



**SIĞIRLARIN SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIĞI  
KOMPLEKSİNDE TİLDİPİROSİN VE  
FARKLI DOZ N-ASETİLSİSTEİN  
KULLANIMININ TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Ramazan KAMAN**  
Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**Tez Danışmanı**  
**Doç. Dr. Şükrü DEĞİRMENÇAY**

**Doktora Tezi-2023**



**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
Graduate School of Health Sciences

**SIĞIRLARIN SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIĞI  
KOMPLEKSİNDE TİLDİPİROSİN VE FARKLI DOZ N-  
ASETİLSİSTEİN KULLANIMININ TEDAVİDEKİ  
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Ramazan KAMAN**

**Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Şükrü DEĞİRMENÇAY**

**ERZURUM  
2023**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| İÇİNDEKİLER .....                                                                      | I   |
| TEŞEKKÜR .....                                                                         | IV  |
| ÖZET .....                                                                             | V   |
| ABSTRACT.....                                                                          | VI  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                                                   | VII |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                                                   | X   |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                                  | XI  |
| 1. GİRİŞ .....                                                                         | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                                 | 4   |
| 2.1. Sığırların Solunum Sistemi Hastalığı Kompleksi.....                               | 4   |
| 2.1.1. Sığırların Solunum Sistemi Hastalıkları Kompleksinin Viral Etkenleri.....       | 4   |
| 2.1.1.1. Bovine Herpes Virus-1 .....                                                   | 4   |
| 2.1.1.2. Bovine Viral Diarrhea Virus.....                                              | 6   |
| 2.1.1.3. Bovine Parainfluenza-3 Virus.....                                             | 7   |
| 2.1.1.4. Bovine Respiratory Syncytial Virus .....                                      | 9   |
| 2.1.2. Sığırların Solunum Sistemi Hastalıkları Kompleksinin Bakteriyel Etkenleri ..... | 11  |
| 2.1.2.1. <i>Pasteurella multocida</i> .....                                            | 11  |
| 2.1.2.2. <i>Mannheimia haemolytica</i> .....                                           | 13  |
| 2.1.2.3. <i>Histophilus somni</i> .....                                                | 14  |
| 2.1.2.4. <i>Mycoplasma bovis</i> .....                                                 | 16  |
| 2.1.3. Sığırların Solunum Sistemi Hastalığı Kompleksinde Tanı Yöntemleri.....          | 18  |
| 2.1.4. BRDC Tanısında Akut Faz Yanıt .....                                             | 19  |
| 2.1.5. BRDC Tanısında Oksidatif Stres ve Antioksidanlar .....                          | 22  |
| 2.1.6. Arteriyel Kan Gazlarının Değerlendirilmesi.....                                 | 26  |

|                                                                                      |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.7. Sığırların Solunum Sistemi Hastalığı Kompleksinde Genel Tedavi Prensipleri .. | 27        |
| 2.2. Tildipirosin.....                                                               | 28        |
| 2.3. N-Asetilsistein (NAC) .....                                                     | 29        |
| <b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>                                                     | <b>33</b> |
| 3.1.Hayvan Materyallerinin Seçimi .....                                              | 33        |
| 3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması .....                                         | 34        |
| 3.3. Klinik Muayene ve Numunelerin Toplanması.....                                   | 35        |
| 3.3.1. Klinik Muayene .....                                                          | 35        |
| 3.3.2. Kan Örneklerinin Alınması.....                                                | 36        |
| 3.3.3. Hematolojik Analizler.....                                                    | 38        |
| 3.3.4. Biyokimyasal Analizler .....                                                  | 38        |
| 3.3.5. Kan Gazı Analizleri .....                                                     | 39        |
| 3.3.6. Transtrakeal Yıkama Sıvısı Alınması .....                                     | 40        |
| 3.3.7. Mikrobiyolojik Analizler .....                                                | 43        |
| 3.3.8. Virolojik Analizler .....                                                     | 43        |
| 3.3.9. Tedavi Protokollerinin Uygulanması .....                                      | 44        |
| 3.3.10 İstatistiksel Analizler .....                                                 | 45        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                                              | <b>46</b> |
| 4.1. Klinik Bulgular .....                                                           | 47        |
| 4.2. Hematolojik Bulgular .....                                                      | 49        |
| 4.3. Biyokimyasal Bulgular .....                                                     | 52        |
| 4.3.1. Akut faz yanıt parametre bulguları .....                                      | 52        |
| 4.3.2. Oksidatif stres parametre bulguları.....                                      | 54        |
| 4.3.3. Rutin biyokimyasal parametre bulguları.....                                   | 56        |
| 4.3.4. Kan gazı analiz bulguları .....                                               | 58        |

