioksidan seviyelerinin düşük tespit edilmesi de oksidatif stresin oluşumu ile ilgili bilgi verebilmektedir. Oksidatif stresin ölçümü amacıyla birbirinden bağımsız antioksidan parametreler bulunmaktadır. Bu parametreler hastalıklarla ilgili spesifik bilgi vermemekte, ancak bu parametrelerin

ölçülmesiyle antioksidan savunma sisteminin durumu tespit edilebilmektedir. Serum, plazma, idrar ve diğer biyolojik sıvılarda farklı türde antioksidanlar bulunmaktadır. Bu yüzden her bir antioksidanın ayrı ayrı ölçümünü yapmak zordur. Antioksidanların birbirleriyle additif etkileri bulunmasından dolayı, serum veya plazmadaki tüm antioksidatif kapasiteyi yansıtan en önemli antioksidan parametre total antioksidan seviyesidir (Blumberg, 2004; Rabus ve ark., 2008, Celi, 2010; Abuelo ve ark., 2013; Durgut ve ark., 2016). TAS, vücudun antioksidan durumuyla ilgili genel bilgiler verebilen bir oksidatif stres parametresidir ve TAS ölçümüyle birlikte hastalıklara bağlı olarak antioksidan seviyelerindeki değişiklik belirlenebilmektedir. Bununla birlikte bir hastalık ile oksidatif stresin ilişkisinin araştırılması gerektiğinde, TAS-TOS değerlendirmesinin yapılmasının büyük önem taşıdığı bildirilmiştir (Karapehlivan, 2007a; Güzel ve ark. 2008; Celi, 2010).

TAS ile ilgili insan ve hayvanlarda çeşitli çalışmalar yapılmış ve hastalıklara bağlı olarak TAS'ta düşüş olduğu bildirilmiştir (Chirase ve ark., 2004; Rabus ve ark., 2008; Güzel ve ark., 2008; Bozukluhan ve ark., 2013; Kırmızıgül ve ark., 2016). Solunum sistemi hastalığına sahip deve (Shoieb ve ark., 2016), koyun (Yüksek ve ark., 2018) ve sığırlarda (Durgut ve ark., 2013)'ları yapılan çalışmalarda ise sağlıklı hayvanlara göre düşük TAS düzeylerinin tespit edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubu hayvanlarda TAS düzeyleri  $1.21 \pm 0.08$  mmol/l, enzootik pnömonili buzağılarda ise  $1.07 \pm 0.02$  mmol/l tespit edildi ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Ismael ve ark. (2017)'ları da pnömonili buzağılarda yaptığı çalışmada TAS düzeylerini kontrol grubuna göre ( $1.36 \pm 0.02$  mmol/l), hasta hayvanlarda ( $0.72 \pm 0.02$  mmol/l) düşük tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada enzootik pnömonili buzağılarda düşük TAS düzeylerinin tespit edilmesinin sebebinin hayvanlarda ortaya çıkan şiddetli oksidatif stresin hücrelere zarar vermesini engellemek amacıyla antioksidan kapasitelerde düşüşe yol açmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, Durgut ve ark. (2013) pnömonili sığırlarda yaptıkları çalışmada TAS düzeylerini sağlıklı hayvanlarda  $14.2 \pm 6.19$  mmol/l, hasta hayvanlarda ise  $1.36 \pm 0.02$  mmol/l olarak belirlediklerini, TAS düzeylerinde gözlenen belirgin azalmanın şiddetli seyreden enfeksiyona bağlı olarak vücuttaki antioksidan enzim aktivitelerinin tükenmesiyle ilgili olabileceğini bildirmişlerdir. Elde edilen bulgular araştırmacıların

çalışmalarıyla uyumludur (Durgut ve ark., 2013; Shoieb ve ark., 2016; Ismael ve ark., 2017; Yüksek ve ark., 2018).

Süperoksit dismutaz endojen yapıda bir enzim olup, oksidan maddelere karşı ilk savunma hattını oluşturur ve metabolik olaylar sırasında üretilen süperoksit radikalini dismutasyona uğratarak, bir molekül oksijen ve bir molekül de  $H_2O_2$ 'nin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Ortaya çıkan  $H_2O_2$  ise glutatyon peroksidaz, katalaz ve glutatyon tarafından ortadan kaldırılmaktadır (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Al-Qudah, 2009; Celi, 2011a; Karabulut ve Gülay, 2016a). SOD ile ilgili insanlarda ve hayvanlarda çok sayıda çalışma yapılmış olup, SOD seviyesinin birçok hastalıkta azaldığı ile ilgili çeşitli bildirimler bulunmaktadır. Pnömonili insanlarda (Cemek ve ark., 2006) ve hayvanlarda (El-Deeb, 2015; Shoieb ve ark., 2016) yapılan çalışmalarda da benzer şekilde SOD seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir.

Bu çalışmada kontrol grubu hayvanlarda SOD konsantrasyonları  $72.03 \pm 4.01$  ng/ml, enzootik pnömonili buzağılarda ise  $49.90 \pm 2.84$  ng/ml seviyelerinde belirlendi. Bu düşüş istatistiksel olarak da önemliydi ( $p < 0.01$ ). Özçelik ve ark. (2014)'ları bakteriyel pnömonili sığırlarda yaptığı çalışmada SOD düzeylerinin azaldığını; Yurdakul ve Aydoğdu (2019), pnömonili buzağılarda yaptığı çalışmada SOD seviyesinin sağlıklı buzağılara göre ( $3.46 \pm 0.12$  U/l), hasta buzağılarda ( $1.57 \pm 0.09$  U/l) düşük tespit edildiğini ve yüksek miktarda üretilen süperoksit radikallerini ortadan kaldırmak amacıyla SOD seviyesinin azaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada da enzootik pnömonili buzağılarda reaktif oksijen türlerinin yüksek tespit edilmesinin SOD konsantrasyonlarında düşüslere yol açtığı düşünülmektedir. Nitekim, Al-Qudah (2009), akut ve kronik bronkopnömonili buzağılarda süperoksit radikallerini sağlıklı buzağılara göre on kat daha fazla üretildiğini, SOD düzeylerini sağlıklı hayvanlarda  $12.0 \pm 2.0$  U/ml, hastalığın akut formundaki hayvanlarda  $10.50 \pm 0.75$  U/ml ve kronik formundaki hayvanlarda ise  $9.30 \pm 1.0$  U/ml tespit ettiğini, SOD düzeylerindeki bu azalmanın ise bronkopnömonide aşırı miktarda radikal türlerin üretilmesi ve akciğerlerde oksidatif strese yol açmasına bağlı olduğunu bildirmiştir. Ismael ve ark. (2017)'ları ise pnömonili buzağılarda yaptığı çalışmada kontrol grubu hayvanlarda SOD konsantrasyonlarını  $431.79 \pm 10.07$  U/ml, hasta hayvanlarda ise  $309.06 \pm 3.29$  U/ml olarak belirlediklerini bildirmişlerdir. Enzootik pnömonili buzağılarda yapılan bu çalışmada

SOD konsantrasyonlarının düşük belirlenmesi, solunum sistemi hastalığıyla ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen bulgularla benzerlik taşımaktadır (Al-Qudah, 2009;. Özçelik ve ark. 2014; Ismael ve ark., 2017; Yurdakul ve Aydoğdu, 2019).

Enzimatik yapıda ve endojen olarak bulunan diğer bir antioksidan ise GPx'tir. Oksidatif stres sırasında ve SOD aktivitesine bağlı olarak üretilen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve lipid peroksitlerin alkol ve suya indirgenerek ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır (Hoshino ve ark., 1989; Benzer ve Ozan, 2003; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Al-Qudah, 2009; Celi, 2011a; Lopes-Neto ve ark., 2016). Glutasyon peroksidaz enzim konsantrasyonunun insanlarda ve hayvanlarda birçok hastalıkta azaldığı bildirilmiştir (Benzer ve Ozan, 2003; Cemek ve ark., 2006; Lopes-Neto ve ark., 2016; Yurdakul ve Aydoğdu, 2019). Bu çalışmada serum GPx seviyesinin kontrol grubu buzağılarda 217.91±3.34 ng/ml olduğu, enzootik pnömonili buzağılarda ise 134.43±7.34 ng/ml olduğu belirlendi. Belirlenen bu düşüşün de istatistiksel olarak önemli olduğu gözlendi (p<0.01). Sunulan bu çalışmada, hastalığa bağlı radikal oksijen türlerinin engellenmesi amacıyla GPx seviyesinin tükendiği ve buna bağlı olarak düşük tespit edildiği düşünölmektedir. Ismael ve ark. (2017)'ları pnömonili buzağılarda yaptıkları çalışmada, GPx konsantrasyonlarını kontrol grubu hayvanlarda 42.62±0.45 ng/ml, hasta hayvanlarda ise 33.30±0.46 ng/ml tespit ettiğini, bu azalmanın ise GPx'in lipid peroksitlerin hücre içinde yıkımlanmasını sağlayan başlıca antioksidan olmasıyla ilgili olduğunu ve özellikle solunum yollarındaki epitel hücrelerini korumakta önemli görevleri bulunduğunu ve pnömonide hücresel glutasyon tükenene kadar GPx'in radikal oksijen türlerinin oluşmasını engellediğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada da TOS ve MDA düzeylerinin yüksek tespit edilmesi, hastalıkta lipid peroksidasyonunun arttığını göstermekte, GPx'in lipid peroksidasyonunu gidermek amacıyla tükendiğine işaret etmektedir. Yurdakul ve Aydoğdu (2019), pnömonili buzağılarda yaptıkları çalışmada GPx konsantrasyonlarının sağlıklı buzağılara göre (0.23±0.00 U/l), pnömonili buzağılarda (0.14±0.00 U/l) azaldığını bildirmişlerdir. Al-Qudah (2009) ise sağlıklı buzağılarda GPx konsantrasyonlarını 520±50 U/l, akut bronkopnömonide 800±100 U/l, kronik bronkopnömonide ise 400±50 U/L olarak belirlediğini bildirmiştir. Aynı araştırmacı akut dönemdeki artışın, serbest radikallerin oluşmasını engellemek amacıyla GPx aktivitelerinde hızlı artışla ilgili

