



T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KLİNİK OLARAK PNEUMONİ TESPİT EDİLEN
BUZAĞILARDA HAPTOGLOBİN, SERUM AMİLOİD A VE
HEPSİDİN DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ali Burak DÖRTKARDEŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN

BURDUR-2018

T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KLİNİK OLARAK PNEUMONİ TESPİT EDİLEN
BUZAĞILARDA HAPTOGLOBİN, SERUM AMİLOİD A VE
HEPSİDİN DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ali Burak DÖRTKARDEŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN

Bu araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0421-YL-17 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2018

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Ali Burak DÖRTKARDEŞ tarafından Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN yönetiminde hazırlanan "Klinik Olarak Pnömoni Tespit Edilen Buzağlarda Haptoglobulin, Serum Amiloid A ve Hepsidin Değerlerinin Araştırılması" başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından İç Hastalıkları Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

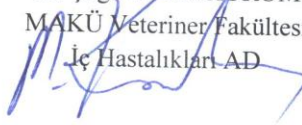
Tez Savunma Tarihi 21/05/2018



Başkan
Prof. Dr.
Şima ŞAHİNDURAN
MAKÜ Veteriner Fakültesi
İç Hastalıkları AD

Jüri

Prof. Dr.
M. Çağrı KARAKURUM
MAKÜ Veteriner Fakültesi
İç Hastalıkları AD



Jüri

Doç. Dr.
C. Çağrı CINGI
AKÜ Veteriner Fakültesi
İç Hastalıkları AD



ONAY

Bu tez, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu **25.05/2018** Tarih ve **18**...sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. M. Doğa FEMİZSOYLU
Müdür
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim sürecim boyunca bilgi birikimini benden esirgemeyen, çalışma konusunun belirlenmesi ve yürütülmesinde bana yardımcı olarak katkıda bulunan ve her zaman desteğini dile getiren hocam ve danışmanım Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım

Çalışma sırasında bana fikir ve görüşleriyle yardımcı olan veteriner iç hastalıkları anabilim dalı hocalarım Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKÇE, Prof. Dr. Mehmet Çağrı KARAKURUM, Doç. Dr. Metin Koray ALBAY, Doç. Dr. Nuri MAMAK, Doç. Dr. Kenan SEZER ve Dr. Öğr. üyesi Ramazan YILDIZ'a teşekkür ederim.

Çalışmanın laboratuvar aşamasında her türlü yardımı esirgemeyen Sinan KAYNAŐ ve Uzm. Orhan YAVUZ'a; tezin yazım aşamasında ise gece gündüz bana yardım eden dostum Ozan AYGÜN ile Dr. Necmettin Sarp SEVGİSUNAR'a da teşekkürü bir borç bilirim.

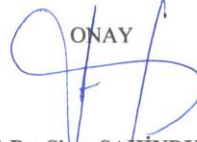
Ve son olarak, hayatlarını sadece bizim için daha iyi bir gelecek hazırlamaya adanmış, bana her zaman destek olan tek dayanağım aileme teşekkür ederim.

BEYAN

“Klinik Olarak Pneumoni Tespit Edilen Buzağlarda Haptoglobin, Serum Amiloid A ve Hepsidin Değerlerinin Araştırılması ” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



Ali Burak DÖRTKARDEŞ



Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN
Danışman

“

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TÜRKÇE ÖZET	x
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Pnömoni	2
2.1.1. Pnömoniye Neden Olan Etiyolojik Ajanlar	3
2.1.1.a.Virüsler	3
2.1.1.b.Mikoplazmalar	4
2.1.1.c.Bakteriler	5
2.2.Akut Faz Proteini	6
2.2.1.Akut Faz Cevap	6
2.2.2. Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Bulunan AFP'ler	7
2.2.3.Haptoglobin	8
2.2.4. Serum Amiloid A	9
2.2.5.Hepsidin	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. Gereç	12
3.1.1. Gerecin Tanımı	12
3.1.2. Aranacak Klinik Belirtiler	12

3.1.3. Hayvan Materyali	12
3.2. Yöntem	12
3.2.1. ELISA Yöntemi ile Pnömoni Etken Taraması	13
3.2.2. Deney ve Kontrol Grubunda Tam an ve Biyokimyasal Analizler	15
3.3. İstatiksel Analiz	17
4. BULGULAR	18
4.1. Klinik Bulgular	18
4.2. Hematolojik Bulgular	18
4.3. Haptoglobin, Hepsidin ve Serum Amiloid A Parametlerinin Değerleri	24
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
7. KAYNAKLAR	32
8. ÖZGEÇMİŞ	37

ŞEKİLLER

Şekil 3.1.	Kan Serumlarının Eppendorflara konulması	13
Şekil 3.2.	ELISA yöntemi ile serumda Hp düzeyinin ölçümü	15
Şekil 3.3.	ELISA yöntemi ile serumda Heps düzeyinin ölçümü	16
Şekil 3.4.	ELISA yöntemi ile serumda SAA düzeyinin ölçümü	16
Şekil 4.1.	Kontrol ve deney gruplarının ortalama lenfosit değerleri.	20
Şekil 4.2.	Kontrol ve deney gruplarının ortalama lökosit değerleri.	20
Şekil 4.3.	Kontrol ve deney gruplarının ortalama granülosit değerleri.	21
Şekil 4.4.	Kontrol ve deney gruplarının ortalama eritrosit değerleri.	21
Şekil 4.5.	Kontrol ve deney gruplarının ortalama monosit değerleri.	22
Şekil 4.6.	Kontrol ve deney gruplarının ortalama hemoglobin değerleri.	22
Şekil 4.7.	Kontrol ve deney gruplarının ortalama hematokrit değerleri.	23
Şekil 4.8.	Kontrol ve deney gruplarının ortalama alyuvarların ortalama çap değerleri.	23
Şekil 4.9.	Kontrol ve deney gruplarının ortalama trombosit değerleri.	24
Şekil 4.10.	Kontrol ve deney gruplarının ortalama Hp değerleri.	25
Şekil 4.11.	Kontrol ve deney gruplarının ortalama SAA değerleri.	26
Şekil 4.12.	Kontrol ve deney gruplarının ortalama Heps değerleri	26

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Evcil hayvanlardaki major ve minor AFP'ler	7
Tablo 3.1. Etken Pozitiflik Değerlendirme Aralıkları	13
Tablo 3.2. Hasta hayvanlarda bulunan pnömoni etkenlerinin yüzde olarak değerleri	14
Tablo 4.1. Hasta ve sağlıklı buzağılarda klinik bulguların karşılaştırılması	18
Tablo 4.2. Kontrol ve deney grubunun bazı hematolojik parametrelerin istatistiksel değerleri.*düşük derecede önemli ($p<0,05$) , **orta derecede önemli ($p<0,01$)	19
Tablo 4.3. Haptogloblin, Hepsidin ve Serum Amiloid A değerlerinin istatistiksel değerlendirmesi.	25

SİMGELER VE KISALTMALAR

±:	Artı/Eksi işareti
µg/L:	Mikrogram/Litre
AFP:	Akut faz proteinleri
AFY:	Akut faz yanıtı
AGID:	Agar jel immundifüzyon testi
BVD-MD:	Bovine virus diarrhoea/mucosal disease
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay
HCT:	Hematokrit değeri
Hepc:	Hepsidin
HGB:	Hemoglobin değeri
Hp:	Haptoglobin
K₃-EDTA:	Etilendiamin tetraasetik asit
kDa:	Kilodalton ağırlık birimi
LYM:	Lenfosit değeri
MHC:	Majör histokompatibilite kompleks
PI-3 virusu:	Parainfluenza-3 virusu
PLT:	Trombosit değeri
SAA:	Serum amiloid A
WBC:	Lökosit değeri

T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yüksek Lisans Tezi

KLİNİK OLARAK PNEUMONİ TESPİT EDİLEN BUZAĞILARDA
HAPTOGLOBİN, SERUM AMİOLİD A VE HEPİDİN DÜZEYLERİNİN
TESPİTİ

Ali Burak DÖRTKARDEŞ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışman

Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN

BURDUR-2018

ÖZET*

Pnömoni, tüm hayvanların solunum sistemlerini etkileyen enfeksiyöz bir hastalık olup oluşmasında çok sayıda etken mevcuttur ve sığır işletmelerinde oldukça ciddi maddi kayıplara yol açmaktadır. Hastalık özellikle genç hayvanlarda oldukça ölümcüldür. Hasta hayvanlarda solunumda sıklaşma ve şiddetli öksürük başlıca görülen belirtilerdir. Akut faz proteinleri (AFP) karaciğerde sentezlenen proteinler olup bunların sentezlenmesiyle şekillenen reaksiyon akut faz yanıt olarak değerlendirilmektedir. Bu proteinler çok sayıda farklı fonksiyon ve özelliğe sahiptirler. Sağlıklı hayvanlarda önemsiz düzeyde bulunurken yangı sırasında hızla artmakta ve bir yangı belirteci olarak rol oynamaktadır. Klinik açıdan önemi olan bu proteinlerin kandaki konsantrasyonları ve önem dereceleri hayvan türlerine göre farklılık göstermekte olup her tür için ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Akut faz proteinleri hastalıkların biomarkerleri olarak genel sağlık taramalarında kullanılabildiği gibi, tedaviye yanıt takiplerinde, teşhis ve prognoz belirlemede de kullanılabilmektedir. Son yıllarda keşfedilen hepsidin peptid yapıda, birçok fonksiyona sahip olan bir hormondur. İlk rapor edilen çalışmalarda hepsidin, insan kanında ve idrarında peptid yapıda olan bir antimikrobiyel olarak adlandırılmış, sonraki çalışmalarda tip II akut faz reaktant olduğu bildirilmiştir. Hepsidin bugüne kadar insan ve birçok hayvan türünde araştırılmıştır.

Araştırma materyalini Burdur ilinde bulunan çiftlikler ve Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Kliniklerine getirilen pnömoni'li buzağılar oluşturdu. Araştırmanın çalışma grubunu oluşturmak için toplam 20 buzağıdan kan örnekleri alındı. Bu örnekleri 8'i dişi, 12'si erkek, yaşları ise 2 haftalıktan 6 aylığa kadar değişen Holstein buzağılar oluşturdu. Kontrol grubu ise sağlıklı 10 hayvandan oluşturuldu. Kontrol grubundaki hayvanlardan da kan örnekleri alındı.

Çalışma grubundaki hayvanlarda yüksek solunum sayısı, hırıltılı solunum, öksürük ve nasal akıntı gibi klinik belirtiler ve kriterler göz önünde bulundurularak kan örnekleri toplandı. Klinik yönden pnömoni şüpheli hayvanlardan toplanan 20 kan serumu, etken tespiti için ELISA testi ile tarandı. Her iki gruptaki buzağılardan EDTA'lı tüplerle alınan kanlarda tam kan sayımı yapıldı. Ayrıca haptoglobin, serum amiloid A ve hepsidin değerleri toplanan serum örneklerinde ölçüldü. Sonuç olarak iki grup arasında haptoglobin ($p < 0,000$), serum amiloid A ($p < 0,005$) ve hepsidin ($p < 0,005$) farkları istatistiksel açıdan önemli bulunarak buzağıkların solunum sistemi enfeksiyonlarının teşhisini desteklemede belirtilen parametrelerin kullanabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Buzağı, pnömoni, haptoglobin, serum amiloid A, hepsidin

(*Bu çalışma MEHMET AKİF ERSOY Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir. (Proje No: 0421-YL-17)

MEHMET AKIF ERSOY UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCE
Master of Science Thesis

**Investigation of haptoglobin, serum amyloid A and hepcidin values in the
calves with the clinically diagnosed pneumonia**

Ali Burak DORTKARDES

Faculty of Veterinary Medicine Department of Internal Medicine

Supervisor:

Prof. Dr. Sima Sahinduran

BURDUR-2018

ABSTRACT*

Pneumonia is an infectious disease affecting the respiratory system of all animals, and a large number of factors lead to considerable material loss in the cattle and cattle businesses. The disease is particularly deadly in young animals. Breathing in the sick animals and severe cough are the main symptoms. Acute phase proteins (AFP) are proteins synthesized in the liver, the reaction of which is expressed by the acute phase response. These proteins have many different functions and features. It is found at an insignificant level in healthy animals, increases rapidly during inflammation and plays a role as a inflammatory marker. The relative concentrations and importance of these clinically relevant proteins differ from animal species and are assessed separately for each species. Acute phase proteins can be used as biomarkers of diseases in general health screening, as well as in treatment response follow-up, diagnosis and prognosis. Hepsidine peptide discovered in recent years is a hormone with many functions in its structure. In the first reported studies, hepcidin was designated as an antimicrobial peptide in human blood and urine, and in subsequent studies it was reported to be a type II acute phase reactant. Hepsidin has been studied in human and many animal species to date. The research material consisted of farms in Burdur and pneumonia in Mehmet Akif Ersoy University Clinics. Blood samples were collected from a total of 20 calves to form

the working group of the study. These samples consisted of Holstein calves, 8 female, 12 male, aged from 2 weeks to 6 months. The control group consisted of 10 healthy animals. Blood samples were also taken from the animals in the control group.

Blood samples were collected from animals in the study group, taking into account clinical manifestations and criteria such as high respiratory rate, wheezing, coughing and nasal discharge. 20 blood sera collected from clinically suspected animals with pneumonia were screened by ELISA for agent detection. Whole blood counts were made in the blood from the EDTA tibia from the icebergs in both groups.

In addition, haptoglobin, serum amiloride and heptidin values were measured in serum samples collected. As a result, it was found statistically significant differences between the two groups in the haptoglobin ($p < 0,000$), serum amyloid A ($p < 0,005$) and hepsidin ($p < 0,005$) differences and it was concluded that the parameters mentioned in supporting diagnosis of respiratory infections of the calves were used.

