



T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

SIĞIRLARIN SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARINDA
OKSİDATİF STRES VE İMMUN YANIT ÜZERİNE SIVI
PREMİKSİN ETKİLERİ

ERKAN ŞAHİN

VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Miyase ÇINAR

KIRIKKALE - 2024



T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

SIĞIRLARIN SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARINDA
OKSİDATİF STRES VE İMMUN YANIT ÜZERİNE SIVI
PREMİKSİN ETKİLERİ

ERKAN ŞAHİN

VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Miyase ÇINAR

Bu tez, Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi tarafından
2023/163 numaralı proje ile desteklenmiştir.

KIRIKKALE-2024

ETİK BEYAN

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

o Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,

o Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,

o Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,

o Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,

o Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Erkan ŞAHİN

18.12.2024

ÖZET

SİĞIRLARIN SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARINDA OKSİDATİF STRES VE İMMUN CEVAP ÜZERİNE SIVI PREMİKSİN ETKİLERİ

Kırıkkale Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Miyase ÇINAR

Aralık 2024, 91 sayfa

Bu çalışma besi sığırlarında solunum sistemi enfeksiyonlarında tedavi öncesi ve sonrasında bazı biyokimyasal, bağışıklık, oksidatif stres parametrelerinde oluşan değişiklikleri ortaya koymak ve kullanılacak antibiyotik miktarı ve süresinin kısaltılması için sıvı premiks ilavesinin olası tedaviye destekleyici etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı. Bu amaçla besi işletmesinde, solunum sistemi enfeksiyonlarına karşı aşılammış ve tedavi yapılmamış 6-8 aylık yerli melez ırklardan 20 adet solunum sistemi hastalığı belirtisi gösteren ve 10 adet sağlıklı (kontrol) olmak üzere, toplam 30 sığır kullanıldı. Hasta hayvanlar iki gruba ayrıldı: I. gruba medikal tedavi, ikinci gruba medikal tedavi + sıvı premiks uygulandı. Hayvanların burnundan svap örnekleri alınarak bakteriyolojik etken izolasyonu ve identifikasyonu yapıldı. Kontrol grubu hayvanlarından bir kez ve hastalıklı gruplardan tedavi öncesi (0. saat) ve tedavi sonrası 6., 24., 48. ve 120. saatlerde hayvanların *v. jugularisinden* antikoagulantsız ve antikoagulantlı tüplere kanları alındı. Serum AST, ALT aktiviteleri, TCHO, TG, TB, TP, ALB, GLB, ÜRE, KRE düzeyleri ve plazma TAK, TOK, OSI, TT, NT, DD, TNF- α , IL-6, IgA ve IgM düzeyleri değerlendirildi. Serum biyokimyasal parametrelerde gruplar arasında ve tedavi öncesi ve sonrasında farklılıklar gözlenmedi. AST aktivitesi 2. grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 24., 48. ve 120. saatlerde, 3.grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında tüm kan alınan zamanlarda , ALT aktivitesi 2. ve 3. gruplarda tedavi öncesine ve tedavi sonrası 6. saate göre 24., 48. ve 120. saatlerde arttı ($P<0,001$). TP düzeyleri 2. ve 3. gruplarda tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 6. saate göre 24., 48. ve 120. saatlerde azaldı ($P<0,001$). ALB düzeyleri 2. ve 3. gruplarda tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 6. saate göre 24. ve 48. saatlerde arttı, 120. saatte ise azaldı ($P<0,001$). Globulin düzeyi 2. ve 3. gruplarda tedavi öncesi ve 6. saate göre 24. ve 48. saatlerde azaldı ($P<0,001$). Glikoz düzeyi 2. grupta tedavi sonrası 48. saatte tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6., 24. ve 120. saatlerde azaldı ($P<0,001$). TG düzeyleri 2. ($P<0,001$). ve 3. ($P<0,05$) gruplarda 0. ve 6. saatlere göre 24., 48. ve 120. saatlerde azaldı. ÜRE ve KRE düzeyleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. saate göre 24., 48. ve 120. saatlerde arttı ($P<0,001$). TOK ve OSI düzeyleri kontrol grubuna göre

hastalıklı gruplarda arttı ($P<0,001$). TAK düzeyleri tedavi sonrasında 2. grupta 48. saatte en düşük düzeyde idi, ancak, 48. saate göre 120. saatte arttı ($P<0,01$). TAK düzeyleri 3. grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 6. ve 24. saatlerde azaldı ($P<0,001$). TOK ve OSI ($P<0,01$) düzeyleri kontrol grubuna göre hastalıklı gruplarda arttı ($P<0,01$). Plazma TOK ve OSI düzeyleri 2. grupta kontrol grubuna göre tedavi sonrasında 24. ve 120. saatlerde azaldı ($P<0,05$). Plazma IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre hasta gruplarda arttı ($P<0,05$), 2. grupta 120. saatte diğer zamanlara göre en yüksek değerde idi ($P<0,001$). Plazma IgA düzeyleri tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 2. grupta 120. saatte ($P<0,001$), 3. grupta 48. ve 120. saatlerde ($P<0,001$) en yüksekti. Plazma IgM düzeyleri tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 2. grupta 120. saatte en yüksekti ($P<0,001$). Sonuç olarak solunum sistemi hastalığı bulunan sığırlarda medikal tedavi ile birlikte, sıvı premiks kullanımının solunum sistemi enfeksiyonlarından kaynaklanan oksidatif stres ve immün yanıt üzerine tedaviyi destekleyici etkilerinin olduğu ortaya konuldu.

Anahtar Kelimeler: Biyokimyasal parametreler, immün sistem, oksidatif stres, premiks, sığır.

ABSTRACT

EFFECTS OF LIQUID PREMIX ON OXIDATIVE STRESS AND IMMUNE RESPONSE IN CATTLE RESPIRATORY SYSTEM DISEASES

Kırıkkale University

Healthy Sciences Institute

Department of Veterinary Biochemistry, Master Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Miyase ÇINAR

December 2024, 91 pages

This study was conducted to reveal the changes in some biochemical, immune and oxidative stress parameters before and after treatment for respiratory system infections in beef cattle and to determine the possible supportive effects of liquid premix addition to shorten the amount and duration of antibiotics to be used. For this purpose, a total of 30 cattle, 20 showing signs of respiratory system disease and 10 healthy (control), of 6-8 month old local cross-breed cattle that were not vaccinated against respiratory system infections and not treated, were used in the fattening enterprise. Sick animals were divided into two groups: Group I received medical treatment, and Group II received medical treatment + liquid premix. Bacteriological agent isolation and identification were performed by taking swab samples from the nose of the animals. Blood samples were taken from the jugular vein of the animals into tubes without and with anticoagulant, once from the control group animals and from the diseased groups before treatment (day 0) and at the 6th, 24th, 48th and 120th hours after treatment. Serum GOT, ALT activities, TCHO, TG, TB, TP, ALB, UREA, KRE levels and plasma TAS, TOS, OSI, TT, NT, DD levels, TNF α , IL-6, IgmA and IgmM concentrations were evaluated. No differences were observed in serum biochemical parameters between the groups and before and after treatment. AST activity increased at 24, 48 and 120 hours after treatment in group 2 compared to before treatment, at all times of blood collection after treatment in group 3 compared to before treatment, and ALT activity increased at 24, 48 and 120 hours in groups 2 and 3 compared to before treatment and at 6 hours after treatment ($P<0,001$). TP levels decreased in groups 2 and 3 at the 24th, 48th and 120th hours compared to the 6th hour before and after treatment. ($P<0,001$). ALB levels increased at 24 and 48 hours and decreased at 120 hours in groups 2 and 3 compared to pre-treatment and 6 hours after treatment ($P<0,001$). Globulin levels decreased in the 2nd and 3rd groups at the 24th and 48th hours compared to before and at the 6th hour of treatment ($P<0,001$). Glucose levels decreased in group 2 at 48 hours after treatment, before treatment, and at 6, 24 and 120 hours after treatment ($P<0,001$). TG levels decreased at 24, 48 and 120 hours compared to 0 and 6 hours in groups 2 ($P<0,001$) and 3 ($P<0,05$). UREA and CRE levels increased at 24, 48 and 120 hours

compared to 6 hours before and after treatment ($P<0,001$). TOC and OSI levels increased in the diseased groups compared to the control group ($P<0.001$). TAC levels were at the lowest level at 48 hours in group 2 after treatment, but increased at 120 hours compared to 48 hours ($P<0.01$). TAC levels decreased in the 3rd group at the 6th and 24th hours after treatment compared to before treatment ($P<0.001$). TOC and OSI ($P<0.01$) levels increased in the diseased groups compared to the control group ($P<0.01$). Plasma TOC and OSI levels decreased in the 2nd group compared to the control group at 24th and 120th hours after treatment ($P<0.05$). Plasma IL-6 levels increased in the patient groups compared to the control group ($P<0.05$), and were highest at the 120th hour in the 2nd group compared to other times ($P<0.001$). Plasma IgA levels were highest at 120 hours in group 2 ($P<0.001$) and at 48 and 120 hours in group 3 ($P<0.001$) after treatment compared to before treatment. Plasma IgM levels were highest in group 2 at the 120th hour after treatment compared to before treatment ($P<0.001$). As a result, it was revealed that the use of liquid premix together with medical treatment in cattle with respiratory system diseases had supportive effects on the oxidative stress and immune response caused by respiratory system infections.

Keywords: Biochemical parameters, immune system, oxidative stress, premix, cattle.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitim-öğretimim ve tez süresi boyunca engin bilgisi ve tecrübesiyle akademik destekleri ile sınırlı kalmayıp her zaman yol gösteren, bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde değerli bilgilerini paylaşan, güler yüzünü ve samimiyetini esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm çok değerli danışman hocam, Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Miyase ÇINAR'a, verdiği eğitimler ile beraber güler yüzünü hiç esirgemeyen hocam Doç. Dr. Özkan DURU'ya, çalışmamda konu, kaynak ve yöntem açısından bana sürekli yardımda bulunarak yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Ali ŞENOL'a, çalışmanın mikrobiyolojik analizlerinde katkılar sunan Doç. Dr. Sibel KIZIL ve Dr. Efsun Melike ÇEÇEN'e, saha çalışmasında destek sağlayan Yüksek Lisans öğrencisi Hacı Öcal'a, bu çalışmayı destekleyen Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne, her zaman en iyisi olmam için beni yetiştiren annem ve babama, çalışmalarım ve eğitimim süresince desteğini daima hissettiğim eşim Elmas ŞAHİN'e, kızlarıma ve diğer tüm aile fertlerine desteklerinden dolayı teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
TEŞEKKÜR	VIII
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	IX
ÇİZELGELER DİZİNİ	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XIV
1. GİRİŞ	1
1.1. Solunum Sistemi Hastalıkları	2
1.1.1. Sığırlarda Solunum Sistemi Hastalıklarına Neden Olan Bakteriyel Etkenler	3
1.1.1.1 Pastorella Multocida	3
1.1.1.2. Mannheemia Haemolytica	4
1.1.1.3. Mycoplasma Bovis	5
1.1.1.4. Histophilus Somni.....	5
1.1.2. Tanı	6
1.1.2.1. Klinik Tanı	6
1.1.2.2. Serolojik Tanı	7
1.1.2.3. Nekropsi Bulguları	7
1.1.3. Tedavi Protokolü	8
1.1.4. Sığırların SSH'nın Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler.....	8
1.1.4.1. Sülfonamidler ve Kombinasyonları.....	8
1.1.4.2. Beta-Laktamlar.....	8
1.1.4.3. Tetrasiklinler	8
1.1.4.4. Makrolidler.....	9
1.1.4.5. Fenikoller.....	9
1.1.4.6. Aminoglikozidler	9
1.1.4.7. Linkozamidler.....	9
1.1.4.8. Florokinolonlar (Kinolonlar)	9

1.2. Oksidatif Stres.....	10
1.2.1. Serbest Radikaller.....	11
1.2.2. Antioksidanlar	12
1.2.2.1. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	13
1.3. Solunum Sistemi Hastalıklarında Oksidatif Stres.....	15
1.4. Premiksler ve Kullanım Amaçları.....	16
1.4.1. Premikslerin Sağladığı Faydalar	17
1.4.2. Premiksin Hasta Hayvanalrda Kullanımı.....	17
1.5. İmmun Sistem.....	18
1.6. Tezin Amacı.....	20
2. MATERYAL VE YÖNTEM	22
2.1. Materyal	22
2.1.1. Demirbaş ve Sarf Malzemeler	22
2.1.2. Hayvan Materyali	25
2.1.3. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi ve Örneklerin Toplanması ..	25
2.2. Yöntem	26
2.2.1. Biyokimyasal Parametrelerin Belirlenmesi	26
2.2.2. Plazmada Total Antioksidan Kapasite Analizleri.....	26
2.2.3. Plazmada Total Oksidan Kapasite Analizleri	26
2.2.4. Plazma Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Düzeylerinin Belirlenmesi	27
2.2.5. Tiyol-Disülfid Dengesinin Belirlenmesi.....	27
2.2.6. Plazma Tümör Nekroz Faktörü- α Konsantrasyonlarının	
Analizleri.....	27
2.2.7. Plazma İnterlökin-6 Konsantrasyonlarının Analizleri.....	28
2.2.8. Plazma Immunglobulin A (IgA) Düzeylerinin Belirlenmesi.....	29
2.2.9. Plazma Immunglobulin M (Ig M) Düzeylerinin Belirlenmesi...	29
2.2.10. Mikrobiyolojik Analizler.....	29
2.2.11. İstatistiksel Analizler.....	30
3. BULGULAR	31
3.1. Serum Biyokimyasal Profil	31
3.2. Plazma TOK, TAK ve OSİ Düzeyleri	35
3.3. Plazma TT, NT ve DD düzeyleri.....	37
3.4. Plazma Ig A ve Ig M düzeyleri	39

3.5. Plazma TNF- α ve IL-6 düzeyleri	41
3.6. Mikrobiyolojik Analiz Bulguları	43
4. TARTIŞMA	48
4.1. Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri.....	51
4.2. Oksidatif Stres Belirteçleri Üzerine Etkileri.....	51
4.3. İmmun Yanıt Parametreleri Üzerine Etkileri.....	55
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	60
ÖZGEÇMİŞ	



ÇİZELGELER DİZİNİ

SAYFA NO

1.1. Antioksidanların etki mekanizmaları	12
1.2. Antioksidanların sınıflandırılması.....	13
2.1. Demirbaş Listesi.....	19
2.2. Sarf Malzeme Listesi.....	20
2.3. Hayvanlara verilen sıvı premiksin içeriği.....	23
2.4. Çalışma gruplarının oluşturulması.....	25
3.1. Kontrol, hasta ve tedavi uygulanan hayvanlara ait bazı biyokimyasal parametrelerin düzeyleri.....	30
3.2. Kontrol, hasta ve tedavi uygulanan hayvanlara ait oksidan/antioksidan kapasite düzeyleri.....	33
3.3. Kontrol, hasta ve tedavi uygulanan hayvanlara ait TTL, NTL ve DD düzeyleri.....	35
3.4. Kontrol, hasta ve tedavi uygulanan hayvanlara ait Img A ve Img M düzeyleri.....	37
3.5. Kontrol, hasta ve tedavi uygulanan hayvanlara ait TNF- α ve IL-6 düzeyler.....	39
3.6. Mikrobiyolojik analizler ve antibiyogram.....	40
3.7. Hasta hayvan+medikal tedavi uygulanan grupta mikrobiyolojik analizler ve antibiyogram sonuçları.....	44
3.8. Hasta hayvan + medikal tedavi+ sıvı premiks uygulanan grupta mikrobiyolojik analizler ve antibiyogram sonuçları.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

1.1. Çiftlik hayvanlarında oksidatif stresin gelişimi.....	11
2.1. TNF- α Standart Kalibrasyon Eğrisi.....	24
2.2. IL-6 Standart Kalibrasyon Eğrisi	25



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α : Alfa

μ : Mikrogram

ALB: Albümin

ALT: Alanin amino transferaz

AST: Aspartat amino transferaz

BRDC: Bovine respiratory disease complex

CAT : Katalaz

DD: Dinamik disülfid

DC: Dendritik cell (hücre)

GLU: Glikoz

GSH: Glutatyon

GSH-Px : Glutatyon peroksidaz

HO. : Hidroksil radikali

H₂O₂ : Hidrojen peroksit

Ig A: Immunglobulin A

Ig M: Immunglobulin M

IL-6: Interlöykin -6

KRE: Kreatinin

MDA: Malondialdehid

NT: Native Tiyol

NO: Nitrik Oksit

O₂• : Süperoksit radikali

1O₂ : Singlet oksijen

OH• : Hidroksil radikali

OSİ : Oksidatif stres indeksi

SOD : Süperoksitdismutaz

SSH: Solunum sistemi hastalığı

TBIL: Total Bilirubin

TCHO: Total Kolesterol

TG: Trigliserit

TAK: Total antioksidan kapasite

TOK: Total oksidan kapasite

TNF- α : Tümör nekrosiz faktör-alfa

TP: Total Protein

TT: Total Tiyol

1. GİRİŞ

Sığır yetiştiriciliğinde dünya çapındaki en önemli sorunlardan biri, buzağılarda ciddi üretim kayıplarına, ölümlere yol açan solunum sistemi hastalıklarıdır. Sığırlarda bu hastalıklarda kilo ve verim kaybı, tedavi masrafları ve ölüm gibi sebeplerden dolayı ciddi ekonomik kayıplar ile karşılaşmaktadır (Hagglund, 2005; Aydın, 2021). Bunların yanı sıra, Türkiye’de sığırlarda solunum sistemi kompleksinde viral ve bakteriyel etkenlere karşı aşuların uygulanamaması sonucunda da ekonomik kayıpların fazla olduğu bilinmektedir. Sığırlarda solunum sistemi ile ilgili sorunlar; çevre ile beslenmedeki değişiklikler, üreme şartları, stres ve hayvan nakillerine bağlı olarak da oluşmaktadır (Güneş, 2018; Aydın, 2021). Bakım, beslenme ve çevresel faktörlerin bozulması buzağıları solunum sistemi hastalıklarına yatkın hale getirir ve bu koşullar çeşitli serbest radikallerin üretimine yol açarak hayvanlarda oksidatif strese neden olmaktadır (Celi, 2011; Tabakoğlu ve Durgut, 2013). Oksidatif stres, nakille ilgili hastalıkların patofizyolojisinde yer almaktadır. Stres, özellikle sığırlarda nakliye ateşi sendromuna neden olan solunum yolu hastalıkları için ana predispozan faktördür; bu solunum sendromuna virüsler ve bakteriler neden olur (Dabo, Taylor ve Confer, 2007; Okay, Özcengiz, Gürsel ve Özcengiz 2012). Virüslerin, hücresel pro-oksidanları artırarak konakçı hücre redoks durumunu da etkileyebileceği öne sürülmüştür. Bazı virüslerin serbest radikaller oluşturmak için monositleri ve polimorfonükleer lökositleri aktive ettiği bilinmektedir. Ulaşım da dahil olmak üzere herhangi bir kaynaklı stres, vücudun antioksidan kaynaklarını tüketebilir (Celi, 2000).

Son yıllarda veteriner hekimlikte en fazla çalışılan konulardan olan oksidatif stres, gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır (Tabakoğlu ve Durgut, 2013). Oksidan-antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulmasına oksidatif stres adı verilmektedir. Günümüzde hastalıkların patogenezi ve prognozunda oksidatif stres parametrelerinden faydalanılmaktadır. Solunum sistemi hastalıklarında oluşan oksidatif strese karşı antioksidanlar ile savunulamadığı zaman akciğer dokularında ciddi hasarlar ortaya çıkabilir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Al-Qudah, 2009; Celi, 2011). Antioksidanların kullanılması ile oksidatif stresin engellenmesi sonucu

bakteriler için uygun ortamın oluşması engelleneceğinden hastalık öncesi ve sonrasında da olumlu katkılarının olduğu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca hastalık esnasında hastalığa bağlı oksidatif strese giren hayvanlarda da antioksidan ihtiyacı oluşmaktadır. Oksidatif stresin, solunum yolu hastalığı gelişiminde inflamasyonun yoğunluğunu modüle ettiği, ayrıca immünolojik hücrelere ve akciğer dokularına zarar verdiği ve artan fagositik aktiviteye bağlı olarak hücrelerin immün fonksiyonları üzerinde önemli bir etki uyguladığı görülmektedir. Antioksidan uygulaması, hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak inflamatuvar süreci inhibe edebilir ve nötrofillerin göçünü azaltabilir ve proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe edebilir (Celi, 2000).

1.1. Solunum Sistemi Hastalıkları

Sığırlarda solunum sisteminde görülen hastalıklara bakteriyel ve viral etkenler ile çeşitli çevresel koşullar gibi çok farklı faktörlerin tek başına veya gruplar halinde neden olduğu bir hastalıktır (Nickell ve White, 2010). Sığırlarda genellikle görülebilen solunum sistemi sorunları; stres, hassasiyet, çevre ve beslenmedeki değişiklikler, fizyolojik değişiklikler, üreme koşulları, hayvan nakli, sürü içi ve dışı hayvan transferleri ve çeşitli patojenlere bağlı olarak oluşmaktadır (Callan ve Garry, 2002; Güneş, 2018). Hastalığın oluşmasında virüsler (*Adenovirus*, *Bovine Coronavirus*, *Bovine Respiratory Syncytial Virüs (BRSV)*, *Bovine Herpes Virüs-1 (BoHV-1)*, *Bovine Viral Diarrhea Virüs (BVDV)*, *Bovine Parainfluenza-3 Virüs (PIV-3)*) ve bakteriler (*Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma bovis*, *Histophilus somnus*) rol oynamaktadır (Bowland ve Shewen, 2000; Gay ve Barnouin, 2009; Aydın, 2021). Bovine Herpes Virüs-1 hariç, diğer virüslerin hiçbirisi ölüme sebep olmamaktadır. Viral etkenlerin bakteriyel etkenler ile birlikte hastalığa karışmasıyla ölümler meydana gelmektedir. Virüsler, bakteriyel etkenlerin solunum yollarında kolonizasyonu ve replikasyonuna olanak sağlayan bir ortam oluştururlar ve bunu iki mekanizma ile gerçekleştirirler: Birinci mekanizma; viral etkenler tarafından solunum yolu mukozasının yapısal olarak bozulması ve bakterilerin yapışması, böylece mukozal erozyon oluşarak bakterilerin kolonizasyonuna olanak sağlanmasıdır. İkincisi ise virüslerin apoptozise neden olmaları, alveolar makrofajların fonksiyonlarını bozmaları, lenfosit proliferasyonunu baskılamaları, sitokin ve yangısal medyatör salınımına yol açmaları ve tüm bunların sonucunda hastalık oluşumuna katkıda bulunmalarıdır (Ridpath, 2010).

Sığırlarda pnömoniye neden olan başlıca bakteriyel etkenlerin *P. multocida*, *M. haemolytica*, *H. somnus*, *M. bovis* olduğu bilinmektedir. Bu etkenler, akciğer dokusunun yıkımını ve yangısal reaksiyonların oluşumunu sağlayarak pnömoniye sebep olurlar (Panciera ve Confer, 2010). Sığırlarda BRD hastalığına yakalanma olasılığı yüksek olan iki temel sorun bulunmaktadır:

1. Sütten kesme ve transport ile ilişkili oluşan stresin bağışıklık sistemini olumsuz etkilemesi.
2. Nakliye sonucunda hayvanların çeşitli enfeksiyöz ajanlara maruz kalması nedeniyle stresin ortaya çıkması.

Beslenme, sütten kesme öncesi oluşan beslenme yetersizliklerinin bir sonucu olarak veya sütten kesme ile ilişkili azalan yem alımı yoluyla bu iki ana faktörle etkileşime girebilir (Cole, 1996).