olduğunu, hastalığın kronik formunda ise glutatyonun tükendiğini, GPx aktivitesinin de buna bağlı olarak azaldığını bildirmiştir. Bu çalışmada GPx düzeylerinin düşük belirlenmesinin sebebi olarak, araştıracının (Al-Qudah, 2009) çalışmasında bildirdiği bulgular ışığında, hastalıkta şiddetli lipid peroksidasyonun etkisiyle hücrel glutatyonun tükenmesi ve tükenen glutatyonun GPx aktivitesini azaltmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca Fardy ve Silverman (1995), selenyumun GPx'in enzim kofaktörü olmasından dolayı, Se yetersizliği bulunan hayvanlarda da düşük GPx miktarlarının tespit edilebileceğini ve bu hayvanların da akciğerde oksidatif hasara karşı duyarlı olabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada GPx enzim seviyesinin düşük tespit edilmesinin sebebinin enzootik pnömoniye bağlı olarak ortaya çıkan lipid peroksidasyonunun yanı sıra, akciğer hücrelerinde hasarın gözlenmesi ve hayvanlarda malnutrisyona bağlı olarak Se yetersizliğinin olabileceği düşünülmektedir. Elde edilen bulgular araştıracıların (Fardy ve Silverman, 1995; Ismael ve ark., 2017; Al-Qudah, 2009; Yurdakul ve Aydoğdu, 2019) bulgularıyla benzerlik taşımaktadır.

Katalaz, enzimatik yapıda bir antioksidan olup; oksidatif strese bağlı olarak üretilen veya SOD aktivitesiyle açığa çıkan  $H_2O_2$ 'nin ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır. Oksidatif stres parametrelerinden birisi olan katalaz, özellikle eritrositler olmak üzere çeşitli hücre içi organellerde, yağ doku ve sinir doku ile birlikte karaciğer, böbrek gibi çoğu organda bulunmaktadır.  $H_2O_2$ 'yi katalize ederek alkol,  $H_2O$  ve  $O_2$ 'ye dönüşmesini sağlamaktadır. Vücutta GPx aktivitesi inhibe edilse dahi organizmada oksidatif strese karşı katalaz enzimi alternatif olarak antioksidan savunma vazifesini üstlenmektedir (Lang ve ark., 2002; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Doyle ve ark., 2015; Karabulut ve Gülay, 2016b; Mir ve ark., 2017). İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çeşitli hastalıklarda yapılan çalışmalarda katalaz seviyeleri ile ilgili çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiş (Altuntaş ve ark., 2003; Rezaei ve Dalir-Naghadeh, 2006; Lopes-Neto ve ark., 2016), pnömonili atlarda (Youssef ve ark., 2012) ve koyunlarda (El-Deeb ve Tharwat, 2015) katalaz seviyelerinin düşük tespit edildiği bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada kontrol grubu buzağılarda serum CAT seviyesi  $126.67 \pm 5.16$  ng/ml, enzootik pnömonili buzağılarda ise  $86.18 \pm 4.80$  ng/ml olarak tespit edildi ve tespit edilen bu düşüş istatistiksel olarak önemliydi ( $p < 0.01$ ).

Yurdakul ve Aydoğdu (2019) pnömonili buzağılarda yaptığı çalışmada CAT seviyelerini kontrol grubu hayvanlarda  $34.82 \pm 0.94$  U/l, hasta hayvanlarda ise  $14.49 \pm 0.71$  U/l olarak tespit ettiklerini, bu azalmanın ise lipid peroksidasyonuna bağlı olarak şekillendiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada enzootik buzağılarda lipid peroksidasyonunun yüksek tespit edilmesine bağlı olarak CAT seviyesinde azalmaların gözlendiği düşünölmektedir. Nitekim, El-Deeb ve Tharwat (2015) pnömonili koyunlarda yaptığı çalışmada CAT düzeylerini düşük tespit ettiğini ve CAT düzeylerindeki bu düşüşün serbest radikallerin peroksidasyonunu ve oksidatif stresin oluşmasını engellemek amacıyla şekillendiğini bildirmişlerdir. Al-Qudah (2009) ise akut ve kronik bronkopnömonili buzağılarda yaptığı çalışmada, sağlıklı hayvanlarda CAT düzeylerinin ( $120 \pm 20$  mmol/l), akut bronkopnömonili buzağılarda ( $140 \pm 10$  mmol/l) ve kronik bronkopnömonili buzağılarda ( $90 \pm 10$  mmol/l) farklı konsantrasyonlarda belirlediğini; akut dönemde şekillenen artışın lipid peroksidasyonunu engellemek amacıyla oluştuğunu, kronik dönemdeki azalmanın ise katalaz enzim kapasitesinde ortaya çıkan azalmayla ilgili olabileceğini bildirmiştir. Ayrıca, Eissa ve ark. (2007)'ları, mikoplazmal pnömoni bulunan sığırlarda yaptığı çalışmada mikoplazma etkenlerinin  $H_2O_2$  üretimine yol açarak konak hücrelerde CAT enzimini inhibe edebileceğini belirtmişir.

Bu alışmada CAT konsantrasyonlarının düşük tespit edilmesinin diğer bir sebebi olarak, hastalıkta lipid peroksidasyonunun şiddetli olmasının ve enzootik pnömoninin etiyolojisinde yer alan mikoplazma etkenlerinin (Ide, 1970; Nicholas ve Ayling, 2003; Divers ve Peek, 2008) CAT enzimini inhibe etmesine bağlı olduğu düşünölmektedir. Bu çalışmada elde edilen bulgular araştırmacıların çalışmalarında elde ettikleri bulgularla (Eissa ve ark., 2007; Al-Qudah, 2009; El-Deeb ve Tharwat, 2015; Yurdakul ve Aydoğdu, 2019) benzerlik taşımaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda oksidatif stresin daha isabetli tespit edilmesi amacıyla TAS ve TOS'un birlikte değerlendirmesinin gerektiği bildirilmiştir (Castillo ve ark., 2006; Rabus ve ark., 2008; Celi, 2010; Abuelo ve ark., 2013). Bu amaçla oksidatif stresin diğer bir belirteci olarak oksidatif stres indeksi kullanılmaktadır. OSI hayvanlarda oksidatif stresin bireysel bir göstergesi olup, hayvanda mevcut oksidanlarla antioksidanların oranını ifade etmektedir. Oksidatif stres indeksi "[TOS/TAS] $\times 100$ "



formülüne göre hesaplanmakta ve bu indeks ile hayvanlardaki oksidatif stresin derecesi tespit edilebilmektedir. Ancak bu indeks nispeten yeni kullanılan bir değer olduğundan, bu konuda spesifik ve detaylı daha çok çalışmanın yapılması gerektiği bildirilmiştir (Köşecik ve ark., 2005; Demirbağ ve ark., 2007; Yokuş ve ark., 2007; Durgut ve ark., 2013; Durgut ve ark., 2016; Shoieb ve ark., 2016).

OSI ile ilgili ruminantlarda yapılan çalışmalarda OSI'nin abomazum deplasmanlarında (Durgut ve ark., 2013), geçiş dönemlerindeki ineklerde (Abuelo ve ark., 2013) ve sütten kesilen buzağılarda (Ranade ve ark., 2014) yükseldiği bildirilmiştir. Bu çalışmada OSI kontrol grubu buzağılarda  $0.31 \pm 0.06$  ve enzootik pnömonili buzağılarda  $0.72 \pm 0.11$  olarak tespit edildi. Ancak enzootik pnömonili buzağılarda OSI düzeylerinde belirlenen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Shoieb ve ark. (2016)'ları, pnömonili develerde yaptığı çalışmada sağlıklı hayvanlarda OSI'yi  $0.74 \pm 0.36$ , hasta hayvanlarda ise  $4.18 \pm 1.49$  olarak tespit ettiğini, Durgut ve ark. (2013)'ları ise pnömonili sığırlarda yaptığı çalışmada OSI düzeylerini sağlıklı hayvanlarda  $18 \pm 28.91$ , hasta hayvanlarda ise  $427.48 \pm 532.47$  olarak tespit ettiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada OSI seviyelerinin yüksek tespit edilmesinin sebebi olarak hayvanlarda, enzootik pnömoniye bağlı olarak oksidatif stresin ortaya çıkması, TOS düzeylerinde artış ve TAS düzeylerinde azalma gözlenmesi ve buna bağlı olarak OSI düzeylerinin yükseldiği düşünülmektedir. Sunulan bu çalışmada elde edilen bulgular araştırmacıların (Abuelo ve ark., 2013; Durgut ve ark., 2013; Ranade ve ark., 2014; Shoieb ve ark. 2016) tespit ettikleri bulgularla benzerlik taşımaktadır.