Key Words: Calf, pneumoni, haptoglobin, serum amyloid A, hepcidin

(*) This study was supported by Mehmet Akif Ersoy University Scientific Research Projects Unit. Project Number: 0421- YL- 17

1. GİRİŞ

Pnömoni, tüm hayvanların solunum sistemlerini etkileyen enfeksiyöz bir hastalıktır. Hastalığı oluşturan çok sayıda etken vardır (3,11). Özellikle sığırlar işletmelerinde oldukça ciddi maddi kayıplara yol açan bir hastalıktır.

Hastalık özellikle genç hayvanlarda oldukça ölümcüldür. Hasta hayvanlarda solunumda sıklaşma, şiddetli öksürük başlıca görülen semptomlardandır.

Akut faz proteinleri (AFP) karaciğerde sentezlenen proteinler olup bunların sentezlenmesiyle şekillenen reaksiyon akut faz yanıt olarak değerlendirilmektedir. Bu proteinler çok sayıda farklı fonksiyon ve özelliğe sahiptirler. Sağlıklı hayvanlarda önemsiz düzeyde bulunurken yangı sırasında hızla artmakta ve bir yangı belirteci olarak rol oynamaktadır. Klinik açıdan önemi olan bu proteinlerin kandaki konsantrasyonları ve önem dereceleri hayvan türlerine göre farklılık göstermekte olup her tür için ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Son yıllarda keşfedilen hepsidin peptid yapıda, birçok fonksiyona sahip olan bir hormondur. İlk rapor edilen çalışmalarda hepsidin, insan kanında ve idrarında peptid yapıda olan bir antimikrobiyel olarak adlandırılmış, sonraki çalışmalarda tip II akut faz reaktant olduğu bildirilmiştir. Hepsidin bugüne kadar insan ve birçok hayvan türünde araştırılmıştır.

Bu çalışmada, Burdur ilinde sığırpopülasyonunun fazla olması ve ayrıca kliniğimizde pnömoni vakalarının sık gelmesi nedeni ile pnömonili buzağılarda Serum amiloid A, haptoglobin ve hepsidin düzeylerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pnömoni

Pnömoni, akciğer parankiminin yangısıdır. Genellikle bronşiyollerin iltihaplanması ve plöritis ile seyrederek. Klinik olarak ateş, burun akıntısı, artmış solunum sayısı, solunumların derinliği ve karakteristiğindeki değişiklikler, öksürük, oskültasyonda anormal solunum sesleri, gözyaşı akıntısı, depresyon ve kısmi anoreksi ile karakterizedir (3,10).

Süt buzağısı pnömonisinin genellikle 2 ila 6 aylık arası buzağuları etkilediği bilinir (10). Son yapılan araştırmalarda, buzağuların 2 haftalık erken dönemde pnömoniden etkilenebileceği ve en sık görülen insidansın ise 5 ila 6 haftalık arasındaki buzağularda olduğu görülmüştür (58). Süt buzağısı pnömonisi hem endemik hastalıkların hem de solunum yolu hastalıklarının bir sonucu olarak meydana gelir. Kronik endemik hastalıklar bu hastalığın en genel nedenidir ve bundan dolayı süt buzağısı pnömonisine genellikle enzootik buzağı pnömonisi de denir (6).

Süt buzağısı pnömonisinin akut salgınlarında, çok sayıda hayvanın depresyonlu ve yüksek ateşli olduğu görülmüştür. Bazı buzağularda ise solunum sisteminde dışarıdan gözle görülebilir semptomlar vardır. Yaygın olarak görülen hasar plöritistir. Pulmoner lezyonlar genellikle purulent ya da eksüdatif karakterdedir (58).

Çevre koşulları, bakteriyel, viral, klamidyal ve mikotik etkenler, taşıma stresi, dehidrasyon, aşırı soğuk, toksik gaz ve partiküllerinin solunması, uzun süreli kortikosteroid kullanımı ve kronik kalp hastalıkları gibi çeşitli etkiler sonrasında da pnömoni şekillenmektedir (17,28). Hayvanlarda oluşan pnömoniler çoğunlukla bronkojeniktir. Fakat buzağılara, septisemi ile birlikte hematojen olarak da geçebilir.

Pnömoniler;

- Etkene göre (Pasteurellapnömonisi gibi)
- Eksudatın tipine göre (supuratif, fibrinli pnömoni gibi)
- Morfolojik özelliğine göre (gangrenöz, proliferatif, embolik pnömoni gibi)
- Lezyonun dağılımına göre (fokal, kranioventral, difüz, lobar pnömoni gibi)
- Epidemiyolojik özelliğine göre (enzootik bulaşıcı sığır pnömonisi gibi)
- Coğrafi bölgelerine göre (Montana progresif pnömonisi gibi)
- Çeşitli özelliklerine göre (atipik, aspirasyon pnömonisi gibi)
- Süresine göre (akut, subakut, kronik pnömoni gibi) isimlendirilebilir. Ancak evcil hayvanlarda pnömonileri patolojik olarak kıvam, dağılım, görünüm ve eksudatını baz alarak lobuler ve lobar bronkopnömoniler, intersitisyel pnömoniler ve özel pnömoni şekilleri (embolik-metastatik, aspirasyon, gangrenli ve granümatöz pnömoni) olarak sınıflandırmak da mümkündür (17, 36).

2.1.1. Pnömoniye Neden Olan Etiyolojik Etkenler

a) Virüsler

Viral enfeksiyonlar, akut pnömoni salgınlarının erken evrelerinde daha çok görülmüş ve birçok vakada viral etkenlerin hastalığı başlattığı, ardından da mikoplazmalar ya da sekonder bakteri enfeksiyonları ile birlikte solunum yolunda hasara yol açtığı ortaya çıkmıştır (10,59).

Aynı anda iki veya daha fazla viral etkenin olduğu salgınlara da sıklıkla rastlanmıştır (8,9).

Buzağı pnömonilerinde en sık görülen virusler, Parainfluenza-3 virusu (PI-3 virusu), Respiratory syncytial virus (RSV), Bovine virus diarrhea/mucosal disease (BVD-MD) virüsüdür(8, 52).

Yapılan bir çalışmada, PI-3 ve RSV alt ve üst solunum yollarının epitel hücrelerinde çoğaldığı ve virüslerin, enfeksiyonu takiben 20. güne kadar hasta hayvanların nasal akıntılarının da bulunduğu görülmüştür.

Alt solunum yollarının epitel hücrelerinde meydana gelen virüs replikasyonu şiddetli bronşit, bronşiolit ve alveolitin oluşmasına neden olur (10). Silia ve silli hücrelerin yok edilmesiyle bronşiyollerde epitelyum hücrelerin proliferasyonu ve nekrozu meydana gelir. Virüsler alveolar makrofajları enfekte eder (53, 55).

BVD / MD virüsü pnömonili buzağuların burun salgılarında ve nadiren akciğerlerinde bulunur (10).

Adenovirüsler, rinovirüsler, reovirüsler, enterovirüsler, herpes virüs ve koronavirüs genç buzağuların trakea ve akciğerlerinden izole edilmiştir. Bovine adenovirüs tip 3 hariç, bu virüslerin hastalık ve alt solunum yolu hasarları bakımından, RSV ve PI -3 virüsü ile birlikte oluşan hastalıklara göre Viral enfeksiyonların akut evrelerinde, küçük bronş ve bronşiyollerde daha az şiddetli olduğu görülmüştür (8,9, 11). Bovine herpes-virüs tip 1 (bulaşıcı sığır rinotrakeit virüsü), pnömonili buzağuların akciğerlerinde, nadir olarak bulunur. Bu virüsün en önemli etkisi üst solunum yollarında bulunmaktadır fakat Bovine herpesvirüs 1 buzağı pnömonisinin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynamaz (7,38).

b) Mikoplazmalar

Mikoplazmalar, pnömoni salgınlarının hem erken hem de sonraki evrelerinde, buzağuların alt ve üst solunum yollarından elde edilebilir. Hasta hayvanların akciğerlerinden en çok izole edilen mikoplazma türleri M.dispar, M.bovis, M.bovirhinis'tir (22, 24, 25) Miks enfeksiyonlarda ise birden çok Mycoplasma sp. izole edilebilir (7,10).

Pnömoninin histolojik muayenesi yapıldığında pürüent bronşiolit, çeşitli derecelerde peribronşial ve peribronşiyal lenfoid hiperplazi, hücresel infiltrasyonuna bağlı alveoler bölümlerde kalınlaşma ve alveolar çöküş görülür (7, 8, 9) .

c) Bakteriler

Patojen bakteriler, buzağı pnömonilerinin oluşmasında önemli bir rol oynar. Hasta hayvanlardan izole edilen önemli bakteri türleri; *Actinomyces pyogenes*, *Pasteurella sp.* *Haemophilus somnus*'tur (3).

Pasteurella multocida ve *Haemophilus somnus*, genellikle eksüdatif pnömoniden dolayı ölen buzağı akciğerlerinden izole edilmiştir. *Actinomyces pyogenes* ise sıklıkla akciğer apseleri içeren kronik suparatif pulmoner pnömoni ile ilişkilidir (7,38)

Pasteurella multocida ve daha az görülen *P. haemolytica*, hasta buzağıların akciğerlerinden en çok izole edilen bakterilerdir. Bu organizmalar nadiren pnömoni olmayan buzağıların akciğerlerinden izole edilebilir, ancak sağlıklı buzağıların burun pasajlarında ve nazofarinkslerinde, bakteri florasının bir parçası olarak mevcut olabilirler (7,10).

Sığırlarda salmonella salgınlarında nadir olarak pnömoni görülen bir klinik durumdur ve *S. dublin* ve *S. enteritidis* salgınlarında buzağılarda geniş eksüdatif ve nekrotizan akciğer lezyonları görülür (7, 48).

Bakteriler solunum sistemi için birincil hastalık kompleksi bileşeni olarak düşünülmemeli, daha çok akciğerde nekrotik ya da ikincil hastalıklar için bir etken olarak görülmelidir (3).

2.2. AKUT FAZ PROTEİNİ

Yangının akut döneminde kandaki seviyesi belirgin değişiklik gösteren proteinlere akut faz protein (AFP) adı verilir. Akut faz proteinler, vücudun immun sisteminin yangı veya travmaya karşı cevabını değerlendirmek için kullanılır (12, 38, 45). Karaciğerden sentezlenirler ve çoğunlukla glikoprotein yapısındadır. Salgılanmaları proinflamator sitokinler tarafından özellikle interleukin (IL)-6 tarafından düzenlenir (12, 38).

2.2.1. Akut Faz Cevap

Dokular, mikroorganizmalar tarafından etkilendiğinde ya da zedelendiğinde kendi başına bu duruma karşı cevap başlatır. Pro-inflamatör sitokinler salınır, vasküler sistem ve yangısal hücreler aktive edilir. Bunlar aynı zamanda klinik olarak bazı belirtiler oluştururlar. Bu oluşan klinik belirtiler; ateş, anoreksi, kas hücrelerinin yıkılması, düşük ve yüksek dansiteli kolesterol seviyesinde azalma, lökositosis, ACTH ve glukokortikoidlerin salınımının artması, kan pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, serum Ca, Zn, Fe, vitamin A ve alfa tokoferol seviyesinde azalma ve akut faz proteinleri olarak bilinen bazı plazma proteinlerdeki değişiklikler ile karakterizedir (12,15,24).

Enfeksiyondan sonra, karaciğerden sentezlenen transthyretin (prealbumin), kortizol bağlayıcı protein, transferrin, ve albumin gibi negatif AFP'lerde düşüş gözlenirken, C-reaktif protein (CRP), serum amyloid-A (SAA), haptoglobin (Hp), seruloplazmin (Cp), fibrinojen (Fb), alpha 1- asit glikoprotein (AGP) gibi proteinler sitokinlerin meydana getirdiği uyarımlardan sonrası pozitif AFP'lerde önemli artış gösterir (12,24,38,41).

Akut faz proteinleri, yangı,enfeksiyon gibi herhangi bir uyarım sonrasında ne kadar değişiklik gösterdiğine göre major, ılımlı veya minör AFP olarak sınıflandırılmıştır (14,20,41).Evcil hayvanlardaki major ve ılımlı AFP'ler Tablo 2.1'de sunulmuştur(14).

Tablo 2.1. Evcil hayvanlardaki major ve minor AFP'ler

Hayvan türü	Major AFP (10-100 kat artış)	Minor AFP (2-10 kat artış)
SIĞIR	Hp, SAA	AGP
AT	SAA	Hp
KÖPEK	CRP, SAA	Hp, AGP
KEDİ	SAA	Hp, AGP

2.2.2. Solunum Yolu Enfeksiyonlarında kullanılan AFP'ler :

İshale ek olarak solunum yolu hastalıkları genç süt buzağlarını etkileyen başlıca sağlık sorunlarından biridir (49,50). Hastalık salgınlarını önlemek için, hasta hayvanların erken teşhisi, etkenin izolasyonu ve tedavisi önemlidir. Birkaç farklı çalışmada elde edilen sonuçlar AFP'lerin solunum yolu hastalıklarının saptanması ve izlenmesi için yararlı olduğunu göstermiştir. Solunum yolu hastalıkları olan buzağılarda şu AFP'ler incelenebilir: Hp, Fb, SAA, transferrin (Tf), lipopolisakkarit bağlama proteini (LBP), α 1-asit glikoprotein (AGP), α 1-antitripsin (α 1-AT), seromukoid Sm), seruloplasmin (Cp), albümin, α 1-antikimotripsin ve α 2-makroglobülin (50).