1.1.1. Sığırlarda Solunum sistemi hastalıklarına neden olan bakteriyel etkenler

Pasreurella Multocida, *Mannheima haemolytica*, *Mycoplasma bovis*, *Histophilus bovis*

1.1.1.1. Pastorella multocida

Pastorella multocida, sığırlarda solunum sistemi hastalıklarında yaygın olarak izole edilmektedirler. *P. multocida*, üst solunum yolunun mevcut florasında var olan komensal suşların, özellikle de immün sistemi baskılanmış hayvanların dokularında yayılmasıyla enfeksiyon meydana gelebilmektedir. Bununla beraber, enfektif hayvanlarla direkt temas ya da aerosol yoluyla bulaşmasıyla da enfeksiyonlar oluşmaktadır. Pastörellozis, manda ve sığırlarda akut, subakut ve kronik formlarda seyrederek. Akut olarak seyreden durumlarda kısa bir süre içinde ölümler gözlenir. Enfeksiyon, besi ve süt sığırlarında bronkopnömoniye ve plöropnömoni neden olurlar. Çeşitli nakliye ateşi (shipping fever) ve stres koşulları, hastalığın oluşmasının hazırlayıcı faktörlerden biridir. (Dabo, Taylor, Confer, 2008; Boyce, Haerper, Wilkie, Adler, 2010). Hastalığın gelişmesinde, bakterinin mukozal yüzeylere tutunabilmesi ve kapsül yapısı sonucunda fagositozdan uzaklaşma yeteneğinin rol aldığı düşünülmektedir. Bununla beraber, *P. multocida*'nın konakçıdan demir alımının sağlandığı genleri de bulunmaktadır.

Kapsül tip D suşlarında esas virülans faktörününse toksin üretme karakterinde olduğu bilinmektedir (Quinn, Markey, Leonard, FitzPatrick, Fanning ve Hartigan, 2011). Hem süt hem de besi sığırlarında *P. multocida*'nın nedeniyle oluşan ve diğer bakteriyel etkenlerle birlikte seyreden pnömoni olgularında hastalığın etkeninin teşhisi çok zor olabilmektedir (Dabo vd., 2008). *P. multocida*'nın diğer viral ya da bakteriyel patojenlerle beraber pnömoni olgularından izole edildiği ve etkenin birincil patojen olup olmadığı hakkında şüphelerin olduğu bildirilmiştir (Lopez, 2007). Bununla beraber, bakterinin hem doğal hem de deneysel enfeksiyonlarda tek başına tesbit edilebilmesi, primer patojen olduğunu güçlendirmektedir (Dabo vd., 2008). *P. multocida*'nın akciğerlerde meydana getirdiği patolojik lezyonlar, hastalığın inkübasyonuna da bağlı olarak çoğu araştırmacı tarafından farklı değerlendirilmiştir. Bazı araştırmacılar (Mathy vd., 2002; Ewers vd., 2006; Lopez, 2007) hastalık olgusunun basit bronkopnömoni bulgularıyla seyrettiğini bildirirken, bazı araştırmalarda fibrinosupuratif akut (Gagea vd., 2006), fibrinli ve fibrinopurulent (Dungworth, 1985), supuratif ve fibrinonekrotik (Tegtmeier, Uttenthal, Friis, Jensen, Jensen, 1999), subakut-kronik fibrinopurulent (Mosier, 1997) gibi lezyonların olabileceğini ifade etmişlerdir.

1.1.1.2. Mannheimia haemolytica

Sığırlarda *Mannheimia haemolytica*'dan kaynaklanan solunum sistemi hastalıkları (Mannheimiosis, pnömonik pastörelloz, shipping fever) sığırlarda görülen önemli solunum sistemi hastalıklarındandır, dünyada görülen tüm sığır ölümlerinin yaklaşık %30'undan sorumlu olduğu bilinir. (Singh, Ritchey ve Confer, 2011). *M. haemolytica*, Proteobacteria'ların Gammaproteobacteria sınıfı, Pasteurellales takımı, Pasteurellaceae ailesi, *Mannheimia* cinsi içerisinde bulunur. *M. haemolytica*, *Mannheimia* cinsinden gram negatif, kapsülsüz, sporsuz, hareketsiz katalaz pozitif, oksidaz, pozitif, fermentatif, fakültatif anaerobik bir bakteri türüdür (Adamu, 2007). Mannheimiosis ile birlikte hayvanlarda süt veriminde azalma, yemden faydalanamama, canlı ağırlığında düşme görülmekte, bunların yanısıra ilaç ve bakım giderlerinin artışına sebep olmaktadır. Meydana gelen zararların pek çok stres etkilerinin bakteri ve virüsler sebebiyle daha fazla arttığı gözlenmiştir. Bunlar arasında, süttten kesme, kötü beslenme, kalabalık ahırda yaşama, ani hava değişiklikleri ve nakliye gibi stres yaratan faktörleri önemli rol oynamaktadır (Singh vd., 2011).

1.1.1.3. *Mycoplasma bovis*

Mycoplasma cinsindeki organizmalar, hücre duvarının olmaması ve küçük genom boyutu (0,58-1,4 Mbp) ile karakterize Mollicutes sınıfına aittir. 1898 yılında sığırlardan ilk kez *Mycoplasma* türü olarak izole edilmiş olan *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* (önceden *M. mycoides* subsp. *mycoides* küçük kolonisi olarak biliniyordu), bulaşıcı sığır plöropnömonisinin nedeni olarak tanımlanmıştır (Nocard, Roux , Borrel, 1990). *Mycoplasma bovis*, şu anda dünya genelinde sığırlardaki hastalıkla alakalı en önemli ve en sık izole edilen *Mycoplasma* türlerinden biri olarak kabul edilmiştir. Patojen *Mycoplasma*lar sığırlarda görülen bakteriyel pnömoni vakalarında önemli bir yere sahiptir (Reeve-Johnson, 1999). Sığırlarda solunum yolu mukoz membranlarına kolonize olmuş çeşitli *Mycoplasma* türleri mevcuttur, bunların bazıları patojenik iken bazıları normal floranın bir parçasıdır. Sığırlarda *Mycoplasma*ların sebep olduğu hastalıkların çok önemli olmasına rağmen, bunların etkisi genelde dikkate alınmamaktadır (Nicholas, Ayling, ve McAuliffe, 2008). Dünya Hayvan Sağlık Örgütü (OIE) bakteri kaynaklı hastalıkların A listesinden olan bulaşıcı Sığır Pleuro Pnömoni (CBPP) etkeni olarak *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* onayladığından diğer *Mycoplasma* türleri de veneral, solunum ve diğer hastalıkların oluşmasına neden olabilmektedir. *Mycoplasma bovis* etkenlerin sebep olduğu solunum sistemi hastalıklarında sığır akciğerleri hemorajik ve eksudatif bir yapıdadır (Pfützner ve Sachse, 1996).

1.1.1.4. *Histophilus somni*

Histophilus somni, üremesi zor olan, gram negatif, pleomorfik basil veya kokobasil bir bakteridir ve Pasteurellaceae ailesine aittir (Angen, Ahrens, Kuhnert , Christensen ve Mutters , 2003.). Sığırlarda, *Histophilus somni* ile diğer fırsatçı virüs ve bakterilerin varlığıyla veya direk enfeksiyon meydana gelebilmektedir. Kalabalık işletmelerde yetiştirilen sığırlarda, kötü bakım ve besleme yapılan hayvanlarda ve kötü havalandırmaya sahip ahırlarda bakılan sığırlarda hastalığa eğilim artmaktadır (Gagea, Bateman, Dreumel, McEwen, Carman, Archambault, Shanahan ve Caswell, 2006.). *Histophilus somni* kendi başına fibropurulent bronkopnömoniyeye sebep olabileceği gibi, ko-enfeksiyon varlığında da poliartritis-poliserozitis, apse ile karakterize laryngitis, tromboembolik meningoensefalitis, sepsis ve fibrinöz perikarditis ile alakalı

perakut ölümle sonuçlanabilen sol ventrikülün papillar kas nekrozu gibi farklı durumlara/hastalıklara sebep olabilir (Booker, 2005).

1.1.2. Tanı

1.1.2.1. Klinik tanı

Sığır solunum yolu hastalıklarının tanısı birçok farklı yöntemlerle yapılmaktadır. Bunlardan klasik yöntem klinik skorlama ve dış bakı metoduyla yapılmaktadır. Perino ve Apley'in metodunda BRDC skorlaması, halsizlik olmadan depresyon durumunun skor-1, yürüyüşün bozulmadan görülen halsizlik hali skor-2, belirgin bir yürüyüş problemi ve yoğun depresyon hali skor-3 olarak değerlendirilmektedir (Perino ve Apley, 1998). Hayvanların kalkamaması, solunum sistemi hastalıklarında klinik belirtiler olarak genellikle hayvanlarda; burun akıntısı, ateş, depresyon, anormal akciğer sesleri, öksürük görülmektedir (Özkanlar, Aktas, Kaynar, Ozkanlar, Kirecci ve Yıldız, 2012; Güneş, 2018). Hastalık, burun akıntısı, enfekte damlacıkların inhalasyonu, doğrudan temas veya bulaşık gıda ya da suların tüketilmesi ile yayılır. Yüzeysel ve hızlı solunum, pnömoninin ilk zamanlarında görülen bulgulardır. Dispne ise akciğer doku yapısının büyük bir kısmının fonksiyonel olmadığı daha sonraki zamanlarda görülür. Öksürük diğer bir önemli bulgu olmakla beraber, lezyonun karakterine bağlı öksürük tipi değişebilir. Buzağılarda ise klinik bulgular genellikle satın alınmasından sonra 2-3 hafta içerisinde görülmektedir (Gülersoy ve Şen, 2017.). Hayvanlarda perakut ölümden depresyona, burun ve göz akıntısı, iştahsızlık, yüksek ateş (42 °C), yaş öksürük artmış solunum sayısı ve oskültasyonda yaş rallere kadar değişen hastalıkla ilgili bulgular görülebilir. Hastalık ilerledikçe kapalı burun delikleri, aşırı gözyaşı akıntısı, respiratorik distres ve dispne gibi semptomlar görülmektedir (Guterbock, 2014) Buzağılar dirseklerini vücuttan uzak tutar, boynunu uzatır. Bakteriyel bronkopnömonilerde nemli ve/veya ağırlı öksürük dikkati çeker. Viral intersitisyel pnömonide sürekli ama kuru öksürük mevcuttur. Öksürükten öncesinde ve sonrasında toraksın oskültasyonunda çıtırtılı bir seslerin duyulması, solunum sisteminde eksudatın varlığını gösterir. Akut bakteriyel bronkopnömonide depresyon, taşikardi, toksemi, anoreksi ve yatmada isteksizlik bulguları yaygındır. İlerlemiş evrelerde ekspiratorik inleme ile birlikte şiddetli dispne gözlenir (Ives ve Richeson, 2015).

1.1.2.2. Serolojik tanı

Mycoplasma spp. de bakterilere ve protozoalara karşı antikorların tespiti, ajanın varlığına göre büyük ölçüde değişir. Tespit yöntemleri, açıklandığı gibi, ELISA, tamamlayıcı fiksasyon testleri (CF) ve/veya aglütinasyon testlerini içerebilmektedir. Açıklanan testlere ek olarak, toksin salgılayan belirli bakteriler için toksin nötralizasyon testleri kullanılabilir. Sığırlarda Mannheimia haemolytica lökotoksinine karşı antikorların varlığı bunun iyi örneğidir. Aglütinasyon veya enzim bağlantılı immüno-sorbent (ELISA) testleri, bakteriyel somatik antijenlere karşı antikor yanıtlarını ölçmek için kullanılırken, lökotoksin nötralizasyon (LN) testleri ve ELISA, lökotoksine karşı antikor yanıtlarını belirlemek için bildirilmiştir (Jerome, 2010.) Canlı hayvanda pnömoninin sebebini belirlemek için nazofaringeal, nazal, bronkoalveolar ve transtrakeal örneklerin kullanılması, klinisyen için yararlı olabilecek veriler sağlayabilir (Robert ve Anthony, 2012)

1.1.2. Nekropsi Bulguları

Akut pnömoni vakalarında 3 farklı patolojik değişim görülmektedir. Birincisinde akciğerin kranial loblarının gevrek kıvamda olması, koyu kırmızı renkli, nekrozisin görülmesidir. İkinci olarak, akciğerlerde belirgin bir konsolidasyon biçiminde yoğun kırmızı/gri hepatizasyon görünümü, irinli ve nekrozlu bir içerik oluşmaktadır. Üçüncüsünde pulmoner ödem, alveolar epitelyal hiperplazi, interstisyel amfizem ve hiyalin membran ile karakterize konjesyon meydana gelmektedir (Andrews, 2008).

1.1.3. Tedavi protokolü

Sığırların solunum sistemi hastalıklarında 3 farklı tedavi protokolü uygulanmaktadır:

1. Pulmoner yangı reaksiyonlarının modüle edilmesi,
2. Antibiyotikler ile bakteriyel ajanların yok edilmesi,
3. Sekretolitik ve mekanik akciğer hastalığının düzeltilmesi,

Antibiyotik tedavisine hastalık belirtileri ağırlaşmadan (ağız açık soluma, laktatemi, ortopnea, siyanoz) başlanması önerilmektedir (Griffin, Chengappa, Kuszak ve McVey, 2010).

1.1.4. Sığırların SSH'nın Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler

1.1.4.1. Sülfonamidler ve kombinasyonları: Tek başlarına folik asit sentezini durdurarak bakterilerde bakteriyostatik etki oluştururlar, kombinasyon halinde ise folik asit sentezini iki değişik noktadan keserek bakterisit etki göstermektedirler. Kombinasyonların etki spektrumları çok geniş olup direnç gelişimi daha azdır. Ülkemizde Sülfonamid-Trimetoprim kombinasyonları (STK) bulunmaktadır (Anonim, 2009. Emea, 1995. Yazar, 2009)

1.1.4. 2. Beta-laktamlar: Bakterilerde hücre duvarının oluşumunu durdurarak bakterisit etki göstermektedirler. Antibakteriyel ilaçlar içerisinde en seçici olanlardır, daha çok akut olaylarda ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında tercih edilirler. Ancak diğer bazı antibakteriyellerle birlikte kombine olarak alt solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde da kullanılabilirler (Aplay, 1999). Beta-laktam antibakteriyeller aminoglikozitlerle ve florokinolon sinerjik, STK ile additif etkileşme gösterirken; linkozamid, makrolid, fenikoller, tetrasiklin ile antagonist etkileşim gösterdiği ifade edilmektedir (Yazar, 2009).

1.1.4.2.1. Penisilinler: Günümüde çok yaygın bir şekilde kullanılan penisilinler, tüm ilaçlar arasında en az tehlikeli olarak kabul edilen ilaç gruplarından biridir. Etki spektrumları dardır, ancak günümüzde ana molekül üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda amoksisilin, karbenisilin, ampisilin gibi etki spektrumları geniş çok sayıda yarı-sentetik penisilin kullanıma girmiştir (Kaya, 2007).

1.1.4.2.2. Sefalosporinler: Sefalosporinler geniş spektrumludur, etki mekanizmaları bakımından penisilin antibakteriyellere benzemektedirler. Penisilinaza dayanıklıdır, gram (-) ve gram (+) bakteriler üzerinde de etkileri mevcuttur. Bakterilerdeki bakterisid etkisi hücre duvarının oluşumunu engellemesindedir. Bu gruptan Seftiofur kas içi uygulanır, kısa zamanda (0,5- 2 saat içinde) maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır (Emea, 1995).

1.1.4.3. Tetrasiklinler: Veteriner hekimlikte özellikle oksitetrasiklin olmak üzere çok sık kullanılan tetrasiklinler Bakteriostatik özellikte olup yüksek dozlarda bakterisit özellik göstermektedirler (Kaya, 2007).

1.1.4.4. Makrolidler: Eritromisin, tilmikosin, tulatromisin, tilosin, ve gamitromisin, dokularda ve organlarda iyi etkileşimleri, uzun yarı ömürlü olmaları ve hücrelere iyi girmeleri bu ilaçların üstün özellikleridir. Bakteriostatiktirler, fakat yüksek yoğunluklarda bakterisit etki gösterirler. Tilosin, Gram (+), Gram (-) bakterilere, klamidialara, spiroketlere ve duyarlı mikoplazmalara karşı etkilidir. Mikoplazma etkenlerine karşı eritromisinlerden daha fazla etkilidir (Usp, 2007)

1.1.4.5. Fenikoller: Sadece veteriner alanda kullanılan Florfenikol, geniş spektrumlu, yağda eriyen, uzun etkili ve bakteriyostatik etkiye sahip antibakteriyel ilaçlardır. Gram (-) ve Gram (+) bakterilere karşı oldukça etkilidir. Sığırlarda *P. Multocida*, *M. haemolytica*, ve *H. somni* tarafından oluşturulan solunum sistemi enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar (Hoar, Jelinski, Ribble, Janzen, Johnson, 1998).

1.1.4.6. Aminoglikozidler: Dar spektrumlu ve bakterisit etkili ilaçlardan olan aminoglikozitler, Gram (-) bakteriler ve Streptokokus'ların dışındaki bazı Gram (+) bakterilere karşı etkilidirler (Gürel, 2009). Bu antibiyotikler beta-laktamlar, linkozamidler ve makrolidler ile sinerjik etkileşme göstermektedirler (Yazar, 2009). Bu gruptaki ilaçlar, ciddi yan etkilerinden (nörotoksik, ototoksik, teratojen ve nefrotoksik) dolayı kullanılması sınırlıdır (Kaya, 2007; Gürel, 2009).

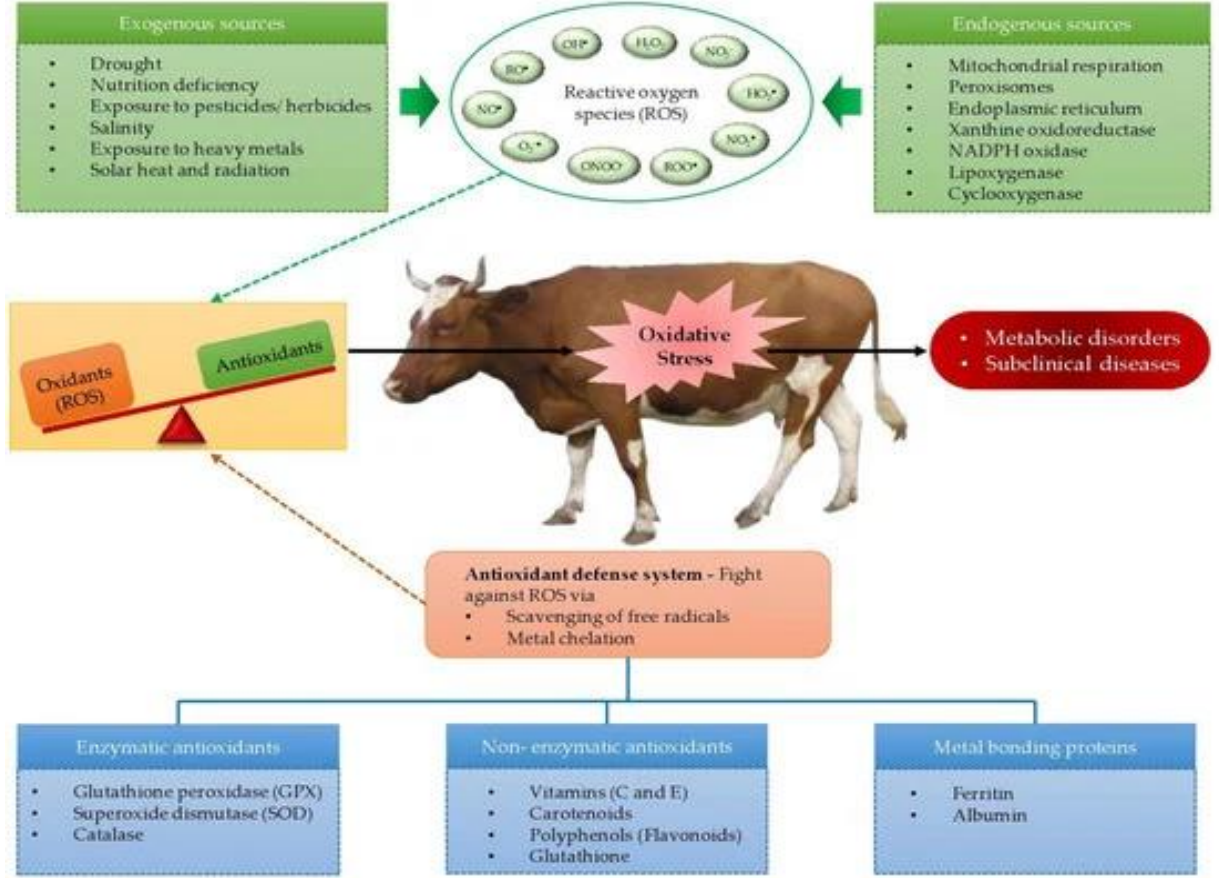
1.1.4.7. Linkozamidler: Linkomisin-spektinomisin etki şekli ve spektrumları bakımından makrolidlere benzeyen bu ilaç grubunun sığırlarda ciddi yan etkileri bulunmaktadır, bu nedenle kullanılmaları tavsiye edilmez (Kaya, 2007; Gürel, 2009).

1.1.4.8. Florokinolonlar (Kinolonlar): Florokinolonlar grubundan marbofloksasin, danofloksasin, enrofloksasin, geniş spektruma sahip olan ilaçlardır. Özellikle Gram (-) aerobik bakterilere; ayrıca, Gram (+) bakterilerene (Stafilokokus türleri) ve Mikoplazma etkenlerine karşı etki göstermektedirler (Yamazhan, 2007). Florokinolonlar fenikoller ve makrolidler ile antagonist beta-laktamlarla sinerjik etkinlik gösterirler (Yazar, 2009). Özellikle yavrularda ve gelişmesinin tamamlamamış olan hayvanlarda, eklemlerin normal yapısını ve kıkırdak dokunun gelişmesini bozabilmektedirler. Bu nedenle bu antibiyotikler gelişme ve büyüme dönemindeki hayvanlarda ve gebelerde kullanılmaması tavsiye edilmektedir (Kaya, 2007; Gürel, 2009). Antibiyotik dirençten dolayı Mycoplazma enfeksiyonlarına en etkili antibiyotik pleuromutilinlerdir (Stipkovits, Ripley, Tenk, Glávits, Molnár, ve Fodor, 2005).

1.2. Oksidatif Stres

Serbest radikaller; dış yörüngelerinde paylaşılmamış bir tane elektron taşıyan, radikal olmayan atom ve/veya molekülden bir elektron çıkmasıyla ya da atom ve/ veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşan kimyasal ürünlerdir. Serbest radikaller, reaktif nitrojen türleri (RNS) ve reaktif oksijen türleri (ROS) olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar. Biyolojik sistemlerde oluşan RNS'nin en önemlisi nitrik oksittir. En çok bilinen ROS molekülleri süperoksit radikali ($O_2\bullet$), hidroksil radikali ($OH\bullet$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi moleküllerdir. Hücrede protein, DNA ve lipid gibi okside olabilecek maddelerin serbest radikaller tarafından oksidasyonunu önleyebilen maddelere antioksidanlar (antioksidan savunma sistemleri) adı verilir (Çaylak, 2011).

Serbest radikaller ile uyarılan oksidatif stres, hücrelerde hasara neden olduğundan dolayı çoğu hastalığın patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle oksidatif hasar, kardiyovasküler hastalıklar, sepsis, infertilite, kanser, böbrek yetmezliği, dejeneratif nörolojik hastalıklar, immün sistem bozuklukları, karaciğer ve kas hastalıkları gibi pek çok hastalığın etiolojisinden sorumludur (Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Pisoschi ve Pop, 2015). Son yıllarda toksisitenin olası bir mekanizması olarak oksidatif stres, toksikolojik alanda araştırmaların odağı olmuştur (Mercan, 2004).



Şekil 1.1. Çiftlik hayvanlarında oksidatif stresin gelişimi. ROS, eksojen ve endojen kaynakların indüklenmesiyle üretilir. Vücuttaki enzimatik antioksidanlar, enzimatik olmayan antioksidanlar ve metal bağlayıcı proteinler, serbest radikal temizleme ve metal şelasyon mekanizmaları yoluyla ROS'a karşı savaşıyor. ROS ve antioksidanlar arasında bir dengesizlik olduğunda, ROS üretimi sürekli artacak ve oksidatif stres adı verilen bir durumun gelişmesine neden olacaktır. (Ponnampalam, ; Kian.; Santhiravel,; Holman, ; Lauridsen, ; Dunshea, 2022).