Buzağılarda enzootik pnömoninin etiolojisinde, hayvanların yetersiz bağışıklığa sahip olmasının büyük önemi bulunmaktadır. Buzağuların yetersiz kolostrum alması, aniden sütten kesilmeleri, yetersiz beslenmesi, aşırı kalabalık ve kötü bakım şartları, beslenme hataları gibi stres faktörleri sonucunda buzağılarda immunsupresyon gözlenmektedir. Hayvanlarda viral enfeksiyonların görülmesiyle birlikte immunsupresyon şiddetlenerek hayvanlar bakteriyel enfeksiyonlara daha yatkın hale gelmektedirler (Van Donkersgoed ve ark., 1993; Metzner ve ark., 1999; Radostits ve ark., 2007; Srikumaran ve ark., 2008; Mosier, 2014; Visser, 2016). Buzağılarda solunum sistemi hastalıklarına karşı humoral bağışıklığın önemli bir savunma görevi bulunmaktadır. Anneden alınan maternal antikorlar enfeksiyona karşı belli bir süre

koruma sağlamaktadır. Ancak iki aylıktan daha büyük yaşlardaki buzağılarda kolostrumla birlikte alınan antikor konsantrasyonlarında azalmalar gerçekleşmekte, buzağılar enzootik pnömoniye özellikle iki aylıktan sonra daha çok yakalanmaktadır (Ide, 1970; Kahn ve Line, 2010; Gül, 2012; Sacco ve ark., 2014; Cockroft, 2015). Enzootik pnömoni, buzağılarda pasif bağışıklığın azaldığı dönemde en yüksek insidanslarda görülmekte ve buzağuların pasif ile aktif bağışıklıkları arasındaki geçiş döneminde hastalık yaygın bir şekilde ortaya çıkmaktadır (Kahn ve Line, 2010; Joshi ve ark., 2016).

Hayvanlarda pasif bağışıklığın en önemli bileşeni immunglobülinlerdir. İmmunglobülinler veya antikorlar kan proteinlerinden globülin grubuna dâhil olup, B lenfositler tarafından sentezlenen ve immünolojik etkileri bulunan maddelerdir. Bu maddeler antijenleri bağlamakta ve bunlarla birleşebilmektedir (Butler, 1998; Frandson ve ark., 2009; Abbas ve ark., 2014; Yılmaz ve Akgül, 2014). İmmunglobülinler kendi aralarında beş sınıfa ayrılmaktadırlar. Bunlar IgA, IgD, IgE, IgG ve IgM'dir. IgD yalnızca insanlarda, maymunlarda ve köpeklerde bulunurken, diğer Ig türleri tüm memelilerde bulunmaktadır (Nansen ve Nielsen, 1966; Gershwin, 2008; Frandson ve ark., 2009; Yılmaz ve Akgül, 2014).

İmmunglobülin A, toplam immunglobülinlerin %15'ini oluşturmakta, gastrointestinal ve solunum kanalı duvarlarında bulunan B lenfositler tarafından üretilmektedir. Primer olarak epitel yüzeylerde ve müköz membranların sekresyonlarında bulunan IgA, mukozal yüzeylerde yer alarak bakteriler ile virüslere karşı koruma sağlamaktadır (Snoeck ve ark., 2006; Woof ve Kerr, 2006; Yılmaz ve Akgül, 2014). Bununla birlikte IgA, memeli hayvanlarda hem bağırsaklarda hem de akciğerlerde önemli bir sekretorik antikordur. Virüsleri nötralize edebilmekte ve hedef dokulara bakteriyel patojenlerin yapışmasını engellemektedir (Gershwin, 2008). Gerçekleştirilen bu çalışmada serum IgA seviyesi kontrol grubu hayvanlarda  $384.15 \pm 28.82$  µg/ml, enzootik pnömonili hayvanlarda ise  $334.33 \pm 11.13$  µg/ml olarak tespit edildi. İmmunglobülin A seviyelerinde belirlenen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Corbeil ve ark. (1984)'ları, pnömonili buzağılarda yaptığı çalışmada IgA seviyelerinin en düşük seviyede olduğu dönemlerde ( $< 0.1$  g/dl) pnömoni insidansında artış şekillendiğini, Francoz ve ark. (2004)'ları ise sağlıklı buzağılara göre

(0.06-1.00 g/l) kronik pnömonili buzağılarda serum IgA seviyelerini düşük tespit ettiklerini (0 g/l) bildirmişlerdir. Youssef ve ark. (2015)'ları solunum sistemi hastalığı bulunan buzağılarda IgA seviyesini, sağlıklı hayvanlara göre (35.5 mg/dl) hem akut (16.2 mg/dl) hem de kronik pnömonide (19.8 mg/dl) düşük tespit ettiklerini, bunun sebebinin ise IgA'nın akciğer epitellerinde sekretorik yapıda bulunan bir immunglobülin olmasından ötürü ve akciğer epitellerinde virüslere ve bakterilere karşı koruma sağlamak amacıyla azaldığını bildirmişlerdir. Enzootik pnömonili buzağılarda IgA seviyesinin düşük tespit edilmesinin sebebinin de akciğer hasarı olduğu ve IgA'nın akciğerlerde sekretorik yapıda bulunmasından ötürü seviyesinin azaldığı düşünülmektedir. Bu çalışmada enzootik pnömonili buzağılarda elde edilen bulgular, araştırmacıların (Corbeil ve ark., 1984; Francoz ve ark., 2004; Youssef ve ark., 2015) çalışmalarında bildirdikleri bulgularla paralellik taşımaktadır.

Sığırlarda en fazla bulunan immunglobülin türü IgG olup, toplam immunglobülinlerin yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. IgG yetersizliğine bağlı olarak hayvanların özellikle solunum sistemi hastalıkları gibi çeşitli enfeksiyonlara yatkınlık gösterdiği bildirilmiştir. IgG, insanlarda ve köpeklerde plasenta yoluyla anneden fötüse, gebeliğin son trimesterında geçebilmektedir. Ancak bu durum buzağılarda gözlenmemektedir. Bu yüzden buzağılar hipogammaglobülinemik veya agammaglobülinemik olarak doğmaktadırlar (Mallard ve ark., 1983; Weaver ve ark., 2000; Snoeck ve ark., 2006; Gershwin, 2008; Baskın ve ark., 2010). Hayvanlarda hastalık sırasında IgG konsantrasyonlarında çeşitli farklılıkların tespit edildiği, bunun ise IgG'nin vasküler sistemden dışarı çıkabilmesi ve yabancı antijenlere karşı koruma amacıyla vücutta geniş bir ölçüde yayılım göstermesi sonucunda olduğu bildirilmiştir (Corbeil ve ark., 1984; Gershwin, 2008; Srikumaran ve ark., 2008; Frandson ve ark., 2009; Youssef ve ark., 2015).

Bu çalışmada, serum IgG seviyesi kontrol grubu hayvanlarda  $384.15 \pm 28.82$  µg/ml, enzootik pnömonili hayvanlarda ise  $334.33 \pm 11.13$  µg/ml olarak belirlendi. Ancak bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ( $p > 0.05$ ). Corbeil ve ark. (1984)'ları, pnömonili buzağılarda yaptıkları çalışmada IgG türlerinin azaldığını ve azalmanın olduğu dönemlerde pnömoni insidansının en yüksek oranda gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Youssef ve ark. (2015)'ları ise solunum sistemi hastalığına sahip

buzaşılarda IgG seviyelerini sağlıklı buzaşılarda 15.1 g/dl, akut bronkopnömonili buzaşılarda 2.6 g/dl, kronik pnömonili buzaşılarda ise 5.2 g/dl olarak tespit ettiklerini; bu azalmanın buzaşıların annelerinden yetersiz kolostrum almaları veya kolostrum alınımının engellenmesinin yanı sıra, buzaşıların hipogamaglobülinemik doğmalarına bağlı olarak yetersiz IgG'ye sahip bulunmalarıyla ilgili olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca Francoz ve ark. (2004)'ları, kronik pnömonili buzaşılarda yaptıkları çalışmada IgG seviyelerini düşük tespit ettiklerini, bunun sebebi olarak da virusların buzaşılarda immunsupresyona yol açması sonucunda mikoplazmal etkenlerin aşırı çoğaldığını ve IgG seviyelerinin düşük tespit edildiği hayvanların mikoplazmal enfeksiyonlara karşı duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

Enzootik pnömonili buzaşılarda yapılan bu çalışmada IgG seviyelerinin düşük tespit edilmesinin sebebinin hayvanların yetersiz kolostrum almış olabileceği ve hastalığa bağlı olarak gözlenen immunsupresyon olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte bu çalışmada enzootik pnömoni teşhisi konulan hayvanların ortalama  $3.6 \pm 0.17$  aylık olması, hastalığın pasif ile aktif bağışıklık arasındaki geçiş dönemiyle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde enzootik pnömoninin etiyojisinde mikoplazmaların yer aldığı (Nicholas ve Ayling, 2003; Griffin ve ark., 2010) ve viruslara bağlı immunsupresyon şekillenmesiyle hastalığın ortaya çıkabileceği (Radostits ve ark., 2007; Srikumaran ve ark., 2008), hastalığın pasif ve aktif bağışıklıklar arasındaki geçiş dönemlerinde yaygın bir şekilde gözlenebileceği bildirilmiştir (Kahn ve Line, 2010; Joshi ve ark., 2016). Elde edilen bulgular araştırcıların bulgularıyla (Corbeil ve ark., 1984; Nicholas ve Ayling, 2003; Francoz ve ark., 2004; Radostits ve ark., 2007; Srikumaran ve ark., 2008; Griffin ve ark., 2010; Kahn ve Line, 2010; Youssef ve ark., 2015; Joshi ve ark., 2016) benzerlik taşımaktadır.