2.3. Haptoglobin

Haptoglobin (Hp) ' dengeli bir kompleks oluşturmak için hemoglobin (Hb) bağlayabilen bir serum proteindir (2). Yaklaşık 125 kDa ağırlığında bir α 2-globulin'dir. Hb'nin fonksiyonu eritrositlerden hemoliz yoluyla salındığında bHp kompleksi oluşturarak hem demirin geri dönüşümüne aracılık ederek demir kaybını önler. Oluşan bu kompleks, hızla hepatositler üzerindeki reseptörler tarafından alınır. Bu nedenle, Hp'nin Hb metabolizmasında önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir (2,4).

Hp, çoğu memelide serum proteinlerinin önemli bir bileşeni olarak tanımlanmış olmasına rağmen, sağlıklı inek ve keçilerden alınan serumlarda Hb-bağlayıcı protein saptanmamıştır (45). Fakat akut inflamasyondan muzdarip olan sığırların çoğunda; Hp 2 ve Hp 2-1 fenotipli bireylerin serumunda bulunan ve insan Hp2 proteini ile benzer olan, Hb yüksek ölçüde polimerik kompleksi tespit edilmiştir (18,41). Sığır ve keçilerin serumlarından izole edilmiş AFP'lerde Hp bilgileri bulunmaktadır fakat bunlar tam olarak iyi sınıflandırılmamıştır (24). Haptoglobin, ruminantlarda major akut faz proteindir (38).

Sağlıklı sığırlardaki Hp seviyesi 100 μ g/ ml veya daha düşük iken, immun sistem uyarıldığında 100 kata kadar artabilir. Hemolitik anemilerde ve sarılık olgularında düşük plazma konsantrasyonuna sahiptir. Mastitis, pnömoni, enteritis, peritonitis, endokarditis, apse, endometritis ve diğer doğal veya deneysel enfeksiyon oluşturulan sığırlarda yangısal cevabın şiddeti ve görünümünü belirlemek amacıyla Hp'in klinik olarak faydalı bir parametre olduğu bir çok araştırmacı tarafından belirtilmiştir (12,38).

Sığırlarda, Hp'in lipid metabolizmasının düzenlenmesi ve immunomodulasyon ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Hp hemoglobini ve lökositlerin hücre duvarında ana reseptörler olan integrinleri bağlar ve antiinflamatuvar özelliği vardır (4, 25).

Haptoglobin üzerinde çalışılmış türlerde öne çıkan bir AFP'dir ve serum konsantrasyonu akut faz reaksiyonu dışındaki faktörlerden de etkilenebilir. Ancak köpeklerde yapılan çalışmalarda Hp; yangısal bir protein olmaktan çok yapısal bir serum proteindir ve ılımlı bir AFP'dir (17).

Maden ve ark. (26) sağ ve sol abomazum deplasmanlı ineklerde yaptıkları bir çalışmada sağa deplasman olgularında SAA değerinin sola göre daha yüksek çıktığını bulmuşlardır.

Ulutas ve ark. (53) sağlıklı ve persiste enfekte BVD'li ineklerde serum Hp ve SAA miktarını ölçmüş, persiste enfekte BVD'li ineklerde her iki proteinin de yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir.

Alsemgeest ve ark. (2), sağlıklı ve hasta sığırlarda yaptıkları Hp ve SAA ölçümlerinde Hp ve SAA değerlerinin hasta hayvanlarda belirgin şekilde yükseldiğini; hatta hesaplanan Hp/SAA oranı ile akut ve kronik hastalıkların ayırıcı tanısının oluşturulabileceğini belirtmişlerdir.

Bu durumlar bize AFP'lerin arasında bir ilişki bulunduğunu göstermektedir.

Haptoglobin, toksik puerperal mastitisli sığırlarda tedavide antibiyotiğin etkinliğini belirlemede de kullanılır (12).

Yükselmiş Hp konsantrasyonu sadece yangıyı göstermez aynı zamanda yangı veya doku hasarı ile ilişkili olmayan bazı durumları da ifade edebilir. Haptoglobin konsantrasyonu yağlı karaciğer sendromlu sığırlarda, açlık ve dekzametazon tedavisinde ve bir yerden başka bir yere taşınması sırasında oluşan strese bağlı olarak buzağılarda da artabilir (38).

2.4. Serum Amiloid A (SAA)

Serum amiloid A, reaktif amiloidozda yer alması nedeniyle bu şekilde adlandırılmıştır, fakat farelerde yapılan çalışmalar sonucunda amiloid birikimlerinde sadece bir izoform (SAA-2) bulunmuştur (14). Serum amiloid A (SAA), High Density Lipoprotein (HDL) ile ilişkili serumda bulunan küçük bir hidrofobik proteindir (9 ila 14 kDa) (26) . SAA'nın atlarda 3, insan ve farede 4, sığırlarda ise 7 değişik izoformu saptanmıştır (4, 45).

Serum amyloid A'nın AFP olarak yüksek yoğunlukta lipoprotein-kolesterol taşınımını etkilediği düşünülmektedir. Dokularda yangısal hücreleri uyarır, lökositlerin oksidasyon sonucu yapı kaybetmesini engeller, immun yanıtı yönetir (19). SAA'nın tip 1 ve tip 2 gibi birçok alt türü mevcut olmakla birlikte yangısal reaksiyonlarda bu iki tip ortaya çıkmaktadır (4,45).

SAA-1 ve SAA-2, TNF α ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinler tarafından indüksiyon sonrası akut faz sırasında karaciğer tarafından üretilirler. SAA-3 esasen ekstra hepatik dokularda sentezlenir. Sığırlarda, memeye bağlı bir SAA-3 izole ve karakterize edilmiştir (26).

Kolesterolün dokudan hepatositlere ters taşınması, fagosit oksidatif patlamanın inhibisyonu, trombosit aktivasyonu ve bir takım in-vitro bağışıklık tepkileri de dâhil olmak üzere SAA tarafından yapıldığı tespit edilmiştir. SAA'nın, hedef bakterilerin opsonizasyonu için gram negatif bakterilere bağlandığı için doğrudan bir antibakteriyel etkisi olduğu belirtilmiştir. Kolostrumda bulunan SAA'nın bağırsak hücrelerinden müsin üretimini uyardığı, yenidoğan bağırsağından salgılar başlatılmasına ve bakteriyel kolonizasyonun önlemeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (29).

Sığırlarda, SAA, kronik koşullardan ziyade akut dönemde artan inflamasyon markeri olarak tanımlanmıştır (29). Bovine respiratory syncytial virus ve Mannheimia haemolytica'da deneysel enfeksiyon ile, mastitis vakalarında ise hem deneysel hem de doğal enfeksiyonlarla ortaya konulmuştur.

Orro ve ark.(42) SAA'nın buzağılarda solunum yolu enfeksiyonlarında bir belirteç olarak kullanılabilmesi ve buzağuların bu enfeksiyonlara vermiş olduğu yanıtın anlaşılmasında kullanışlı olabileceği bildirilmişlerdir. Sığırlarda süte spesifik form olan SAA'nın varlığı, mastitis oluşumu esnasında SAA'nın lokal olarak sentezlendiğini göstermektedir (47). İshalli buzağılarda yapılan bir çalışmada ise hasta buzağılardan elde edilen AFP'lerden en çok SAA ve Hp'de değişim görülmüştür (26). Ayrıca SAA, Hp ile beraber kullanıldığında hastalıkların akut ya da kronik dönemde olup olmadığının anlaşılması ve çeşitli metabolik hastalıkların ortaya konmasında da kullanılabilir (45, 53).

Veteriner sahada SAA ölçümleri Hp kadar geniş uygulama alanı bulamamıştır. Bu durum muhtemelen SAA seviyesinin ölçümünün zorluğundan kaynaklanmış olabilir. SAA seviyesi doğum yapan ve fiziksel strese maruz kalan sığırlarda da artabilir. Bu durum AFP'nin yangısal olmayan durumlarda da artabileceğini göstermektedir (38).

2.5. Hepsidin (Hepc)

Hepsidin, peptid yapıda ve multiple fonksiyonlara sahip olan bir hormondur (34). Hepsidin bugüne kadar insan ve birçok hayvan türlerinde (fare, rat, domuz, balık, köpek) araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda köpeklerde hepsidin yapısında 85 AA (aminoasit) ve C terminalinde 8 sistein, insanda ise 84 AA, C terminalinde yine 8 sistein bulunduğu görülmüştür. Bugüne kadar değişik türler üzerinde yapılan çalışmalar, insan ve köpeklerin hepsidin yapısının birbirine benzer olduğunu göstermiştir (21).

Sağlıklı köpek dokuları üzerinde yapılan bir çalışmada hepsidin en çok karaciğer, daha az olarak da akciğer ve böbrekten salgılandığı tespit edilmiş fakat diğer dokularda saptanmamıştır (21).

Hepatik hepsidin üretimi birçok uyarıcının etkisinin altındadır. Düşük demir seviyesi ve eritropoietik aktivasyon ile hepsidin seviyesi düşer, bazı sitokinler özellikle interlökin 6'nın (IL-6) etkisi ile artar (32). Hepsidin direkt antimikrobiyel özelliğinden dolayı konakçı savunmasına da yardımcı olmaktadır (19).

Yangı durumları hepsidin üretimini stimüle ederek salınımını artırır bu da makrofajlardan demir sekresyonunun azalmasına yol açarak plazmadaki demir seviyesinin düşmesine neden olur (39).

Ayrıca vücuttaki demir dengesi, hepsidin tarafından dengelenmektedir. Demir yetmezliğinde hepsidin seviyesi artmaktadır ve demir yetmezliğiyle hepsidin arasında negatif korelasyon vardır (13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Gecerin Tanımı

Araştırma materyalini Burdur ilinde bulunan çiftlikler ve Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Kliniklerine getirilen holstein ırkı buzağular oluşturdu. Bu araştırmada çalışma grubunu oluşturan hayvanlarda aşağıda belirtilen klinik belirtiler ve kriterler göz önünde bulundurularak kan örnekleri toplandı.

3.1.2. Aranan Klinik Belirtiler

- Yüksek solunum sayısı
- Hırıltılı solunum
- Öksürük
- Nasal Akıntı

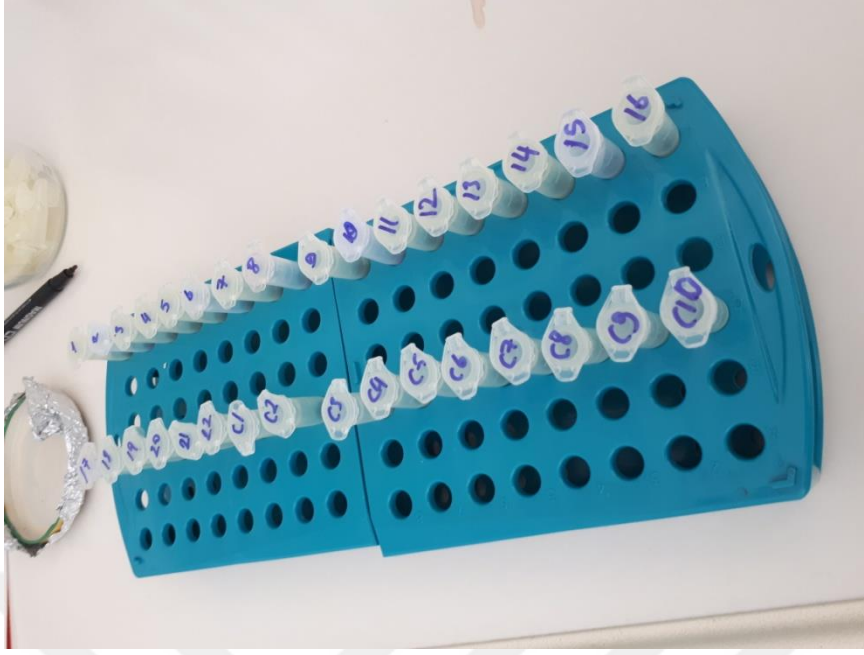
3.1.3. Hayvan Materyali

Yukarıda belirtilen kriterlere göre toplam 20 hayvandan kan örneği toplandı. Bu örnekleri 8'i dişi, 12'si erkek, yaşları ise 2 haftalıktan 6 aylığa kadar değişen Holstein buzağular oluşturdu. Kontrol grubu ise sağlıklı 10 hayvandan oluşturuldu.

3.2. Yöntem

Bütün buzağulardan venöz kan örnekleri vena jugularisten 21 gauge iğneli Vacutainer® holder yardımıyla negatif basınçlı tüplere alındı. Hemogram örnekleri için K₃-EDTA'lı (2.5 ml), serum örnekleri için pıhtı aktivatörlü silikon tabanlı plastik tüpler (5 ml) kullanıldı (BD Vacutainer®). Hemogram örneğinin pıhtılaşmasını ve hemolizi engellemek için tüpler dikkatle alt üst edilerek K₃-EDTA'nın tüpteki tüm kana karışması sağlandı.

Toplanan kan örneklerinin pıhtılaşması sağlanarak, soğutmalı santrifüj cihazında 4000 rpm/5 dk' da serumları çıkarıldı. Çıkan serum örnekleri mikropipet kullanılarak eşit olarak Eppendorf tüplerine (1.5 ml) aktarıldı. Üzerilerine numune numaraları yazılarak kayıt altına alınan tüpler 20 °C'de işlenene kadar saklandı.



Şekil 3.1. Kan Serumlarının Eppendorflara konulması

3.2.1.ELISA Yöntemi ile Pnömoni Etken Taraması

Klinik yönden pnömoni şüpheli hayvanlardan toplanan 20 kan serumu, etken tespiti için ELISA testi ile tarandı (Bio-X Diagnostics S.A ELISA kit for serodiagnosis of BOHV-1, BVDV, BRSV, BPI3 and Adenovirus 3 Indirect test for blood sera and plasma Diagnostic test for cattle).

Serumlar mikropleyte inokule edilmeden önce 1/100 oranında dilüe edildi. Daha sonra ELISA kitinde verilen prosedüre uyularak kit ELISA okuyucusunda okunacak duruma getirildi. ELISA okuyucusunda etkenlerin kandaki yüzdeleri sayısal olarak tespit edildi.