1.2.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, son yörüngelerinde, dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron bulunan, reaktif, kısa ömürlü atom ya da moleküllerdir. Serbest radikaller, nitrojen ve oksijen kaynaklıdır. Nitrojen kaynaklılar reaktif nitrojen türleri (RNS), oksijen kaynaklılar ise reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılmaktadır (Wu ve Cederbaum, 2003; Halliwell ve Gutteridge, 2015; Pisoschi ve Pop, 2015). Fazla miktardaki serbest radikaller, protein ve lipid oksidasyonuna ve DNA'nın kırılmasına neden olarak hücre içerisindeki sinyal yollarını bozarlar (Wu ve Cederbaum, 2003; Aslankoç vd., 2019).

Serbest radikaller, protein ve lipid oksidasyonu ile hücre zarının bozulmasına ve fonksiyonunun kaybolmasına sebep olurlar (Wu ve Cederbaum, 2003; Tabakoğlu ve Durgut, 2013). Lipid peroksidasyonunun önemli ürünü olan MDA, hücre zarından iyon alışverişini etkileyerek zardaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına neden olur ve enzim aktivitesinin ve iyon geçirgenliğinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara sebep olur (Mercan, 2004).

1.2.2. Antioksidanlar

Aerobik organizmalarda, serbest radikallerin ortaya çıkması neticesinde oluşan hasarı önlemek için mevcut zararı azaltan ve radikal oluşumunu engelleyen antioksidan olarak tanınan farklı savunma mekanizmaları gelişmiştir (Valko, Leibfritz, Moncol, Cronin, Mazur ve Telser, 2007); Tabakoğlu ve Durgut, 2013). Enzimatik ile enzimatik olmayan, önleyici ya da onarım sistemleri, birincil ile ikincil, endojen ile eksojen, suda çözünen ile yağda çözünen, doğal ya da sentetik gibi mevcut sınıflandırma kriterleri ile tanımlanır (Pisoschi ve Pop, 2015). Antioksidan enzimlere dâhil olan süperoksit dismutaz (SOD) da serbest radikal üretimini ilk başlatan radikali etkisiz hale getirmektedir. Diğer bazı maddeler de geçiş metalleriyle şelat oluşturarak etki etmektedirler (Çaylak, 2011). Antioksidanların görevleri, fazla olan serbest radikalleri etkisiz hale getirmek, hastalıkları önlemek ve hücreleri serbest radikallerin toksik olan etkilerine karşı korumak olarak sayılabilir. (Karabulut ve Gülay, 2016)

Antioksidanların etki mekanizması Çizelge 1.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.1. Antioksidanların etki mekanizmaları (Aslankoç, 2019).

Temizleme Etkisi	ROS'u etkileyerek onların tutunmasını sağlar (Antioksidan enzimler).
Baskılama etkisi	Oksidantlara bir hidrojen atomu aktararak etkisiz hale getirme (Vitaminler ve flavonoidler).
Onarma Etkisi	Serbest radikallerin protein, lipid ve DNA'da oluşturdukları hasarın onarılması.
Zincir koparma etkisi	ROS'u bağlayarak, zincirlerini kırıp işlevlerinin engellenmesi.

Antioksidanlar; yapılarına göre enzimatik ve enzimatik olmayan, kaynaklarına göre endojen ve eksojen antioksidanlar olarak sınıflandırılır. Sınıflandırma, Çizelge 1.2'de gösterilmiştir (Çaylak, 2011; Tabakoğlu ve Durgut, 2013).

1.2.2.1. Antioksidanların Sınıflandırılması

Çizelge 1.2. Antioksidanların sınıflandırılması (Akkuş, 1995; Çaylak, 2011; Tabakoğlu ve Durgut, 2013).

ENDOJEN ANTIOKSİDANLAR	
Enzimatik Antioksidanlar	
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Süperoksit radikalinin moleküler oksijen ve hidrojen peroksit'e dönüşümünü sağlar. Reaktif oksijen türlerine karşı birinci savunma hattının oluşumunu sağlar. (Sen, Chakraborty, Sridhar, Reddy, 2011). Süperoksit dismutaz, süperoksit radikalini (O ₂ ⁻) moleküler oksijen (O ₂) ve hidrojen peroksit (H ₂ O ₂) katalizini sağlayan enzimatik antioksidandır (Akkuş, 1995; Çaylak, 2011; Tabakoğlu ve Durgut, 2013).
Katalaz (CAT)	Hidrojen peroksiti su ve oksijene dönüştürür. Hidrojen peroksit, Fe ve Cu iyonlarının katalizörliğünde Fenton reaksiyonuyla hidroksil radikali (OH.) oluşmasında birincil madde olarak görev alır (Akkuş, 1995).
Glutasyon Peroksidaz (GSH-PX)	Glutasyon peroksidaz, H ₂ O ₂ 'den meydana gelen oksidatif hasara karşı hücrelerin korunmasını sağlar (Akkuş, 1995; Çaylak, 2011).
Glutasyon redüktaz (GR)	GSH-Px aracılığıyla hidroperoksit indirgenmesi sonucunda meydana gelen okside glutasyonun (GSSG) aynı şekilde indirgenmiş olan GSH'a dönüşümünü katalize etmektedir. Glutasyon redüktaz, NADPH'nin bir elektronunun okside glutasyonun disülfid bağlarına aktarılmasıyla yeniden GSH'ye dönüşümünü sağlar. Bu sebeple NADPH, serbest radikal tahribatını engellemek amacıyla gereklidir ve çok elzem kaynağı heksoz monofosfat pentoz fosfat yoludur (Akkuş, 1995; Çaylak, 2011; Tabakoğlu ve Durgut, 2013).
Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	
Glutasyon	Direk serbest radikallerin toksisitelerinin düşmesini sağlar. Glutasyon, hücrenin redoks durumunu korumada, detoksifikasyonda, hücrelerin sinyalizasyon mekanizmalarının oluşturulmasında, apoptoziste ve gen ekspresyonunda antioksidan olarak görev yapar (Townsend, Tew, Tapiero,2003)
Ürik Asit	Radikal tutucu özelliği bulunmaktadır. Atık ürün olarak da kabullenilen ürik asit, fazla miktarda bulunduğu kristalize olmasından dolayı, provoke gut artrisine ve böbrek taşlarına sebep olabilir. Ürik asit, kandaki toplam antioksidan kapasitesinin hemen hemen yarısından mesul olduğu düşünülmektedir.

Çizelge 1.2 Devamı. Antioksidanların sınıflandırılması (Akkuş, 1995; Çaylak, 2011; Tabakoğlu ve Durgut, 2013).

Transferrin	Metal katalizli lipid peroksidasyonuna neden olan demir iyonlarını bağlayan transferrin böylece serbest demir oluşumunu engeller (Akkuş, 1995)
Alfa-lipoik asit	Hidroksil süperoksit anyon radikalini ve radikalini temizler ve hidrojen peroksiti redükler (Akkuş, 1195)
EKZOJEN ANTIOKSİDANLAR	
Askorbik asit (Vitamin C)	Vitamin C, hidroperoksil, süperoksit, singlet oksijen, peroksinitrit ve nitrojen dioksit gibi ROT ve RNT'leri temizleyerek oksidatif hasara karşı koruma sağlar. Ayrıca bu vitamin lipitlerde çözünen radikallerin temizlenmesiyle oluşan α -tokoferoksil radikallerinden α -tokoferolü oluşturarak koantioksidan görevi yapabilir (Carr ve Frei, 1999).
β -karoten (Vitamin A)	β -karoten, A vitaminin provitamin formudur. β -karotenin O ₂ temizleyicisi olarak antioksidan görevi vardır (Pham-Huy, He ve Pham-Huy, 2008).
α -Tokoferol (Vitamin E)	Alfa-tokoferol, biyolojik membranların yapısında bulunan lipoproteinleri oksidasyondan koruyan ve yağda çözünen antioksidan vitaminlerdendir. Lipit peroksitlerini, hidroksil ve süperoksit anyon radikallerini temizler. Vitamin E, radikallerin ortadan kaldırılması, zincirin kırılması, bozulan yapıların onarılması, baskılama ve endojen savunma sistemlerinin güçlendirilmesi gibi mekanizmalar ile antioksidan görevi yapar (Dündar ve Aslan 1999)
Folik Asit (Vitamin B9)	Folik asit, antioksidan vitaminlerden C ve E vitaminler ile homosistein aracılı oksidatif vasküler hasarını engellemede görev yapabilir (Title, Cummings, Giddens, Genest ve Nassar,2000)

Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucunda oluşan oksidatif stres, serbest radikal ürünlerinin açığa çıkması ile organizmada hücrel hasar oluşumu ile karakterizedir (Tabakoğlu ve Durgut, 2013). Oksidatif stres kaynağı olan ROS, dokularda protein oksidasyonu, DNA hasarı ve lipid peroksidasyonu ile organizmada hasarlar oluştururlar (Karakan ve Nazlıkul, 2019). Ekstrasellüler süperoksit dismutaz enzimi, fibroblast, glia ve endotel hücreleri tarafından salgılanmakta ve sentezlenmektedir. Akciğer dokusunda tip II epitel hücrelerinin ve solunum yolları ile kan damarlarını çevreleyen düz kas hücrelerinin yoğunluğuna bağlı olarak ekstrasellüler SOD aktivitesi yüksektir. Ekstrasellüler düzeyde enzimatik olarak O₂.-'leri etkisizleştirebilen tek antioksidan olması sebebiyle,

SOD oksidan hasarı, yangı ve fibrozis gibi birçok akciğer hastalığından korunmada çok önemli bir role sahiptir (Gao, Kinnula, Myllärniemi, Oury, 2008).

1.3. Solunum Sistemi Hastalıklarında Oksidatif Stres

Oksidatif stresin çoğu solunum yolu probleminin etiolojisinde yer aldığı ve bir çok solunum yolu hastalıklarının patogeneğinde etki gösterdiği tespit edilmiştir. Oksidatif strese karşı antioksidanlar dengeyi sağlamadığında akciğer dokularında önemli hasarlar oluşmaktadır (Celi, 2000; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Tabakoğlu ve Durgut, 2013). Oksidatif stres sonucunda, solunum yolu hastalıklarında oluşan inflamasyonun yoğunluğunun arttığı, immünolojik hücreler ve akciğer dokularının zarar gördüğü ve artan fagositik aktiviteye bağlı olarak hücrelerin immün fonksiyonları üzerinde önemli etkileri olduğu saptanmıştır. Antioksidanlar; nötrofillerin göçünü azaltarak ve proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe ederek, hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltıp inflamatuvar süreci inhibe ederek etkilerini gösterirler (Celi, 2000). Solunum sistemi hastalıklarında nötrofiller, fagositik aktiviteleri ile istilacı mikroorganizmaların uzaklaştırılması için akciğerlere alınır (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007). Sığır nötrofillerinin oksidatif yanıtı, solunum hastalığında görülen yıkıcı yanıtı yansıtabilmektedirler ve akciğer hastalıklarının hasarına sebep olan en önemli etkenlerden biridir (Celi, 2000). Nötrofillerin salgıladığı ürünler arasında reaktif nitrojen ürünleri vardır ve bu ürünlerden nitrik oksit hem akut hem de kronik inflamatuvar reaksiyonların oluşmasını modüle eder (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007).

Sığırlarda solunum sistemi hastalığında oksidan ve antioksidan durumunun araştırıldığı bir çalışmada (Yılmaz ve Gökçe, 2017), sığırlar, sağlıklı hayvanlar ve 2 adet pneumonili hayvan grubu olarak 3 gruba ayrılarak 30 hayvan kullanılmıştır. Çalışmada hasta hayvanların oluşturduğu I. gruba Flunixin meglumin + tulatromycin + vitamin E ve selenyum kombinasyonu, II. gruba tulatromycin + flunixin meglumin uygulaması yapılmıştır. Kontrol grubundan tek sefer, hasta gruplarda tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası 1, 3 ve 5. günlerde kan alınarak Ca, Fe, haptoglobulin ve serum amiloid A, total antioksidan (TAS) ve total oksidant (TOS) seviyeleri belirlenmiştir. Aynı çalışmada hasta gruplarının her ikisinde de tedavi öncesinde (0. gün) kontrol grubuna göre serum Ca ve Fe düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu, tedaviyle birlikte bu parametrelerin düzeldiği gözlenmiştir.

Hasta hayvanlarda kontrol grubuna göre tedavi öncesi haptoglobulin, serum amyloid A, TOS düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çiftlik hayvanlarında sığır pnömonisinde oksidatif stresin rolü ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Özbek ve Özcan, 2000; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Özçelik vd., 2014). Enzootik pnömonili buzağılarda yapılan bir çalışmada (Özbek ve Özcan, 2000), egzotik pnömonili buzağılarda kontrol grubuna göre serum TOS, malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) düzeylerinin daha yüksek olduğu, TOS ve MDA düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir artış olurken, OSI ve NO düzeylerindeki artışın sayısal olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada serum TAS düzeyleri, SOD, GSH-Px ve CAT aktivitelerinde istatistiksel olarak önemli bir azalma belirlenmiştir. Sonuç olarak, araştırmada Enzootik pnömonili buzağılarda ciddi oranda oksidatif stresin olduğu, bu durumun hastalığın etiolojisinde katkısı olabileceği, hastalığın tedavisinde antioksidanlarla desteklemenin yararlı olabileceği kanısına varılmıştır. Ülkemizde ciddi ekonomik zayıyata sebep olan bakteriyel Enzootik pnömoni ile antioksidan savunma sistemi arasındaki bağlantının araştırıldığı bir çalışmada (Özçelik vd., 2014), Enzootik pnömonili sığırlarda eritrosit antioksidan aktivitelerinde (CAT, GSH-Px, SOD), plazma vitaminler (A, C, E ve β -karoten) ve Cu düzeylerinde azalma ve plazma MDA miktarında artış olduğu ve oksidatif stresin geliştiği ortaya konulmuştur.

1.4. Premiksler ve Kullanım Amaçları

Premiksler, çeşitli mineral, vitamin, iz element ve diğer farklı katkı maddelerinin oranlarda karışımlarından elde edilen ürünün genel adıdır. Bu tür karışımlar, hayvanların içerikli ve dengeli beslenmesini güvence altına almak için dikkatli bir şekilde tasarlanmış olup, belirli bir biçimde beslenme gereksinimlerini karşılamak üzere oluşturulmuştur. (Wen, Ma, Dong, 2010; Wei, Wu, Ding Yongzhong, 2013) Study on fatten. Premiksler sıvı blok ve toz şeklinde olabilirler. Kristalin amino asitler, antioksidanlar, antifungal ilaçlar vb. gibi çeşitli maddeler içerebilen bu katkı maddeleri, insan tüketimi için hayvansal protein üretimini artırmaya ve hayvansal ürünlerin maliyetini düşürmeye yardımcı olur. Geleneksel yem katkı maddeleri, hayvanlara ihtiyaç duydukları besinleri sağlamak için uzun zamandır kullanılmaktadır. Ancak, bu katkı maddelerinin kullanımı bazen verimlilik, maliyet etkinliği ve çevresel etki açısından sınırlıdır. Bu bağlamda, tarımda biyoteknolojinin kullanımı, hayvan

beslenmesinde devrim niteliğinde bir yenilik olarak ortaya çıkmıştır. Bu yeni teknolojilerden biri, malzemelerin atomik ve moleküler düzeylerde kullanılmasını sağlayan nanoteknoloji bilimidir (Tona, 2017).

1.4.1. Premikslerin Sağladığı Faydalar

Bir hayvanın beslenme ihtiyacını doğru bir şekilde karşılayan premiksler, birçok fayda sunar:

1. Hayvan yetiştiriciliğinin hızla gelişmesi ile beraber, her geçen gün daha fazla premiks üreticisi ortaya çıkmaktadır. Premiks yemlerin kullanılması sadece çiftçilerin faydalarını artırmakla kalmaz, aynı anda yem maliyetini de düşürmesi söz konusudur.
2. Yemin besin formülasyonunu artırır. Premiks kullanımı, yemin besin içeriğini mükemmel ve dengeli bir hale ulaşmasını sağlayabilir. (Nazir, Vladislavljevi, 2021)
3. Metabolizmayı verimli bir şekilde destekler. Premiksler, çeşitli mikro elementlerle vemetabolizma olaylarında ve hayvanların büyümesinde aktif temel maddeler olan ve vücuttaki enzimlerin aktif bileşenleri olan vitaminler desteklenir (Mccrimmon, Palmer, Alsaleh, 2022)
4. Premiklerdeki bazı mikro elementler, hormonlar ve vitaminler, hayvanların madde sentezi için önemli aktif maddelerdir ve bu da çiftlik hayvanları ve kümes hayvanlarının gelişimini önemli ölçüde destekleyebilir ve canlı ağırlık artışını sağlayabilirler. (El-Hawari, Bunjes, 2021).
5. Yemdeki besin maddelerinin sindirimini ve emilimini arttırabilirler. Bu da genel metabolizma ve fizyolojinin daha iyi olmasına yol açar. (Abdelnour, Alagawany, Hashem, Farag, Alghamdi, Hassan ve Attia, 2021).

1.4.2. Premiksin hasta hayvanlarda kullanımı

Büyüme, ateşli hastalık ve gebelik durumunda vitamin gereksinimi artar. Sindirim sistemi, gelişim ve nörolojik eklem sorunlarında B vitaminleri önemli yere sahiptir. Kanamalı hastalarda için K vitamini, göz sağlığı için A vitamini, kas ve kemik tedavileri için P, Ca, D ve E vitamları kullanılmaktadır. D vitamini, fosfor ile kalsiyum

metabolizması için önemlidir. Noksanlığında iştahta azalma, büyüme de gerileme, eklem ve kemik sorunları ile üreme problemleri görülebilir. Antioksidan özelliğine sahip E vitamininin noksanlığında da üreme problemleri ve bağışıklık sisteminde gerileme meydana gelmektedir. K vitamini, kanın pıhtılaşması için önemli rol sahiptir ve eksikliği durumunda kan pıhtılaşma olayında gecikme görülür. Ruminant hayvanlarda gebelik, büyüme ve ateşli hastalık olaylarında ise vitamin ihtiyacı artar. (İSTANBUL (AA)- Trouw Nutrition Türkiye Ruminant Teknik Ürün Müdürü Dr. Kazım Bilgeçli, 08.04.2021)

Mineraller, pekçok önemli metabolik faaliyetlerin işlevi ve bağışıklık sistemi için gereklidir. Hasara uğrayan organ ve dokuların onarımında minerallerin kullanılması gerekmektedir. Ruminantlarda minerallerin tırnak kalitesi, üreme, bağışıklık mekanizmasında, ozmotik basıncın dengelenmesi, enzim yapısı, doku pigmentasyonu ve steroid hormon sentezi gibi önemli metabolik faaliyetler için gerekli olduğunu bildirerek, "Makro (P, P, Mg, Na, K) ve mikro (Fe, Zn, Mn, Cu, Se, I, Co, Cr) gibi iki grupta sınıflandırılan minerallerin tıpkı vitaminler gibi fevkalade dengeli bir şekilde hayvan tüketimine verilmesi gerekiyor." (İSTANBUL (AA) - Trouw Nutrition Türkiye Ruminant Teknik Ürün Müdürü Dr. Kazım B-+lgeçli, 08.04.2021)

1.5. İmmün Sistem

İmmün sistem, patojenleri ve tümör hücreleri tanıyarak yok eden, canlı organizmasını hastalıklardan korur, organizmada bulunan sağlıklı hücrelerden yabancı maddeleri ayırır (Khan, Moez , Akhtar, 2013) Hayvanlarda pek çok hastalığın korunması ve tedavisinde önemli yer alan Ig'lerin, sitokin üretimi ve virüsleri ve toksin moleküllerini etkisiz hale getirme önemli fonksiyonları arasındadır (Yılmaz ve Akgül, 2014). Gastrointestinal, solunum ve genitouriner sistemlerin geniş yüzeyleri, istilacı mikroorganizmaların potansiyel saldırılarının başlıca bölgelerini oluşturur. Bu mukozal yüzeyleri yıkayan salgılardaki başlıca antikor sınıfı olan İmmünoglobulin A (IgA), önemli bir ilk savunma hattı görevi görür. Aynı zamanda önemli bir serum immünoglobulini olan IgA, spesifik reseptörler ve immün araçlarla etkileşim yoluyla çeşitli koruyucu işlevlere aracılık eder. IgA, aynı zamanda önemli bir serum immünoglobulindir ve spesifik reseptörler ve bağışıklık araçlarıyla etkileşim yoluyla çeşitli koruyucu işlevlere aracılık eder. Bu tür bir korumanın önemi, belirli patojenlerin IgA aracılı savunmayı tehlikeye atmak için mekanizmalar geliştirmiş olması ve daha etkili bir istila için fırsat sağlaması gerçeğiyle vurgulanmaktadır.

IgA işlevi, bazıları spesifik dokularda IgA birikimi ile karakterize olan belirli hastalık durumlarında da bozulabilir (Woof ve Kerr, 2006). IgM'nin immun sistemde antijene karşı sentezlenen ilk antikor olduğu bilinmektedir. Özellikle adaptif ve doğal immun yanıtlarda görülen IgM fagositozu kolaylaştırır (Türkkan, 2008).

Sitokinler, bazı somatik hücreler ile monositler, makrofajlar ve uyarılmış lenfositler tarafından sentezlenen glikoprotein ve peptid yapısındaki maddelerdir. İnflamatuvar yanıtta görev alan hücrelerin etkinliklerinin artırılması için sentezlenen sitokinler, yara, hücre büyümesi, iyileşmesi, enflamasyona karşı tüm sistemik yanıtı da içeren inflamatuvar ve bağışıklık olayları düzenler. Tümör nekrozis faktör ve IL-1, IL-6 temel proinflamatuvar sitokinlerdir (Akdoğan, M. ve Yöntem, M., 2018). Tümör nekroz faktör alfa, makrofajlar tarafından salınarak bağışıklık hücrelerini aktive eden bir sitokindir. Bu sitokin makrofajlardaki nitrik oksit sentazı uyatarak nitrik oksit yapımını artırır, dolayısıyla makrofajların antibakteriyel etkinliğini artırır. TNF α Makrofajların apoptozuna neden olan TNF- α , tüberküloz etkenlerinin ortama yayılmadan yok edilmesinde etkilidir. TNF α , çok fazla kemokin ve sitokin salınımını artırarak inflamasyon alanına lenfositlerin göçüne ve çoğalmasına neden olur. Böylece granülom formasyonu meydana gelir ve basillerin bu yapı içerisinde hapsedilerek çoğalmaları ve yayılmaları önlenir (Keane, Gershon, Wise, Mirabile-Levens, Kasznica, Schwieterman, ve Braun, 2001). IL-6, IL-1 ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi, akut faz yanıtlarını (karaciğerde APP üretimi), hematopoiezi ve bağışıklık yanıtı aktivasyonunu lenfosit farklılaşmasını uyatarak konak savunmasına katkıda bulunan önemli bir proinflamatuvar sitokindir (Heinrich, Castell, Andus, 1990; Ackermann, Derscheid ve Roth, 2010). Akut inflamatuvar sitokinler, epitel hücreleri ve vasküler endotel, nötrofiller, alveoler ve intravasküler makrofajlar, dendritik hücreler, NK hücreleri, NK T hücreleri, eozinofiller ve mast hücreleri gibi anahtar doğal bağışıklık efektör hücreleri de dahil olmak üzere çevredeki hücreleri aktive eder. Kemokinler aktivasyon üzerine salınır ve nötrofillerin ve monositlerin etkilenen bölgeye göç etmesine neden olur. Zamanla, plazmitoid DC'ler, doğal öldürücü (NK) hücreler, NK T hücreleri, alfa/beta ve gama/delta T hücreleri ve B hücreleri de dahil olmak üzere akciğer dendritik hücreleri (DC'ler) de bölgeye çekilir. Farklı akciğer dendritik hücreleri (DC'ler) ve nötrofiller, adaptif bağışıklık tepkileri bağlamında mikrobiyal patojen ilişkili moleküler desenlerle (PAMP'ler) etkileşime girer. PAMP'lerin intravasküler makrofajlar, alveoler makrofajlar ve epitel tarafından tanınmasının ardından

bu hücreler, endotel hücrelerini boşlukları açmaya ve özellikle alveoler lümenler yoluyla serum faktörlerinin akciğere girmesine izin vermeye teşvik eden prostaglandinler ve lökotrienler de dahil olmak üzere inflamatuvar medyatörleri aktif olarak üretir (Ackermann vd., 2010) Pasteurellaceae familyasının koruyucu antijenleri tam olarak açıklanmamıştır. Ancak, toksinleri nötralize eden antikorun veya lipopolisakkaritlere, dış zar proteinlerine veya salgılanan antijenlere karşı antikorun koruyucu olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (Confer ve Ayalew, 2018). *P. multocida* mücadelesine karşı koruma ile ilişkili antijenleri tanımlamak için daha az çalışma yürütülmüştür. Ancak *M. haemolytica*'da olduğu gibi, *P. multocida*'nın dış zar proteinlerine karşı üretilen Ab'nin konak savunmasının önemli bir bileşeni olduğu gösterilmiştir. *P. multocida* dış zar proteini H ile intranazal tedavi, buzağuları *P. multocida* ile deneysel mücadeleden koruyan hem serum IgG hem de salgısal IgA seviyelerini indüklemiştir. (Muangthai, Tankaew, Varinrak, Uthi, Rojanasthien, Sawada ve Sthitmatee, 2018).