|                                                         |            |
|---------------------------------------------------------|------------|
| 4.4. Mikrobiyolojik ve Virolojik Bulgular.....          | 60         |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                                 | <b>62</b>  |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>                        | <b>78</b>  |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>                                  | <b>80</b>  |
| <b>EKLER .....</b>                                      | <b>102</b> |
| <b>EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU .....</b> | <b>102</b> |
| <b>EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU .....</b>                | <b>103</b> |



## TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve istatistiksel analizlerini yapan hocam sayın Doç. Dr. Şükrü DEĞİRMENÇAY'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Doktora eğitimim boyunca her zaman maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD başkanı hocam sayın Prof. Dr. M. Sinan AKTAŞ'a ve anabilim dalının tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim. Tez kapsamında biyokimyasal analizleri yapan Doç. Dr. Sefa KÜÇÜKLER'e (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), tez kapsamında virolojik analizleri yapan Prof. Dr. M. Özkan TİMURKAN'a (Atatürk Üniversitesi, Erzurum) ve tezimin mikrobiyolojik analizlerini yapan Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Merkez Laboratuvarına teşekkür ederim. Ayrıca kan gazı ölçümlerinde cihaz desteği ve teknik desteklerinden ötürü Hasvet ailesine ve sayın Hidayet ŞİMŞEK'e teşekkür ederim. Tezimin saha çalışmalarında saat mefhumu gözetmeksizin yardımlarını esirgemeyen başta danışman hocam Doç. Dr. Şükrü DEĞİRMENÇAY'a ve her biri veteriner hekim olan Ahmet Buğra BAYHAN, Hüseyin EKİNCİ, Ruken GÜÇLÜ ve Emrah GARİP'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca Erdem YILDIRIM'a, Sevilay İNCE'ye ve hayvan çalışmaları süresince yardımcı olan Lütfettin KEÇECİ'ye, numunelerin rutin biyokimyasal analizlerinde yardımlarını esirgemeyen Lütfettin KIZILKAYA'ya, bu çalışmayı TDK 2021/9920 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne ve çalışmalarım sırasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca ihmal ettiğim ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim eşime ve aileme minnettarım.