İmmunglobülin M, plazma hücreleri tarafından antijenlere karşı üretilen ilk immunglobülin türü olup, immunolojik bir stimülasyonu takiben yanıt olarak sentezlenen ilk immunglobülinidir. Serumda en yüksek ikinci konsantrasyona sahiptir ve toplam immunglobülinlerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Gastrointestinal kanalda önemli görevleri olup, nazal sekresyonlarda ve bronşiyollerdeki mukusta yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Enfeksiyonların akut döneminde artış göstermekte ve daha sonra azalmaktadır. Ayrıca, IgA'nın yetersizliği durumlarında IgM üretiminde

kompenzasyon amacıyla da artış şekillenebilmektedir. Kısa ömürlü olduğundan ötürü yerini daha uzun ömürlü bir immunglobülin türü olan IgG'ye bırakmaktadır (Snoeck ve ark., 2006; Gershwin, 2008; Yılmaz ve Akgül, 2014).

Bu çalışmada serum IgM seviyesi kontrol grubu buzağılara göre ( $15.55 \pm 1.06$   $\mu\text{g/ml}$ ), enzootik pnömonili buzağılarda ( $11.27 \pm 0.61$   $\mu\text{g/ml}$ ) düşük tespit edildi, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Corbeil ve ark. (1984)'ları, pnömonili buzağılarda yapmış olduğu çalışmada IgM konsantrasyonlarını düşük belirlediğini ( $< 0.2$  g/dl), pnömoni insidansının IgM konsantrasyonlarındaki düşüşle ilgili olabileceğini bildirmiştir. Francoz ve ark. (2004)'ları ise sağlıklı buzağılara göre (0.6-4.3 g/l), kronik pnömonili buzağılarda (0.46 g/l) IgM düzeylerini düşük belirlediğini bildirmişlerdir. Gerçekleştirilen bu çalışmada, enzootik pnömonili buzağılarda IgM seviyelerinin düşük tespit edilmesinin sebebi olarak enzootik pnömoni sırasında akciğerde enfeksiyonun ortaya çıkmasıyla birlikte IgA seviyelerinin azalması, IgM'nin yarı ömrünün kısa olması ve IgA'nın görevini devralmasına bağlı olarak konsantrasyonlarının azaldığı düşünülmektedir. Nitekim, yapılan çalışmalarda (Snoeck ve ark., 2006; Gershwin, 2008; Yılmaz ve Akgül, 2014), IgM'nin hastalıkların akut dönemlerinde artış gösterdiği ve daha sonra azaldığı, ayrıca IgM'nin kısa bir yarılanma ömrüne sahip olduğu da bildirilmiştir. Bu çalışmada elde edilen bulgular, araştırmacıların çalışmalarında elde ettikleri bulgularla (Snoeck ve ark., 2006; Gershwin, 2008; Yılmaz ve Akgül, 2014) benzer bulunmuştur.

## Özetle;

- Bu çalışmada; buzağılarda enzootik pnömoninin en çok kış mevsiminden ilkbahar mevsimine geçişte gözleendiği,
- Enzootik pnömonili buzağılarda hematolojik parametrelerden RBC, Hct, MCV ve THR değerlerinde düşüş olduğu, Hb, WBC, MCH ve MCHC değerlerinde ise artış olduğu,
- Enzootik pnömonili buzağılarda oksidatif stres parametrelerinden TOS, NO, SA, MDA ve OSI seviyelerinde artış, TAS, SOD, GPx ve CAT düzeylerinde ise düşüş olduğu,
- Enzootik pnömonili buzağılarda immunglobülin A, G ve M düzeylerinde azalmaların olduğu,
- Enzootik pnömonili buzağılarda oksidan seviyelerinde artış olduğu ve antioksidan kapasitesinde azalma olduğu, oksidan-antioksidan dengenin bozulduğu ve şiddetli oksidatif stresin oluştuğu,
- Enzootik pnömonili buzağılarda bağışıklık sisteminin zayıfladığı tespit edildi.

Sonuç olarak, enzootik pnömonili buzağılarda oksidatif stres parametreleri ve immunglobülin seviyeleri değerlendirilerek, hastalıkta oksidatif stresin olduğu ve immunglobülin seviyelerinde düşüş belirlendi. Bu sonuca bakıldığında oksidatif stresin enzootik pnömoninin oluşmasında önemli bir yere sahip olduğu ve hastalığın oluşumunda katkısının olabileceği, yine hastalığın ortaya çıkmasında bağışıklık sisteminin baskılanmasının önemli etkilerinin olduğu kanısına varıldı. Ayrıca buzağılarda hastalığın ortaya çıkışının önlenmesi, hastalık sırasında gözlenen oksidatif stresin azaltılması ve bağışıklık sisteminin desteklenmesi amacıyla buzağuların dengeli ve yeterli beslenmesi, buzağulara antioksidan nitelikli mineral ve vitamin takviyelerinin (Se, Cu, Mn, Zn,  $\beta$ -karoten, C ve E vitamini) yapılmasının faydalı olabileceği, buzağılarda strese yol açan kötü bakım ve beslenme şartları gibi çevresel faktörlerin düzeltilmesinin buzağılarda enzootik pnömoni hastalığının görülme riskini azaltabileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2014.
- Abuelo A, Hernandez J, Benedito JL, Castillo C. Oxidative stress index (OSI) as a new tool to assess redox status in dairy cattle during the transition period. *Animal*. 2013;7(8):1374-8.
- Abuelo A, Perez-Santos M, Hernandez J, Castillo C. Effect of colostrum redox balance on the oxidative status of calves during the first 3 months of life and the relationship with passive immune acquisition. *Vet J*. 2014;199:295-9.
- Ajdini S, Berberi P, Ceroni V, Shabani E. Bronchopneumonia and density of calves in stables. *Anglisticum J (IJLLIS)*. 2015a;4(12):70-3.
- Ajdini S, Berberi P, Ceroni V, Sherifi K. Hygienical factors of the environment and bronchopneumonia in calves. *Anglisticum J (IJLLIS)*. 2015b;4(6):293-8.
- Al-Qudah KM. Oxidative stress in calves with acute or chronic bronchopneumonia. *Rev Med Vet*. 2009;160(5):231-6.
- Altuntaş E, Turgut T, İlhan N, Deveci F, Muz MH, Çelik İ. KOAH'lı hastalarda oksidan-antioksidan düzeyleri. *Tuberk Toraks*. 2003;51(4):373-9.
- Ameri M, Wilkerson MJ. Comparison of two commercial radial immunodiffusion assays for detection of bovine immunoglobulin G in newborn calves. *J Vet Diagn Invest*. 2008;20:333-6.
- Armstrong D, Browne R. The analysis of free radicals, lipid peroxides, antioxidant enzymes and compounds related to oxidative stress as applied to the clinical chemistry laboratory. Armstrong D, editor. *Free radicals in diagnostic medicine*. 1<sup>st</sup> ed. Boston: Springer; 1994.
- Augusto O, Bonini MG, Amanso AM, Linares E, Santos CCX, De Menezes SLD. Nitrogen dioxide and carbonate radical anion: two emerging radicals in biology. *Free Radical Bio Med*. 2002;32(9):841-59.
- Ayala A, Munoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:1-31.
- Aydemir B, Sarı EK. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Vet J*. 2009;2(2):56-60.
- Baskın Y, Yiğitbaşı T, Afacan G, Akgün F, Dere R. Sağlıklı bireylerde immunoglobulin (IgA, IgG, IgM) ve IgG alt grupları referans aralıkları. *Turk J Biochem*. 2010;25(4):325-32.
- Bedard K, Krause KH. The NOX Family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2007;87:245-313.
- Bednarek D, Zdzisinska B, Kondracki M, Kandefler-Szerszen M. Effect of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs in combination with long-acting oxytetracycline