1.6. Tezin Amacı

Sığırlarda solunum sistemi enfeksiyonları morbidite-mortalite oranlarında artışa neden olması nedeniyle ekonomik açıdan önemlidir, tedavi ve üretim kayıplarının kontrolü için önlemler alınması gerekmektedir. Yapılan araştırmada, hayvanlara tedavi amaçlı medikal tedavi ile birlikte premiks uygulaması yapılmıştır. Premiks uygulamasının amacı, hastanın tedavisi süresince immun sistemi desteklemek, standart tedavi süresini kısaltmak, bakteriyel enfeksiyonlarda rutin olarak kullanılan antibiyotiklerin aynı zamanda yararlı bakteriler üzerindeki negatif etkisini azaltabilmek, tedaviden beklenen yanıtın minimum sürede alınması ve hastalık halinin stabile dönmesini sağlamaktır. Buzağılık döneminde işletmedeki antibiyotikli sütlerin atılması yerine buzağılara besleme amaçlı içirilmesi erken yaşlarda antibiyotiklere istem dışı maruziyetleri artırmaktadır. Gelişim döneminde görülebilen enfeksiyonel durumlarda kullanılan antibiyotiklerin etkisi azalabilmektedir. Çünkü buzağılık dönemde içtiği bu sütlerden dolayı antibiyotik direnç kazanmaktadır. Bu çalışmadaki temel amaç, sığırların solunum sistemi enfeksiyonlarında kullanılacak antibiyotik miktarı ve süresinin kısaltılması için içeriği belirlenmiş sıvı premiks ilavesinin olası tedaviye destekleyici etkilerinin belirlenmesidir. Değerlendirmeler sonucu sıvı premiks kullanımının tedaviye cevabı elde edilen biyokimyasal, immun sistem oksidatif stres

parametrelerin sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçların hayvan sağlığının korunmasına katkı sağlayarak olası hastane ve veteriner hizmet masraflarının önüne geçilmesi noktasında ekonomik bir katkısının da olabileceği düşünölmektedir.



2.MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Demirbaş ve Sarf Malzemeler

Araştırma boyunca kullanılan demirbaş ve sarf malzeme listesi Çizelge 2.1 ve 2.2’de verildi.

Çizelge 2.1. Demirbaş listesi

Cihazlar	Marka ve Ülke
Buzdolabı	Arçelik 5080F, Türkiye
Derin dondurucu (-20°C)	Bosch GSN24V22 A+, Almanya
Derin dondurucu (-80°C)	Nüve DF-490, Türkiye
Hassas terazi	Radwag, PS510.R1, Polonya
Distile su cihazı	Tetra Zeneer RO 180, Almanya
Soğutmalı Santrifüj	Hettich Universal 32R, Almanya
Otoanalizör	Mindray BS-300, Çin
Otoanalizör	Gessan Chem 200, İtalya
Otoanalizör	Mindray BS-400, Çin
Mikroplate reader	BİO-TEK EL *800, Almanya
Aotu Strip Washer	BIO-TEK EL*50,

Çizelge 2.2. Sarf malzeme listesi

Sarf Malzeme	Marka ve Ülke
Alanin Aminotransferaz (ALT) test kiti	C3800650A, Gesan, İtalya
Aspartat Aminotransferaz (AST) test kiti	C3700650A, Gesan, İtalya
Kreatinin test kiti	C2701220A, Gesan, İtalya
Üre test kiti	C4800650A, Gesan, İtalya
Trigliserit test kiti	C4730650A, Gesan, İtalya
Total Kolesterol test kiti	C4500650A, Gesan, İtalya
Total Protein test kiti	C4500650A, Gesan, İtalya
Albümin test kiti	C1200620A, Gesan, İtalya
Total Antioxidant Status Assay kit	RL0017, Rel Assay®, Türkiye
Total Oxidant Status Assay kit	RL0024, Rel Assay®, Türkiye
Total Thiol Assay kit	RL0192, Rel Assay®, Türkiye
Native Thiol Assay kit	RL0185, Rel Assay, Türkiye
Sığır Interleukin (IL)- 6 ELISA Kit	E0001 Bo, BT Lab, Çin
Sığır Tumor Necrosis Factor (TNF)- α ELISA Kit	E0019Bo, BT Lab, Çin
Immunglobulin A-ELISA KİT	Otto Scientific, OttoBC146
Immunglobulin M-ELISA KİT	Otto Scientific, OttoBC149

Çizelge 2.3. Hayvanlara verilen sıvı premiksin içeriği

UZMAN-VT İMMUN VİTAMİNO 1 LT			
Kodu	Aktif Madde Adı	Katkı Maddesi Adı	Miktar 1 lt'de
Aminoasitler			
3c305	Metiyonin	L-Metiyonin	5.000 mg
3c321	Lizin	L-Lizin HCL	4.500 mg
3c370	Valin	L-Valin	2.580 mg
3c391	Sistein	L-Sistein HCl Monohidrat	500 mg
3c401	Tirozin	L-Tirozin	340 mg
3c410	Treonin	L-Treonin	2.000 mg
3c440	Triptofan	L-Triptofan	480 mg
3c3.5.1	Histidin	L-Histidin	500 mg
3c3.6.1	Arjinin	L-Arjinin	1.000 mg
3c3.8.1	İzolösin	L-İzolösin	1.160 mg
3c305	Metiyonin	L-Metiyonin	5.000 mg
3c321	Lizin	L-Lizin HCL	4.500 mg
3c370	Valin	L-Valin	2.580 mg
3c391	Sistein	L-Sistein HCl Monohidrat	500 mg
3c401	Tirozin	L-Tirozin	340 mg
3c410	Treonin	L-Treonin	2.000 mg

Çizelge 3.3 Devamı. Hayvanlara verilen sıvı premiksin içeriği

		Aromatik Bileşenler	
2b620	Glutamik Asit	L-Glutamik Asit	2.000 mg
2b17002	Alanin	L-Alanin	2.000 mg
2b17005	Aspartik Asit	L-Aspartik Asit	1.600 mg
2b17012	Lösin	L-Lösin	1.500 mg
2b17018	Fenilalanin	L-Fenilalanin	1.560 mg
2b17019	Prolin	L-Prolin	1.000 mg
2b17020	Serin	L-Serin	1.000 mg
2b17034	Glisin	Glisin	4.000 mg
2b620	Glutamik Asit	L-Glutamik Asit	2.000 mg
2b17002	Alanin	L-Alanin	2.000 mg
2b17005	Aspartik Asit	L-Aspartik Asit	1.600 mg
		Vitaminler	
3a672a	Vitamin A	Vitamin A Acetat	2.500.000 IU
3a671	Vitamin D3	Kolekalsiferol	500.000 IU
3a700	Vitamin E	Alfa Tokoferol Asetat	3.800 mg
3a300	Vitamin C	Askorbik Asit	5.000 mg
3a316	Vitamin B9	Folik Asit	100 mg
3a821	Vitamin B1	Tiyamin Mononitrat	3.500 mg
3a825i	Vitamin B2	Riboflavin	4.000 mg
3a841	Vitamin B5	Kalsiyum D-Pantothenat	250 mg
3a831	Vitamin B6	Pridoksin HCl	1.000 mg
-	Vitamin B12	Siyanokobalamin	10 mg
3a710	Vitamin K3	Sentetik Menadion	125 mg
3a890	Kolin	Kolin Klorid	17,2 mg
3a880	Biotin	D-Biotin	2 mg
3a900	İnositol	İnositol	250 mg
3a672a	Vitamin A	Vitamin A Acetat	2.500.000 IU
		İz Elementler	
11.2.3	Magnezyum	Magnezyum sülfat	1.500 mg
1a338	Fosfor	Fosforik Asit	15.000 mg
3b103	Demir	Demir Sülfat monohidrat	1.000 mg
3b201	İyot	Potasyum İyodat	250 mg
3b405	Bakır	Bakır Sülfat Pentahidrat	300 mg
3b605	Çinko	Çinko sülfat Monohidrat	3.200 mg
3b801	Selenyum	Sodyum Selenit	180 mg
11.1.6	Kalsiyum	Kalsiyum Klorür	2.000 mg
11.2.3	Magnezyum	Magnezyum sülfat	1.500 mg
1a338	Fosfor	Fosforik Asit	15.000 mg
<p>Diğer Bileşenler: (7.1.2) Algea (Spirulina) 1.000 mg/lit, (13.11.1) Propilen Glikol 20.000 mg/lit, (13.2.2) Dekstroz 20.000 mg/lit, 1a700 Sodyum Benzoat 5.000 mg/lit, E202 Potasyum Sorbat 5.000 mg/lit, Elma Aroması 2.500 mg/lit.</p>			

2.1.2. Hayvan Materyali

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurul Komitesi'nden (K.Ü HADYEK) gerekli izin ve onay (26.03.2024 tarih, Karar No: 12) alındı. Çalışmada Afyonkarahisar ilinde Besi Çiftliği'nde bulunan, aynı bakım beslenmeye tabii tutulan, daha önce solunum sistemi enfeksiyonlarına karşı aşılammamış ve tedavi yapılmamış 6-8 aylık yerli melez ırklardan 20 adet solunum sistemi hastalığı belirtisi gösteren ve 10 adet sağlıklı (kontrol) olmak üzere, toplam 30 adet Holstein ırkı sığır kullanıldı.

2.1.3. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi ve Örneklerin Toplanması

Besi işletmesi sahibinden hayvanların iştah durumu, burun akıntısı, öksürük gibi bulguların olup olmadığı ve solunum problemlerinin ne zamandan beri başladığı gibi sorularla anamnez bilgileri alındı. Ayrıca hayvanlara solunum sistemine karşı aşılari ve antiparaziter mücadelenin yapılip yapılmadığı hakkında da bilgiler alındı.

Hastalıklı hayvanlar (n=20), yapılacak tedavi protokolü dikkate alınarak iki gruba ayrıldı. Çalışma grupları Çizelge 1'deki gibi oluşturuldu:

Çizelge 2.4. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Gruplar	Grup Tanımı ve Gerçekleştirilen Uygulamalar	n
Kontrol Grubu (Grup 1)	Klinik açıdan sağlıklı olduğu belirlenen ve işletmenin takip ettiği rutin rasyon ile beslenen hayvanlardan oluşturuldu.	10
Hasta +Tedavi Grubu (Grup 2)	Klinik açıdan yapılan değerlendirmeye sonucunda solunum sistemi hastalığına yakalanan hayvanlardan oluşturuldu. Bu gruptaki hayvanlara medikal tedavi uygulandı (Clinexin (antibakteriyel), Enroxil (antibakteriyel), Bavet Meloxicamx8 (Nonsteroid antiinflatuar), Antihistamin C (Antihistaminik))	10
Hasta+Tedavi +Premiks Grubu (Grup 3)	Bu gruptaki hayvanlara 2. Grupta oluşturulan tedavi protokolüne ek olarak oral yolla sıvı premiks (Uzman-VT İmmun vitamin,oral 10 ml, yeme karıştırılarak) uygulaması yapıldı.	10

Çalışmada kontrol grubu ve solunum yolu hastalığı belirtileri görülen 20 hayvanın tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası 6.,24.,48. ve 120. saatlerde klinik muayeneleri yapılarak veriler (burunda mukozal akıntı, iştahsızlık, halsizlik, solunum sayısında artış kaydedildi.

Hayvanların burnundan sıvı örnekleri alınarak bakteriyolojik olarak etken izolasyonu ve identifikasyonu yapıldı. Kontrol grubu sığırlardan bir defa ve hastalıklı gruplardan tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası 6., 24., 48. ve 120. saatlerde hayvanların v. *jugularisinden* antikoagülsüz ve antikoagülsü tüplere kanları alındı. Alınan kan numuneleri 3000 rpm de 10 dk +4°C santrifüj edilerek, oluşturulan serum ve plazma örnekleri bazı biyokimyasal parametreler, immün yanıt ve oksidan/antioksidan parametrelerin ölçümüne kadar -80 °C’de saklandı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Biyokimyasal Parametrelerin Belirlenmesi

Serum örneklerinde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) aktiviteleri, glukoz (GLU), total kolesterol (TCHO), trigliserit (TG), total protein (TP), albümin (ALB), URE ve kreatinin (KRE) düzeyleri ticari test kitleri (Gesca, İtalya) ile otoanalizörde (Gesca Chem 200, İtalya) belirlendi. Globulin düzeyleri total proteinden albumin değerleri çıkartılarak hesaplandı.

2.2.2. Plazmada Total Antioksidan Kapasite Analizleri

Plazmada total antioksidan kapasite (TAK) düzeyleri ticari test kitlerinin (Rel Assay Diagnostik, Türkiye) prosedürüne uygun olarak otoanalizörde (Mindray BS-300, Çin) ölçülerek belirlendi. Prensibi, renkli kararlı bir radikal olan 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)'in (ABTS) örneklerinin içerisindeki antioksidanlar tarafından renksiz redükte forma indirgenmesine dayanmaktadır. Test vitamin E'nin analogu olan Trolox ile kalibre edildi. Spektrofotometrik olarak standart ve numunelerin absorbanları 660 nm’de okundu. Sonuçlar mmol Trolox Equiv/L olarak ifade edildi (Erel, 2004).

2.2.3. Plazmada Total Oksidan Kapasite Analizleri

Plazmada total antioksidan kapasite (TAK) düzeyleri ticari test kitlerinin (Rel Assay Diagnostik, Türkiye) prosedürüne uygun olarak otoanalizörde (Mindray BS-300, Çin) ölçülerek belirlendi. Metot, örnekteki oksidanların ferröz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyonla oksitlemesi prensibine dayanarak uygulanmaktadır.

Ferrik iyon, asidik bir ortamda kromojen ile renkli bir kompleks oluşturmaktadır. Test, hidrojen peroksit ile kalibre edilerek standart ve örneklerin absorbansları 530 nm dalga boyunda okutuldu. Sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eş-değeri ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri/L) cinsinden ifade edildi (Erel, 2005).

2.2.4. Plazma Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Düzeylerinin Belirlenmesi

Oksidatif stres indeksi TOK'un TAK'a oranı olarak kabul edildi, TAK'ın ortaya çıkan değeri $\mu\text{mol/L}$ 'ye dönüştürüldü ve OSI değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$\text{TOK } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / \text{TAK } (\mu\text{mol Trolox equivalent/L})$.

Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak verildi (Kösecik. Erel, Sevinç ve Selek, 2005; Harma, Harma ve Erel, 2003).

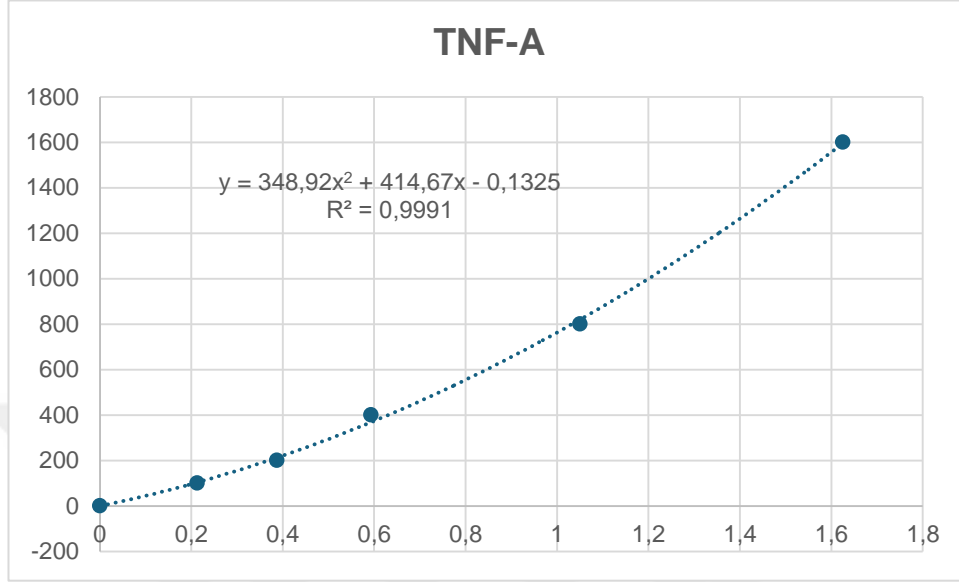
2.2.5. Tiyol-Disülfid Dengesinin Belirlenmesi

Plazmada tiyol disülfid dengesi Erel ve Neselioglu (2014)'nin ürettiği kit ile spektrofotometrik olarak ölçüldü (Rel Assay Diagnostics, Türkiye). Ölçümler test kitlerinde bulunan prosedüre göre yapıldı. Bu yöntemle göre, örneklerdeki indirgenebilir ve dinamik disülfür bağları, sodyum borohidrit (NaBH_4) kullanılmasıyla serbest fonksiyonel tiyol gruplarına indirgendi, kullanılmayan NaBH_4 'in ditionit-2 nitrobenzoik (DTNB)'ye indirgenmesini önlemek için, NaBH_4 formaldehit ile uzaklaştırıldı. DTNB ile reaksiyondan sonra native tiyol (NT) ve total tiyol (TT) düzeyleri belirlendi. Native tiyol miktarının total tiyol miktarından eksiltilmesiyle oluşan sonucun farkının yarısı disülfür (DD) miktarını gösterir. Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak ifade edildi.

2.2.6. Plazma Tümör Nekroz Faktörü- α Konsantrasyonlarının Analizleri

Plazmada TNF- α konsantrasyonları sığira özgü ticari test kitinin (BT Lab, E0764Ra, Çin) kullanıldığı ölçümlerde üretici firmanın prosedürüne göre analizler gerçekleştirildi. Önceden sığır TNF- α antikoruna ile kaplanmış platlere numunede bulunan sığır TNF- α eklendi. Örnekler, kuyucaklara kaplanan antikorlara bağlandı. Sonra biyotinlenmiş sığır TNF- α antikoruna eklenerek örnekteki sığır TNF- α 'sına bağlandı. Sonra Streptavidin-HRP eklendi ve biyotinlenmiş Sığır TNF- α antikorlarına bağlanmaktadır. İnkübasyon sonrası bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkama basamağı sırasında yıkılarak substrat çözeltisi konuldu ve sığır TNF- α miktarına orantılı olarak renk gelişti. Reaksiyon asidik durdurma solüsyonu konularak tamamlandı ve 450 nm'de

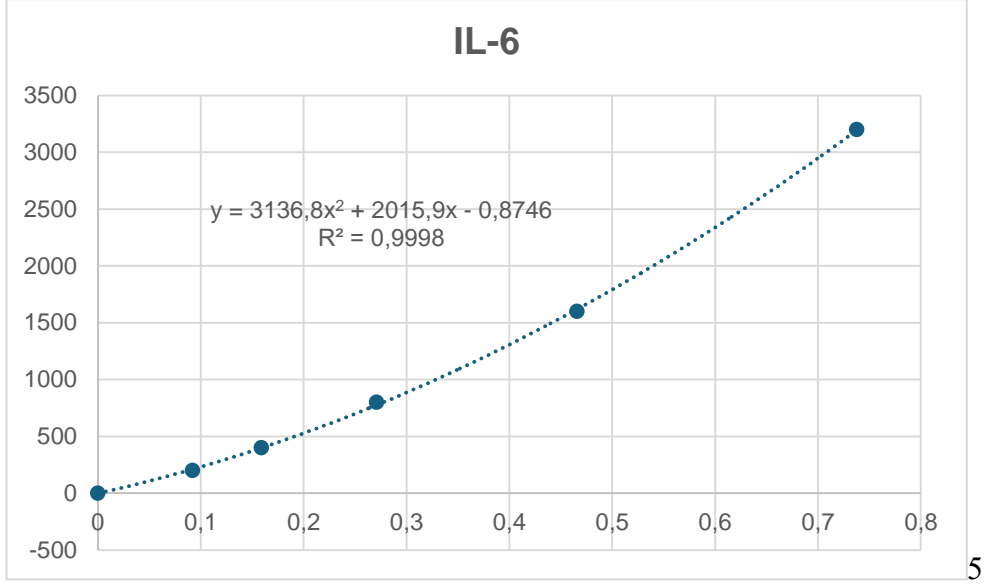
absorbans ölçüldü. Sonuçlar her bir parametreye özgü standart eğrinin kullanılması ile hesaplandı. Birimi plazmada ng/L olarak verildi.



Şekil 2.1 TNF- α Standart Kalibrasyon Eğrisi

2.2.7. Plazma İnterlökin-6 Konsantrasyonlarının Analizleri

Plazmada IL-6 konsantrasyonları sığira özgü ticari test kiti (BT Lab, E0764Ra) ile üretici firmanın prosedürüne göre belirlendi. Sığır IL-6 antikoruna ile kaplı plakelere numunede bulunan IL-6 ilave edildi ve örnekler, kuyucaklara kaplanan antikorlara bağlandı. Sonra biyotinlenmiş IL-6 antikoruna eklendi ve örnekteki IL-6 'ya bağlandı. Sonra Streptavidin-HRP eklenerek biyotinlenmiş IL-6 antikoruna bağlandı. İnkübasyonun bitiminde bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkama adımı sırasında yıkandı, Substrat çözeltisi ilave edildi ve renk, IL-6 miktarına orantılı olarak gelişti. Reaksiyon asidik engelleme solüsyonu ilave edilerek durduruldu ve 450 nm'de absorbans ölçüldü. Sonuçlar her bir parametreye özgü standart eğrinin kullanılması ile hesaplandı. Birimi plazmada ng/L olarak verildi.



Şekil 2.2. Interlöykin 6 Standart Kalibrasyon Eğrisi

2.2.8. Plazma Immunglobulin A (IgA) Düzeylerinin Belirlenmesi

Plazma IgM düzeyi Mindray BS400 model otoanalizör cihazında ticari test kiti (Otto Scientific, Cat. No: OttoBC 146, Gaziantep, Türkiye) ile belirlendi. IgA bir anti-IgA antikoruyla reaksiyona girerek immünokompleks oluşturur. Numunedeki IgA konsantrasyonuyla orantılı olarak oluşan bulanıklık 600 nm dalga boyunda ölçülerek absorbansları belirlendi. Konsantrasyonları her bir parametreye özgü standart eğrinin kullanılması ile hesaplanarak mg/dl olarak ifade edildi.

2.2.9. Plazma Immunglobulin M (IgM) Düzeylerinin Belirlenmesi

Plazma IgM düzeyi Mindray BS400 model otoanalizör cihazında ticari test kiti (Otto Scientific, Cat. No: OttoBC 149, Gaziantep, Türkiye) ile belirlendi. IgM bir anti-IgM antikoruyla reaksiyona girerek bir immünokompleks oluşturmaktadır. Numunedeki IgM konsantrasyonuyla orantılı olarak oluşan bulanıklık 340 nm dalga boyunda ölçülerek absorbansları belirlendi. Konsantrasyonları her bir parametreye özgü standart eğrinin kullanılması ile hesaplanarak mg/dl olarak ifade edildi.