**Ramazan KAMAN**

## ÖZET

### **Sığırların Solunum Sistemi Hastalığı Kompleksinde Tildipirosin ve Farklı Doz N-Asetilsistein Kullanımının Tedavideki Etkinliğinin Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Sığırların solunum sistemi hastalığı kompleksi (BRDC), üst ve alt solunum sistemi bulguları ile karakterize çok faktörlü bir hastalık kompleksidir. Bu çalışmada Tildipirosin ve farklı doz N-Asetilsistein kullanımının tedavideki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Materyal ve Metot:** Çalışma materyalini BRDC'li 30 sığır ve sağlıklı 10 sığır olmak üzere toplamda 40 sığır oluşturdu. Çalışma 1'i kontrol, 3'ü çalışma olmak üzere 4 gruptan oluştu ve her grupta 10 sığır yer aldı. Tildipirosin (T) grubuna tek doz 2.5 mg/kg dozda Tildipirosin uygulandı. Tildipirosin+10mg/kg N-Asetilsistein (NAC) (TA1) grubuna tek doz 2.5 mg/kg dozda Tildipirosin ile birlikte 10 mg/kg dozda NAC, IM yolla 5 gün uygulandı. Tildipirosin+20mg/kg N-Asetilsistein (NAC) (TA2) grubuna tek doz 2.5 mg/kg dozda Tildipirosin ile birlikte 20 mg/kg dozda NAC, IM yolla 5 gün uygulandı. Kontrol grubundaki hayvanlara ise 5 gün boyunca sadece serum fizyolojik, 5 ml, kas içi olarak uygulandı. Tüm sığırlardan tedavi öncesi (T0), tedavinin birinci günü (T1), tedavinin üçüncü günü (T3) ve tedavi sonrası 2. günde (TS2) klinik skorlama yapıldı, hematolojik ve biyokimyasal analizler için venöz kan örnekleri, kan gazı analizleri için arteriyel kan örnekleri alındı. Tedavi öncesi tüm sığırlardan transtrakeal yıkama sıvısı örnekleri alındı ve mikrobiyolojik ve virolojik analizler yapıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubuna göre yüksek klinik skora sahip çalışma gruplarının tedavi ile birlikte klinik skor değerlerinin azaldığı saptandı ( $P<0.01$ ). Çalışma gruplarının WBC, LYM ve NEU değerlerinin tüm örneklem günlerinde kontrol grubundan yüksek olduğu saptandı ( $P<0.05$ ). Çalışma gruplarının yüksek olan periostin düzeylerinin tedavi ile giderek azaldığı ve TS2'de kontrol grubu verisine yaklaştığı ve en iyi sonucun TA2 grubunda olduğu saptandı. TA1 ve TA2 gruplarının yüksek SAA düzeylerinin giderek azaldığı, T3 ve TS2 günlerinde ise kontrol grubu ile bir farkın olmadığı belirlendi. Çalışma gruplarının yüksek olan Hp düzeylerinin tedavi ile giderek azaldığı ancak tüm örneklem günlerinde kontrol grubundan yüksek oldukları tespit edildi ( $P<0.001$ ). Tüm çalışma gruplarında yüksek olan 8-isoprostane düzeylerinin tedavi ilerledikçe giderek azaldığı ve kontrol grubu verilerine yaklaştığı saptandı. T grubunda TS2 günündeki 8-isoprostane düşüklüğünün T0'a göre ( $P=0.043$ ), TA2 grubunda ise T3 günündeki 8-isoprostane düzeylerinin düşüklüğünün T0'a göre anlamlı olduğu tespit edildi ( $P=0.024$ ). TA2 grubunun T1, T3 ve TS2 günlerinde kontrol grubundan daha düşük 8-isoprostane düzeylerine sahip olduğu belirlendi. T0'da çalışma gruplarının yüksek olan MDA düzeylerinin tedavi süresince giderek azaldığı ve kontrol grubu ile bir farkın olmadığı saptandı. Çalışma gruplarında T0'da düşük olan GSH düzeylerinin tedavi süresince giderek arttığı ancak TS2 gününde T3 gününe kıyasla bir azalmanın olduğu saptandı. Ancak bu azalma sadece TA1 grubunda anlamlı bulundu ( $P=0.002$ ). T0'da çalışma gruplarının yüksek olan PaCO<sub>2</sub> ve laktat düzeylerinin tedavi süresince giderek azaldığı, HCO<sub>3</sub> düzeylerinin ( $P<0.05$ ) ise giderek arttığı gözlemlendi.

**Sonuç:** Akut BRDC'nin tedavisinde Tildipirosine ek olarak 20 mg/kg dozda, IM yolla verilen NAC'nin anti-inflamatuar ve antioksidan etki gösterdiği, oksidatif stresi azalttığı ve tedavide olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varıldı. Periostin düzeylerinin solunum sistemi enfeksiyonlarında tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde umut vadeden bir marker olduğu kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** BRDC, N-Asetilsistein, Periostin, Tildipirosin

## ABSTRACT

### **The Evaluation of Treatment Efficiency of Tildipirosin and Various Doses of N-Acetylcysteine in cattle with Bovine Respiratory Disease Complex**

**Aim:** Bovine respiratory disease complex (BRDC) is a multifactorial disease complex characterized by upper and lower respiratory tract manifestations. In this study, it was aimed to evaluate the efficacy of tildipirosin and different doses of N-Acetylcysteine in treatment.