Sonuçlar, kit prosedüründe verilen etken pozitiflik değerlendirme tablosuna göre değerlendirildi (Tablo. 3.1).

Tablo 3.1. Etken Pozitiflik Değerlendirme Aralıkları

%	0	+	++	+++	++++	+++++
BHV-1	$V \leq 30$	$<V \leq 67$	$<V \leq 104$	$<V \leq 141$	$<V \leq 178$	178<
BVDV	$V \leq 20$	$<V \leq 40$	$<V \leq 60$	$<V \leq 80$	$<V \leq 100$	100<
BRSV	$V \leq 20$	$<V \leq 40$	$<V \leq 60$	$<V \leq 80$	$<V \leq 100$	100<
BPI	$V \leq 20$	$<V \leq 40$	$<V \leq 60$	$<V \leq 80$	$<V \leq 100$	100<
ADENO 3	$V \leq 20$	$<V \leq 33$	$<V \leq 56$	$<V \leq 79$	$<V \leq 102$	102<

Çıkan sonuçlar, tabloya göre değerlendirildiğinde BVDV'nin 6 hastada, BPI3 'ün 2 hastada, ADENO3'ün de 1 hastada şiddetli seyrettiği BHV-1'in ise 2 hastada düşük şiddette seyrettiği tespit edilmiştir. Geriye kalan 9 hasta hayvanda ise miks enfeksiyonlar şiddetli seyretmiştir (Tablo. 3.2).

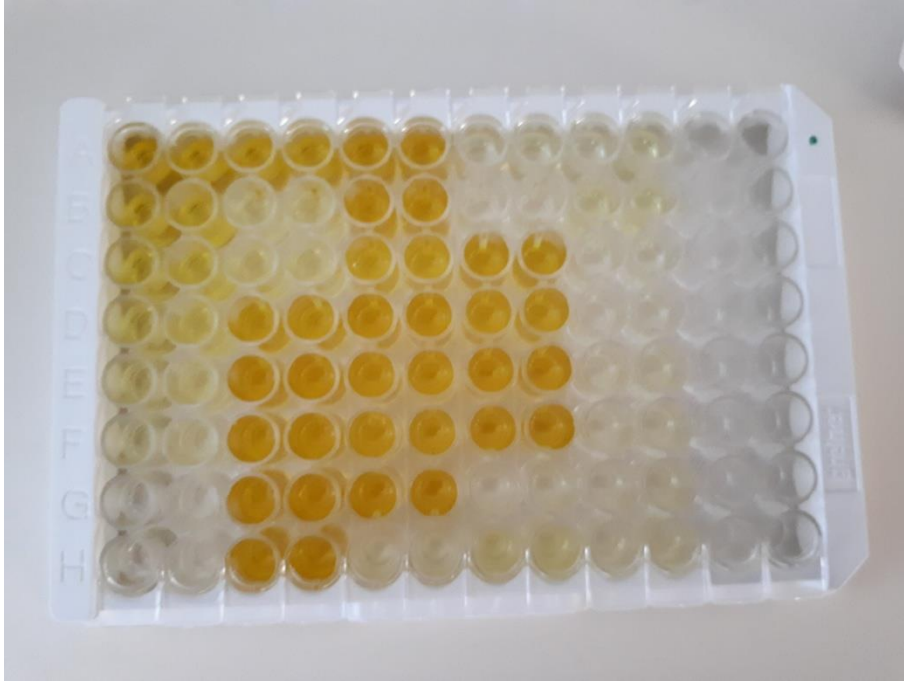
Tablo 3.2. Hasta hayvanlarda bulunan pnömoni etkenlerinin yüzde olarak değerleri

Hasta	Etken%	BHV-1	BVDV	BRSV	BPI3	ADENO 3
1		17,2	22,9	36,77	65,62 ⁺⁺⁺	45,34
2		30,5	36,3	59,16 ⁺⁺	40,61	25,6
3		119,0	170,2 ⁺⁺⁺⁺⁺	101,1 ⁺⁺⁺⁺⁺	108,7 ⁺⁺⁺⁺⁺	81,6 ⁺⁺⁺⁺⁺
4		20,7	16,4	58,38 ⁺⁺	55,3 ⁺⁺	52,1 ⁺⁺
5		96,7 ⁺⁺	9,09	16,44	35,3	10,5
6		22,9	161,3 ⁺⁺⁺⁺⁺	70,94	69,1	36,3
7		15,6	11,7	9,5	31,97 ⁺	13,9
8		17,6	32,88 ⁺	23,05	39,07	15,9
9		100,7 ⁺⁺	13,54	15,11	10,6	138,3 ⁺⁺⁺⁺⁺
10		31,0	84,319	85,72	103,3 ⁺⁺⁺⁺⁺	56,7
11		32,0	156,25 ⁺⁺⁺⁺⁺	98,61	110,6 ⁺⁺⁺⁺⁺	108 ⁺⁺⁺⁺⁺
12		26,3	86,45 ⁺⁺⁺⁺	21,22	34,5	40,9
13		18,8	167,6 ⁺⁺⁺⁺⁺	67,27	64,5	28,9
14		36,9 ⁺	7,74	18,8	21,1	7,4
15		82,1 ⁺⁺	18,8	17,27	37,3	11,9
16		129,6 ⁺⁺⁺⁺	168,3 ⁺⁺⁺⁺⁺	68,61	80,7	35,8
17		20,6	45,6 ⁺⁺	17,2	48,87 ⁺⁺	12,9
18		11,1	58,08 ⁺⁺	13,38	26,16	9,22
19		15,5	30,75 ⁺⁺	25,33	33,8 ⁺⁺	19,5
20		19,7	85,11 ⁺⁺⁺⁺	54,83	77,7 ⁺⁺⁺	33,7

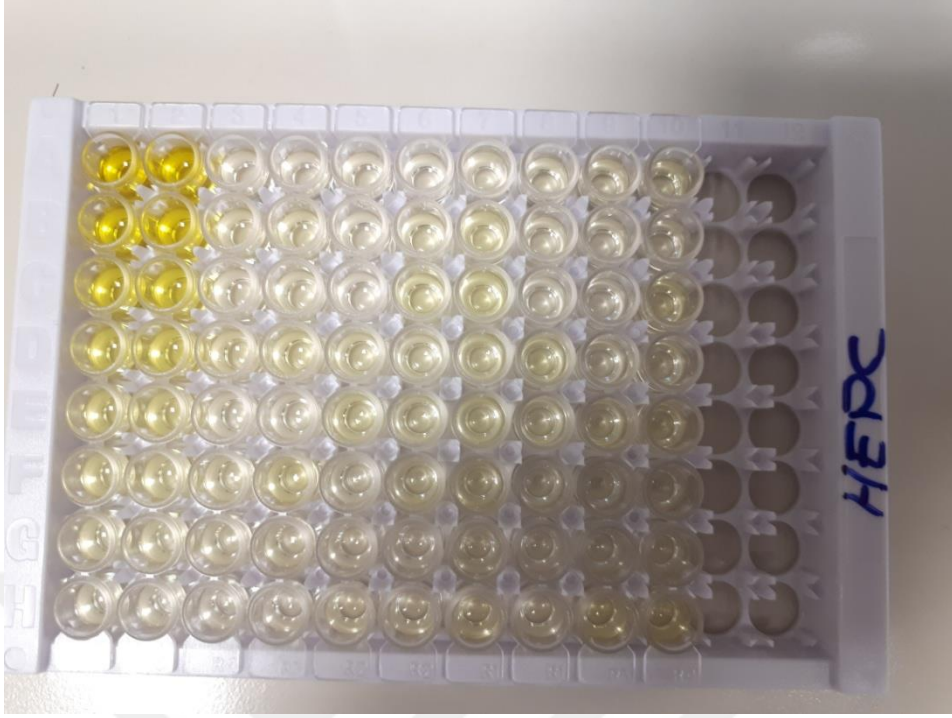
3.2.2. Deney ve Kontrol Grubunda Tam Kan ve Biyokimyasal Analizler

Deney grubunda 20, kontrol grubunda ise 10 hayvan değerlendirildi. Hayvanların tümünden EDTA'lı tüplere alınan kanların tam kan sayımları Abacus Junior Vet marka tam kan analiz cihazında yapıldı. Ayrıca haptoglobin, serum amiloid A ve hepsidin değerleri toplanan serum örneklerinde ölçüldü. Elde edilen sonuçlarda deney ve kontrol grubunda bulunan hayvanların haptoglobin, hepsidin ve serum amiloid A değerleri karşılaştırıldı.

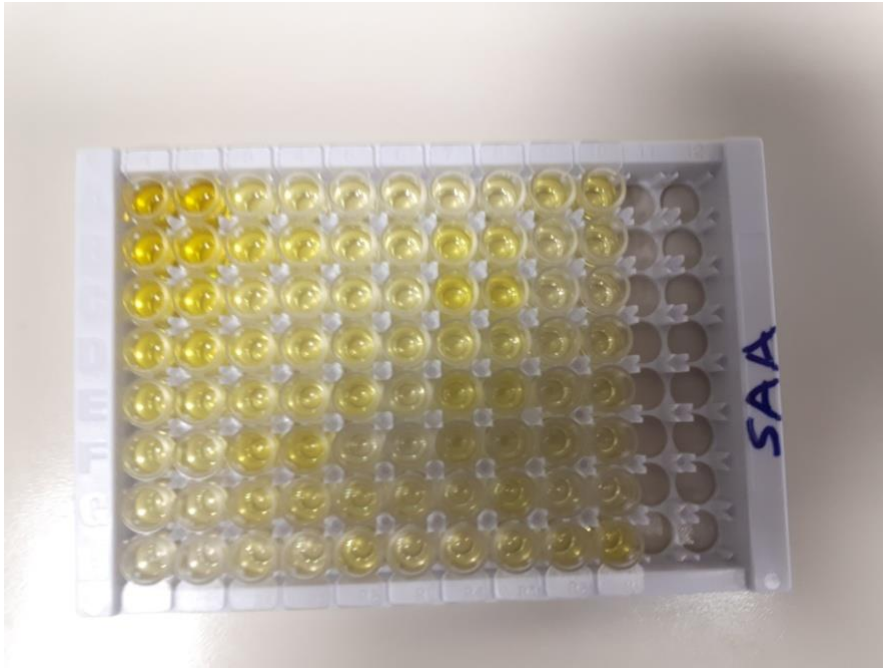
Kan serumlarında haptoglobin (Şekil 3.2.2.1) , hepsidin (Şekil 3.2.2.2) ve serum amiloid A (Şekil 3.2.2.3) değerleri, ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü. Araştırmada sığır spesifik haptoglobin, serum amiloid A ve hepsidin ELISA kitleri (MyBioSource, San Diego (USA)) kullanıldı. Çalışmanın güvenilirliğini arttırmak amacıyla serum örnekleri üzerinde dublike çalışıldı.



Şekil 3.2. ELISA yöntemi ile serumda Haptoglobin düzeyinin ölçümü



Şekil 3.3. ELISA yöntemi ile serumda Hepsidin düzeyinin ölçümü



Şekil 3.4. ELISA yöntemi ile Serum Amiloid A düzeyinin ölçümü

3.3. İstatiksel analiz

Çalışma sonucunda elde edilen veriler deney ve kontrol grupları arasındaki ilişti Minitab® programı içerisinde bulunan 2-Sample T analiz yöntemiyle değerlendirildi. Veriler ortalama ve ortalamanın standart hatası olarak verildi. $P < 0,05$ değeri önem sınırı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Bu çalışmanın materyalini oluşturan pnömoni şüpheli buzağılarda yaygın olarak görülen semptomlar; öksürük, hırıltılı solunum, nasal akıntıydı. Hasta buzağuların, sağlıklı buzağuların klinik bulguları tablo 4.1.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve sağlıklı buzağılarda klinik bulguların karşılaştırılması

Parametreler	Hasta (n:20)	Kontrol (n:10)	p değeri
Solunum (DK)	72,8±4,6	34,8±1,6	0,000**
Nabız (DK)	101,9±4,4	84,1±3,3	0,005*
Vücut Sıcaklığı	38,485±0,21	38,640±0,095	0,504

Tabloya göre değerlendirme yapıldığında; hasta hayvanlar ile kontrol grubunu oluşturan hayvanlar arasında vücut sıcaklığı yönünden bir fark görülmezken, hasta hayvanların dakikadaki solunum ve nabız sayıları kontrol grubunu oluşturan buzağılara göre farklı olduğu görülmüştür.

4.2.Hematolojik Bulgular

Hem deney hayvanları hem de kontrol grubunu oluşturan hayvanlardan 2ml’lik EDTA’lı tüplere alınan kan örnekleri bekletilmeden kan sayım cihazında analiz edilerek, hematoloji sonuçları elde edilmiştir.