2.2.10. Mikrobiyolojik Analizler

Hayvanların burunlarından alınan swap örnekleri hem Kırıkkale üniversitesi veteriner fakültesi mikrobiyoloji laboratuvarında hem de özel Sekans laboratuvarında iş-

leme tabi tutulmuştur. Hayvanların burunlarından bakteriyolojik olarak etken izolasyonu ve identifikasyonu için alınan svaplar transport medium içerisinde en kısa sürede, soğuk zincirde laboratuvara ulaştırıldı. Etken izolasyonu için svaplardan %5-10'luk Kanlı agar, Mac Conkey Agar ve Nutrient Agar'a ekimler yapılarak, 37°C'de, 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra karakteristik koloniler paajlanarak saflaştırıldı ve konvansiyonel yöntemlerle identifikasyona tabi tutuldu (1. İzolasyon ve identifikasyon). Bu amaçla Gram boyama, oksidaz, katalaz, hemoliz, TSIA, indol, üre ve mannitol testleri uygulandı. İdentifikasyon sonucunda *Pasteurella* spp. ve *Mannheimia* spp. tespit edilen izolatlar Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile antibiyogram testi yapılarak uygun antibiyotikler tespit edildi ve bu antibiyotiklerle tedavi uygulandı. Clinexin (antibakteriyel), Enroxil (antibakteriyel), Bavet Meloxicamx8 (Nonsteroit antiinflamatuvar), Antihistamin C (Antihistaminik) ve sıvı premiks ile tedaviden 120. saat sonra alınan svaplardan 2. izolasyon ve identifikasyon için tekrar bakteriyolojik izolasyon ve identifikasyon aynı şekilde yapıldı (Quinn, Markey, Leonard, Hartigan, Fanning, ve Fitzpatrick, 2011)

2.2.11. İstatistiksel Analizler

Çalışmadan elde edilen verilerin sonuçları SPSS 25.0 (SPSS. Inc.. Chicago. IL. USA) ile değerlendirildi. Tüm veriler Shapiro Wilk testi ile varyansların homojen dağılımları yönünden incelendi. Sağlıklı hayvanlar (Kontrol grubu) ve Hasta hayvanlar arasında belirlenen parametrelerin değerlendirilmesinde Independent sample t testi (parametrik)/ Man-Whitney U testi (nonparametrik) yapıldı. Tedavi öncesi (0. saat) ve tedavi sonrası (6., 24., 48. saatler ve 120. saatler) tespit edilen parametrelerin farklılıklarını tespit etmek amacıyla tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi metodu (General Linear Model/Friedman testi) kullanıldı. $P < 0.05$ değeri önemli olarak değerlendirilir. Analiz sonuçları aritmetik ortalama±standart hata şeklinde ifade edildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki farklılıkları belirlemek için Total oksidan kapasite düzeylerinde 2. ve 3. gruplarda, OSI değerinde 2. Grupta Friedman testi yapıldı. Sonuçlar aritmetik ortalama±standart hata, median şeklinde ifade edildi.

3. BULGULAR

Kontrol, hasta ve tedavi uygulanan hayvanlara ait bazı serum biyokimyasal parametrelerin düzeyleri Çizelge 3.1, Kontrol, hasta ve tedavi uygulanan hayvanlara ait plazma oksidan/ antioksidan kapasite düzeyleri Çizelge 3.2 ve kontrol, hasta ve tedavi uygulanan hayvanlara ait plazma TT, NT ve DD düzeyleri Çizelge 3.3, kontrol, hasta ve tedavi uygulanan hayvanlara ait plazma IgA ve IgM düzeyleri Çizelge 3.4., kontrol, hasta ve tedavi uygulanan hayvanlara ait plazma TNF- α ve IL-6 düzeyleri Çizelge 3.5, mikrobiyolojik analizler ve antibiyogram sonuçları Çizelge 3.6, Hasta hayvan+ medikal tedavi uygulanan grupta mikrobiyoloji analizler ve antibiyogram sonuçları Çizelge 3.7, Hasta hayvan + medikal tedavi + sıvı premiks grubunda mikrobiyoloji analizler ve antibiyogram sonuçları Çizelge 3.8'de verildi.

3.1. Serum Biyokimyasal Profil

Sağlıklı kontrol grubuna göre hastalıklı gruplarda serum AST, ALT aktiviteleri, TP, TCHO, TB, TG, GLB, URE, KRE düzeylerinde sayısal artışlar, ALB ve GLU düzeylerinde sayısal azalmalar tespit edildi, ancak istatistiksel olarak önemli değildi ($P > 0.05$) (Çizelge 3.1). Serum AST aktivitelerinde 2. grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 24., 48. ve 120. saatlerde anlamlı düzeyde artışlar olduğu görüldü ($P < 0,001$). Üçüncü grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında tüm kan alınan zamanlarda anlamlı artışlar olduğu saptandı ($P < 0,001$). Aynı grupta tedavi sonrası 6. saate göre, 24., 48. ve 120. saatlerde sayısal artışlar tespit edildi, fakat istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($P > 0.05$). Serum ALT aktivitelerinde 2. ve 3. gruplarda tedavi öncesine ve tedavi sonrası 6. saate göre 24., 48. ve 120. saatlerde anlamlı düzeyde artışlar olduğu görüldü ($P < 0,001$). Üçüncü grup olan sıvı formda premiks verilen grupta tedavi sonrası 24. ve 48. saate göre 120. saatte sayısal azalışlar görüldü, fakat istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi ($P > 0,05$). Serum TP düzeylerinde 2. ve 3. gruplarda tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 6. saate göre 24., 48. ve 120. saatlerde anlamlı seviyede azalışlar olduğu belirlendi ($P < 0,001$).

Total protein düzeylerinde 2. ve 3. gruplarda tedavi sonrası 24. saate göre 48.ve 120. saatlerde artışlar olduğu tespit edildi ($P<0,001$). Serum ALB düzeylerinin 2. ve 3. gruplarda tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 6. saate göre 24. ve 48. saatlerde anlamlı olarak artarken 120. saatte ise azaldığı tespit edildi ($P<0,001$). Globulin düzeyi 2. ve 3.gruplarda tedavi öncesi ve 6. saate göre 24. ve 48. saatlerde azaldığı saptandı ($P<0,001$).

Serum GLU düzeylerinin 2. grupta tedavi sonrası 48. saatte tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6., 24. ve 120. saatlere göre önemli düzeyde düşük olduğu saptandı ($P<0,001$). Serum TCHO düzeylerinde 2. grupta zamana bağlı olarak sayısal artışlar oldu, ancak istatistiksel olarak önemli görülmedi ($P>0,05$). Üçüncü grupta ise tedavi sonrası 48. saatte artan TCHO düzeylerinin 120. saatte sayısal olarak azaldığı görüldü. (Çizelge 3.1). Serum TG düzeylerinin 2. ($P<0,001$). ve 3. ($P<0,05$) gruplarda 0. ve 6. saatlere göre 24., 48. Ve 120. saatlerde zamana bağlı olarak anlamlı olarak azaldığı tespit edildi.

Serum TB düzeylerinde her iki deneme grubunda da zamana bağlı olarak sayısal arttığı, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($P>0,05$). Serum URE ve KRE düzeylerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. saate göre 24., 48. Ve 120. saatlerde zamana bağlı olarak arttığı, ancak 48. saate göre 120. saatte tekrar azaldığı tespit edildi ($P<0,001$). (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Kontrol, hasta ve tedavi uygulanan hayvanlara ait bazı serum biyokimyasal parametrelerin düzeyleri (n=10)

Saatler							
Parametreler	Gruplar	0. saat	6. saat	24. saat	48. saat	120. saat	P2
AST (U/L)	Kontrol (1.grup)	83,21±5,27					
	2.grup	93,37±3,11 ^C	115,37±7,38 ^C	220,92±15,55 ^B	233,16±14,63 ^{AB}	203,64±15,68 ^{AB}	<0,001
	3.grup	89,23±5,19 ^C	143,29±11,18 ^B	263,04±19,43 ^A	235,52±10,11 ^A	189,83±14,27 ^{AB}	<0,001
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
ALT (U/L)	Kontrol (1.grup)	24,80±1,15					
	2.grup	27,00±1,46 ^C	29,20±2,91 ^C	55,90±5,17 ^B	63,50±4,93 ^A	60,00±3,26 ^{AB}	<0,001
	3.grup	27,00±0,61 ^C	32,20±2,08 ^C	59,80±4,32 ^A	65,00±4,33 ^A	55,90±3,49 ^{AB}	<0,001
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
TP (g/dl)	Kontrol (1.grup)	7,37±0,25					
	2.grup	7,84±0,23 ^A	8,15±0,20 ^A	5,52±0,12 ^C	6,11±0,12 ^B	6,40±0,13 ^B	<0,001
	3.grup	7,72±0,21 ^A	7,82±0,11 ^A	5,18±0,08 ^C	6,01±0,09 ^B	6,11±0,08 ^B	<0,001
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
ALB(g/dl)	Kontrol (1.grup)	3,32±0,04					
	2.grup	3,23±0,07 ^B	3,26±0,04 ^B	3,69±0,06 ^A	3,54±0,06 ^A	2,32±0,04 ^C	<0,001
	3.grup	3,23±0,07 ^B	3,30±0,06 ^B	3,64±0,09 ^A	3,94±0,33 ^{AB}	2,30±0,04 ^C	<0,05
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
GLB (g/dl)	Kontrol (1.grup)	4,05±0,27					
	2.grup	4,61±0,27 ^{AB}	4,89±0,22 ^A	1,83±0,13 ^D	2,57±0,13 ^C	4,08±4,40 ^{BE}	<0,001
	3.grup	4,49±0,27 ^A	4,52±0,13 ^A	1,55±0,11 ^D	2,58±0,09 ^C	3,81±0,07 ^A	<0,001
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
GLU(mg/dl)	Kontrol (1.grup)	198,20±3,68					
	2.grup	191,00±4,26 ^A	186,70±4,82 ^A	175,30±8,69 ^{AB}	160,60±2,31 ^B	192,80±4,93 ^A	<0,01
	3.grup	196,20±5,55	217,90±23,55	190,20±15,92	190,60±17,72	195,50±3,17	>0,05
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

TCHOL(mg/dl)	Kontrol (1.grup)	140,70±7,36					
	2.grup	147,10±8,05	159,34±10,40	156,82±10,53	155,37±4,58	159,44±6,56	>0,05
	3.grup	145,70±7,32	144,22±8,21	149,59±7,83	168,51±4,12*	151,30±8,78	>0,05
P1		>0,05	>0,05	>0,05	0,047	>0,05	
TG (mg/dl)	Kontrol (1.grup)	184,80±2,65					
	2.grup	185,30±1,84 ^A	183,60±2,33 ^A	147,30±2,22 ^C	158,10±1,80 ^B	156,20±1,60 ^B	<0,001
	3.grup	186,90±1,61 ^A	185,40±1,79 ^A	148,60±1,80 ^{CD}	190,60±17,72 ^{ADE}	159,40±1,01 ^{BE}	<0,05
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
TBİL (mg/dl)	Kontrol (1.grup)	0,93±0,07					
	2.grup	1,19±0,11 ^A	0,92±0,12 ^A	0,98±0,04 ^A	1,44±0,16 ^A	1,45±0,16 ^A	>0,05
	3.grup	1,11±0,13 ^B	0,86±0,12 ^B	1,15±0,05 ^{*B}	1,14±0,09 ^B	1,51±0,09 ^A	<0,05
P1		>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	
Üre (mg/dl)	Kontrol (1.grup)	56,50±1,59					
	2.grup	58,60±1,15 ^C	56,70±2,10 ^C	95,50±2,05 ^A	100,90±4,11 ^A	78,60±1,73 ^B	<0,001
	3.grup	58,20±0,79 ^C	56,30±6,41 ^C	95,60±3,35 ^A	102,60±2,63 ^A	75,10±1,23 ^B	<0,001
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
KRE (mg/dl)	Kontrol (1.grup)	0,86±0,01					
	2.grup	0,90±0,03 ^C	0,89±0,04 ^C	2,64±0,06 ^B	2,92±0,10 ^A	2,74±0,12 ^{AB}	<0,001
	3.grup	0,88±0,04 ^C	0,89±0,05 ^C	2,51±0,12 ^B	2,77±0,07 ^{AB}	2,57±0,16 ^{AB}	<0,001
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

P1:* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir. * **P<0,05**

P2: ^{A,B,C}; Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir. **P<0,001**

3.2. Plazma TAK, TOK ve OSI Düzeyleri

Plazma TAK düzeylerinde kontrol grubuna göre hastalıklı gruplarda sayısal olarak artma görüldü ($P>0,05$). Tedavi sonrasında 2. grupta 48. saatte en düşük düzeyde olduğu ancak, 48. saate göre 120. saatte anlamlı olarak arttığı tespit edildi ($P<0,01$). Total antioksidan düzeylerinin 3. grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 6. ve 24. saatlerde önemli düzeyde azaldığı görüldü ($P<0,001$). Total oksidan kapasite ve OSI ($P<0,01$) düzeylerinin kontrol grubuna göre hastalıklı gruplarda anlamlı düzeyde arttığı bulundu. Plazma TOK ve OSI düzeylerinin 2. Grupta kontrol grubuna göre tedavi sonrasında 24. ve 120. saatlerde anlamlı olarak azalma gözlemlendi ($P<0,05$). Üçüncü grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 24. ve 48. saatlerde TOK düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı, 120. Saatte tekrar arttığı tespit edildi ($P<0,01$). Oksidatif stres indeksi değeri 3. grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrası 24., 48. ve 120. saatlerde sayısal olarak azaldığı, fakat istatistiksel olarak önemli olmadığı görüldü ($P>0,05$). Total oksidan kapasite ve OSI düzeylerinde tedavi sonrasında 48. saatte 2. grupta 3. gruba göre anlamlı düzeyde bir artma, TAK düzeylerinde ise bir azalma saptandı ($P<0,01$) (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Kontrol, hasta ve tedavi uygulanan hayvanlara ait plazma oksidan/ antioksidan kapasite düzeyleri (n=10)

Parametreler	Gruplar	Saatler					
		0. saat	6. saat	24. saat	48. saat	120. saat	P2
TAK (mmol/L)	Kontrol (1.grup)	1,20±0,03					
	2.grup	1,23±0,02 ^A	1,11±0,02 ^{BC}	1,14±0,02 ^B	1,09±0,01 ^C	1,22±0,03 ^A	<0,001
	3.grup	1,24±0,03 ^A	1,14±0,01 ^{BCD}	1,11±0,01 ^B	1,21±0,02 ^{*AC}	1,20±0,02 ^{AC}	<0,001
P1		>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	
TOK (µmol/l)	Kontrol (1.grup)	3,52±0,34 ^b					
	2.grup	5,62±0,71 ^{aA} 5,39	4,80±0,58 ^{AB} 4,64	3,41±0,55 ^{BC} 2,68	5,77±0,22 ^{*A} 5,64	3,92±0,45 ^{BC} 3,57	<0,05
	3.grup	5,78±0,24 ^{aA} 5,79	5,28±0,40 ^{AC} 5,07	4,06±0,40 ^B 4,08	4,15±0,29 ^{BC} 4,11	4,45±0,41 ^{AB} 4,50	<0,01
P1		<0,01	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	
OSI (arbitrary unit)	Kontrol (1.grup)	0,29±0,03 ^b					
	2.grup	0,46±0,06 ^{aA} 0,44	0,43±0,05 ^{AB} 0,41	0,30±0,05 ^B 0,22	0,53±0,02 ^{*A} 0,52	0,33±0,04 ^B 0,28	<0,05
	3.grup	0,47±0,03 ^a	0,47±0,04	0,37±0,04	0,34±0,02	0,37±0,04	>0,05
P1		<0,01	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	

P1 (a,b); Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir. P<0,01 *P<0,001

P2 (A,B,C); Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir.

3.3. Plazma TT, NT ve DD Düzeyleri

Plazma TT, NT ve DD düzeylerinin kontrol grubuna göre hasta gruplardaki hayvanlarda sayısal olarak yüksek olduğu görüldü, ancak istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($P>0,05$). İkinci grupta plazma TT ve NT düzeyleri tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 48. saatte en yüksek değere ulaştığı, 5. günde tekrar azaldığı gözlemlendi ($P>0,05$). Sıvı premiks uygulanan grupta (3. Grup) tedavi öncesine göre 6. ve 24. saatte yükseldiği daha sonraki dönemde ise azaldığı görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0,05$). Plazma NT düzeyi 6. saatte, DD düzeyi 48. saatte en yüksek değerde olduğu ve daha sonraki günlerde azaldığı tespit edildi (Çizelge 3.3).



Çizelge 3.3. Kontrol, hasta ve tedavi uygulanan hayvanlara ait plazma TTL, NTL ve DD düzeyleri (n=10)

Saatler							
Parametreler	Gruplar	0. saat	6. saat	24. saat	48. saat	120. saat	P2
TT (µmol/L)	Kontrol (1.grup)	675,00±62,63					
	2.grup	791,00±46,40	670,00±41,82	727,50±36,71	867,20±51,63	764,40±46,32	>0,05
	3.grup	727,60±38,02	789,90±40,94	789,00±35,30	776,00±46,91	727,40±41,02	>0,05
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
NT (µmol/L)	Kontrol (1.grup)	163,60±15,62					
	2.grup	193,70±16,39	178,80±16,13	176,50±12,29	200,30±13,48	183,60±16,42	>0,05
	3.grrup	186,40±16,79	203,50±12,04	184,00±14,71	175,40±16,26	195,60±14,53	>0,05
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
DD (µmol/L)	Kontrol (1.grup)	255,70±30,42					
	2.grup	298,65±23,92	245,60±21,98	275,50±21,09	333,45±26,18	290,40±23,08	>0,05
	3.grup	270,60±17,39	293,20±21,59	302,50±15,42	300,30±21,03	265,90±21,50	>0,05
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

P1>0,05; P2>0,05

3.4. Plazma Ig A ve Ig M Düzeyleri

Plazma Ig A ve Ig M düzeyleri kontrol grubuna göre hasta gruplarında sayısal olarak azaldı, ancak istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($P>0,05$). İkinci grupta Ig A düzeylerinin tedavi sonrasında 120. saatte diğer zamanlara göre önemli düzeyde yüksek olduğu ($P<0,001$), tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 6., 24. ve 48. saatlerde azaldığı ve 120. saatte en yüksek seviyeye ulaştığı gözlemlendi ($P<0,001$). Üçüncü grupta plazma IgA düzeyinin tedavi sonrasında 48. saatte diğer zamanlara göre önemli düzeyde yüksek olduğu 120. saatte tekrar azaldığı, tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 24. saatte azaldığı, 48. ve 120. saatlerde yükseldiği görüldü ($P<0,001$). Plazma IgM düzeyleri 2. grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 120. saatte ($P<0,001$), 3. grupta ise 6. ve 48. saatlerde ($P>0,05$) daha yüksek bulundu. Ig A düzeylerinin 48. ve 120. saatlerde 3. grupta 2. gruba göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($P<0,001$). Ig M düzeylerinin 3. grupta 2. gruba göre 24. ve 48. saatlerde daha yüksek, 120. saatte ise daha düşük olduğu saptandı (Çizelge 3.4)

Çizelge 3.4. Kontrol, hasta ve tedavi uygulanan hayvanlara ait plazma Ig A ve Ig M düzeyleri (n=10)

Saatler							
Parametreler	Gruplar	0.saat	6.saat	24. saat	48.saat	120.saat	P2
Ig A(mg/dl)	Kontrol (1.grup)	8,41±0,59					
	2.grup	7,62±0,52 ^B	3,75±0,49 ^C	4,47±0,33 ^C	4,50±0,35 ^C	19,68±0,70 ^A	<0,001
	3.grup	7,56±0,64 ^C	4,64±0,50 ^{CD}	4,26±0,35 ^D	19,89±0,37 ^{*A}	15,30±0,55 ^{*B}	<0,001
P1		>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	
IgM(mg/dl)	Kontrol (1.grup)	7,02±1,23					
	2.grup	6,72±1,81 ^{AB}	5,14±1,13 ^B	3,99±1,17 ^B	3,47±0,89 ^{BC}	11,22±0,78 ^{*A}	<0,001
	3.grup	6,19±1,64	9,28±2,15	5,13±1,28	10,17±1,82 [*]	5,65±1,07	>0,05
P1		>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	

P1 *; Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir. P<0,01; P<0,05

P2 (A,B,C); Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir. P<0,001

3.5. Plazma TNF- α ve IL-6 düzeyleri

Plazma TNF- α konsantrasyonları kontrol grubuna göre 2. ve 3. grupta sayısal artmalar gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0,05$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında kan alma dönemlerinde 2. ve 3. gruplarda TNF- α konsantrasyonlarında dalgalı olarak sayısal azalmalar gözlemlendi ($P>0,05$). Plazma IL-6 konsantrasyonları kontrol grubuna göre 2. grupta sayısal olarak ($P>0,05$) ve 3. grupta istatistiksel olarak önemli seviyede ($P<0,05$) artma olduğu belirlendi (Çizelge 3.5). İkinci grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 6., 24. ve 48. saatlerde sayısal ($P>0,05$), 120. saatte ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($P<0,001$) artmalar tespit edildi. Üçüncü grupta tedavi sonrasında 24. saate göre tedavi öncesi ve tedavi sonrasında diğer zamanlarda IL-6 konsantrasyonlarının anlamlı olarak arttığı görüldü ($P<0,05$).

Çizelge 3.5. Kontrol, hasta ve tedavi uygulanan hayvanlara ait plazma TNF- α ve IL-6 düzeyleri (n=10)

Saatler							
Parametreler	Gruplar	0.saat	6.saat	24. saat	48.saat	120. saat	P2
TNF- α (ng/L)	Kontrol (1.grup)	69,91 \pm 7,02					
	2.grup	92,30 \pm 12,33	83,83 \pm 10,06	75,05 \pm 11,56	88,32 \pm 12,34	82,26 \pm 11,41	>0,05
	3.grup	90,44 \pm 10,41	91,31 \pm 15,24	72,32 \pm 5,97	79,46 \pm 8,45	79,36 \pm 12,20	>0,05
P1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
IL-6 (ng/L)	Kontrol (1.grup)	130,10 \pm 11,75 ^b					
	2.grup	152,70 \pm 6,61 ^{abB}	166,08 \pm 8,81 ^{BA}	157,56 \pm 10,88 ^B	198,90 \pm 16,82 ^{BA}	230,59 \pm 12,55 ^A	<0,001
	3.grup	167,33 \pm 6,40 ^{aA}	159,80 \pm 14,06 ^A	150,27 \pm 7,62 ^B	163,95 \pm 14,26 ^A	185,23 \pm 10,98 ^A	<0,05
P1		<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	

P1 (a,b); Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir. P<0,05

P2 (A,B); Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir P<0,01; P<0,05

3.6. Mikrobiyolojik Analiz Bulguları

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılan analiz sonuçları aşağıda verildi.