- on non-specific immunity of calves suffering from enzootic bronchopneumonia. *Vet Microbiol.* 2003;96:53-67.
- Benzer F, Ozan ST. Fasciola hepatica ile enfekte koyunlarda lipid peroksidasyonu, antioksidant enzimler ve nitrik oksit düzeyleri. *Turk J Vet Anim Sci.* 2003;27:657-61.
- Bernabucci U, Ronchi B, Lacetera N, Nardone A. Influence of body condition score on relationships between metabolic status and oxidative stress in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci.* 2005;88:2017-26.
- Blumberg J. Use of biomarkers of oxidative stress in research studies. *J Nutr.* 2004;134(11):3188-9.
- Bojkovski J, Milanov D, Savic S, Vasic A, Zdravkovic N, Rogozarski D, et al. Respiratory diseases of calves on dairy cow farm. *Bull Univ Agric Sci Vet Med.* 2014;71(2):313-20.
- Bozukluhan K, Atakişi E, Atakişi O. Nitric oxide levels, total antioxidant and oxidant capacity in cattle with foot-and-mouth-disease. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.* 2013;19(1):179-81.
- Broom DM, Kirkden RD. Welfare, stress, behaviour and patophysiology. Dunlop RH, Malbert CH, editors. *Veterinary Pathophysiology.* 1<sup>st</sup> ed. Iowa: Blackwell; 2004.
- Butler JE. Immunoglobulin diversity, B-cell and antibody repertoire development in large farm animals. *Rev Sci Tech Off Int Epiz.* 1998;17(1):43-70.
- Castillo C, Hernandez J, Valverde I, Pereira V, Sotillo J, Alonso ML, et al. Plasma malonaldehyde (MDA) and total antioxidant status (TAS) during lactation in dairy cows. *Res Vet Sci.* 2006;80:133-9.
- Celi P. The role of oxidative stress in small ruminants' health and production. *R Bras Zootec.* 2010;39:348-63.
- Celi P. Oxidative stress in ruminants. Mandelker L, Vajdovich P, editors. *Studies on veterinary medicine.* 1<sup>st</sup> ed. Totowa: Humana Press; 2011a.
- Celi P. Biomarkers of oxidative stress in ruminant medicine. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2011b;33(2):233-40.
- Cemek M, Çaksen H, Bayıroğlu F, Cemek F, Dede S. Oxidative stress and enzymic-non-enzymic antioxidant responses in children with acute pneumonia. *Cell Biochem Funct.* 2006;24:269-73.
- Chang JC, Van Der Hoeven LH, Haddox CH. Glutathione Reductase in the Red Blood Cells. *Annals of Clinical and Laboratory Science.* 1978;8(1):23-29.
- Chirase N, Greene W, Purdy CW, Loan RW, Auvermann BW, Parker DB, et al. Effect of transport stress on respiratory disease, serum antioxidant status, and serum concentrations of lipid peroxidation biomarkers in beef cattle. *Am J Vet Res.* 2004;65:860-4.
- Civelek T, Kav K, Çamkerten İ, Çelik HA, Acar A. Effects of bacterial pneumonia in neonatal calves on serum lipids. *Bull Vet Inst Pulawy.* 2007;51:503-7.
- Cockroft P. *Bovine Medicine.* 3<sup>rd</sup> ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2015.



- Comhair SAA, Erzurum SC. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283:246-55.
- Corbeil LB, Watt B, Corbeil RR, Betzen TG. Immunoglobulin concentrations in serum and nasal secretions of calves at the onset of pneumonia. *Am J Vet Res*. 1984;45(4):773-8.
- Crook M. The determination of plasma or serum sialic acid. *Clin Biochem*. 1993;26:31-8.
- Cunningham JG, Klein BG. *Textbook of Veterinary Physiology*. 4<sup>th</sup> ed. Missouri: Elsevier Saunders; 2007.
- Çetin E, Çetin N, Küçük O. Toklularda karayolu ile taşımının oksidan-antioksidan sistem üzerine etkisi. *Atatürk Üniv Vet Bil Derg*. 2011;6(2):103-9.
- Çimtay İ, Şahin T, Kaya NBA. Enzootik pnömonili besi sığırlarının tedavisinde amoksisilin'in etkinliğinin araştırılması. *YYÜ Vet Fak Derg*. 2000;11(2):113-6.
- Çitil M, Güneş V, Karapehlivan M, Atalan G, Maraşlı S. Evaluation of serum sialic acid as an inflammation marker in cattle with traumatic reticulo peritonitis. *Revue Med Vet*. 2004;155(7):389-92.
- Das R, Sailo L, Verma N, Bharti P, Saikia J. Impact of heat stress on health and performance of dairy animals: A review. *Vet World*. 2016;9(3):260-8.
- Dedon PC, Tannenbaum SR. Reactive nitrogen species in the chemical biology of inflammation. *Arch Biochem Biophys*. 2004;423:12-22.
- Demirbağ R, Gür M, Yılmaz R, Kunt AS, Erel Ö, Andaç MH. Influence of oxidative stress on the development of collateral circulation in total coronary occlusions. *Int J Cardiol*. 2007;116:14-9.
- Divers TJ, Peek SF. *Rebhun's Diseases of Dairy Cattle*. 2<sup>nd</sup> Ed. Missouri: Saunders/Elsevier; 2008.
- Doyle RL, Da Silva AS, Oliveira CB, França RT, Abdalla FH, Costa P, et al. Lipid peroxidation and decrease on the activities of antioxidant enzymes in experimental infection by *Babesia bovis* in cattle. *Comp Clin Path*. 2015;24(4):967-70.
- Durgut R, Ataseven VS, Sağkan-Öztürk A, Öztürk OH. Evaluation of total oxidative stress and total antioxidant status in cows with natural bovine herpesvirus-1 infection. *J Anim Sci*. 2013;91:3408-12.
- Durgut R, Öztürk AS, Öztürk OH, Güzel M. Evaluation of oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in cattle with displacement of the abomasum. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*. 2016;63:137-41.
- Eissa SI, Moussa SZ, Ahmet HA, El-Meadawy SA. Oxidative stress and immunosuppression induced by mycoplasma infection in cattle. *The Egypt J Bioch Mol Biology*. 2007;25:62-77.
- Eken A. Rat kan ve doku örneklerinde oksidatif stres parametreleri. *J Clin Anal Med*. 2017;69:73.
- El-Deeb. Acute phase response and oxidative stress parameters in pneumonic camel calves (*Camelus dromedarius*). *Bulg J Vet Med*. 2015;18(3):258-69.

- El-Deeb WM, El-Bahr SM. Acute-phase proteins and oxidative stress biomarkers in water buffalo calves subjected to transportation stress. *Comp Clin Pathol.* 2014;23:577-82.
- El-Deeb WM, Tharwat M. Lipoproteins profile, acute phase proteins, proinflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in sheep with pneumonic pasteurellosis. *Comp Clin Pathol.* 2015;24:581-8.
- Ellis JA. The immunology of the bovine respiratory disease complex. *Immunology.* 2001;17(3):535-50.
- Empey DW. Diseases of the respiratory system. *Br Med J.* 1978;1:631-3.
- Ercan N, Tuzcu N, Başbuğ O, Gök K, Işıdan H, Oğrak YZ. The evaluation of important biomarkers in healthy cattle. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2014;2(95):749-55.
- Erdoğan HM, Karapehlivan M, Çitil M, Atakişi O, Uzlu E, Ünver A. Serum sialic acid and oxidative stress parameters changes in cattle with leptospirosis. *Vet Res Commun.* 2008;32:333-9.
- Erel Ö. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38:1103-11.
- Ergönül S, Aşkar TK. Anaplasmosisli sığırlarda ısı şok protein (HSP), malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO) ve interlökin (IL-6, IL-10) düzeylerinin araştırılması. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.* 2009;15(4):575-9.
- Erkılıç EE, Erdoğan HM, Ogün M, Kırmızıgül AH, Gökçe E ve ark. Relationship between hepcidin and oxidant/antioxidant status in calves with suspected neonatal septicemia. *Vet World.* 2016;9(11):1238-1241.
- Evans P, Halliwell B. Micronutrients: oxidant/antioxidant status. *Brit J Nutr.* 2001; 85(2):67-74.
- Fabbrini E, Serafini M, Baric IC, Hazen SL, Klein S. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes.* 2014;63:976-81.
- Fattman CL, Schaefer LM, Oury TD. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. *Free Radical Bio Med.* 2003;35(3):236-56.
- Fardy CH, Silverman M. Antioxidants in neonatal lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;73(2):F112-F117.
- Francisco SFA, Quigley JD. Serum immunoglobulin concentrations after feeding maternal colostrum or maternal colostrum plus colostrum supplement to dairy calves. *Am J Vet Res.* 1993;54(7):1051-4.
- Francoz D, Lapointe JM, Wellemans V, Desrochers A, Caswell JL, et al. Immunoglobulin G2 deficiency with transient hypogammaglobulinemia and chronic respiratory disease in a 6-month-old Holstein heifer. *J Vet Diagn Invest.* 2004;16:432-5.
- Frandsen RD, Wilke WL, Fails AD. *Anatomy and Physiology of Farm Animals.* 7<sup>th</sup> ed. Chichester: John Wiley&Sons; 2009.
- Gaeta NC, Ribeiro BLM, Aleman MAR, Yoshihara E, Nassar AFC, Marques LM, et al. Bacterial pathogens of the lower respiratory tract of calves from Brazilian rural

settlement herds and their association with clinical signs of bovine respiratory disease. *Pesq Vet Bras.* 2018;38(3):374-81.