Kontrol ile deney grubunun hematolojik parametleri değerlendirildiğinde lökosit ($p<0,01$), monosit ($p<0,01$), granülosit ($p<0,01$), hematokrit ($p<0,05$)

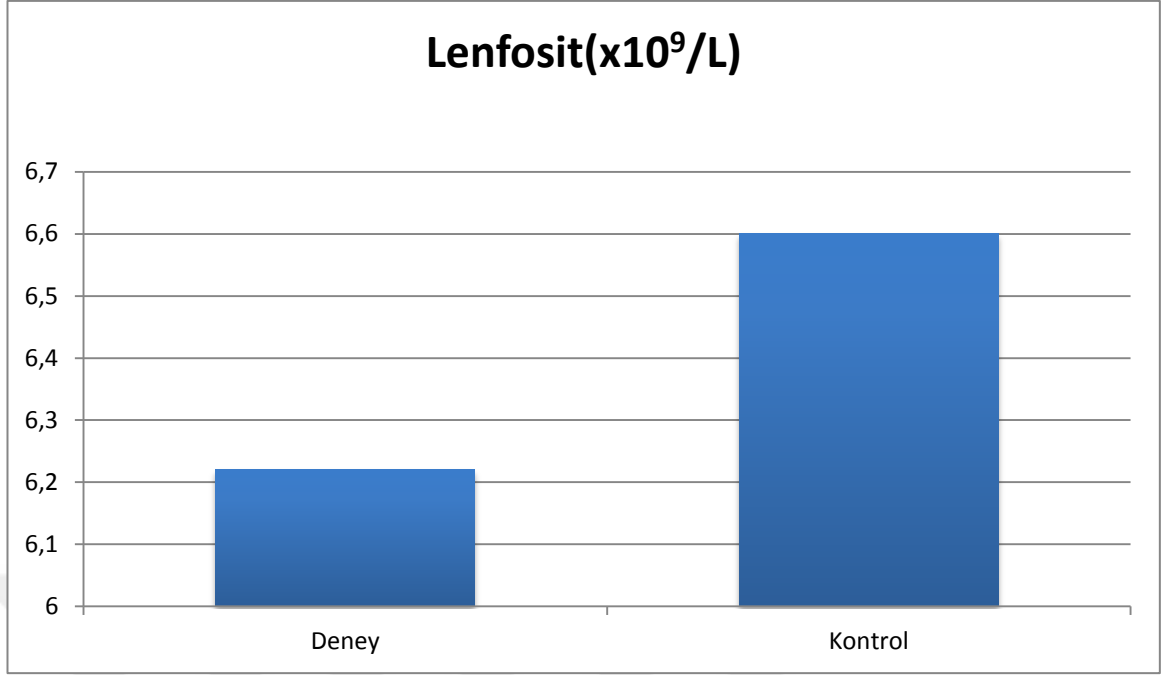
değerleri arasında fark önemli bulunurken, eritrosit, lenfosit, hemoglobin ve trombosit değerleri arasında önemli bir fark bulunmadı ($p>0,05$)(Tablo 4.2.1.).

Tablo 4.2. Kontrol ve deney grubunun bazı hematolojik parametrelerin istatistiksel değerleri.*düşük derecede önemli ($p<0,05$) , **orta derecede önemli ($p<0,01$).

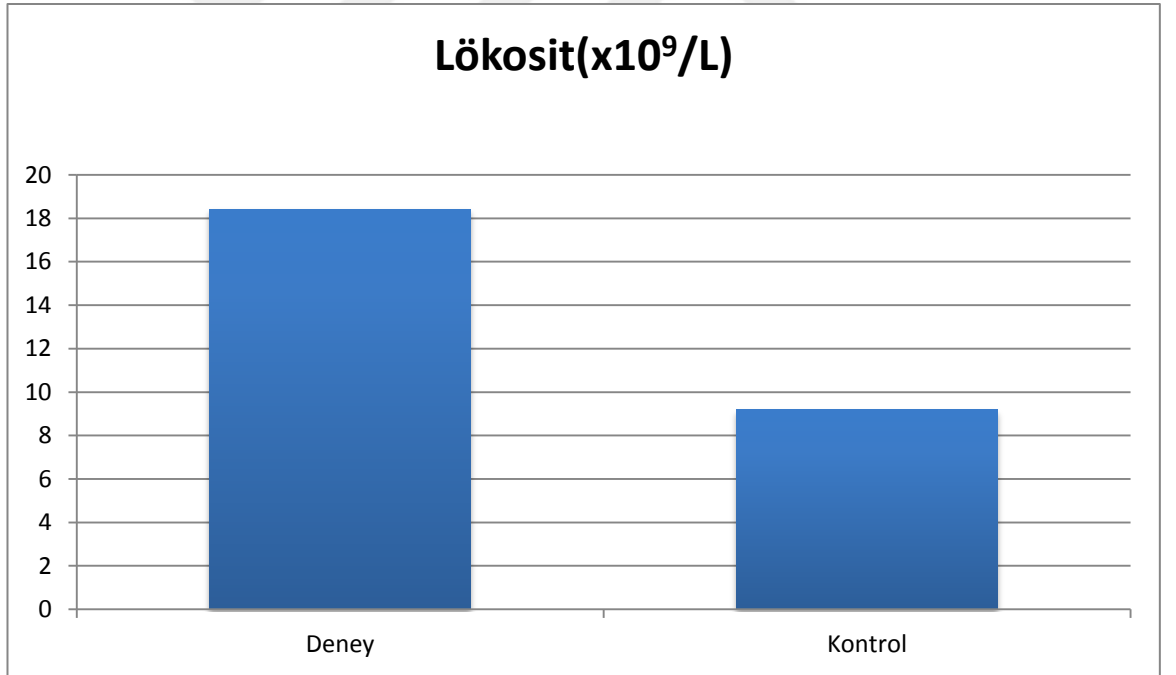
Parametreler	Hasta (n:20)	Kontrol (n:10)	p değeri
WBC ($10^9/l$)	18,42±2,07	9,185±0,691	0,000**
LYM ($10^9/l$)	6,22±0,70	6,60±0,56	0,674
MID ($10^9/l$)	0,963±0,2	0,092±0,011	0,000**
GRA ($10^9/L$)	11,24±1,6	2,73±0,39	0,000**
RBC ($10^{12/l}$)	8,38±0,5	9,17±0,32	0,192
HGB(g/dl)	8,35±0,43	8,77±0,39	0,480
HCT (%)	26,17±1,7	30±1,2	0,036*
MCV(fl)	31,75±1,2	33,60±1,0	0,250
PLT ($10^9/l$)	923±393	707±51	0,593

WBC: lökosit, LYM: lenfosit, MID: monosit, GRA: Granulosit, RBC: eritrosit, HGB: hemoglobin, HCT: hematokrit, MCV: alyuvarların ortalama çapı, PLT: trombosit

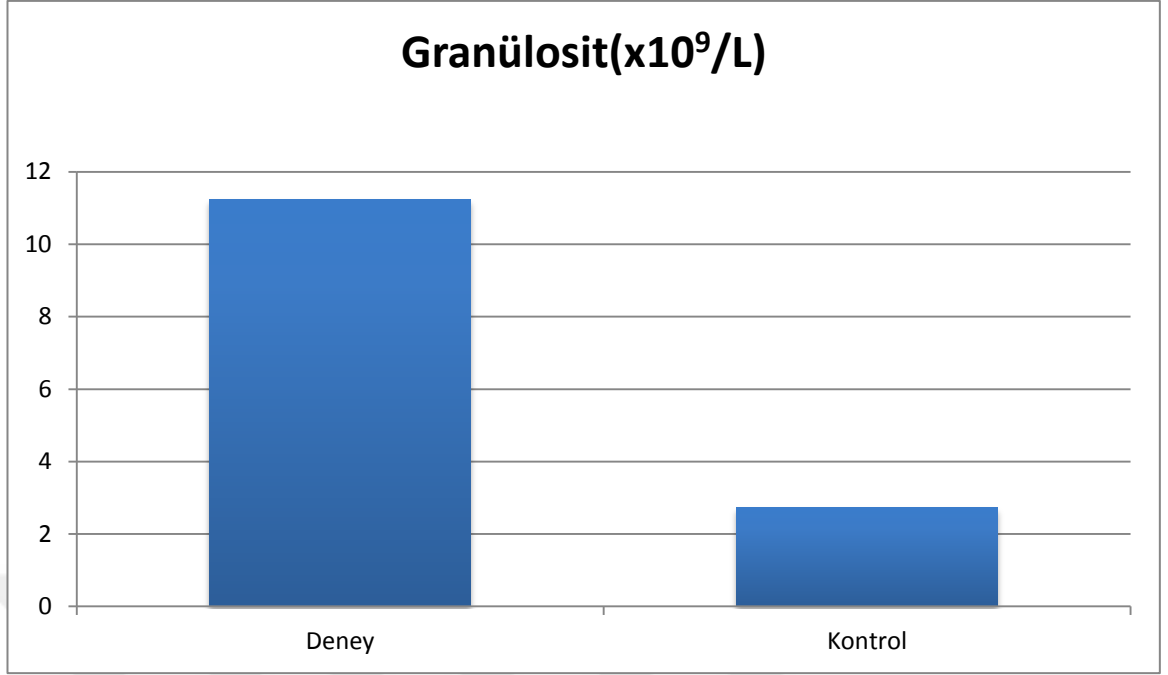
Her iki grupta ilgili lenfosit (LYM), lökosit (WBC), granülosit(GRA), eritrosit (RBC), monosit(MID), hemoglobin (HGB),alyuvarların ortalama çapı (MCV), hematokrit (HCT) ve trombosit (PLT) parametrelerinin sonuçları grafik şeklindeki değerleri şekil 4.1 ile 4.9 arasında verilmiştir



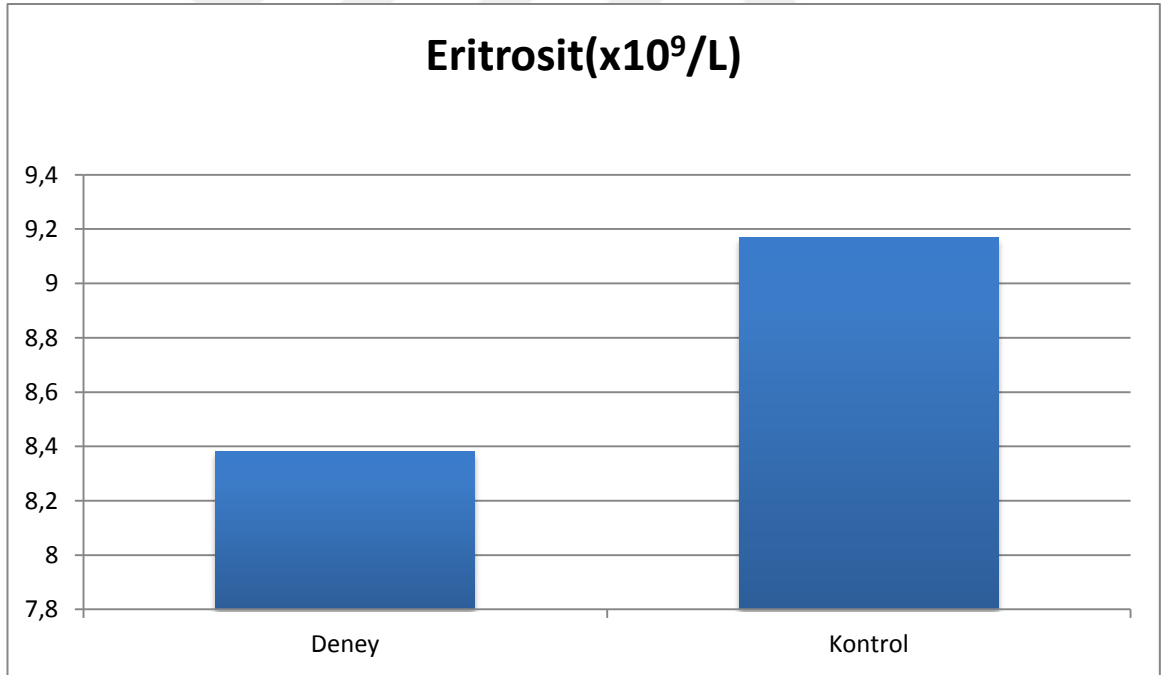
Şekil 4. 1. Deney ve kontrol grubu ortalama lenfosit değerleri



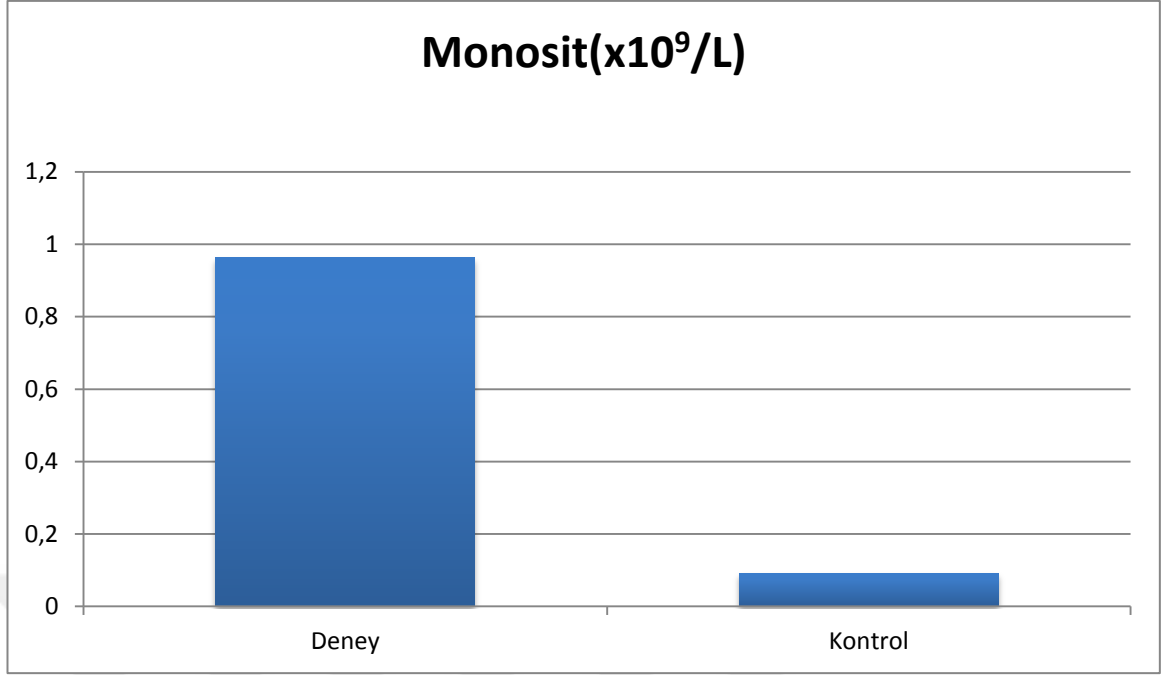
Şekil 4.2. Deney ve kontrol grubu ortalama lökosit değerleri