**Material and method:** A total of 40 cattle, 30 with BRDC and 10 healthy, constituted the study material. The study consisted of 4 groups, 1 control and 3 experimental, and each group included 10 cattle. A single dose of 2.5 mg/kg Tildipirosin was administered to the Tildipirosin (T) group. Tildipirosin+10 mg/kg N-Acetylcysteine (NAC) (TA1) group was administered a single 2.5 mg/kg dose of Tildipirosin together with 10 mg/kg NAC, IM for 5 days. Tildipirosin+20 mg/kg N-Acetylcysteine (NAC) (TA2) group was administered a single 2.5 mg/kg dose of Tildipirosin together with 20 mg/kg NAC, IM for 5 days. Only saline, 5 ml, was administered IM to the animals in the control group for 5 days. Clinical scoring was performed, venous blood samples were collected for hematological and biochemical analysis, and arterial blood samples were collected for blood gas analyses from all animals before treatment (T0), T1, T3 days, and the second day after treatment (TS2). TTW samples were taken from all cattle at T0 and microbiological and virological analyzes were performed.

**Results:** Compared to the control group, it was determined that the clinical score values of the experimental groups with higher clinical scores decreased with treatment ( $P<0.01$ ). On all sampling days, it was found that the study groups' WBC, LYM, and NEU levels were higher than those of the control group ( $P<0.05$ ). The elevated periostin levels of the experimental groups were found to have steadily dropped with treatment and had begun to resemble the data of the control group in TS2, with the TA2 group showing the best results. It was found that the TA1 and TA2 groups' high SAA levels gradually dropped, and that there was no difference between the two groups' T3 and TS2 levels in comparison to the control group. It was shown that the experimental groups' high Hp levels gradually decreased with the treatment, but were higher than the control group on all sampling days ( $P<0.001$ ). It was found that 8-isoprostane levels, which were high in all experimental groups, steadily declined as the treatment went on and the results got closer to those of the control group. In the T group, the low level of 8-isoprostane on day TS2 was found to be significant compared to T0 ( $P=0.043$ ), while the low level of 8-isoprostane on day T3 in the TA2 group was found to be significant compared to T0 ( $P=0.024$ ). On T1, T3, and TS2 days, it was determined that the TA2 group had lower 8-isoprostane levels than the control group. It was found that the experimental groups' high MDA levels at T0 steadily dropped during the course of the treatment, with no difference from the control group. It was found that the experimental groups' low GSH levels at T0 steadily increased throughout the treatment, however there was a decline on the TS2 day compared to the T3 day. Only the TA1 group, however, showed a significant decrease ( $P=0.002$ ).  $pCO_2$  and lactate levels, which were high in the experimental groups at T0, gradually dropped following treatment, whereas  $HCO_3$  levels ( $P<0.05$ ) steadily increased.

**Conclusion:** It was concluded that NAC was given IM at 20 mg/kg in addition to Tildipirosin in the treatment of acute BRDC demonstrated an anti-inflammatory and antioxidant effects, reduced oxidative stress, and had positive effects in the treatment. Periostin levels have been proposed as a promising marker in the evaluation of treatment efficacy in respiratory system infections.

**Key Words:** BRDC, N-Acetylcysteine, periostin, tildipirosin

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                                   |   |                                      |
|-----------------------------------|---|--------------------------------------|
| <b>AFP</b>                        | : | Akut faz protein                     |
| <b>AFY</b>                        | : | Akut faz yanıt                       |
| <b>AST</b>                        | : | Aspartataminotransferaz              |
| <b>ALB</b>                        | : | Albumin                              |
| <b>BAL</b>                        | : | Endoskopik bronkoalveolar lavaj      |
| <b>BAS</b>                        | : | Bazofil sayısı                       |
| <b>BoHV-1</b>                     | : | Bovine herpesvirus-1                 |
| <b>BPI3V</b>                      | : | Bovine Parainfluenza-3 virus         |
| <b>BRDC</b>                       | : | Sığırların solunum sistemi hastalığı |
| <b>BRSV</b>                       | : | Bovine respiratory syncytial virus   |
| <b>BUN</b>                        | : | Kan üre nitrojeni                    |
| <b>BVDV</b>                       | : | Bovine viral diarrhea virus          |
| <b>cp</b>                         | : | sitopatojenik                        |
| <b>DNS</b>                        | : | Derin nasofaringeal sürüntü          |
| <b>EOS</b>                        | : | Eozinofil sayısı                     |
| <b>FIV</b>                        | : | Feline immunodeficiency Virus        |
| <b>GGT</b>                        | : | Gamaglutamiltransferaz               |
| <b>GSH</b>                        | : | Glutatyon                            |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> | : | Hidrojen peroksit                    |
| <b>HCO<sub>3</sub></b>            | : | Bikarbonat                           |
| <b>HCT</b>                        | : | Hematokrit oranı                     |
| <b>HGB</b>                        | : | Hemoglobin                           |
| <b>HIV</b>                        | : | Human İmmunodeficiency virus         |
| <b>Hp</b>                         | : | Haptoglobulin                        |