1. İzolasyon ve identifikasyon sonucunda aşağıdaki bakteriler tespit edildi:
45-21312 no: *Mannheimia haemolytica* (hasta hayvan)
43-21294 no: *Mannheimia haemolytica* (İmmun vitamin sıvı)
40-21219 no: *Mannheimia haemolytica* (Hasta hayvan)
2. İzolasyon ve identifikasyon sonucunda aşağıdaki bakteriler tespit edildi:
45-21312 no: *Klebsiella* spp. (Hasta Hayvan)
38-21141 no: *Mannheimia haemolytica* (Hasta hayvan)
25-52301: *Mannheimia haemolytica* (Hasta hayvan)
57-123: *Pasteurella* spp. (İmmun vitamin sıvı)
25-52301: *Pasteurella* spp. (Hasta hayvan)

İzolasyon ve identifikasyon sonucunda tespit edilen *Mannheimia haemolytica* 'lara yapılan antibiyogram testi sonucunda enrofloksasin, cloramfenicol ve cefotaxime duyarlı bulunmuşlardır. Yapılan antibiyogram sonucu aşağıdaki çizelge 3.6. 'da verildi

Çizelge 3.6. Mikrobiyolojik analizler ve antibiyogram

	Zon çapı limit değeri (CLSI)*	<i>Mannheimia haemolytica</i> (Zon çapı/S-R)		
		45-21312	43-21294	40-21219
Enrofloksasin	S _≥ 21	25/S	27/S	30/S
Siprofloksasin	S _≥ 27	30/S	26/R	26/R
Sefuroxime	S _≥ 26	0/R	0/R	0/R
Ampisilin	S _≥ 17	0/R	0/R	30/S
STX (Trimetoprim-Sulfametoksazol)	S _≥ 23	24/S	24/S	24/S
Tetrasiklin	S _≥ 24	10/R	20/R	10/R
Kloramfenikol	S _≥ 23	23/S	26/S	28/S
AMC (Amoxisilin)	S _≥ 15	0/R	0/R	20/S
Sefotaxime	S _≥ 26	30/S	32/S	26/S

*CLSI, 2024'e göre değerlendirilenler

Sekans laboratuvarında yaptırılan analizlerde tedavi öncesi ve tedavi sonrasında aşağıda tabloda görülen antibakteriyel direnç değişimleri gözlemlendi.

Çizelge 3.7. Hasta hayvan+ medikal tedavi uygulanan grupta mikrobiyoloji analizler ve antibiyogram sonuçları (n=5)

HASTA HAYVAN+ MEDİKAL TEDAVİ				
Hayvan 1				
Hastalık etkeni izolasyon ve identifikasyonu (PCR)		Antibakteriyel direnç	Tarih: 21.05.2024	Tarih: 28.05.2024
Mannheimia haemolytica	-	AMOXY.CLAV. ACİD	Duyarlı	Az duyarlı
Pasteurella multocida	+	CEFTIOFUR	Duyarlı	Az duyarlı
Mycoplasma bovis	+	ENROFLOXACIN	Duyarlı	Dirençli
		FLORFENİCOL	Dirençli	Az duyarlı
		GENTAMİSİN	Az duyarlı	Az duyarlı
		OXYTETRACYCLINE	Duyarlı	Az duyarlı
		PENICILLIN G	Az duyarlı	Dirençli
		SULPH. TRIMETHOPRİM	Dirençli	Az duyarlı
		TILMICOSİN	Dirençli	Dirençli
		TULATHROMYCIN(Draxxin)	Dirençli	Az duyarlı
		TYLOSİN	dirençli	Dirençli
Hayvan 2				
Hastalık etkeni izolasyon ve identifikasyonu		Antibakteriyel direnç	Tarih: 21.05.2024	Tarih: 28.05.2024
Mannheimia haemolytica	-	AMOXY.CLAV. ACİD	Duyarlı	Az duyarlı
Pasteurella multocida	-	CEFTIOFUR	Duyarlı	Dirençli
Mycoplasma bovis	+	ENROFLOXACIN	Duyarlı	Az duyarlı
		FLORFENİCOL	Dirençli	Az duyarlı
		GENTAMİSİN	Az duyarlı	Az duyarlı
		OXYTETRACYCLINE	Az duyarlı	Az duyarlı
		PENICILLIN G	Dirençli	Dirençli
		SULPH. TRIMETHOPRİM	Dirençli	Az duyarlı
		TILMICOSİN	Dirençli	Dirençli
		TULATHROMYCIN(Draxxin)	Az duyarlı	Az duyarlı
		TYLOSİN	Dirençli	Dirençli
Hayvan 3				
Hastalık etkeni izolasyon ve identifikasyonu		Antibakteriyel direnç	Tarih: 21.05.2024	Tarih: 28.05.2024
Mannheimia haemolytica	-	AMOXY.CLAV. ACİD	Duyarlı	Dirençli
Pasteurella multocida	+	CEFTIOFUR	Duyarlı	Az duyarlı
Mycoplasma bovis	+	ENROFLOXACIN	Duyarlı	Dirençli
		FLORFENİCOL	Az duyarlı	Az duyarlı
		GENTAMİSİN	Dirençli	Az duyarlı
		OXYTETRACYCLINE	Dirençli	Dirençli
		PENICILLIN G	Dirençli	dirençli
		SULPH. TRIMETHOPRİM	Dirençli	Dirençli
		TILMICOSİN	Dirençli	Dirençli
		TULATHROMYCIN(Draxxin)	Az duyarlı	Az duyarlı
		TYLOSİN	Dirençli	Dirençli

Hayvan 4				
Hastalık etkeni izolasyon ve identifikasyonu		Antibakteriyel direnç	Tarih: 21.05.2024	Tarih: 28.05.2024
Mannheimia haemolytica	-	AMOXY.CLAV. ACİD	Duyarlı	Duyarlı
Pasteurella multocida	+	CEFTIOFUR	Duyarlı	Az duyarlı
Mycoplasma bovis	+	ENROFLOXACIN	Duyarlı	Az duyarlı
		FLORFENİCOL	Duyarlı	Az duyarlı
		GENTAMİSİN	Az duyarlı	Az duyarlı
		OXYTETRACYCLINE	Az duyarlı	Az duyarlı
		PENICILLIN G	Dirençli	Dirençli
		SULPH. TRIMETHOPRİM	Dirençli	Az duyarlı
		TILMICOSİN	Dirençli	Az duyarlı
		TULATHROMYCIN(Draxxin)	Duyarlı	Duyarlı
		TYLOSİN	Dirençli	Az duyarlı

Hayvan 5				
Hastalık etkeni izolasyon ve identifikasyonu		Antibakteriyel direnç	Tarih: 21.05.2024	Tarih: 28.05.2024
Mannheimia haemolytica	-	AMOXY.CLAV. ACİD	Duyarlı	Az duyarlı
Pasteurella multocida	+	CEFTIOFUR	Duyarlı	Az duyarlı
Mycoplasma bovis	+	ENROFLOXACIN	Duyarlı	Dirençli
		FLORFENİCOL	Az duyarlı	Az duyarlı
		GENTAMİSİN	Duyarlı	Dirençli
		OXYTETRACYCLINE	Az duyarlı	Dirençli
		PENICILLIN G	Dirençli	Dirençli
		SULPH. TRIMETHOPRİM	Dirençli	Dirençli
		TILMICOSİN	Dirençli	Dirençli
		TULATHROMYCIN(Draxxin)	Az duyarlı	Az duyarlı
		TYLOSİN	Dirençli	Dirençli

Hasta 6				
Hastalık etkeni izolasyon ve identifikasyonu		Antibakteriyel direnç	Tarih: 21.05.2024	Tarih: 28.05.2024
Mannheimia haemolytica	-	AMOXY.CLAV. ACİD	Az duyarlı	Az duyarlı
Pasteurella multocida	+	CEFTIOFUR	Duyarlı	Dirençli
Mycoplasma bovis	+	ENROFLOXACIN	Duyarlı	Az duyarlı
		FLORFENİCOL	Duyarlı	Dirençli
		GENTAMİSİN	Az duyarlı	Az duyarlı
		OXYTETRACYCLINE	Dirençli	Az duyarlı
		PENICILLIN G	Dirençli	Dirençli
		SULPH. TRIMETHOPRİM	Az duyarlı	Az duyarlı
		TILMICOSİN	Az duyarlı	Az duyarlı
		TULATHROMYCIN(Draxxin)	Az duyarlı	Duyarlı
		TYLOSİN	Az duyarlı	Dirençli

Sekans laboratuvarında yaptırılan analizlerde tedavi öncesi ve tedavi sonrasında aşağıda tabloda görülen antibakteriyel direnç değişimleri gözlemlendi.

Çizelge 3.8. Hasta hayvan + medikal tedavi + sıvı premiks grubunda mikrobiyoloji analizler ve antibiyogram sonuçları (n=5)

HASTA HAYVAN + MEDİKAL TEDAVİ + SIVI PREMİKS GRUBU				
Hayvan 1				
Hastalık etkeni izolasyon ve identifikasyonu		Antibakteriyel direnç	Tarih: 21.05.2024	Tarih: 28.05.2024
Mannheimia haemolytica	-	AMOXY.CLAV. ACİD	Duyarlı	Duyarlı
Pasteurella multocida	+	CEFTIOFUR	Duyarlı	Duyarlı
Mycoplasma bovis	+	ENROFLOXACIN	Duyarlı	Duyarlı
		FLORFENİCOL	Dirençli	Duyarlı
		GENTAMİSİN	Dirençli	Duyarlı
		OXYTETRACYCLINE	Dirençli	Duyarlı
		PENICILLIN G	Dirençli	Dirençli
		SULPH. TRIMETHOPRİM	Dirençli	Duyarlı
		TILMICOSİN	Dirençli	Duyarlı
		TULATHROMYCİN(Draxxin)	Az duyarlı	Duyarlı
		TYLOSİN	Dirençli	Dirençli
Hayvan 2				
Hastalık etkeni izolasyon ve identifikasyonu		Antibakteriyel direnç	Tarih: 21.05.2024	Tarih: 28.05.2024
Mannheimia haemolytica	-	AMOXY.CLAV. ACİD	Duyarlı	Duyarlı
Pasteurella multocida	+	CEFTIOFUR	Duyarlı	Duyarlı
Mycoplasma bovis	+	ENROFLOXACIN	Duyarlı	Duyarlı
		FLORFENİCOL	Az duyarlı	Az duyarlı
		GENTAMİSİN	Az duyarlı	Duyarlı
		OXYTETRACYCLINE	Dirençli	Duyarlı
		PENICILLIN G	Dirençli	Dirençli
		SULPH. TRIMETHOPRİM		Duyarlı
		TILMICOSİN	Az duyarlı	Duyarlı
		TULATHROMYCİN(Draxxin)	Dirençli	Duyarlı
		TYLOSİN	Dirençli	Az duyarlı
Hayvan 3				
Hastalık etkeni izolasyon ve identifikasyonu		Antibakteriyel direnç	Tarih: 21.05.2024	Tarih: 28.05.2024
Mannheimia haemolytica	-	AMOXY.CLAV. ACİD	Az duyarlı	Üreme gözlenmedi
Pasteurella multocida	+	CEFTIOFUR	Dirençli	
Mycoplasma bovis	+	ENROFLOXACIN	Duyarlı	
		FLORFENİCOL	Az duyarlı	
		GENTAMİSİN	Dirençli	
		OXYTETRACYCLINE	Az duyarlı	
		PENICILLIN G	Dirençli	
		SULPH. TRIMETHOPRİM	Dirençli	
		TILMICOSİN	Dirençli	
		TULATHROMYCİN(Draxxin)	Dururılı	
		TYLOSİN	Az dirençli	

Hayvan 4				
Hastalık etkeni izolasyon ve identifikasyonu		Antibakteriyel direnç	Tarih: 21.05.2024	Tarih: 28.05.2024
Mannheimia haemolytica	-	AMOXY.CLAV. ACİD	Duyarlı	Duyarlı
Pasteurella multocida	-	CEFTIOFUR	Dirençli	Duyarlı
Mycoplasma bovis	+	ENROFLOXACIN	Duyarlı	Duyarlı
		FLORFENİCOL	Dirençli	Duyarlı
		GENTAMİSİN	Duyarlı	Duyarlı
		OXYTETRACYCLINE	Az duyarlı	Duyarlı
		PENICILLIN G	Dirençli	Dirençli
		SULPH. TRIMETHOPRİM	Dirençli	Duyarlı
		TILMICOSİN	Dirençli	Az duyarlı
		TULATHROMYCİN(Draxxin)	Duyarlı	Duyarlı
		TYLOSİN	Dirençli	Az duyarlı

4. TARTIŞMA

Hayvansal üretimin en önemli endüstriyel alanlarından biri olan ruminant yetiştiriciliğinde besleme önemlidir. Özellikle damızlık hayvanların beslenmesinde özellikle organik formda bulunan iz element premiksleri ile desteklenen yemler tercih edilerek bağışıklık sistemi güçlendirilmektedir. Yanlış ya da yetersiz besleme metabolik hastalığa neden olacağı gibi bağışıklık sisteminin zayıflamasıyla patojenlere karşı vücut savunmasında aksaklıklar olmasına sebep olabilir (Kutlu ve Serbester, 2014). Sığırlarda, özellikle genç hayvanlarda solunum yolu hastalıkları, sığır yetiştiriciliğinin en önemli sağlık ve ekonomik sorununu temsil etmektedir (Šoltésová, Nagyová, Tóthová ve Nagy, 2015). Solunum sistemi hastalıklarının erken ve doğru tespiti, etkili yönetim ve tedavi için çok önemlidir. Sağlıklı ve hastalıktan etkilenen hayvanlar arasında kandaki bazı biyobelirteçlerdeki değişiklikleri anlamak, hastalığın ilerlemesi ve patofizyolojisi hakkında değerli bilgiler sağlayabilir (Omar, Hefnawy, Elattar, Abdel-Raof ve Ghanem, 2024). Veteriner hekimler solunum sistemi hastalıklarında ateşi düşürmeye ve ilk tedavi başarı oranlarını iyileştirmeye yardımcı olmak için antibiyotiklerle birlikte anti-inflamatuar ilaçları önermektedir. Sütten kesilmemiş buzağularla yapılan son araştırmalarda, solunum sistemi hastalığı bulunan buzağuların bir antibiyotik ve flunixin meglumin ile tedavi edildiğinde klinik belirtilerde, solunum hızında ve klinik endeks puanında önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (Guzel, Karakurum, Durgut, Mamak, 2010). Sığırlarda solunum sistemi hastalıklarında tedavi amaçlı antibiyotik ve antioksidan maddelerin kullanıldığı (Metwally, Elshahawy, ve Abubaker, 2017) bilinmektedir, ancak premiks kullanılan herhangi bir çalışmaya rastlanılamamıştır.

4.1. Bazı Biyokimyasal parametreler Üzerindeki Etkileri

Kan serumunun biyokimyasal analizleri hayvanların metabolik ve sağlık durumları hakkında bilgi edinmek için faydalıdır. Biyokimyasal parametrelerin belirlenmesi, hastalıkların prognozu, tanı prosedürü ve sonuçların değerlendirilerek uygun bir tedavi protokolünün yapılması açısından önem arz etmektedir (Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T, 2000; Etim, Williams, Akpabio ve Offiong, 2014). Kronik solunum yolu hastalığı bulunan 2-9 aylık 25 sağlıklı ve hasta buzağularda yapılan bir çalışmada

(Šoltésová vd., 2015) hasta hayvanlarda kontrole göre serum AST ve LDH aktivite-
lerinin, TP ($P < 0,01$) ve TBIL ($P > 0,05$) düzeylerinin daha yüksek, ALB, KRE ve
GLU düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu, üre düzeylerinin etkilenmediği
tespit edilmiştir. Al-awseya, Gabr, Hassan, Khalil, ve Abdelfattah, (2024) buzağı
yetiştiren sürülerde en yaygın ve tehlikeli hastalık sığır solunum yolu hastalığında
(BRD) kontrol grubuna göre hastalıklı grupta serum TP, ALB ve GLB düzeylerinin
düştüğü, AST; ALT ve ALP aktivitelerinin ve TB değerlerinin arttığını saptamışlardır.
Ramadan, Ghanem, El Attar ve Abdel-Raof (2019), sığır solunum yolu hastalığına
(BRD) yakalanmış buzağılarda sağlıklı kontrole kıyasla hasta buzağılarda serum TP,
GLB düzeylerinde önemli ($P < 0,05$) artışın, ALB ve ALB/GLB oranında önemli
($P < 0,05$) azalışın olduğu, BRD'den etkilenen buzağuların karaciğer enzim aktive-
sinde (ALT, AST, CK, LDH) ve böbrek fonksiyon testinde (Üre ve KRE) önemli
($P < 0,05$) artış gösterdiği ve sonuç olarak buzağılardaki solunum yolu hastalıklarının
çeşitli biyokimyasal parametreler üzerinde ciddi etkileri olduğunu ortaya koymuşlar-
dır. Protein profilindeki değişikliğin akut faz yanıtı sırasında meydana gelen değişik-
liklere karşılık geldiği, hasta buzağuların kanındaki TP düzeyinin artmasının genellik-
le inflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (El Seidy, Koratu, ve Rafaat,
2003). Serum albümini, başlıca negatif akut faz proteindir. Akut faz tepkisi sırasın-
da hepatik protein anabolik kapasitesinin %30-40'ının pozitif akut faz proteinlerinin
üretimi için kullanıldığı bildirilmiştir; bu nedenle, diğer proteinlerin üretiminin kısıt-
lanması gerekir ve bu da hipoalbuminemiye neden olur (Šoltésová vd., 2015). Aynı
çalışmada BRD'den etkilenen buzağılarda globulin seviyesindeki önemli artış, en-
feksiyöz ajanların bir sonucu olarak bağışıklık sisteminin uyarılmasından kaynakla-
nıyor olabileceği ortaya konulmuştur. Bu çalışmada BRD buzağularında serum üre
konsantrasyonundaki artışın, vücut proteinlerinin hızlanan katabolizması ile açıkla-
nabileceği ve enfeksiyona yanıt olarak ortaya çıkabilirken, enfeksiyon sonrası böbrek
fonksiyon bozukluğu nedeniyle serum KRE'nin konsantrasyonunda artış meydana
gelebileceği ifade edilmektedir (Ramadan vd., 2019). Ayrıca, pnömoni olan buzağı-
larda yapılan çalışmalarda (Civelek, Kav, Camkerten, Celik ve Acar, 2007; Almuja-
li, El-Deeb, Eljalii, Fouda, AlBlwy, 2015) hastalıklı buzağılarda serum ALT, AST
ve ALP aktivitelerinde sağlıklı kontrol buzağularına göre anlamlı artışların, ALB dü-
zeyinde azalışların gözleendiği, bu durumun, pnömonik buzağılarda inflamatuvar yanı-
ta bağlı olası karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Sunulan çalışmada Al-awseya vd. (2024)'nin bulgularına paralel olarak kontrol grubuna göre hastalıklı grupta serum AST ve ALT aktivitelerinin ve TB düzeylerinin arttığı, TP değerinin başlangıçta yüksek olup daha sonra azaldığı, ALB düzeylerinin düştüğü, Ramadan vd. (2019)'nin bulgularına uyumlu olarak da URE ve KRE düzeylerinin arttığı, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, Solteseva vd. (2015)'nin bulgularına uyumlu olarak da GLU düzeylerinin sayısal olarak azaldığı görüldü. Civelek Vd. (2007)'nin bulgularına zıt olarak TCHO, TG düzeylerinin sayısal olarak arttığı görüldü.

Metwally vd. (2017) solunum sistemi hastalığı olan buzağılarda yaptıkları bir çalışmada hayvanları 3 gruba ayırmışlardır: Grup (A) sağlıklı kontrol grubunu, grup (B), üç gün boyunca günlük intravenöz veya intramusküler Flunixin meglumin (1,1-2,2 mg/kg vücut ağırlığı), 48 saat arayla üç doz intramusküler Florfenikol (20 mg/kg vücut ağırlığı) ve ardışık üç gün boyunca günlük 20 mg antihistaminik (1 mg/kg vücut ağırlığı) deri altı Difenhidramin hidroklorür enjeksiyonu içeren medikal tedavi uygulanan solunum belirtileri gösteren buzağıdan, son olarak grup (C), 7 gün boyunca her 12 saatte bir bir litre yeşil çay ekstresinin oral yoldan verilmesiyle önceki medikal tedavi edilen solunum yolu rahatsızlığı belirtileri gösteren buzağıdan oluşmaktadır. Bu çalışmada kontrol grubuna göre B ve C gruplarında serum TP ve TB düzeylerinde sayısal artmaların, ALB düzeylerinde ise sayısal azalmaların olduğu, kontrol grubuna göre B grubunda serum AST ve ALT aktivitelerinin anlamlı olarak arttığını, ancak C grubunda azaldığını ($P \leq 0,01$) tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada kontrol ve B ve C gruplarında kan üre azotu değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmediğini, ancak serum KRE değerlerinde her iki tedavi grubunda da kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($P \leq 0,01$) artış kaydedildiği ifade edilmiştir. Yılmaz ve Gökçe (2017) solunum enfeksiyonu bulunan sığırlarda serum AST aktivitelerinin başlangıç değerine göre antibiyotik ile tedavinin 1.,3. ve 5.günlerde önemli artışlar bulunduğu, ALT değerlerinde ise hasta gruplardaki hayvanlarda başlangıç değeri ile tedavi günleri arasında önemli bir fark saptanmadığını belirtmişlerdir. Sunulan çalışmada medikal tedavi ve sıvı premiks uygulanan gruplarda Yılmaz ve Gökçe (2017)'nin bulgularına uyumlu olarak tedavi öncesine göre tedavi sonrasında karaciğer enzim aktivitelerinin arttığı gözlemlendi. Bu artışın muhtemelen tedavi sırasında kullanılan antibiyotiklerden dolayı geçici ve orta düzeyde transaminaz enzimlerin yükselmelerinin olabileceği, ancak klinik olarak hepatit vakalarının rastlanılmayacağı (Demir ve Birdane, 2015)

düşünülmektedir. Solunum sistemi enfeksiyonu bulunan sığırlarda yapılan bir çalışmada (Yılmaz ve Gökçe 2017) hayvanların tedavi öncesi serum URE ve KRE konsantrasyonlarının, kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu, hasta gruplardaki serum URE ve KRE konsantrasyonlarının, tedavinin birinci gününden itibaren önemli düzeyde düşmeye başladığı ortaya konulmuştur. Serum URE ve KRE düzeylerindeki değişimler, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerdir (Karagül, 2000). Ancak enfeksiyonlar, yüksek ateş ve iştahsızlık durumlarında protein katabolizmasında bir artışın olduğu ve bu artışın serum üre ve kreatinin konsantrasyonlarında bir yükselmeye neden olabileceği bilinmektedir (Gökçe ve Woldehivet 1999). Sunulan çalışmada Metwally vd. (2017)'nin çalışmasına uyumlu, Yılmaz (2015)'in çalışmasına ise zıt olarak ÜRE ve KRE düzeylerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 48.saatte anlamlı olarak yükseldiği, ancak 5. günde tekrar düştüğü gözlemlendi. Bunun nedeni muhtemelen kullanılan ilaçların ve sıvı premiksin etkisine ve uygulama süresine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Araştırmalardan farklı sonuçlarının elde edilmesinin nedeni tedavi süresinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

4.2.Oksidatif Stres Belirteçleri Üzerine Etkileri

Oksidatif stres, aerobik organizmaların doğal bir olgusudur, endojen ve ekzojen faktörleri kapsar. Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanır ve bu da ROS üretimindeki sürekli artışla ortaya çıkar (Ponnampalam, Kiani, Santhiravel, Holman, Lauridsen ve Dunshea, 2022). Özellikle ROS'un neden olduğu oksidatif stres, çeşitli doku veya organ hasarlarının patogenezinde kilit rol oynar. Solunum sistemi ROS'un hedef aldığı sistemler arasında yer alır (Kocasarı, Erdemli Köse, Garlı, 2021). Vücutta ROS birikimi ve oksidatif stresin gelişimi tıbbi ve beslenme araştırmalarında önemli bir alandır, çünkü insan ve hayvanların sağlığını ve performansını etkileyebilir (Ponnampalam vd., 2022). Oksidatif stres, veteriner hekimlikte ruminantlarda aktif bir araştırma alanıdır ve çok sayıda hastalık sürecinde rol oynadığı gösterilmiştir. Veteriner hekimlikte ruminantlarda oksidatif stresin incelenmesi nispeten yeni bir araştırma alanı olmasına rağmen, oksidan ve antioksidanların fizyolojik ve patolojik koşullardaki rolünün anlaşılması hızla artmaktadır (Celi, 2011) Solunum yolu hastalıkları, özellikle çevresel koşullarında hayvanlar üzerindeki stresli etkisi nedeniyle en önemli patolojik süreçlerden biri olarak

kabul edilir (Donia, Wassif, El Ebissy, 2014). Son yıllarda oksidan/antioksidan ile ilgili çalışmalarda oksidatif stresin sonucunda vücutta çok sayıda oksidan radikallerin artması ve antioksidan moleküllerin azalmasından dolayı maddeler arası oluşan etkileşimin önlenmesinde vücuttaki total oksidan ve antioksidan durumun belirlenmesinde TAK, TAK ve OSİ düzeyleri kullanılmaktadır. (Savaş, 2019). Total oksidan kapasite, lipid peroksidasyonu ile oksidatif stresin belirlenmesi için önemli bir belirteçtir. Bir antioksidan olan total antioksidan kapasite, serbest radikalleri azaltarak dokuyu oksidatif hasara karşı koruyan bir belirteçtir. Oksidatif stres indeksi olan OSI antioksidan ve oksidan dengenin antioksidan yönüne mi veya oksidan yöne mi arttığını gösteren bir parametredir. Oksidatif stres indeksi, proteinlerin oksidasyonuna, DNA hasarına ve lipidlerin peroksidasyonuna neden olan serbest radikallerin üretimini tetikler (Tanyeli, Ekinci Akdemir, Eraslan, Özbek Sebin ve Gulcin, 2020).