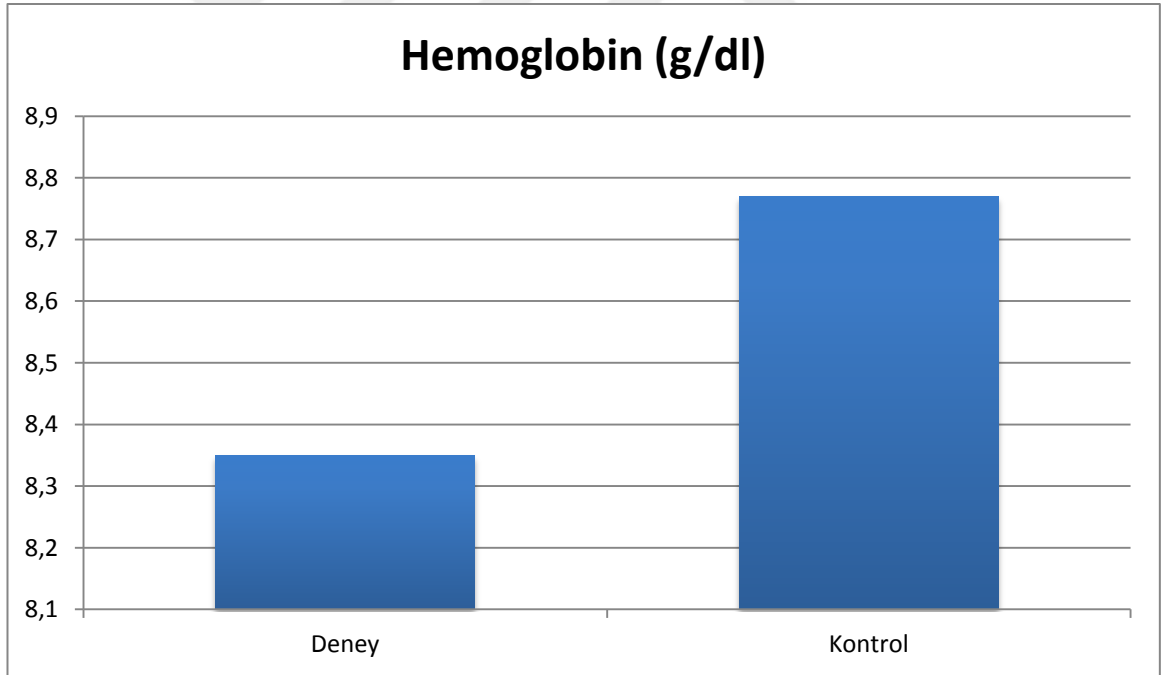
Şekil 4.3. Deney ve kontrol grubu ortalama granülosit değerleri



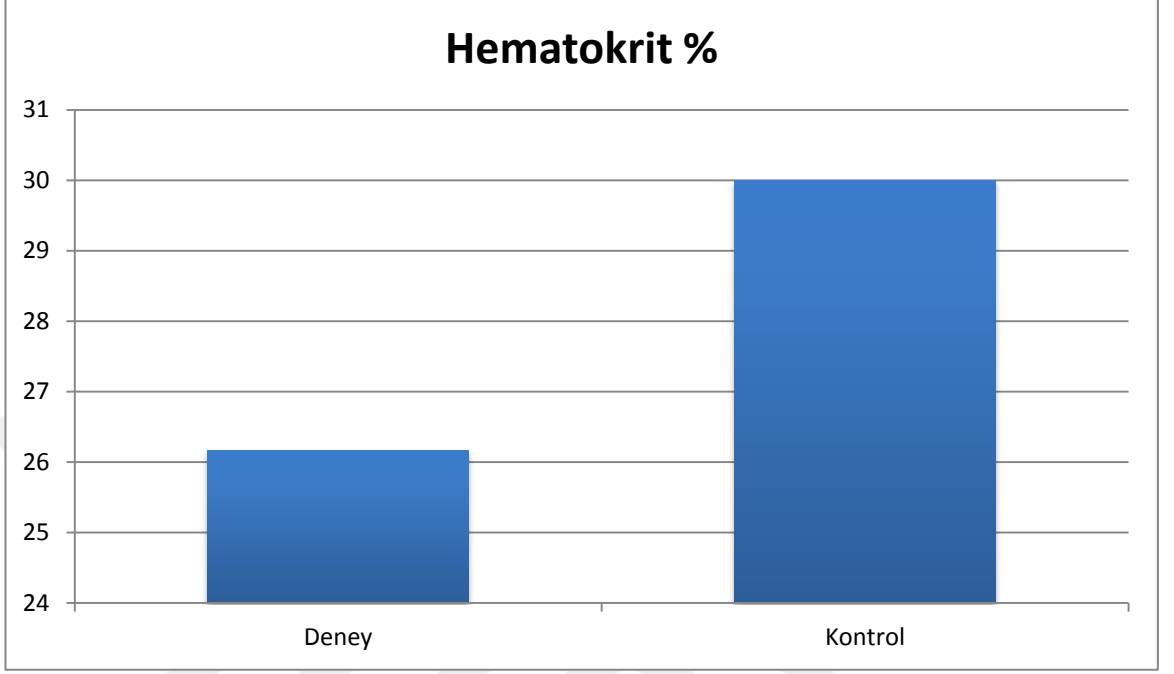
Şekil 4.4. Deney ve kontrol grubu ortalama eritrosit değerleri



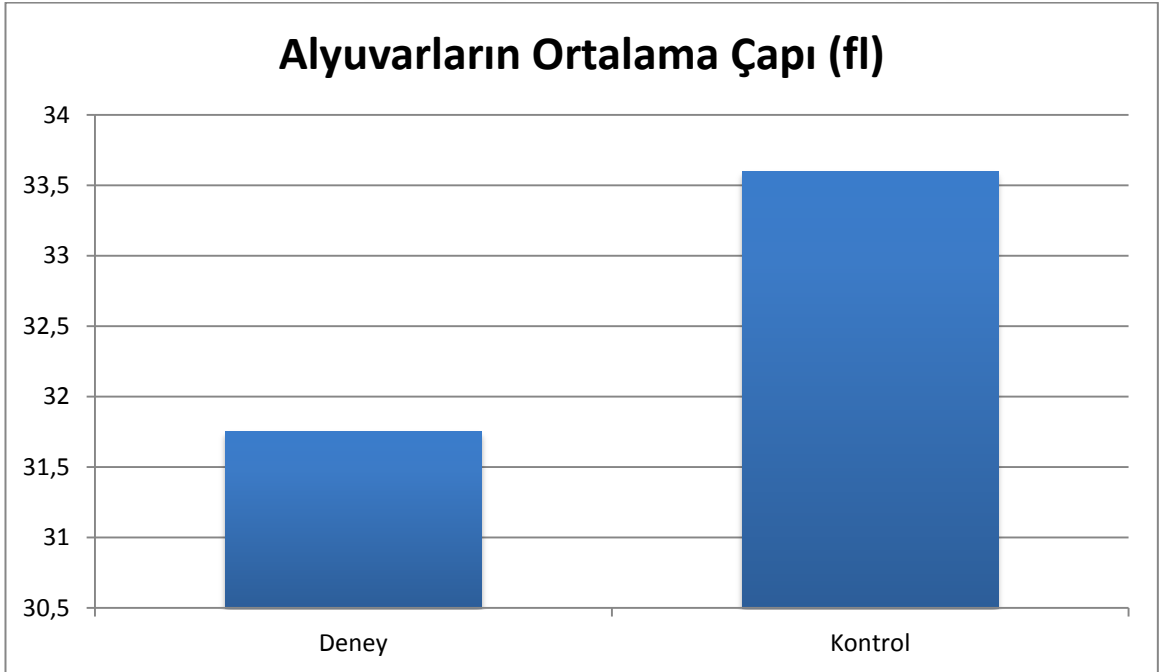
Şekil 4.5. Deney ve kontrol grubu monosit değerleri



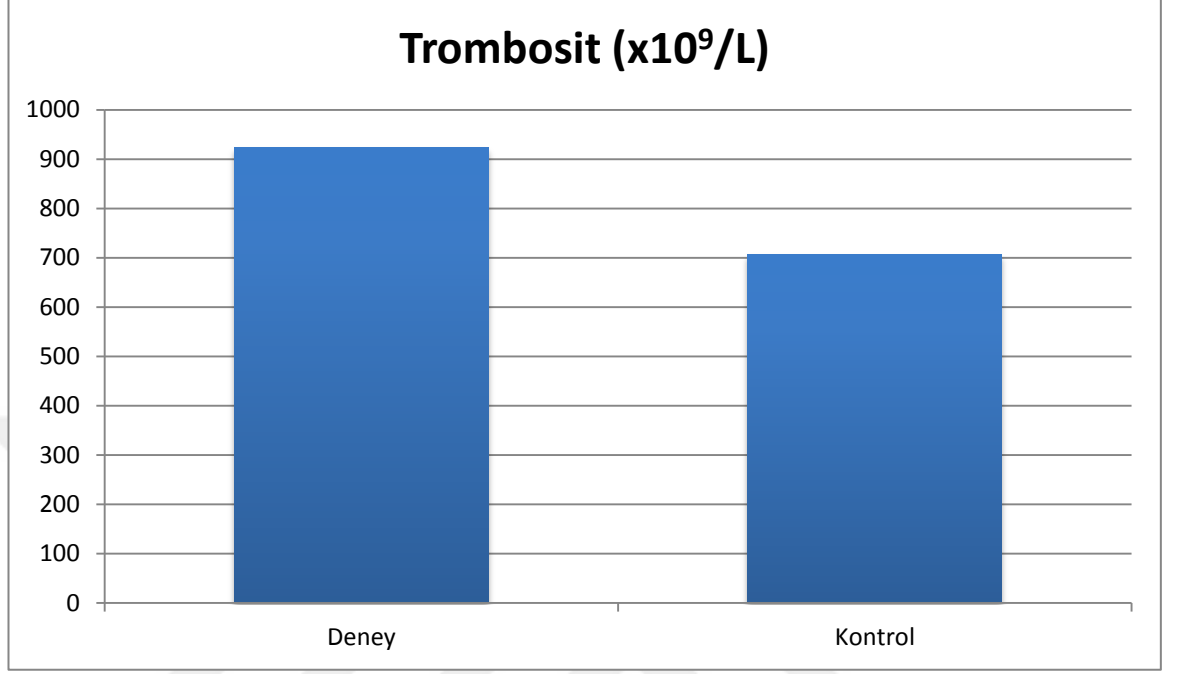
Şekil 4.6. Deney ve kontrol grubu hemoglobin değerleri



Şekil 4. 7. Deney ve kontrol grubu hematokrit değerleri



Şekil 4.8. Deney ve kontrol grubu alvuyarların ortalama çap değerleri



Şekil 4. 9. Deney ve kontrol grubu ortalama trombosit değerleri

4.3. Haptoglobin, Hepsidin ve Serum Amiloid A Parametlerinin Değerleri

Tablo 4.3.'te haptoglobin, hepsidin ve serum amiloid A' nın değerleri gösterilmiştir.

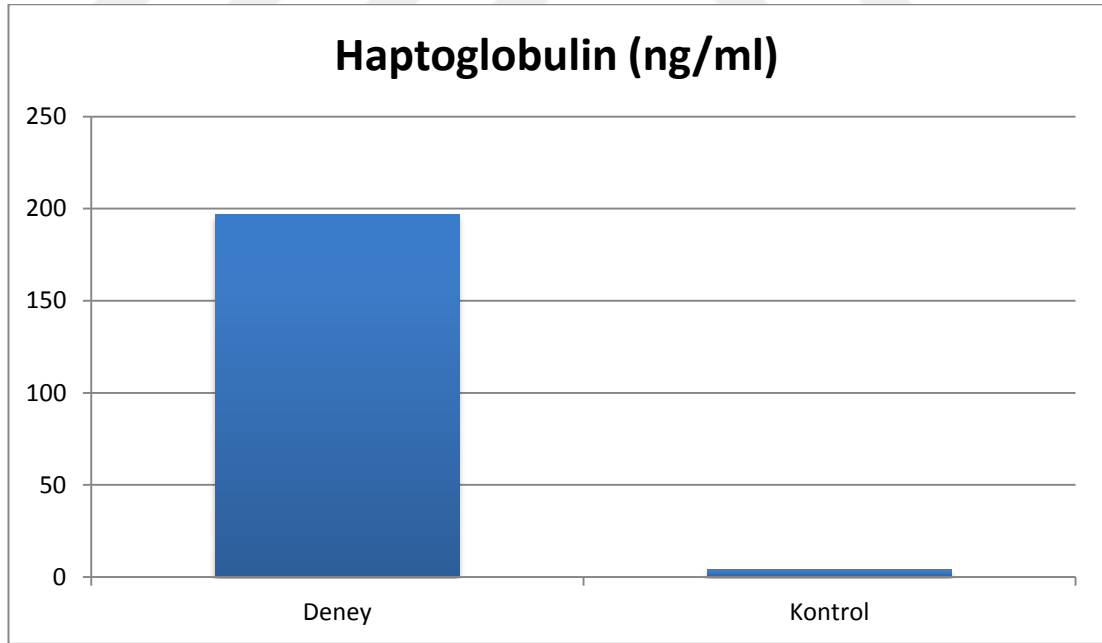
Kontrol ve deney grubunun hepsidin ile serum amiloid A değerleri arasında ise orta derece bir fark bulunmuştur ($p < 0,01$). İncelenen belirteçler arasında ise en fazla fark haptoglobinde tespit edilmiştir ($p < 0,001$) .