Gershwin LJ. *Clinical Veterinary Immunology*. Kaneko J, Harvey J, Bruss M, editors. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6<sup>th</sup> ed. Cambridge: Academic Press; 2008.

Gogolewski RP, Leathers CW, Liggitt HD, Corbeil LB. Experimental *Haemophilus somnus* pneumonia in calves and immunoperoxidase localization of bacteria. *Vet Pathol.* 1987;24:250-6.

Griffin D, Chengappa MM, Kuszak J, McVey DS. Bacterial pathogens of the respiratory disease complex. *Vet Clin N Am-Food A.* 2010;26:381-94.

Guardabassi L, Jensen LB, Kruse H. *Guide to Antimicrobial Use in Animals*. 1<sup>st</sup> ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.; 2008.

Gül Y. *Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları (Sığır, Koyun-Keçi)*. 3. Baskı. Malatya: Medipres; 2012.

Gündoğdu S, Ertekin A. İnsanlarda üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının lipid peroksidasyonu, antioksidan vitaminler ve antioksidan savunma sistemleri üzerine etkilerinin araştırılması. *YYÜ Vet Fak Derg.* 2006;17(1-2):19-25.

Gürel H. Sığırlarda solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibiyotikler. *Vet Hekim Der Derg.* 2009;80(3):29-33.

Güzel M, Aşkar TK, Kaya G, Atakişi E, Avcı GE. Serum sialic acids, total antioxidant capacity, and adenosine deaminase activity in cattle with theileriosis and anaplasmosis. *Bull Vet Inst Pulawy.* 2008;52:227-30.

Hallemeesch MM, Janssen BJA, De Jonge WJ, Soeters PB, Lamers WH, Deutz NEP. NO production by cNOS and iNOS reflects blood pressure changes in LPS-challenged mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285:871-5.

Halliwell B, Gutteridge JMC. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys.* 1990;280(1):1-8.

Hampl V, Cornfield DN, Cowan NJ, Archer SL. Hypoxia potentiates nitric oxide synthesis and transiently increases cytosolic calcium levels in pulmonary artery endothelial cells. *Eur Respir J.* 1995;8:515-22.

Hanzlicek GA, White BJ, Mosier D, Renter DG, Anderson DE. Serial evaluation of physiologic, pathological, and behavioral changes related to disease progression of experimentally induced *Mannheimia haemolytica* pneumonia in postweaned calves. *Am J Vet Res.* 2010;71(3):359-69.

Hermeyer K, Jacobsen B, Spargser J, Rosengarten R, Hewicker-Trautwein M. Detection of *Mycoplasma bovis* by in-situ hybridization and expression of inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine and manganese superoxide dismutase in the lungs of experimentally-infected calves. *J Comp Path.* 2011;145:240-50.

Horwood PF, Mahony TJ. Multiplex real-time RT-PCR detection of three viruses associated with the bovine respiratory disease complex. *J Virol Methods.* 2011;171:360-3.

- Hoshino Y, Ichijo S, Osame S, Takahashi E. Studies on serum tocopherol, selenium levels and blood glutathione peroxidase activities in calves with white muscle disease. *Jpn J Vet Sci.* 1989;51(4):741-8.
- Ide PR. The etiology of enzootic pneumonia of calves. *Can Vet J.* 1970;11(10):194-202.
- Inoue S, Kawanishi S. Oxidative DNA damage induced by simultaneous generation of nitric oxide and superoxide. *FEBS J.* 1995;371(1):86-8.
- Ismael M, El-Sayed MS, Metwally AM, Ibrahim ZK, El-Saman ARM. Clinical and haematobiochemical evaluation of pneumonia in calves with special reference to oxidant/antioxidant indices. *Alexandria J Vet Sci.* 2017;54(2):40-4.
- İçen H, Sekin S, Yeşilmen S, Işık N, Şimşek A. Viral and bacterial pathogen isolated and identified from pneumonic calves in region of Diyarbakir and its treatment with tulathromycin. *J Anim Vet Adv.* 2009;8(8):1545-1550
- İmren HY, Şahal M. *Veteriner İç Hastalıkları. 2. Baskı.* Ankara: Medisan Yayınevi; 1991.
- İmren HY. *Veteriner İç Hastalıklarına Giriş. 4. Baskı.* Ankara: Medisan Yayınevi; 2000.
- İssi M, Eröksüz Y, Öngör H, Gül Y, Kaya M, Çevik A. Enzootik pnömoni semptomları görülen bir besi sığırı işletmesinde *Mycoplasma bovis* enfeksiyonu. *Atatürk Üniv Vet Bil Derg.* 2015;10(1):39-45.
- İssi M, Gül Y, Yılmaz S. Clinical, haematological and antioxidant status in naturally poxvirus infected sheep. *Revue Med Vet.* 2008;159(1):54-8.
- Jaffrey SR, Snyder SH. Nitric oxide: a neural messenger. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 1995;11:417-40.
- Jones C, Chowdhury S. A review of the biology of bovine herpesvirus type 1 (BHV-1), its role as a cofactor in the bovine respiratory disease complex and development of improved vaccines. *Anim Health Res Rev.* 2008;8(2):187-205.
- Jones ML, Allison RW. Evaluation of the ruminant complete blood cell count. *Vet Clin Food Anim.* 2007;23:377-402.
- Joshi V, Gupta VK, Bhanuprakash AG, Mandal RSK, Dimri U, Ajith Y. Haptoglobin and serum amyloid A as putative biomarker candidates of naturally occurring bovine respiratory disease in dairy calves. *Microb Pathogenesis.* 2018;116:33-7.
- Joshi V, Gupta VK, Kumar OR, Pruthivishree BS, Dimri U, Alam S. Bovine respiratory disease - an updated review. *J Immunol Immunopathol.* 2016;18(2):86-93.
- Kahn CM, Line S. *The Merck Veterinary Manual. 10<sup>th</sup> ed.* New Jersey: Merck and Co. Inc.; 2010.
- Kale M, Öztürk D, Hasırcıoğlu S, Pehlivanoğlu F, Türütoğlu H. Some viral and bacterial respiratory tract infections of dairy cattle during the summer season. *Acta Vet-Beograd.* 2013;63(2-3):227-36.
- Kamada H, Nonaka I, Ueda Y, Murai M. Selenium addition to colostrum increases immunoglobulin G absorption by newborn calves. *J Dairy Sci.* 2007; 90:5665-70.
- Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest Radikaller. *MAKÜ Sag Bil Enst Derg.* 2016a;4(1):50-9.

- Karabulut H, Gülay MŞ. Antioksidanlar. MAE Vet Fak Derg. 2016b;1(1):65-76.
- Karageç Tİ, Kıralk FK, Seyrek K, Bildik A, Eren H. Detection of serum total sialic acid in cattle with natural tropical theileriosis. Revue Med Vet. 2005;156(11):578-82.
- Karapehlivan M, Uzlu E, Kaya N, Kankavi O, Ural K, Çitil M. Investigation of some biochemical parameters and the antioxidant system in calves with dermatophytosis. Turk J Vet Anim Sci. 2007a;31(2):85-9.
- Karapehlivan M, Atakişi E, Çitil M, Kankavi O, Atakişi O. Serum sialic acid levels in calves with pneumonia. Vet Res Commun. 2007b;31:37-41.
- Kasari TR, Naylor JM. Metabolic acidosis without clinical signs of dehydration in young calves. Can Vet J. 1984;25:394-9.
- Katoh T, Sakai J, Ogata Y, Urushiyama Y. Effect of a combination of antimicrobial agents for the treatment of respiratory disease in cattle. J Vet Med Sci. 1996;58(8):783-5.
- Kırmızıgül AH, Ogün M, Özen H, Erkılıç EE, Gökçe E, Karaman M, et al. Oxidative stress and total sialic acid levels in sheep naturally infected with pox virus. Pak Vet J. 2016;36(3):312-5.
- Klinkon M, Jezek J. Values of blood variables in calves. Perez-Marin CC, editors. A Bird's-Eye View of Veterinary Medicine. 1<sup>st</sup> ed. London: IntechOpen; 2012.
- Kristof AS, Goldberg P, Laubach V, Hussain SNA. Role of inducible nitric oxide synthase in endotoxin-induced acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:1883-1889.
- Köşecik M, Erel Ö, Sevinç E, Selek Ş. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. Int J Cardiol. 2005;100:61-4.
- Kuckleburg CJ, McClenahan DJ, Czuprynski CJ. Platelet activation by *Histophilus somni* and its LOS induces endothelial cell pro-inflammatory responses and platelet internalization. Shock. 2008;29(2):189-96.
- Lang JD, McArdle PJ, O'Reilly PJ, Matalon S. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury. Chest. 2002;122:314-20.
- Larsen LE, Tjornehoj K, Viuff B, Jensen NE, Uttenthal A. Diagnosis of enzootic pneumonia in Danish cattle: reverse transcription-polymerase chain reaction assay for detection of bovine respiratory syncytial virus in naturally and experimentally infected cattle. J Vet Diagn Invest. 1999;11:416-22.
- Lee SH, Jaekal J, Bae CS, Chung BH, Yun SC, Gwak MJ, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay, single radial immunodiffusion, and indirect methods for the detection of failure of transfer of passive immunity in dairy calves. J Vet Intern Med. 2008;22:212-8.
- Lillie LE. The bovine respiratory disease complex. Can Vet J. 1974;15(9):233-42.
- Lin XQ, O'Reilly KL, Storz J, Purdy CW, Loan RW. Antibody responses to respiratory coronavirus infections of cattle during shipping fever pathogenesis. Arch Virol. 2000;145:2335-49.