Mısır'da 90 adet Friz buzağı üzerinde yapılan bir çalışmada (Metwally vd., 2017) solunum sistemi hastalığı olan medikal tedavi uygulanan buzağılarda serum TAK düzeyleri, CAT, SOD ve GSH-PX aktivitelerinde, kontrol grubu ve medikal tedavi ile birlikte yeşil çay özütü verilen gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı ($P \leq 0,01$) azalışların olduğu; aynı parametrelerde medikal tedavi ile birlikte yeşil çay özütü verilen grupta kontrol grubu ve medikal tedavi uygulanan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı ($P \leq 0,01$) bir artış gösterdiği tespit edilmiştir.

Ülkemizde büyük ekonomik kayıplara neden olan bakteriyel Enzootik pnömoni ile antioksidan savunma sistemi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada (Özçelik vd., 2014), enzootik pnömonili sığırlarda eritrosit antioksidan aktivitelerinde (CAT, GSH-Px, SOD) azalma ve plazma MDA miktarında artma olduğu ve oksidatif stresin geliştiği ortaya konulmuştur. Al-Qudah (2009), oksidatif stres belirteçlerinin (TBARS ve LPO) hastalıklı buzağılarda, özellikle kronik bronkopnömonisi olanlarda önemli ölçüde yükseldiği, antioksidanlardan SOD aktivitesinin ve GSH konsantrasyonlarının hastalık süresine göre kademeli olarak azalırken, CAT ve GSH-Px aktivitelerinin varyasyonları hastalık derecesine bağlı olarak büyük ölçüde farklılık gösterdiği; 2 enzim aktivitesinin akut formda arttığı ve kronik bronkopnömoni sırasında baskılandığını saptamıştır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar; bronkopnömonide oksidatif stresin özellikle yoğun ve kronik formda güçlü bir inflamatuvar reaksiyonla birlikte ortaya çıktığını göstermiştir.

Yapılan bir çalışmada (Donia, Wassif, El Ebissy, 2014) solunum sistemi ile enfekte koyunlarda oksidatif strese bakterilerin rolünü tanımlamak amacıyla burundan swaplar alınarak *Mycoplasma ovipneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Klebsella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella spp.* ve *E. coli* izole edilmiştir. Bu çalışmada enfekte koyunlarda GSH-Px, SOD ($P<0,05$) ve CAT ($P>0,05$) aktivitelerinin sağlıklı koyunlara kıyasla azaldığı, bazı antioksidan eser elementlerin, oksidatif stresin serum biyobelirteçlerinin (enzimatik antioksidan aktiviteler) ve serum biyokimyasal parametrelerinin (ALB, AST, ALT, URE ve KREA) değişen düzeylerine dayanarak, bu çevresel faktörlerden ve mikroplardan etkilenen hayvanların oksidatif stres geliştirdiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada elde edilen bulgular, bu eser elementlerin rasyona eklenmesi ve bakteriyel enfeksiyonlarla mücadele yoluyla daha sağlıklı bir yönetim için ruminantlarda oksidatif durumun periyodik olarak değerlendirilmesinin önemini ortaya koymuştur. Bu çalışmada sadece sıkıntılı çevresel faktörler ve konak savunmasının hayvanlarda oksidatif stresten sorumlu olmadığı, aynı zamanda hücre dışı O ve H₂O₂ üreten bir dizi *Mycoplasma türünün* de dahil olmak üzere bir dizi mikroorganizmanın da sorumlu olduğu ortaya konulmuştur (Donia, Wassif ve El Ebissy, 2014). İnflamasyon bölgelerinde gözlemlenen oksidan aracılı sitotoksitenin derecesi, konak ve mikroorganizma kaynaklı prooksidan ve antioksidan kuvvetler arasındaki dengeye bağlıdır. Prooksidanlar antioksidan kuvvetlerden fazla olduğunda, sitotoksiten enfekte dokuda ortaya çıkar. Sonuç olarak akut solunum yolu hastalığı ve akciğer tahribatı gibi klinik belirtiler gözlenmektedir (Miller ve Britigan, 1997).

Yılmaz ve Gökçe (2017) yaptıkları bir çalışmada solunum sistemi hastalığı bulunan sığırlardan oluşturdukları I. gruba medikal tedavi + vitamin E ve selenyum kombinasyonu, II. gruba medikal tedavi uygulanmıştır. Kontrol grubundan tek sefer, hasta gruplarından tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası 1, 3 ve 5. günlerde kan alınarak total antioksidan (TAK) ve total oksidan (TOK) düzeylerine bakılan bu araştırmada, hasta hayvanlarda kontrol grubuna göre TOK düzeylerinin daha yüksek olduğu, serum TAK konsantrasyonları arasında önemli bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada hasta gruplarının her ikisinde de serum TAK konsantrasyonlarında 5. günde başlangıç değerine göre önemli bir artış belirlendi ($P<0,05$). Bu durum enfeksiyon şiddetinin azalmasına bağlı olarak antioksidan maddelerin tüketimindeki azalmadan kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte antioksidan amaçla vitamin

E verilen grup-I ve verilmeyen grup-II hasta hayvanlar arasında TAK düzeyleri arasında önemli bir fark görülmediği de tespit edilmiştir. Buna karşın, antioksidan enzimlerin pneumonili keçilerde (Pilana ve ark. 2013) ve pneumonili buzağılarda (Al-Qudah 2009) sağlıklı hayvanlara göre arttığı bildirilmiştir. Araştırmalarda elde edilen sonuçların farklı olması antioksidan belirteçlerin farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Özbek ve Özcan (2000) Enzootik pnömonili buzağılarda kontrol grubuna göre serum TOK ve MDA ($P<0,01$), OSI ve NO ($P>0,05$) düzeylerinde artma, serum TAK düzeylerinde ($P<0,05$), SOD, GSH-Px ve CAT aktivitelerinde ($P<0,01$) azalma olduğunu, sonuç olarak, araştırmada Enzootik pnömonili buzağılarda ciddi oranda oksidatif stresin olduğu, hastalığın tedavisinde antioksidanlarla desteklemenin yararlı olabileceğini ortaya koymuşlardır.

Sunulan çalışmada Yılmaz ve Gökçe (2017)'nin bulgularına uyumlu olarak plazma TASK düzeylerinde kontrol ve hasta gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı, 2. grupta tedavi sonrasında 48. saatte en düşük düzeyde olduğu ancak, 48. saate göre 120. saatte tekrar anlamlı olarak arttığı tespit edildi. Sıvı premiks uygulanan 3. grupta ise TAK düzeylerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 6. ve 24. saatlerde önemli düzeyde azaldığı, 48. saatte tekrar yükseldiği görüldü. Yapılan çalışmada Özbek ve Özcan (2000)'in bulgularına paralel olarak kontrol grubuna göre hastalıklı gruplarda TOK ve OSI düzeylerinin anlamlı olarak arttığı gözlemlendi.

Biyolojik sistemdeki oksidatif stres düzeylerini araştırmada pek çok biyobelirteç kullanılmaktadır (Georgescu, Ene, Tampa, Matei, Benea ve Nicolae, 2016; Marrocco, Altieri ve Peluso, 2017). Son zamanlarda yapılan araştırmalarda oksidatif stres belirteci olarak tiyollere odaklanılmıştır (Erel ve Erdoğan, 2020). Tiyoller, hücre dışı savunma sisteminde rol oynayan sülfidril grubunu içeren antioksidan moleküllerden biridir (Erel ve Erdoğan, 2000; Değirmençay, Çamkerten, Çamkerten, ve Sinan Aktaş, 2021). Tiyollerin antioksidan görevi serbest radikalleri temizleyerek elektron donörü olarak hareket etmesinden ileri gelir (Osik, Zelentsova, Tsentalovich, 2021). Tiyol dinamik disülfid hemostazisi (TDH) ile ilgili Erel ve Neselioğlu'nun geliştirdiği yöntemde nativ tiyol düzeylerine ilave olarak disülfid seviyeleri de belirlenmiş ve disülfid ve nativ tiyol düzeylerinin toplamı total tiyol olarak isimlendirilmiştir (Erel ve Erdoğan, 2020). Ruminantlarda serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı antioksidan mekanizması olarak tiyol-disülfid hemoastazisinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (Emre, Korkmaz, Koyuncu, Çomaklı, Akçay, Zonturlu ve

Erel, 2021; Deveci ve Erdal, 2022; Ertaş, Kızıltepe ve Merhan, 2023; Ulutaş, Eren, Şentürk ve Bozbek, 2024). Deveci ve Erdal (2022) ayak hastalığı olan süt sığırlarında NT, TT ve DD düzeylerinin sağlıklı olanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Emre vd. (2021) akut ve kronik endometritisli infertil ineklerin sağlıklı olanlara göre serum TT ve NT düzeylerinin daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Ulutaş vd. (2024) Repeat breeder ineklerde pazma TT ve NT düzeylerinin gebelere göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Sunulan çalışmada pnömoni tanısı konulmuş sığırlarda tedavi öncesi ve sonrasında plazma TT, NT ve DD düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildiren Ertaş, Kızıltepe ve Merhan, 2023)'nin bulgularına uyumlu olarak kontrol grubu ve solunum sistemi hastalığı bulunan grup 2 ve grup 3 de bu değerler arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Grup 2'de TT ve NT düzeylerinin 48. saatte en yüksek değerde olduğu, 120. saatte kontrol değerlerine yaklaştığı, grup 3'te 6. saatte en yüksek değerde olduğu tespit edildi. Dinamik disülfid düzeylerinin Ertaş vd. (2023)'e paralel olarak kontrol grubuna göre hastalıklı gruplarda sayısal olarak arttığı, 2. grupta 48. saatte, 3. grupta 24. saatte en yüksek değerde olduğu tespit edildi. Pnömanili genç sığırların tiyol değerlerindeki tedaviden sonra artışının nedeni, muhtemelen akciğer hastalığı olan genç sığırlarda oksidatif stresin meydana geldiğinden kaynaklanabileceği söylenmektedir. Ayrıca, tedaviden sonra değerlerdeki artışın meydana gelen oksidatif stresi azalttığı düşünülmektedir (Ertaş vd. 2023).

4.3. İmmun Yanıt Parametreleri Üzerine Etkileri

Doğuştan ve adaptif bağışıklık sistemleri akciğeri patojen istilasından korumak için iyi donanımlıdır. Ancak BRD, çevresel ve yönetimle ilgili stres faktörleri ve viral ve bakteriyel patojenler de dahil olmak üzere birden fazla faktörün neden olduğu karmaşık bir sendromdur. Bu faktörler bir araya geldiğinde konakçı bağışıklığını alt üst eder ve düzensizleştirir ve hastalığa yol açar. Aşılama ve antimikrobiyal tedavi sığırlarda solunum sistemi hastalıklarını kontrol etmek için birincil yöntemler olmaya devam etse de, şu anda doğuştan immünomodülasyon ve genetik olarak dirençli stok seçimi gibi alternatifler olarak birkaç yeni strateji araştırılmaktadır (McGill ve Sacco, 2020). İmmünglobulinlerin, hayvanlarda pek çok hastalığın korunması ve tedavisinde önemli yer aldığı vurgulanmaktadır. İmmünglobulinlerin sitokin üretimi, virüsleri ve toksin moleküllerini etkisiz hale getirme, mukozal bağışıklıkta rolü, bağırsaktan za-

rarlı bazı moleküllerin emilimine engel olma gibi fonksiyonları mevcuttur. Bağışıklık sistemi ile Ig'lerin yakın ilişkisi bulunmaktadır. (Yılmaz ve Akgül, 2014). Çeşitli stres faktörlerinin neden olduğu kontrolsüz oksidasyon reaksiyonlarının yalnızca hayvan performansının düşmesine yol açmakla kalmayıp aynı zamanda hayvanın bağışıklık durumunu ve hastalık direncini de bozabileceği genel olarak kabul edilmektedir (Andrieu, 2007, Spears, 2011). Yapılana bir çalışmada (Omar vd., 2024) BRD'den etkilenen buzağılarda serum ALB düzeylerinin düşük olduğu ve sitokinler, akut faz proteinleri, immünoglobulinler ve oksidatif biyobelirteçlerin yüksek düzeylerde olduğu ortaya koyuldu. Çalışmada, yüksek akut faz proteinleri ve immünoglobulinlerin buzağılarda BRD'nin teşhis edilmesine yardımcı olabileceği öne sürülmüştür. Oksidatif biyobelirteçler NO ve TAS ile tahmini tüm immünoglobulinler (E, G, M ve A), BRD'den etkilenen buzağılarda sağlıklı buzağılara göre önemli ölçüde daha yüksek ($P < 0,05$) olduğu tespit edildi. Sunulan çalışmada, plazma TNF α konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre 2. ve 3. grupta artmalar gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki zamanlarda 2. ve 3. gruplarda TNF- α konsantrasyonlarında dalgalı olarak sayısal azalmalar gözlemlendi. Plazma IL-6 konsantrasyonları kontrol grubuna göre 2. grupta sayısal olarak ve 3. grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artma olduğu belirlendi. 2. grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 6.,24. ve 48. saatlerde sayısal, 120. saatte ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmalar tespit edildi ($P<0,001$). 3. grupta 24. saate göre diğer zamanlarda IL-6 konsantrasyonlarının anlamlı olarak arttığı görüldü. BRD'den etkilenen buzağılarda önemli ölçüde yükselen IL-6 düzeyleri, akciğer enfeksiyonlarına ve doku hasarına yanıt olarak hızlı ve geçici üretimden kaynaklanabileceğini (Omar vd., 2024) düşündürmektedir.

Sunulan çalışmada plazma Ig A ve Ig M düzeyleri kontrol grubuna göre hasta gruplarında sayısal olarak azaldı, ancak istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Tedavi sonrasındaki değerlere bakıldığında, Ig A düzeylerinin 2. grupta tedavi sonrasında 120. saat diğer zamanlara göre önemli düzeyde yüksek olduğu, tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 6., 24. ve 48. saatlerde azaldığı ve 120. saatte en yüksek seviyeye ulaştığı gözlemlendi. İkinci grupta plazma IgA düzeyinin 48.saatte diğer zamanlara göre önemli düzeyde yüksek olduğu 5. saatte tekrar azaldığı tespit edildi. Plazma IgM düzeyleri 2. grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 5. günde, 3. grupta ise tedavi sonrasında 6.ve 48. saatlerde yüksek bulundu. Çeşitli stres faktörlerinin neden

olduğu kontrolsüz oksidasyon reaksiyonlarının yalnızca hayvan performansının düşmesine yol açmakla kalmayıp aynı zamanda hayvanın bağışıklık durumunu ve hastalık direncini de bozabileceği genel olarak kabul edilmektedir.



5.SONUÇ ve ÖNERİLER

Sunulan çalışmada kontrol grubuna göre hastalıklı gruplarda serum AST, ALT aktiviteleri, TP, TCHO, TB, ÜRE, KRE, GLB düzeylerinde sayısal artışlar, ALB ve GLU düzeylerinde sayısal azalışlar belirlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sunulan çalışmada medikal tedavi ve sıvı premiks uygulanan gruplarda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında karaciğer enzim aktivitelerinin arttığı gözlemlendi. Bu artışın muhtemelen tedavi sırasında kullanılan antibiyotiklerden dolayı geçici ve orta düzeyde transaminaz enzimlerin yükselmelerinin olabileceği, ancak klinik olarak hepatit vakalarının rastlanılmayacağı düşünülmektedir. ÜRE ve KRE düzeylerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 48.saatte anlamlı olarak yükseldiği, ancak 120. saatte tekrar düştüğü gözlemlendi. Bunun nedeni muhtemelen kullanılan ilaçların ve sıvı premiks etkisine ve uygulama süresine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Sıvı premiks ilavesinin biyokimyasal parametreleri önemli düzeyde etkilemediği görüldü. Sunulan çalışmada solunum sistemi hastalığı olan sığırlarda tedavi öncesi ve sonrasında plazma TT, NT ve DD düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı, ancak sayısal olarak arttığı, bu artışın muhtemelen akciğer hastalığı olan genç sığırlarda oksidatif stresin meydana geldiği, ayrıca tedaviden sonra değerlerdeki artışın meydana gelen oksidatif stresi azaltmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Sunulan çalışmada kontrol grubuna göre hastalıklı gruplarda ALB ve Ig A, Ig M düzeylerinde azalma, sitokin düzeylerinde ve oksidatif stres belirteçlerinde artma görüldü. Hasta hayvanlarda oksidatif stres belirteçleri (TOK ve OSI) sağlıklı hayvanlara göre önemli ölçüde yüksek görülmüş ve tedavi sonrası premiks uygulanan grupta bu parametrelerde azalma gözlemlenmiştir. IL-6, IgA ve IgM düzeylerinde sıvı premiks takviyesi yapılan gruplarda önemli düzeylerde artış görülmüştür. Bu yanıt ilk 48 saat içerisinde gerçekleşmiştir. Elde edilen bu sonuç, bağışıklık yanıtının güçlendiğini göstermektedir.

Yapılan bu çalışma ile bakteriyel enfeksiyonlarla mücadele yoluyla daha sağlıklı bir yönetim için ruminantlarda oksidatif durumun periyodik olarak değerlendirilmesini,

tedavi de premiks kullanılarak özellikle immun sistemin güçlendirilerek, kısa süreli bir tedavi protokolü uygulama yoluna gidilebileceği ortaya konuldu. Sıvı premiksin tedavi etkinliği olarak solunum sistemi enfeksiyonlarına karşı uygulamalarında olumlu katkılar sağladığı ve oksidatif stresin etkilerini azalttığı tespit edildi. Bağışıklık sistemini desteklemesi, tedavi süresini ve antibiyotik kullanım miktarını azaltma potansiyeline sahiptir. Sıvı Premiks kullanımı tedavi maliyetlerini düşürme ve hayvan sağlığını iyileştirme açısından ekonomik fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Sunulan çalışmada elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda sığır yetiştiriciliği ve veteriner hekimlikte premikslerin destekleyici tedavi aracı olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Ayrıca bu konu ile ilgili yapılacak ileriki çalışmalarda serumda oksidatif stres belirteçlerinin yanında eser elementlere de bakılarak, besleme de bu elementleri ve vitaminleri içeren premikslerin rasyona eklenebileceği önerisi sunulabilir. Ayrıca sıvı premiksin etkisinin anlaşılabilmesi için farklı doz ve sürelerde denenebileceği, farklı çalışmalar yapılması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

Abdelnour, S. A., Alagawany, M., Hashem, N. M., Farag, M. R., Alghamdi, E. S., Hassan, F. U., ve Attia, Y. A. (2021). Nanominerals: fabrication methods, benefits and hazards, and their applications in ruminants with special reference to selenium and zinc nanoparticles. *Animals*, 11(7), 1916.

Ackermann, M. R., Derscheid, R. ve Roth, J. A.(2010). Innate Immunology of Bovine Respiratory Disease. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 26, 215–228.

Adamu, J. Y. (2007). *Mannheimia haemolytica*: phylogeny and genetic analysis of its major virulence factors. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 62(1), 6.

Akdoğan, M ve Yöntem, M (2018). Sitokinler, *Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3, 1, 36-45

Akkuş, I. (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza Basım Yayım ve Dağıtım A.Ş. Konya, s.1–151.

Al-Qudah, K. M. (2009). Oxidative stress in calves with acute or chronic bronchopneumonia. *Revue Méd Vét*, 160(5), 231-6.

Almujalli, A. M., El-Deeb, W. M., Eljalii, E. M., Fouda, T. A., ve AlBlwy, M. (2015). Clinical, biochemical and bacteriological investigation of pneumonia in calves with special reference to alpha-1-acid glycoprotein response. *International Journal of Veterinary Health Science ve Research (IJVHSR)*, 3(5), 60-63.

Andrieu, S. (2007). Bioplex role in dairy cow. *Journal of Dairy Science*, 76: 265-278.

Andrews, A. H., Blowey, R. W., Boyd, H., ve Eddy, R. G. (Eds.). (2008). *Bovine medicine: diseases and husbandry of cattle*. John Wiley ve Sons.

Angen, Ø., Ahrens, P., Kuhnert, P., Christensen, H.ve Mutters,R.(2003). Proposal of *Histophilus somni* gen. nov.,sp. nov. for the three species incertaesedis ‘*Haemophilus somnus*’, ‘*Haemophilus agni*’and ‘*Histophilusovis*’. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 53(5), 1449-1456.

Anonim (2009b): Ruhsatlı veteriner ilaçları. Erişim: <http://www.kkkgm.gov.tr/genel/birimfaal.html>, Erişim Tarihi: 07.07.2009

Aplay, M. (1999). Respiratory disease therapeutics. 462–471. Howard JL.

Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M. ve Yılmaz, B. (2019). Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü-Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). Medical Journal of Süleyman Demirel University, 26(3), 362-369.

Aydın, Ö. (2021). Sığırların Solunum Sistemi Hastalığı Kompleksi. Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 9(2), 871-878.

Bishop, Y. M. (1996). The veterinary formulary. Ed ke-3.

Booker, C.M. (2005). Histophilosis. The Merck Veterinary Manual.50th edition. Merck and Company. Whitehouse Station (NJ): Merck and Co, 606-7.

Bowland,S.L. ve Shewen,P.E.(2000). Bovine respiratory disease:Commercial vaccines currently available in Canada, Can Vet J, 41, 33-48.

Boyce, J.D., Haerper, M., Wilkie, I.W., Adler, B. (2010). Pasteurella. Pathogenesis Of Bacterial Infections In Animals. Gyles, C.L., Prescott, J.F., Songer, G., Thoen, C.O. Blackwell Publishing, Usa. 325-337.

Callan,R.J., ve Garry,F.B (2002). Biosecurity and bovine respiratorydisease. Veterinary Clinics: Food Animal Practice, 18(1), 57-77.

Carr, A. C., ve Frei, B. (1999). Toward a new recommended dietary allowancefor vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. The Americanjournal of clinical nutrition, 69(6), 1086-1107.

Celi,P.(2000). Oxidative stress in ruminants. In'' Studies on VeterinaryMedicine'' Editors. Lester Mandelker,Peter Vajdovich, Oxidative stress in Applied Basic Research and Clinical Practive. Pp. 191-231.

Celi, P. (2011). Biomarkers of oxidative stress in ruminant medicine. Immunopharmacol. Immunotoxicol. **33**, 233-240.

Cheung, C. C. C., Zheng, G. J., Li, A. M. Y., Richardson, B. J., ve Lam, P. K. S. (2001). Relationships between tissue concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons and antioxidative responses of marine mussels, *Perna perna*. *Aquatic toxicology*, 52(3-4), 189-203.

Coghe, J., Uystepuyst, C., Bureau, F., Van de Weerd, M. L., ve Lekeux, P. (1999). Preliminary classification of the bovine respiratory complex into different levels of severity. *The Bovine Practitioner*, 85-92.

Cole, N.A (1996). Review of bovine respiratory disease: Nutrition and disease interactions. In: Smith R(Ed.) *Review of Bovine Respiratory Disease* ScheringPlough Animal Health. Veterinary Learning Systems, Trenton, pp. 57-74

Confer, A. W., and Ayalew, S. (2018). *Mannheimia haemolytica* in bovine respiratory disease: immunogens, potential immunogens, and vaccines. *Animal health research reviews*, 19(2), 79-99.