Tablo 4.3. Haptoglobin, Hepsidin ve Serum Amiloid A değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi.

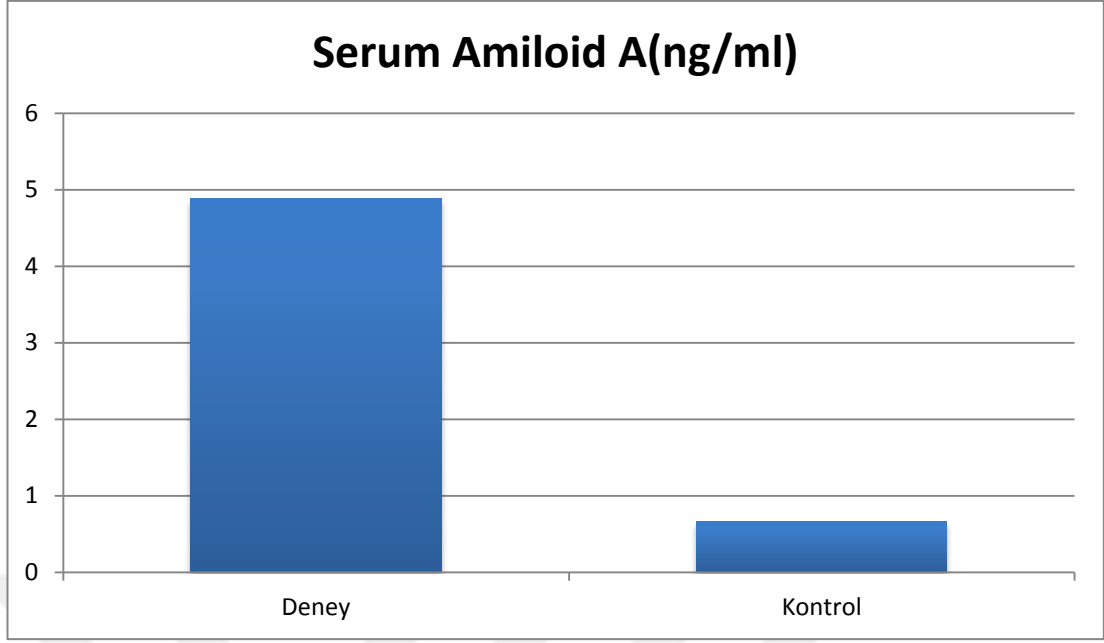
	Hasta (n:20)	Kontrol (n:10)	P değeri
Haptoglobin(ng/ml)	197±20	4,00±1,6	P= 0,000***
Serum Amioid A (SAA)(ng/ml)	4,89±1,2	0,66±0,73	P= 0,005 **
Hepsidin (Hepc)(ng/ml)	0,233 ±0,055	-0,373±0,80	P= 0,005**

*Düşük derecede önemli, **orta derecede önemli, ***yüksek derecede önemli kabul edilmektedir.

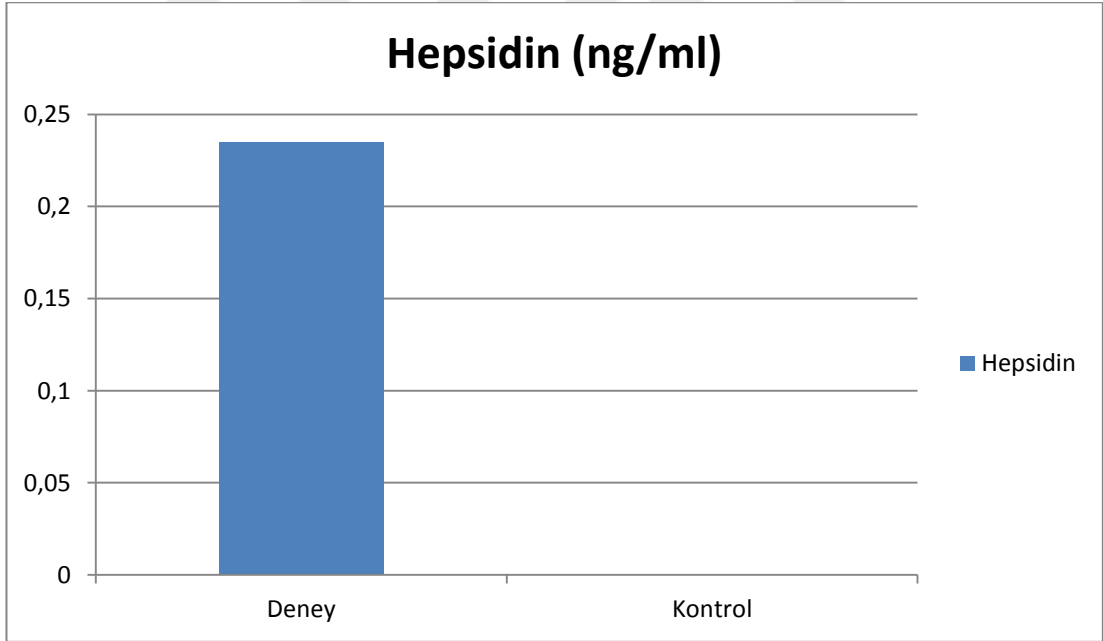
Her iki grupta ilgili serum amiloid A (SAA), haptoglobin ve hepsidin parametrelerinin sonuçları grafik şeklindeki değerleri şekil 4.3.1- 4.3.3 arasında verilmiştir.



Şekil 4.10. Deney ve kontrol grubunun ortalama haptoglobin değerleri



Şekil 4.11. Deney ve kontrol grubunun ortalama SAA değerleri



Şekil 4.12. Deney ve kontrol grubunun ortalama hepsidin değerleri

5. TARTIŞMA

Yapılan bu çalışmada hasta hayvanlar ile kontrol grubunu oluşturan hayvanlar arasında vücut sıcaklığı yönünden bir fark görülmezken, hasta hayvanların dakikadaki solunum ve nabız sayıları kontrol grubunu oluşturan buzağılara göre farklı olduğu görüldü (sırasıyla $p<0.000$, $p<0.005$). Sonuçlarımız Yılmaz ve Gökçe'nin (56) sonuçlarıyla benzerlik gösterdi.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan hayvanların hematolojik parametreleri değerlendirildiğinde lökositöz tablosunun, enfeksiyona bağlı olarak gelişen akut solunum yolu yangısından kaynaklı olduğu kanısına varılarak diğer çalışma bulgularıyla da benzerlik gösterdiği tespit edildi (56). Granülosit sayılarında ($p<0.000$) ve hematokrit değerlerinde ($p<0.036$) fark varken diğer parametrelerde ise önemli fark saptanmadı.

Akut faz proteinleri insan ve hayvanlarda patolojik durumların öneminin belirlenmesinde değerli bir gösterge olarak kabul edilmiştir. Sığırlarda SAA ve Hp önemli akut faz proteinlerinin başında yer alır fakat verdikleri yanıtlar hayvanlara göre bireysel farklılık gösterir. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda birbirinden farklı oranda akut faz yanıtın verildiği görülmüştür. Örneğin, sığır mastitisinde; bakteriyel enfeksiyonlara verilen akut faz yanıtın viral enfeksiyonlara göre daha şiddetli olduğu bildirilmiştir(17).

Angen ve ark.(5) saha koşullarında solunum yolu hastalıkları tespitinde serum Hp'nin iyi bir yöntem olabileceğini bildirmiştir. Ayrıca Hp, viral ve bakteriyel hastalıkların ayırımında önemli bir belirteç olarak kullanılabilceği çünkü bakteriyel enfeksiyonlarda Hp'nin aşırı derecede yükseldiği bildirilmiştir.

Alsemgeet ve ark.(2) çeşitli hastalıklara sahip (pnömoni, ompholit, ishal vb.) yeni doğan buzağılarda yapmış oldukları çalışmada; sağlıklı inekler ile yeni doğan buzağuların SAA ve Hp düzeylerini ölçtüklerinde sağlıklı inekler ile yeni doğan buzağılarda Hp tespit edilemediğini bildirmiştir. Serum amiloid düzeyleri bakıldığında ise 8 hasta buzağı dışında kalan 14 buzağının erişkin ineklere göre SAA düzeyi daha düşük bulunurken hasta buzağılarda ise önemli düzeyde yüksek bulunduğu rapor edilmiştir.

Niine ve ark.(40) Giardia ve Cryptosporidium enfeksiyonları tespit edilen buzağılarda yapmış olduğu çalışmada SAA ve Hp düzeylerinin, doğumdan hemen sonra çok düşük düzeylerde seyrederken hastalık tespit edilen buzağılarda 8-10 gün boyunca önemli bir artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Kabu ve ark.(32) dermofitosis bulunan mandalar üzerine yapmış olduğu çalışmada serum Hp ve SAA konsantrasyonlarının kontrol grubuna oranla gözle görülür ve istatistiki açıdan önemli bir artış olduğunu bildirmişlerdir.

Ulutas ve ark. (53) BVDV olduğu tespit sığırlarda akut faz yanıtın şiddetini ölçtüklerinde enfekte sığırların ortalama serum Hp ve SAA konsantrasyonlarının kontrol grubu hayvanlardan önemli derece yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada Şahinduran ve ark.(49) BVD ve BHDV-1'in tekli ve ikili enfeksiyon gösteren sığırlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada ise serum Hp ve SAA konsantrasyonları sağlıklı sığırlarla karşılaştırırken hasta ile sağlıklı sığırlar arasındaki serum Hp ve SAA konsantrasyonları arasında oldukça önemli bir fark olduğu bildirmişlerdir.

Joshi ve ark.(29) Bovine respiratory disease (BRD) şüpheli buzağılarda yapmış oldukları çalışmada serum Hp ve SAA konsantrasyonlarının BRD pozitif hayvanlarda önemli derecede artış gösterdiğini tespit etmiştir. Fakat tedavi sürecinin başlarında BRD pozitif buzağuların serum Hp ve SAA konsantrasyonlarında dikkate alınacak bir değişiklik gözlenmezken, tedavinin 5. günden itibaren ise gözle görülebilir bir değişikliğe uğradığı rapor edilmiştir. Kabu ve ark.(30) pnömoni, pnömoenterit ve enterit tespit edilen 60 hasta buzağıda yapmış olduğu çalışmada ise hasta buzağuların SAA konsantrasyonlarının kontrol grubunu oluşturan hayvanlara göre önemli derecede bir artış olduğu tespit etmişlerdir. Coşkun ve ark.(11) bronkopnömoni bulunan buzağılarda yapmış oldukları çalışmada ise hasta ve kontrol grubunu oluşturan buzağılardan hem kan serumu hem de bronkoalveolar lavaj yöntemiyle alınan içerikte SAA ve Hp düzeylerinin sağlıklı buzağılara oranla daha yüksek olduğunu, sağlıklı hayvanların üçünde ise bu Akut Faz Proteinlerine rastlanmadığını rapor etmişlerdir. Yılmaz ve ark.(56) solunum yolu enfeksiyonu bulunan sığırlarda yapmış olduğu çalışmada, tedavi öncesi serum Hp konsantrasyonunun kontrol grubu serum Hp ve SAA konsantrasyonundan önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiş.

Bizim çalışmamızda; deney grubu SAA ve Hp düzeyi, kontrol grubu SAA ve Hp düzeyine göre (sırasıyla $p < 0,005$ ve $P < 0,000$) önemli derecede yüksek bulunmuştur. Hasta hayvanların bu parametrelerdeki değerlerinin artışı, akut faz yanıtının bir sonucu olarak geliştiğini düşünmekteyiz. Yukarı adı geçen çalışmalar ile çalışmamız karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Özellikle sığırlarda SAA ve Hp düzeyleri hastalığın erken tespitinde saha koşulları için uygun bir belirteç olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada tespit ettiğimiz hastalıklar içerisinde BVDV'li buzağılarda ve miks olarak enfeksiyonların seyrettiği hasta hayvanlarda bu parametrelerin düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Hepsidin temel metabolik işlevlerin bir parçası olan ve hayati önem taşıyan Fe metabolizmasının düzenlenmesinde temel bir rol oynamaktadır. Hepsidinin makrofajlardan demirin salınımının düzenlenmesinde ve duodenumdan demir emiliminin kontrolünde aktif rol oynadığı bildirilmiştir. Hepsidin, vücutta inflamasyon varlığında, demir depolanması ve kemik iliğinde eritropoetik aktivitesinin düzenlenmesinde demirin homeostazında önemli rol oynar. Doku ve plazmadaki demir düzeyinde meydana gelen artış, hepsidinin sentezlenmesini uyarak makrofaj ve hepatositlerden demir salınımını azaltır. İnflamasyon veya enfeksiyon durumlarındaki hepsidin konsantrasyonu artış makrofaj ve hepatositlerden demir salınımı azaltarak serum demir düzeyini düşürür ve mikroorganizmalar veya tümör hücreleri için gerekli demirin salınımı kısıtlar (42).

Şahinduran ve ark. (48) tekli ve ikili enfeksiyon bulunan (BHV-1, BVDV) 56 sığır üzerinde yapmış olduğu çalışmada ise hepsidin düzeyleri karşılaştırılmış. Tekli ve ikili enfeksiyon bulunana sığırlar ile kontrol grubunu oluşturan sığırların serum hepsidin konsantrasyonları arasında oldukça önemli bir fark olduğu bildirilmiştir. Yine Şahinduran ve ark. (47) hepsidin değerinin parvoviral enfeksiyonlu (52.62 ± 32.09 $\mu\text{g/ml}$) köpeklerde sağlıklı olanlara göre (14.35 ± 16.28 $\mu\text{g/ml}$) istatistiksel olarak ($p < 0.001$) önemli fark gösterdiğini ilk defa bildirmişlerdir.