|                         |                                         |
|-------------------------|-----------------------------------------|
| <b>IBR</b>              | İnfeksiyöz bovine rhinotracheitis       |
| <b>KREA</b>             | Kreatinin                               |
| <b>LİA</b>              | Lysin Iron Agar                         |
| <b>LKT</b>              | Lökotoksin                              |
| <b>LPS</b>              | Lipopolisakkarit                        |
| <b>LYM</b>              | Lenfosit sayısı                         |
| <b>MCHC</b>             | Eritrosit hemoglobin konsantrasyonu     |
| <b>MCV</b>              | Ortalama eritrosit hacmi                |
| <b>MDA</b>              | Malondialdehit                          |
| <b>MON</b>              | Monosit sayısı                          |
| <b>NAC</b>              | N-Asetilsistein                         |
| <b>nBAL</b>             | Endoskopik olmayan bronkoalveolar lavaj |
| <b>ncp</b>              | nonsitopatojenik                        |
| <b>NEU</b>              | Nötrofil sayısı                         |
| <b>NO</b>               | Nitrik oksit                            |
| <b>NSAİD</b>            | Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç        |
| <b>PaCO<sub>2</sub></b> | Parsiyel arteriyel oksijen basıncı      |
| <b>PaO<sub>2</sub></b>  | Parsiyel arteriyel oksijen basıncı      |
| <b>PI</b>               | Persiste enfekte                        |
| <b>PLT</b>              | Platelet sayısı                         |
| <b>RBC</b>              | Eritrosit sayısı                        |
| <b>RNS</b>              | Reaktif nitrojen türleri                |
| <b>ROS</b>              | Reaktif oksijen türleri                 |
| <b>SAA</b>              | Serum amiloid-A                         |
| <b>SD</b>               | Standart sapma                          |

|                       |                                |
|-----------------------|--------------------------------|
| <b>SO<sub>2</sub></b> | Oksijen saturasyonu            |
| <b>SOD</b>            | Süperoksit dismutaz            |
| <b>T0</b>             | Tedavi öncesi                  |
| <b>T1</b>             | Tedavinin birinci günü         |
| <b>T3</b>             | Tedavinin üçüncü günü          |
| <b>TEME</b>           | Tromboembolik meningeensefalit |
| <b>TP</b>             | Total protein                  |
| <b>TS2</b>            | Tedavi sonrası ikinci gün      |
| <b>TSIA</b>           | Triple Sugar Iron Agar         |
| <b>TTA</b>            | Transtrakeal aspirasyon        |
| <b>TTW</b>            | Transtrakeal yıkama            |
| <b>WBC</b>            | Total lökosit sayısı           |
| <b>WI</b>             | Wisconsin                      |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>Şekil No</u>                                                                                                              | <u>Sayfa No</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Şekil 3.1. Çalışma grubu hayvanlarda mukopurulent göz yaşı ve burun akıntısı .....                                           | 33              |
| Şekil 3.2. Çalışma grubu hayvanlarda mukopurulent burun akıntısı ve depresif hal. ....                                       | 34              |
| Şekil 3.4. Çalışma grubu hayvanlara her grup için farklı renkte numaralı küpe uygulanması .....                              | 34              |
| Şekil 3.5. Klinik skortlama formu .....                                                                                      | 36              |
| Şekil 3.6. Alınan numunelerin uygun şartlarda taşınması .....                                                                | 37              |
| Şekil 3.7. Biyokimyasal analizler için kan serumlarının çıkarılarak mikrosantrifüj tüplere aktarılması.....                  | 37              |
| Şekil 3.8. Biyokimyasal ELISA testlerinin yapılması.....                                                                     | 38              |
| Şekil 3.9. Kan gazı analizi için <i>arteria auricularis</i> 'ten heparinli enjektöre kan alınması .....                      | 39              |
| Şekil 3.10. Kan gazı analizleri için kullanılan cihaz ve malzemeler.....                                                     | 40              |
| Şekil 3.11. TTW işlemi için bölgenin hazırlanması .....                                                                      | 41              |
| Şekil 3.12. TTW örneği alımında kullanılan malzemeler .....                                                                  | 42              |
| Şekil 3.13. TTW işlemi için kanülün yerleştirilmesi ve nazogastrik kataterin ilerletilerek verilen sıvının aspirasyonu ..... | 42              |

## TABLÖLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo No</u></b>                                                                                   | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Tablo 3.1.</b> McGuirk'in BRD ile enfekte olmuş buzağuların seçimi için klinik skörlama sistemi. .... | 35                     |
| <b>Tablo 4.1.</b> Gröplardaki hayvanların ırk, cinsiyet, yaş ve canlı ağırlık bilgileri .....            | 46                     |
| <b>Tablo 4.2.</b> Tedavi günlerinde gröplara ait klinik bulgular .....                                   | 47                     |
| <b>Tablo 4.3.</b> Tedavi günlerinde gröpların klinik skor puan değörlendirmeleri .....                   | 48                     |
| <b>Tablo 4.4.</b> Transtrakeal yıkama sonrası trakea giriş yerinde tespit edilen durumlar. ....          | 49                     |
| <b>Tablo 4.5.</b> Kontrol ve çalışma grubu hayvanlarda ölçölen bazı hematolojik değörleri. .             | 50                     |
| <b>Tablo 4.6.</b> Kontrol ve çalışma grubu hayvanlarda ölçölen akut faz yanıt parametreleri. ....        | 53                     |
| <b>Tablo 4.7.</b> Kontrol ve çalışma grubu hayvanlarda ölçölen oksidatif stres parametreleri. ....       | 55                     |
| <b>Tablo 4.8.</b> Kontrol ve çalışma grubu hayvanlarda ölçölen rutin biyokimyasal parametreler. ....     | 57                     |
| <b>Tablo 4.9.</b> Tedavi günlerinde ölçölen arteriyel kan gazı sonuçları .....                           | 60                     |
| <b>Tablo 4.10.</b> Transtrakeal yıkama sıvılarından elde edilen etken dağılımı tablosu. ....             | 61                     |

# 1. GİRİŞ

Sığır solunum yolu hastalığı kompleksi (BRDC), sığırlarda ortaya çıkan, üst ve alt solunum sistemi semptomları ile karakterize, çok faktörlü bir hastalık kompleksidir (Lillie, 1974; Narita ve ark., 2000). BRDC, (Guterbock, 2014) tarafından çoğunlukla bir veya daha fazla enfeksiyöz etkenin neden olduğu yangı, konsolidasyon, akciğer apseleri ve fibrozis ile ilişkili pnömoni şeklinde tanımlanırken, (Lillie, 1974) tarafından buzağuların enzootik pnömonisi, nakliye ateşi veya atipik interstisyel pnömoni gibi üç klinik olgudan biriyle beraber solunum yollarını etkileyen başka birkaç hastalığın oluşturduğu kompleks şeklinde tanımlanmıştır.

Bulaşıcı ve enfeksiyöz bir hastalık olan BRDC'ye bazı bakteriler [*Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*), *Pasteurella multocida* (*P. multocida*), *Mycoplasma bovis* (*M. bovis*), *Histophilus somni* (*H. somni*)] ve virüsler [Bovine respiratory syncytial virus (BRSV), Bovine herpesvirus type 1 (BoHV 1), Bovine Parainfluenza-3 virusu (BPI3V), Bovine viral diarrhea virus (BVDV)] sebep olur. Konağa bağlı faktörler (genetik, bağışıklık, stres), yönetimsel faktörler (sütten kesme, gruplama, kalabalık, işletme değişikliği) ve çevresel faktörler (sıcaklık, nem, ani hava değişikliği, rüzgâr, havalandırma) BRDC'ye yatkınlık oluşturmaktadır (Taylor ve ark., 2010).