- Lopes-Neto BE, Santos GJL, Lima AL, Barbosa MC, Dos Santos TEJ, Uchoa DC, et al. Catalase and glutathione peroxidase in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Acta Sci Vet*. 2016;44(1360):1-6.
- Lykkesfeldt J, Svendsen O. Oxidants and antioxidants in disease: oxidative stress in farm animals. *Vet J*. 2007;173:502-11.
- Mallard BA, Burnside EB, Burton JH, Wilkie BN. Variation in serum immunoglobulins in Canadian Holstein-Friesians. *J Dairy Sci*. 1983; 66(4):862-6.
- Mandelker L. Oxidative stress, free radicals, and cellular damage. Mandelker L, Vajdovich P, editors. *Studies on veterinary medicine*. 1<sup>st</sup> ed. Totowa: Humana Press; 2011.
- Mert N, Yıldırım BA. Biochemical parameters and histopathological findings in the forced molt laying hens. *Rev Bras Cienc Avic*. 2016;18(4):711-718.
- Metzner M, Behrmann K, Döpfer D, Klee W. Efficacy of an immune modulator in enzootic pneumonia of dairy calves. *J Vet Med*. 1999;46:293-9 .
- Mir BA, Razak R, Ali A, Muzamil S, Mir MR, Khaliq T, et al. Assessment of antioxidant profile in subclinical and clinical mastitis in dairy cattle. *J Entomol Zool Stud*. 2017;5(6):1022-5.
- Moretti DB, Nordi WM, Cruz TMP, Machado-Neto R. Catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and oxygen radical absorbance capacity in the gut of juvenile pacu *Piaractus mesopotamicus* and dourado *Salminus brasiliensis* fed bovine first milk secretion. *Lat Am J Aquat Res*. 2017;45(4):717-23.
- Mosier D. Review of BRD pathogenesis: the old and the new. *Anim Health Res Rev*. 2014;15(2):166-8.
- Mousa S, Soliman SM. Oxidant and antioxidant status in pneumonic goats with special reference to bacterial etiology. *Int J Livest Res*. 2016;6(5):15-23.
- Nansen P, Nielsen K. Metabolism of bovine immunoglobulin. 1. Metabolism of bovine IgG in cattle with chronic pyogenic infections. *Can J Comp Med Vet Sci*. 1966;30:327-31.
- Nazifi S, Haghkhah M, Asadi Z, Ansari-Lari M, Tabandeh MR, Esmailnezhad Z, et al. Evaluation of sialic acid and acute phase proteins (haptoglobin and serum amyloid A) in clinical and subclinical bovine mastitis. *Pak Vet J*. 2011;31(1):55-9.
- Nicholas RAJ, Ayling RD. *Mycoplasma bovis*: disease, diagnosis, and control. *Res Vet Sci*. 2003;74:105-12.
- Nicholas RAJ. Bovine mycoplasmosis: silent and deadly. *Vet Rec*. 2011;168:459-62.
- Nyarko KA, Coomber B, Mellors A, Gentry PA. Bovine platelet adhesion is enhanced by leukotoxin and sialoglycoprotease isolated from *Pasteurella haemolytica* A1 cultures. *Vet Microbiol*. 1998;61:81-91.
- Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *J Clin Exp Invest*. 2015;6(3):331-6.

- Özçelik M, İssi M, Gül Y, Güler O, Şimşek H, Özdemir N, ve ark. Bakteriyel pnömonili besi sığırlarında oluşan serbest radikal hasarının antioksidan aktivite ve bazı mineral maddeler üzerine etkisi. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg.* 2014;11(2):111-6.
- Özkan C. Deneysel nefrotoksisite oluşturulan tavşanlarda nitrik oksit donörü (L-arginin) ve nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin (aminoguanidin, L-NAME) etkinliği [Doktora tezi]. Van: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi; 2009.
- Özkan C, Altuğ N, Akgül Y, Keleş İ, Kaya A, Yüksek N, et al. Relationship between packed cell volume levels and serum nitric oxide concentrations in cattle with tropical theileriosis. *Pak Vet J.* 2015;35(3):385-7.
- Özkan C, Huyut Z, Yıldırım S, Özbek M, İçen H. Serum malondialdehyde, coenzyme Q10 and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels in calves with foot-and-mouth disease. *Med Weter.* 2018;74(11):708-12.
- Patel RP, Mc Andrew J, Sellak H, White CR, Jo H, Freeman BA, et al. Biological aspects of reactive nitrogen species. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1411:385-400.
- Pekmezci D, Çenesiz S, Çakıroğlu D, Çiftci G, Çıra A, Gökalp G. Status of lipid peroxidation, cell destruction and the antioxidant capacity in foals with lower respiratory tract disease. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2012;18(1):157-60.
- Portis E, Lindeman C, Johansen L, Stoltman G. A ten-year (2000–2009) study of antimicrobial susceptibility of bacteria that cause bovine respiratory disease complex - *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni* - in the United States and Canada. *J Vet Diagn Invest.* 2012;24(5):932-44.
- Post KW, Cole NA, Raleigh RH. In vitro antimicrobial susceptibility of *Pasteurella haemolytica* and *Pasteurella multocida* recovered from cattle with bovine respiratory disease complex. *J Vet Diagn Invest.* 1991;3:124-6.
- Pyörala S, Baptiste KE, Catry B, Van Dujikeren E, Greko C, Moreno MA, et al. Macrolides and lincosamides in cattle and pigs: use and development of antimicrobial resistance. *Vet J.* 2014;200:230-9.
- Rabus M, Demirbağ R, Sezen Y, Konukoğlu O, Yıldız A, Erel Ö, et al. Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008;36(8):536-40.
- Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD. *Veterinary Medicine.* 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2007.
- Ranade R, Talukder S, Muscatello G, Celi P. Assessment of oxidative stress biomarkers in exhaled breath condensate and blood of dairy heifer calves from birth to weaning. *Vet J.* 2014;202:583-587.
- Reece WO. *Dukes' Physiology of Domestic Animals.* 13th ed. New York: Cornell University Press; 2013.
- Reiss CS, Komatsu T. Does nitric oxide play a critical role in viral infections? *J Virol.* 1998;72(6):4547-51.
- Rezaei SA, Dalir-Naghadeh B. Evaluation of antioxidant status and oxidative stress in cattle naturally infected with *Theileria annulata*. *Vet Parasitol.* 2006;(142):179-86.

- Ribeiro MG, Riseti RM, Bolanos CAD, Caffaro KA, Morais ACB, Lara GHB, et al. *Trueperella pyogenes* multispecies infections in domestic animals: a retrospective study of 144 cases (2002 to 2012). *Vet Quart.* 2015;35(2):82-7.
- Rice JA, Carrasco-Medina L, Hodgins DC, Shewen PE. *Mannheimia haemolytica* and bovine respiratory disease. *Anim Health Res Rev.* 2008;8(2):117-28.
- Saber APR, Hoshyar BF, Ajdari A, Manafi H, Yousefi AR, Asgharzade BA, et al. Control of clinical pneumonia in calves by antibiotic therapy. *Euro J Exp Bio.* 2013;3(4):61-5.
- Sacco RE, McGill JL, Pillatzki AE, Palmer MV, Ackermann MR. Respiratory syncytial virus infection in cattle. *Vet Pathol.* 2014;51(2):427-36.
- Saleh NS, Allam TS. Pneumonia in sheep: bacteriological and clinicopathological studies. *Am J Res Commun.* 2014;2(11):70-88.
- Saran M, Bors W. Direct and indirect measurements of oxygen radicals. *Klin Wochenschr.* 1991;69:957-64.
- Schaefer AL, Cook NJ, Bench C, Chabot JB, Colyn J, Liu T, et al. The non-invasive and automated detection of bovine respiratory disease onset in receiver calves using infrared thermography. *Res Vet Sci.* 2012;93:928-35.
- Schaefer AL, Cook NJ, Church JS, Basarab J, Perry B, Miller C, et al. The use of infrared thermography as an early indicator of bovine respiratory disease complex in calves. *Res Vet Sci.* 2007;83:376-84.
- Schott C, Cai H, Parker L, Bateman KG, Caswell JL. Hydrogen peroxide production and free radical-mediated cell stress in *Mycoplasma bovis* pneumonia. *J Comp Path.* 2014;150:127-37.
- Shite A, Admassu B, Yenew A. Bovine dictyocaulosis: a review. *Eur J Biol.* 2015;7(3):125-31.
- Shoieb SF, Mohamed H, Ibrahim M, Sayed-Ahmed M, El-Khodery SA. Antioxidant trace elements and oxidative stress levels associated with pasteurellosis in camel-calves (*Camelus dromedarius*). *J Vet Sci Tech.* 2016;7(6):1-5.
- Sirmatel Ö, Sert C, Sirmatel F, Selek Ş, Yokuş B. Total antioxidant capacity, total oxidant status and oxidative stress index in the men exposed to 1.5 T static magnetic field. *Gen Physiol Biophys.* 2007;26:86-90.
- Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem.* 2017;86:715-48.
- Singh K, Ritchey JW, Confer AW. *Mannheimia haemolytica*: bacterial-host interactions in bovine pneumonia. *Vet Pathol.* 2011;48(2):338-48.
- Snoeck V, Peters IR, Cox E. The IgA system: a comparison of structure and function in different species. *Vet Res.* 2006;37:455-67.
- Sordillo LM. Selenium-dependent regulation of oxidative stress and immunity in periparturient dairy cattle. *Vet Med Int.* 2013;2013:1-8.
- Srikumaran S, Kelling CL, Ambagala A. Immune evasion by pathogens of bovine respiratory disease complex. *Anim Health Res Rev.* 2008;8(2):215-29.