Bu çalışmanın sonuçları da bahsedilen iki çalışma ile benzerlik göstermiş ve enfekte hayvanların serum hepsidin konsantrasyonu ile sağlıklı hayvanların serum konsantrasyonları arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p < 0,005$) . Çalışmamızda her üç parametreyi (SAA, HP ve hepsidin) göz önünde bulundurduğumuzda haptoglobin

düzeyinde diğer iki parametreye göre daha yüksek fark bulundu. Buna göre buzağıların solunum enfeksiyonlarda bir akut faz proteini olarak haptoglobinin önemi daha fazla olduğu kanısına varıldı.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Pnömoni ülkemizde özellikle buzağılarda yüksek ölümlü seyreden hastalıkların başını çekmektedir. Akut faz reaksiyonları, akut faz proteinlerinin hastalık serum konsantrasyonunda oldukça belirgin değişim göstermesi şeklinde tanımlanmıştır. Klinik açısından önemi olan bu proteinlerin kandaki konsantrasyonları ve önem dereceleri hayvan türlerine göre farklılık göstermekte olup her tür için ayrı ayrı değerlendirilmektedir.

Akut faz proteinlerden olan haptoglobin ve serum amiloid A buzağılarda pnömoninin patogenezinin anlaşılmasında kullanılacak parametrelerden biri olabileceği belirlendi. Pnömoni gelişen buzağılarda klinik ve hematolojik bakımdan belirgin farklılıklar tespit edildi. Klinik ve hematolojik parametrelerin değerlendirmesinin yanı sıra pnömonili buzağılarda akut faz proteinlerinin erken teşhiste önemli bir belirteç olabileceği kanısına varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. **Alsemgeest SP, Jonker FH, Taverne MA, Kalsbeek HC, Wensing T, Gruys E** (1995): Serum Amyloid- A (SAA) and Haptoglobin (HP) Plasma Concentrations in Newborn Calves. *Theriogenology.*, **43(2)**, 381-387.
2. **Alsemgeest SPM, Kalsbeek HC, Wensing T, Koeman JP, van Ederen AM, Gruys E** (1994): Concentrations of serum amyloid-a (SAA) and haptoglobin (Hp) as parameters of inflammatory diseases in cattle. *Vet Quart.*, **16(1)**, 21-23.
3. **Ames TR** (1997): Dairy Calf Pneumonia. The Disease and It's Impact. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, **13(3)**, 379-391
4. **Ametaj BN, Hosseini A, Odhiambo JF, Iqbal S, Sharma S, Deng Q, Lam TH, Farooq U, Zebeli Q, Dunn SM** (2011): *Application of acute phase proteins for monitoring inflammatory states in cattle*. Ed: VEAS F, Acute phase proteins as early non-specific biomarkers of human and veterinary diseases, Croatia, p: 299-354.
5. **Angen O, Thomsen J, Larsen LE, Larsen J, Kokotovic B, Heegaard PMH, Enemark JMD** (2009): Respiratory disease in calves: Microbiological investigations on trans-racheally aspirated bronchoalveolar fluid and acute phase protein response. *Vet Microbiol.*, **137(1-2)**, 165-171.
6. **Baker JC, Werdin RE, Ames TR, Markham RJ, Larson VL** (1986): Study on the etiologic role of bovine respiratory syncytial virus in pneumonia of dairy calves. *J. Am Vet Med Assoc.*, **189(1)**, 66-70.
7. **Bryson DG** (1985): Calf pneumonia. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, **1(2)**: 237-257.
8. **Bryson DG, McFerran JB, Ball HJ, Neill SD** (1978): Observations on outbreaks of respiratory disease in housed calves Pathological and microbiological findings. *Vet Rec.* **103(23)**, 503-509.
9. **Bryson DG, McFerran JB, Ball HJ, Neill SD** (1978): Observations on outbreaks of respiratory disease in housed calves Epidemiological, clinical and microbiological findings. *Vet Rec.*, **103(22)**, 485-489.

10. **Bryson DG, McFerran JB, Ball HJ, Neill SD**(1979): Observations on outbreaks of respiratory disease in calves associated with parainfluenza type 3 virus and respiratory syncytial virus infection. *Vet Rec.*,**104(3)**, 45-49
11. **Coskun A, Guzelbektes H, Simsek A, Aydogdu U, Sayin Z, Sen I** (2012): Haptoglobin and SAA concentrations and enzyme activities in broncho alveolar lavage fluids from calves with bronchopneumonia. *Rev Med Vet.*,**163(12)**, 615-620.
12. **Coşkun A, Şen İ** (2011): Sığırlarda Akut Faz Proteinleri ve Klinik Kullanım Alanları. *Sağlık Bilimleri Dergisi.*,**20(3)**, 240-246.
13. **Coyne DW** (2011): Hecpidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *Kidney Int.*,**80 (3)**, 240-244.
14. **Çitil M.**(2003): Puerperal infeksiyonlu ve abomasum deplasmanlı ineklerde Serum Amiloid A ve haptoglobin düzeyleri. *Kafkas ÜnivVet Fak Derg.*,**9(2)**, 147-51.
15. **Dinarello CA.**(1989): Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Adv Immunol.*,**44**, 153-205.
16. **Dungworth DL** (1993): *The Respiratory System*. Ed(s): Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N, Pathology of domestic animals, AcademicPress, San Diego, p: 589-613
17. **Eckersall PD** (2000): Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *RevMed Vet-Toulouse.*,**151(7)**, 577-584.
18. **Eckersall PD, Bell R**(2010):Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J.*,**185(1)**, 23-27.
19. **Falzacappa MVV, Muckenthaler MU** (2005): Hecpidin: iron-hormone and anti-microbial peptide. *Gene.*,**364**, 37-44.
20. **Friis NF** (1980): Mycoplasma dispar as a causative in pneumonia of calves. *Acta Vet Scand.*,**21(1)**, 34-42
21. **Fry MM, Liggett JL, Baek SJ** (2004): Molecular cloning and expression of canine hecpidin. *Vet Clin Path.*,**33(4)**, 223-227.

22. **Gourlay RN, Thomas LH, Howard CJ** (1976): Pneumonia and arthritis in gnotobiotic calves following inoculation with *M. Agalactiae* subsp. bovis. *Vet Rec.*,**98(25)**, 506-507.
23. **Gourlay RN, Howard CJ, Thomas LH, Wyld SG**(1979): Pathogenicity of some Mycoplasma and Acholeplasma species in the lungs of gnotobiotic calves. *Res Vet Sci.*,**27(2)**, 233-237.
24. **Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ, vanDijk E, Melen RH** (2006): Monitoring health by values of acute phase proteins. *Acta Histochem.*,**108(3)**, 229-232.
25. **Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ**(2005): Acute Phase Reaction and Acute Phase Proteins. *J Zhejiang Univ Sci B.*,**6(11)**, 1045-1056.
26. **Hajimohammadi A, Nazifi S, Ansari-Lari M, Khoshmanzar MR, Bigdeli SM** (2013): Identifying relationships among acute phase proteins (haptoglobin, serum amyloid A, fibrinogen, ceruloplasmin) and clinical findings in dairy calf diarrhea. *Comp Clin Pathol.*,**22(2)**, 227-232.
27. **Haziroğlu R, Milli ÜH** (1998): Veteriner Patoloji, cilt 2, 1. baskı, Tamer Matbaacılık, Yayıncılık, Tanıtım ve Hizmetleri Ticaret ve Pazarlama Ltd. Şti., Ankara, s: 46-64.
28. **Houghton SB, Gourlay RN**(1983): Synergism between Mycoplasma bovis and Pasteurella haemolytica in calf pneumonia. *Vet Rec.*,**113(2)**, 41-42.
29. **Joshi V, Gupta VK, Bhanuprakash AG, Mandal RSK, Dimri U, Ajith Y** (2018): Haptoglobin and serum amyloid A as putative biomarker candidates of naturally occurring bovine respiratory disease in dairy calves. *Microb Pathog.*;**116**, 33-37.
30. **Kabu M, Elitok B, Kucukkurt I** (2016): Detection of serum amyloid-A concentration in the calf clinically diagnosed with pneumonia, enteritis and pneumoenteritis. *Ciência Rural.*,**46(2)**,293-299.
31. **Kabu M, Sayın Z** (2016): Concentrations of serum amyloid A, haptoglobin, tumour necrosis factor and interleukin-1 and -6 in Anatolian buffaloes naturally infected with dermatophytosis. *Vet Med.*,**61(3)**, 133-135.

32. **Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der Hoeven H, Swinkels D**(2005): Time-course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood.*,**106**(5), 1864-1866
33. **Krause A, Neitz S, Magert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K** (2000): LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits anti-microbial activity. *FEBS Lett.*,**480**(2-3), 147–150.
34. **Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E** (2005): Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci USA.*,**102**(6), 1906-1910.
35. **Lopez A**(2007): *Respiratory System*. Ed(s): McGavin MD, Zachary JF, Pathologic basis of veterinary disease, Mosby Elsevier, St. Louis, p: 505-517.
36. **Maden M, Ozturk AS, Bulbul A, Avci GE, Yazar E**(2012): Acute-phase proteins, oxidative stress and enzyme activities of blood serum and peritoneal fluid in cattle with abomasal displacement. *J Vet Intern Med.*,**26**(6),1470-1475
37. **McNulty MS, Bryson DC, Allan GM** (1984): *Coronavirus* infection of the bovine respiratory tract. *Vet Microbiol.*,**9**, 425-434.
38. **Murata H, Shimada N, Yoshioka M.** (2004): Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis. *Vet J.*,**168**, 28-40.
39. **Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T** (2003): Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.*,**101**(7), 2461-2463.
40. **Niine T, Peetsalu K, Nieminen M, Oksanen A, Soveri T, Orro T** (2017): Giardia and Cryptosporidium infections in neonatal reindeer calves: Relation to the acute phase response. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases.* **54**, 45-50
41. **Nukina H, Sudo N, Aiba Y, Oyama N, Koga Y, Kubo C** (2001): Restraint stress elevates the plasma interleukin-6 levels in germ-free mice. *J Neuroimmunol.*,**115**(1-2), 46-52.

42. **Orro T, Jacobsen S, LePage JP, Niewold T, Alasnutari S, Söveri T** (2008): Temporal changes in serum concentrations of acute phase proteins in new born dairy calves. *Vet J.*,**176(2)**, 182-187.
43. **Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T** (2001): Hecpidin, a uniary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem.*,**276(11)**, 7806-7810.
44. **Paulina J, Tadeusz S** (2014): *Acute Phase Proteins in Cattle*. Ed(s): Veas F , Acute Phase Proteins as Early Non-Specific Biomarkers of Human and Veterinary Diseases., p: 381-408.
45. **Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH** (2004): Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet Res.*,**35**, 163-187.
46. **Potgieter, LND, Aldridge PL** (1977): Use of the indirect fluorescent anti body test in the detection of bovine respiratory syncytial virus anti bodies in bovine serum. *Am J Vet Res.*,**38**, 1341-1343.
47. **Sahinduran Ş, Albay MK, Karakurum MC, Ozmen O, Kale M** (2016): Investigation of somecytokines, acute phase proteins and hepcidin levels before and after treatment in dogs with parvoviral gastroenteritis. *Pak Vet J.*,**36(4)**, 487-492.
48. **Sahinduran Ş, Kale M, Kıyıcı R, Sevgisunar N.S** (2017):Some Acute Phase Proteins and Hecpidin Levels in Singleand Dual Infectionwith BVD and BHV-1. *MAKÜ Sag Bil Enst Derg.*,**5(2)**, 115-123.
49. **Sivula NJ, Ames TR, Marsh WE, Werdin RE** (1996): Descriptiveepidemiology of morbidity and mortality in Minnesota dairy heifercalves. *Prev Vet Med.*,**27(17)**, 155-171
50. **Svensson C, Lundborg K, Emanuelson U, Olsson SO** (2003): Morbidity in Swedish dairy calves from birth to 90 days of age and individual calf-level risk factors for infectious diseases. *Prev Vet Med.*, **58(3-4)**, 179-197.
51. **Trigo FJ, Breeze, RG, Evermann JF, et al.**(1984): Pathogenesis of an experimentalbovinerespiratorysyncytialvirusinfection in sheep. *Am. J. Vet. Res.*, **45**, 1663-1670.

52. **Ulutas AP, Ulutas B, Kıral F, Asıcı Ekren G.S, Gultekin M** (2017): Changes of Acute Phase Protein Levels in Saanen Goat Kids During Neonatal Period. *Small Rumin Res.*, **146**, 33-34.
53. **Ulutas B, Tan T, Ulutas P, Bayramli G** (2011): Haptoglobin and serum amyloid A responses in cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *Acta Sci Vet.*, **39(3)**, 973.
54. **Waltner-Toews D, Martin SW, Meek AH** (1978): Dairy calf management, morbidity and mortality in Ontario Holstein herds. II: Age and seasonal patterns. *Prev Vet Med.*, **125(4)**, 19.
55. **White DJ, Fishman B** (1972): Serological evidence for mixed infections in calf pneumonia. *Vet Rec.*, **90**, 314-315.
56. **Yılmaz O, Gökçe G** (2017): Sığırlarda Enfeksiyöz Solunum Sistemi Hastalıkları kompleksinde (BRDC) Klinik, Hematoloji, Biyokimya, Oksidatif Stres, Akut Faz Proteinler Üzerinde Araştırmalar. *Ataturk Üniversitesi Vet Bil Derg.*, **12(1)**, 34-44.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Ali Burak DÖRTKARDEŞ

Doğum Yeri ve Yılı: Adapazarı / 08.10.1992

İletişim Numarası: 05379150254

Medeni Hali: Bekâr

Yabancı Dili: İngilizce



Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise: Prof.Dr.Muzaffer Kula Lisesi'10

Lisans:Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi '15

Yüksek Lisans:MAKÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D