Çaylak, E. (2011). Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 9(1), 73-83.

Donia, G. R., Wassif, I. M., ve El Ebissy, I. A. (2014). Impact of some environmental factors and microbes causing respiratory diseases on antioxidant levels in small ruminants. *Global Veterinaria*, 12(3), 299-306.

Dabo, S. M., Taylor, J. D., and Confer, A. W. (2007). *Pasteurella multocida* and bovine respiratory disease. *Animal Health Research Reviews*, 8(2), 129-150.

Değirmençay, Ş., Çamkerten, G., Çamkerten, İ., ve Aktaş, M.S (2021). An investigation of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in dogs with canine distemper. *Veterinarski Arhiv*, 91(1), 39-49. <https://doi.org/10.24099/vet.arhiv.0867>.

Demir, H., ve Birdane, Y. O. (2015). Hepatotoksik antibiyotikler. *Kocatepe Veterinary Journal*, 8(1): 65-73.

Deveci, M. Z. Y., ve Erdal, H. (2022). Determination of dynamic thiol-disulfide levels in dairy cattle with foot disease. *Veterinarski Arhiv*, 92(6), 657-666. <https://doi.org/10.24099/vet.arhiv.1785>.

- Donia, G. R., Wassif, I. M., ve El Ebissy, I. A. (2014). Impact of some environmental factors and microbes causing respiratory diseases on antioxidant levels in small ruminants. *Global Veterinaria*, 12(3), 299-306.
- Dungworth, D. L., Tyler, W. S., ve Plopper, C. E. (1985). Morphological methods for gross and microscopic pathology. In *Toxicology of Inhaled Materials* (pp. 229-258). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Dünder, Y., ve Aslan, R. (1999). Oksidan-antioksidan denge ve korunmasında vitaminlerin rolü. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 9(1-2), 32-39.
- Ebaid, H., Bashandy, S. A., Alhazza, I. M., Rady, A., ve El-Shehry, S. (2013). Folic acid and melatonin ameliorate carbon tetrachloride-induced hepatic injury, oxidative stress and inflammation in rats. *Nutrition ve metabolism*, 10, 1-10.
- Edwards, T.A. (2010). Control methods for bovine respiratory disease for feedlot cattle. *Veterinary clinics: Food animal practice*, 26(2), 273-284.
- El-Hawari, L., ve Bunjes, H. (2021). Premix membrane emulsification: Preparation and stability of medium-chain triglyceride emulsions with droplet sizes below 100 nm. *Molecules*, 26(19), 6029.
- Emea (1995): Sulphonamides (2) summary report. The european agency for the evaluation of medicinal product. Erişim: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/002695en.pdf> , Erişim Tarihi: 07.07.2009
- Emre, B., Korkmaz, Ö., Koyuncu, I., Çomaklı, S., Akçay, A., Zonturlu, A. K., ve Erel, Ö. (2021). Determination of thiol/disulphide homeostasis as a new indicator of oxidative stress in dairy cows with subclinical endometritis.
- Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277-285.
- Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103–1111.

- Erel, O., ve Erdoğan, S. (2020). Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(10), 1728-1738.
- Ertaş, F., Kızıltepe, Ş., ve Merhan, O. (2023). Investigation of Dynamic Thiol Disulfide Homeostasis in Young Cattle With Pneumonia. *MAS Journal of Applied Sciences*, 8(Özel Sayı), 949-954.
- Ewers C, Lübke-Becker A, Bethe A, Kiebling S, Filter M, Wieler Lh (2006). Virulence genotype of *Pasteurella multocida* strains isolated from different hosts with various disease status. *Vet. Microbiol.*, 114: 304-317.
- Etim, N. N., Williams, M. E., Akpabio, U. & Offiong, E. E. (2014). Haematological parameters and factors affecting their values. *Agricultural Science*, 2(1), 37-47.
- Faez Firdaus, J. A., Abdinasir Yusuf Osman, A. Y. O., Lawan Adamu, L. A., Zunita Zakaria, Z. Z., Rasedee Abdullah, R. A., Mohd Zamri-Saad, M. Z. S., ve Abdul Aziz Saharee, A. A. S. (2013). Haematological and biochemical alterations in calves following infection with *Pasteurella multocida* type B: 2, bacterial Lipopolysaccharide and Outer Membrane Protein immunogens (OMP).
- Ferraro, S., Fecteau, G., Dubuc, J., Francoz, D., Rousseau, M., Roy, J. P., ve Buczinski, S. (2021). Scoping review on clinical definition of bovine respiratory disease complex and related clinical signs in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 104(6), 7095-7108.
- Fulton, R.W., ve Confer, A.W. (2012). Laboratory test descriptions for bovine respiratory disease diagnosis and their strengths and weaknesses: gold standards for diagnosis, do they exist?. *The Canadian veterinary journal*, 53(7), 754. S
- Gagea, M. I., Bateman, K. G., Van Dreumel, T., McEwen, B. J., Carman, S., Archambault, M., ve Caswell, J.L. (2006). Diseases and pathogens associated with mortality in Ontario beef feedlots. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18(1), 18-28.
- Gao, F., Kinnula, V.L., Myllärniemi, M., ve Oury, T.D. (2008). Extracellular superoxide dismutase in pulmonary fibrosis. *Antioxidants ve redox signaling*, 10(2), 343-354.

Gay E. Ve Barnouin J (2009). A nationwide epidemiological study of acute bovine respiratory disease in France, *Prev Vet Med*, 89, 265-71.

Georgescu, S. R., Ene, C. D., Tampa, M., Matei, C., Benea, V., & Nicolae, I. (2016). Oxidative stress-related markers and alopecia areata through latex turbidimetric immunoassay method. *Mater. Plast*, 53, 522-526.

Gorden, P.J., ve Plummer, P. (2010). Control, management, and prevention of bovine respiratory disease in dairy calves and cows. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26(2), 243-259.

Gifford, C. A., Holland, B. P., Mills, R. L., Maxwell, C. L., Farney, J. K., Terrill, S. J., ... ve Krehbiel, C. R. (2012). Growth and development symposium: Impacts of inflammation on cattle growth and carcass merit. *Journal of animal science*, 90(5), 1438-1451.

Gokce, H. I., ve Woldehiwet, Z. (1999). The effects of Ehrlichia (Cytoecetes) phagocytophila on the clinical chemistry of sheep and goats. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 46(2), 93-103.

Griffin, D., Chengappa, M.M., Kuszak, J., ve McVey, D.S. (2010). Bacterial pathogens of the bovine respiratory disease complex. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26(2), 381-394.

Guterbock, W.M. (2014). The impact of BRD: the current dairy experience. *Animal health research reviews*, 15(2), 130-134.

Gülersoy, E., ve Şen, I. (2017). Sığırların Solunum Sistemi Hastalığı Kompleksi. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Internal Medicine-Special Topics*, 3(2), 114-121.

Güneş, V. (2018). Buzağı solunum sistemi hastalıkları. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 58(3), 35-40.

Gürel, H. (2009). Sığırlarda solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibiyotikler. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 80(3), 29-33.

Hägglund, S. (2005). *Epidemiology, Detection and Prevention of Respiratory Virus Infections in Swedish Cattle*. Doctoral Thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, 2005.

Hägglund, S., Svensson, C., Emanuelson, U., Valarcher, J. F., ve Alenius, S. (2006). Dynamics of virus infections involved in the bovine respiratory disease complex in Swedish dairy herds. *The Veterinary Journal*, 172(2), 320-328.

Hanzlicek, G. A., White, B. J., Mosier, D., Renter, D. G., ve Anderson, D. E. (2010). Serial evaluation of physiologic, pathological, and behavioral changes related to disease progression of experimentally induced *Mannheimia haemolytica* pneumonia in postweaned calves. *American journal of veterinary research*, 71(3), 359-369.

Heinrich, P. C., Castell, J. V. and Andus, T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochemical Journal*, **265**, 621 (1990).

Hoar, B. R., Jelinski, M. D., Ribble, C. S., Janzen, E. D., ve Johnson, J. C. (1998). A comparison of the clinical field efficacy and safety of florfenicol and tilmicosin for the treatment of undifferentiated bovine respiratory disease of cattle in western Canada. *The Canadian Veterinary Journal*, 39(3), 161.

Hussein, H. K., Elnaggar, M. H., ve Al-Zahrani, N. K. (2012). Antioxidant role of folic acid against reproductive toxicity of cyhalothrin in male mice. *Global Advances in Environmental Science and Toxicology*, 1(4), 066-071.

Ives, S. E., ve Richeson, J. T. (2015). Use of antimicrobial metaphylaxis for the control of bovine respiratory disease in high-risk cattle. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 31(3), 341-350.

Jerome KR, editor. *Lennette's Laboratory Diagnosis of Viral Infections*. 4th ed. St. Helier, Jersey, UK: Informa Healthcare USA; 2010. pp. 1-490.

Joshi, V., Gupta, V. K., Bhanuprakash, A. G., Mandal, R. S. K., Dimri, U., ve Ajith, Y. (2018). Haptoglobin and serum amyloid A as putative biomarker candidates of naturally occurring bovine respiratory disease in dairy calves. *Microbial pathogenesis*, 116, 33-37.

Kale, M., Ozturk, D., Hasircioglu, S., Pehlivanoglu, F., ve Turutoglu, H. (2013). Some viral and bacterial respiratory tract infections of dairy cattle during the summer season. *Acta veterinaria*, 63(2-3), 227-236.

Karabulut, H., ve Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 4(1).

Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T, 2000. *Klinik Biyokimya*, 1. Baskı, Medisan Yayınevi, Dışkapı-ANKARA, s.1-419

Karakan, M., ve Nazlıkul, H. (2017). Oksidatif stres ve serbest radikallerin vücut üzerindeki etkisi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi*, 11(2), 7-11.

Kataria, N., Kataria, A. K., Pandey, N., ve Gupta, P. (2010). Serum biomarkers of physiological defense against reactive oxygen species during environmental stress in Indian dromedaries. *Human and Veterinary Medicine*, 2(2), 55-60.

Kaya, S. (2007). Antibiyotikler. 329–469. Alınmıştır: S Kaya (Ed), *Veteriner Farmakoloji*, Cilt 2, 4. Baskı. Medisan Yayınevi, Ankara.

Keane, J., Gershon, S., Wise, R. P., Mirabile-Levens, E., Kasznica, J., Schwieterman, W. D., ... ve Braun, M. M. (2001). Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *New England Journal of Medicine*, 345(15), 1098-1104.

Khan, M. A., Moez, S. ve Akhtar, S. (2013). T-regulatory cell-mediated immune tolerance as a potential immunotherapeutic strategy to facilitate graft survival. *Blood Transfusion*, 11(3), 357.

Kocasarı, Ş., Erdemli Köse, S. B., & Garlı, S. (2021). Hayvanlarda ilaç ve toksik maddelere bağlı olarak oluşan oksidatif stresin sindirim ve solunum sistemi toksisitesindeki rolü. Şahindokuyucu Kocasarı F editör. *İlaç ve Toksik Maddelere Bağlı Olarak Oluşan Oksidatif Stres ve Antioksidanlar. Türkiye Klinikleri*, 1, 85-99.

Kösecik M, Erel Ö, Sevinç E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*. 2005;100:61–4,

Kumar, P., Jain, V., Kumar, T., Kumar, V., ve Rana, Y. (2018). Clinical and haemato-biochemical studies on respiratory disease in buffaloes. *International Journal of Livestock Research*, 8(8), 178-184.

Kupczyński, R., ve Chudoba-Drozdowska, B. (2002). Values of selected biochemical parameters of cows' blood during their drying-off and the beginning of lactation. *Electronic Journal of Polish Agricultural Universities*, 5(1).

Kutlu, H. R., ve Serbester, U. (2014). Ruminant beslemede son gelişmeler. *Turkish Journal Of Agriculture-Food Science And Technology*, 2(1), 18-37.

Lopez A (2007). Respiratory system, in 'Pathological Basis Of Veterinary Disease', Editors, McGarvin Md, Zachary, 522–523, Mosby Elsevier, St. Louis.

Lykkesfeldt, J., ve Svendsen, O. (2007). Oxidants and antioxidants in disease: oxidative stress in farm animals. *The veterinary journal*, 173(3), 502-511.

Marrocco, I., Altieri, F., & Peluso, I. (2017). Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 1-32.

Mathy N. L., Mathy J. P., Lee R. P., Walker J, Lofthouse S, Meeusen E. N. (2002). Pathological and immunological changes after challenge infection with *Pasteurella multocida* in naive and immunized calves. *Veterinary immunology and immunopathology*, 85(3-4), 179-188.

McCrimmon, R. J., Lamotte, M., Ramos, M., Alsaleh, A. J. O., Souhami, E., & Lew, E. (2021). Cost-effectiveness of iGlarLixi versus iDegLira in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by GLP-1 receptor agonists and oral antihyperglycemic therapy. *Diabetes Therapy*, 12, 3231-3241.

McGill, J. L., & Sacco, R. E. (2020). The immunology of bovine respiratory disease: recent advancements. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 36(2), 333-348.

Mercan, U. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(1), 91-96.

- Metwally, A. M., Elshahawy, I. I. ve Abubaker, Z. M. (2017). Green Tea as a Supportive Treatment for Respiratory Disorders in Calves. *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*, 52(1).
- Miller, R. A., ve Britigan, B. E. (1997). Role of oxidants in microbial pathophysiology. *Clinical microbiology reviews*, 10(1), 1-18.
- Montgomery, S. P., Sindt, J. J., Greenquist, M. A., Miller, W. F., Pike, J. N., Loe, E. R., ve Drouillard, J. S. (2009). Plasma metabolites of receiving heifers and the relationship between apparent bovine respiratory disease, body weight gain, and carcass characteristics. *Journal of animal science*, 87(1), 328-333.
- Muangthai, K., Tankaew, P., Varinrak, T., Uthi, R., Rojanasthien, S., Sawada, T., & Sthitmatee, N. (2018). Intranasal immunization with a recombinant outer membrane protein H based Haemorrhagic septicemia vaccine in dairy calves. *Journal of Veterinary Medical Science*, 80(1), 68-76.
- Nazir, A., ve Vladisavljević, G. T. (2021). Droplet breakup mechanisms in premix membrane emulsification and related microfluidic channels. *Advances in Colloid and Interface Science*, 290, 102393.
- Nicholas, R., Ayling, R., ve McAuliffe, L. (2008). Bovine respiratory disease. In *Mycoplasma diseases of ruminants* (pp. 132-168). Wallingford UK: CAB International.
- Nickell, J.S., ve White, B.J. (2010). Metaphylactic antimicrobial therapy for bovine respiratory disease in stocker and feedlot cattle. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26(2), 285-301.
- Nocard, Roux, ve Messrs. Borrel, Salimbeniet, and Dujardin-Beaumetz. (1990). The microbe of pleuropneumonia. *Reviews of infectious diseases*, 12(2), 354-358.
- Okay, S., Özcengiz, E., Gürsel, I., ve Özcengiz, G. (2012). Immunogenicity and protective efficacy of the recombinant *Pasteurella* lipoprotein E and outer membrane protein H from *Pasteurella multocida* A: 3 in mice. *Research in veterinary science*, 93(3), 1261-1265.

Omar, I. S., Hefnawy, A., Elattar, H., Abdel-Raof, Y. M., ve Ghanem, P. M. M. (2024). Hematologic, Histopathological, and Inflammatory Biomarkers associated with Bovine Respiratory Disease in Calves. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, 1-9.

Osik, N. A., Zelentsova, E. A., & Tsentlovich, Y. P. (2021). Kinetic studies of anti-oxidant properties of ovothiol A. *Antioxidants*, 10(9), 1470.

Özbek, M., ve Özkan, C. (2020). Oxidative stress in calves with enzootic pneumonia. *Turkish Journal of Veterinary ve Animal Sciences*, 44(6), 1299-1305.

Özçelik, M., İssi, M., Güler, O., Şimşek, H., Özdemir, N., ve Kılıç, A. (2014). Bakteriye pnömonili besi sığırlarında oluşan serbest radikal hasarının antioksidan aktivite ve bazı mineral maddeler üzerine etkisi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 11(2), 111-116.

Özkanlar, Y., Aktas, M. S., Kaynar, O., Ozkanlar, S., Kirecci, E. ve Yıldız, L. (2012). Bovine respiratory disease in naturally infected calves: clinical signs, blood gases and cytokine response. *Revue de Medecine Veterinaire*, 163(3), 123-130.

Quinn, P. J., Markey, B. K., Leonard, F. C., Hartigan, P., Fanning, S. ve Fitzpatrick, E. (2011). *Veterinary microbiology and microbial disease*. John Wiley & Sons.

Pancier, R.J., ve Confer, A.W. (2006). Histopathology and pathology of bovine pneumonia. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26(2), 191-214.

Perino, L. J., ve Apley, M. D. (1998). Clinical trial design in feedlots. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 14(2), 343-365.

Pfützner, H., ve Sachse, K. (1996). *Mycoplasma bovis* as an agent of mastitis, pneumonia, arthritis and genital disorders in cattle. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 15(4), 1477-1494.

Pham Huy, L.A., He, H., ve Pham (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*, 4(2), 89.

Pisoschi, A. M., ve Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 55-74.

Ponnampalam, E.N.; Kiani, A.; Santhiravel, S.; Holman, B.W.B.; Lauridsen, C.; Dunshea, F.R. The Importance of Dietary Antioxidants on Oxidative Stress, Meat and Milk Production, and Their Preservative Aspects in Farm Animals: Antioxidant Action, Animal Health, and Product Quality—Invited Review. *Animals* 2022, 12, 3279.

Quinn PJ, Markey BK, Leonard FC, FitzPatrick ES, Fanning S, Hartigan PJ (2011). *Pasteurella* species, *Mannheimia haemolytica* ve *Bibersteinia trehalosi*, chapter 27, in “*Veterinary Microbiology and Microbial Disease*” Second Edition, 300-308, John Wiley ve Sons Ltd., UK.

Ramadan, M., Ghanem, M., El Attar, H. E., Abdel-Raouf, Y. (2019). Evaluation of clinical and hematobiochemical alterations in naturally occurring bovine respiratory disease in feedlot cattle calves in Egypt. *Benha Veterinary Medical Journal*, 36(2), 305-313.

Ridpath, J.F. (2010). Bovine viral diarrhea virus: global status. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26(1), 105-121.

Salyer, G. B., Galyean, M. L., Defoor, P. J., Nunnery, G. A., Parsons, C. H., ve Rivera, J. D. (2004). Effects of copper and zinc source on performance and humoral immune response of newly received, lightweight beef heifers. *Journal of animal science*, 82(8), 2467-2473.

Sen, S., Chakraborty, R., Sridhar, C., Reddy, Y. S. R., ve De, B. (2010). Free radicals, antioxidants, diseases and phytochemicals: current status and future prospect. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 3(1), 91-100.

Şener G, Yeğen Berrak Ç. (2009). İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi*. 22: 5-13;

Shaukat, A., Hanif, S., Shaukat, I., Shukat, R., Rajput, S. A., Jiang, K., ... ve Deng, G. (2021). Upregulated-gene expression of pro-inflammatory cytokines, oxidative stress and apoptotic markers through inflammatory, oxidative and apoptosis mediated signaling pathways in Bovine Pneumonia. *Microbial Pathogenesis*, 155, 104935.

Singh K, Ritchey JW, and Confer AW. *Mannheimia haemolytica*: BacterialHost Interactions in Bovine Pneumonia. *Veterinary Pathology* 2011, 48(2): 338-348.

Šoltésová, H., Nagyová, V., Tóthová, C., ve Nagy, O. (2015). Haematological and blood biochemical alterations associated with respiratory disease in calves. *Acta Veterinaria Brno*, 84(3), 249-256.

Spears, W.J., 2011. Role of Mineral and Vitamin Status on Health of Cows and Calves. *WCDS Advances in Dairy Technology*, 23: 287-297

Stipkovits, L., Ripley, P. H., Tenk, M., Glávits, R., Molnár, T., ve Fodor, L. (2005). The efficacy of valnemulin (Econor®) in the control of disease caused by experimental infection of calves with *Mycoplasma bovis*. *Research in veterinary science*, 78(3), 207-215.

Stipkovits, L., Ripley, P. H., Varga, J., ve Palfi, V. (2001). Use of valnemulin in the control of *Mycoplasma bovis* infection under field conditions. *Veterinary Record*, 148(13), 399-402.

Şener G, Yeğen Berrak Ç. İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi*. 2009; 22: 5-13;

Özkan A, Fıfşkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidan Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*. 2004; 14: 52-60

Tabakoğlu, E., ve Durgut, R. (2013). Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *Avkae Derg*, 3(1), 69-75.

Tanyeli, A., Ekinci Akdemir, F. N., Eraslan, E., Özbek Sebin, S., & Gulcin, İ. (2020). İntestinal İskemi/Reperfüzyon Hasarının Hafifletilmesinde p-Kumarik asit'in Rolü. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 9(1), 166-173.

Tenk M.(2005). Examination of *Mycoplasma bovis* infection in cattle, Doctoral Thesis. Szent István University Budapest, pp, 16-17.

Tegtmeier C, Uttenthal A, Friis Nf, Jensen Ne, Jensen He (1999). Pathological and microbiological studies on pneumonic lungs from Danish calves. Zentralbl. Veterinarmed. B., 46: 693-700.

Title, L. M., Cummings, P. M., Giddens, K., Genest, J. J., ve Nassar, B. A. (2000). Effect of folic acid and antioxidant vitamins on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology, 36(3), 758-765.

Tona, G. O. (2017). Current and future improvements in livestock nutrition and feed resources. In B. Yücel ve T. Taşkin (Eds.), Animal husbandry and nutrition (pp. 147-169). IntechOpen.

Tóthová, C., Nagy, O., ve Kováč, G. (2013). The serum protein electrophoretic pattern and acute phase proteins concentrations in calves with chronic respiratory diseases. Acta veterinaria, 63(5-6), 473-486.

Tóthová, C., Nagy, O., Seidel, H., ve Kováč, G. (2013). The effect of chronic respiratory diseases in calves on the serum protein electrophoretic pattern. Acta Veterinaria Brno, 81(4), 365-370.

Townsend, D. M., Tew, K. D., ve Tapiero, H. (2003). The importance of glutathione in human disease. Biomedicine ve pharmacotherapy, 57(3-4), 145-155.

Türkkan, G. Ö. (2008). Sigara bırakmanın immün sistem üzerine etkileri.

USP (2007c): Macrolides. Erişim: www.usp.org/pdf/EN/veterinary/macrolides.pdf, Erişim Tarihi: 08.07.2009).

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M. ve Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The international journal of biochemistry & cell biology, 39(1), 44-84.

Wen Langcong, Ma Xiaoqiong, Dong Yongjun, et al. (2010) Comparison of effects of microbial additives and antibiotic premix on broilers. Chinese Journal of Microecology, 12(5), 2.

Wei Quanyi, Wu Jinlong, Ding Yongzhong, et al. (2013) Study on fattening effect of premix feed and different concentrate feeding amount on small tailed han sheep. Feed Research, (1), 3.

Woof, J. M., & Kerr, M. A. (2006). The function of immunoglobulin A in immunity. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 208(2), 270-282.

Wu, D., ve Cederbaum, A. I. (2003). Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. Alcohol research & health, 27(4), 277.

Yamazhan, T. (2007). Sulfonamidler ve aminoglikozidler. Ankem Derg, 21(2), 52-56.

Yazar E (2009): Antibiyotikler. 17–37. Alınmıştır: E Yazar (Ed), Veteriner İlaç, 3. Baskı, Nobel Matbaacılık, İstanbul

Yılmaz, N., ve Akgül, Y. (2014). İmmünglobulinler ve sepsisemi. Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 33(1-2), 33-42.

Yılmaz, O. ve Gökçe, G. (2017). Sığırlarda enfeksiyöz solunum sistemi hastalıkları kompleksinde (brdc) klinik, hematoloji, biyokimya, oksidatif stres, akut faz proteinler üzerinde araştırmalar. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 12(1), 34-44.