- Sylte MJ, Inzana TJ, Czuprynski CJ. Reactive oxygen and nitrogen intermediates contribute to *Haemophilus somnus* lipooligosaccharide-mediated apoptosis of bovine endothelial cells. *Vet Immunol Immunopathol.* 2004;97:207-17.
- Tabakoğlu E, Durgut R. Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *Adana Vet Kont Enst Müd Derg.* 2013;3(1):69-75.
- Unnikrishnan MK, Rao MNA. Curcumin inhibits nitrogen dioxide induced oxidation of hemoglobin. *Mol Cell Biochem.* 1995;146:35-7.
- Van Donkersgoed J, Ribble CS, Boyer LG, Townsend HGG. Epidemiological study of enzootic pneumonia in dairy calves in Saskatchewan. *Can J Vet Res.* 1993;57:247-54.
- Virtala AMK, Gröhn YT, Mechor GD, Erb HN. The effect of maternally derived immunoglobulin G on the risk of respiratory disease in heifers during the first 3 months of life. *Prev Vet Med.* 1999;39:25-37.
- Visser H. Bacterial and viral pathogens of bovine respiratory disease in veal calves during the first 12 weeks of the fattening period [Yüksek Lisans tezi]. Utrecht: Utrecht University; 2016.
- Weaver DM, Tyler JW, Van Metre DC, Hostetler DE, Barrington GM. Passive transfer of colostral immunoglobulins in calves. *J Vet Intern Med.* 2000;14:569-77.
- Whiteley LO, Maheswaran SK, Weiss DJ, Ames TR, Kannan MS. *Pasteurella haemolytica* A1 and bovine respiratory disease: Pathogenesis. *J Vet Intern Med.* 1992;6(1):11-22.
- Winter WE, Hardt NS, Fuhrman S. Immunoglobulin E: Importance in parasitic infections and hypersensitivity responses. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1382-5.
- Wood P. Managing calf pneumonia. *Vet Times.* 2016;1-8.
- Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol.* 2006;208:270-82.
- Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Vet.* 1999;34(5):646-56.
- Yaman K. Fizyoloji. 3. Baskı. Bursa: Vipaş AŞ Yayıncılık; 1999.
- Yates WDG. A Review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia and viral-bacterial synergism in respiratory disease of cattle. *Can J Comp Med.* 1982;46:225-63.
- Yılmaz N, Akgül Y. İmmünglobulinler ve septisemi. *Uludağ Üniv Vet Fak Derg.* 2014;33(1-2):33-42.
- Yokuş B, Bademkiran S, Çakır DU. Total anti-oxidant capacity and oxidative stress in dairy cattle and their associations with dystocia. *Med Weter.* 2007;63(2):167-70.
- Youssef MA, El-Khodery SA, Abdo M. A comparative study on selected acute-phase proteins (APPs) and immunoglobulins in buffalo and bovine calves with respiratory disease. *Comp Clin Pathol.* 2015;24:515-20.

Youssef MA, El-Khodery SA, Mohamed H, Ibrahim M. Antioxidant trace elements in serum of draft horses with acute and chronic lower airway disease. *Biol Trace Elem Res.* 2012;150:123-9.

Yurdakul İ, Aydoğdu U. The effect of enteritis, pneumonia and omphalitis on oxidative/antioxidant balance in the calves. *Turkish J Agri Food Sci Tech.* 2019;7(3):539-42.

Yüksek N, Kozat S, Başbuğan Y. Nitric oxide, total antioxidant capacity and total oxidant capacity levels in the lambs with pneumonia. *J Vet Ani Res.* 2018;1:201.

Zhao Y, Jackson SM, Aitken R. The bovine antibody repertoire. *Dev Comp Immunol.* 2006;30:175-86.

Zibera L, Martelanc M, Franko M. Bilirubin is an endogenous antioxidant in human vascular endothelial cells. *Sci Rep.* 2016;6:29240.



## ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Mersin'de doğdu. İlkokul eğitimini Çavuşlu İlköğretim Okulu'nda, ortaokul ve lise eğitimini Yusuf Kalkavan Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2004 yılında Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ni kazandı, 2010 yılında mezun oldu. 2012 yılında Yüksek Öğretim Kurulu'nun açmış olduğu Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) ile Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak atandı. 2014 yılında aynı Anabilim Dalı'nda Doktora çalışmalarına başladı. Halen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır.



## EKLER

### EK 1. Etik Kurul Raporu



T.C.  
**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**  
**ONAY BELGESİ**

*YUZUNCU YIL UNIVERSITY (TURKEY)*  
*ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE*  
*APPROVAL CERTIFICATE*

Araştırmanın Adı <i>Title of the Research</i>	Enzootik Pnömonili Buzağlarda Oksidatif Stres Parametreleri ve Serum İmmunglobülin Düzeylerinin Değerlendirilmesi Evaluation of Oxidative Stress Parameters and Serum İmmunoglobulin Levels in Calves with Enzootic Pneumonia
Araştırmacı(lar) <i>Investigator(s)</i>	Yürütücü / <i>Chief investigator</i> : Yrd. Doç. Dr. Cumali ÖZKAN Yardımcı Araştırmacı(lar) / <i>Co-investigator(s)</i> : Arş. Gör. Mustafa ÖZBEK
Araştırmada kullanılacak hayvanlar / <i>Animals to be used in the research</i> :	
Tür / species: Sığır Yaş / Age: 2-6 aylık	Sayı / Numbers: 90 Cinsiyet / Sex: Erkek ve Dişi
Araştırmanın Öngörülen Başlama Tarihi / <i>Proposed Research Starting Date</i> : Ağustos 2017	
Araştırmanın Öngörülen Bitiş Tarihi / <i>Proposed Research Completion Date</i> : Ağustos 2019	
Dosya no / <i>File no</i> :	

**Karar:**

Yukarıda bilgileri verilen planlanan araştırma projesi için Hayvan Deneyleri Etik Kurul Onayı gerekmemektedir. Tarih: 25/ 05 / 2017 ; Karar no: 2017/05


**Decision:**


*The proposed research project detailed above does not need Animal Researches Ethic Committee Approval. Date: 25/ 05 / 2017 Decision number 2017/05*

	<b>BAŞKAN/CHAİR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE	
<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Fazıl ŞEN	<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Sıddık KESKİN	<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Suphi DENİZ
<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	<b>ÜYE</b>  Doç. Dr. Atilla DURMUŞ	<b>ÜYE</b>  Doç. Dr. Nalan ÖZDAL
<b>ÜYE</b>  Yrd. Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN	<b>ÜYE</b>  Yrd. Doç. Dr. Özer ALKAN	<b>ÜYE</b>  Yrd. Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ
<b>ÜYE</b>  Yrd. Doç. Dr. Oruç ALLAHVERDİYEV	<b>ÜYE</b>  Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU	<b>ÜYE</b>  Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET

## EK 2. Tez Orijinallik Raporu

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

<b>Tarih:</b> 13/12/2019
<b>Tez Başlığı / Konusu:</b> Enzootik Pnömonili Buzağılarda Oksidatif Stres Parametreleri Ve Serum İmmunglobülin Düzeylerinin Değerlendirilmesi
<p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 88 sayfalık kısmına ilişkin, 13/12/2019 tarihinde tez danışmanım tarafından "Turnitin" intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 8 (sekiz) dur.</p>
<b>Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</b>
<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 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)</li></ul>
<p>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p>
Gereğini bilgilerinize arz ederim.
 Mustafa ÖZBEK İmza

<b>Öğrencinin Adı Soyadı</b>	Mustafa ÖZBEK
<b>Anabilim Dalı</b>	: Veteriner İç Hastalıkları
<b>Öğrenci No</b>	139301036
<b>Programı</b>	: <input type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input checked="" type="checkbox"/> Doktora
 <b>DANIŞMAN ONAYI</b> UYGUNDUR Doç. Dr. Cumali ÖZKAN	 <b>ENSTİTÜ ONAYI</b> UYGUNDUR Doç. Dr. Hamit Hakan ATIP