Solunum sistemi hastalıklarında tanı, genel ve özel muayene yöntemlerinin birleştirilmesiyle olur. Teşhisin doğruluğu tedavinin başarılı olmasında ve prognozun doğru belirlenmesinde önem arz eder (Aslan ve Nizamlioğlu). Bakteriyel etkenlerin belirlenebilmesi için daha diyagnostik olan örnekler sırasıyla nekropsi materyali, transtrakeal yıkama (TTW), endoskopik bronkoalveolar lavaj (BAL), endoskopik olmayan bronkoalveolar lavaj (nBAL), transtrakeal aspirasyon (TTA) ve derin nasofaringeal sürüntü (DNS) örnekleridir (Fogarty ve ark., 1986; Timsit ve ark., 2013; Van Driessche ve ark., 2017; Viso ve ark., 1985).

Bugüne kadar sığırlardaki solunum sistemi enfeksiyonları ile birçok biyobelirteç arasında ilişki kurulsa da henüz spesifik bir biyobelirteç tespit edilememiştir (Aich ve ark., 2009). Solunum sistemi hastalıklarında genellikle analizi yapılan biyokimyasal parametreler; plazma laktat konsantrasyonu, serum haptoglobin (Hp) konsantrasyonu, serum albümin (ALB) ve total protein (TP) düzeyi ve kan gazlarının değerlendirilmesidir (Şentürk, 2014).

Hastalığın ciddi ekonomik kayıplara neden olması ve kompleks bir seyir göstermesi nedeniyle tedavi ve korunması sürekli araştırma konusu olmuştur. Tedavinin daha etkin ve daha az maliyetli olması amaçlanan bir hedeftir. BRDC enfeksiyonlarının önlenmesinde makrolid grubu antimikrobiyellerin etkili olabileceği ve bu gruptan tildipirosinin tercih edilebilecek bir antimikrobiyel olduğu ifade edilmiştir (O'Connor ve ark., 2019). Makrolid grubu antibiyotiklerin akciğer dokusunda daha çok birikmesi, mukus salgısını azaltıcı, bakteride biofilm oluşumunu önleyici etkisi, antiinflamatuvar ve immunmodülatör özelliklere sahip olması diğer antibiyotiklere olan üstünlüğüdür. Bu nedenle solunum sistemi enfeksiyonlarında sık tercih edilirler (Shinkai ve ark., 2008). N-Asetilsistein (NAC), 1960'larda kronik solunum yolu hastalıkları için mukolitik bir ilaç olarak tanıtılmıştır. Bronşiyal mukusun viskozitesini azaltarak daha az yapışkan hale getirmektedir (Medici ve Radjelovic, 1979). NAC'ın mukolitik özelliklerinin yanında antienflamatuvar, antioksidatif, antibakteriyel, antiviral ve biyofilm oluşumunu önleyici özelliklerinin de olduğu bildirilmiştir (Aruoma ve ark., 1989; Benrahmoune ve ark., 2000; Çağlıkülekci ve ark., 2004; Garozzo ve ark., 2007; Grassi ve Benedetto, 2002; Pintucci ve ark., 2010; Riise ve ark., 2000; Schito ve Marchese, 2003).

Bildiğimiz kadarıyla sığırların solunum sistemi enfeksiyonlarında NAC'ın kullanıldığı bir çalışmada bulunmamaktadır. Ayrıca tildipirosin ve NAC'ın birlikte kullanıldığı bir çalışmada mevcut değildir. Bu çalışmada BRDC'li sığırların tedavisinde

tildipirosin ve farklı doz NAC kullanımının etkinliği, klinik skrlama, hematolojik ve rutin biyokimyasal parametreler, arteriyel kan gazı parametreleri, oksidatif stres parametrelerinden glutasyon (GSH), malondialdehit (MDA) ve 8-isoprostane aktivitesi, akut faz proteinlerinden Hp, serum amiloid-A (SAA) ile veteriner hekimliğinde ilk defa bu çalışmada araştırılan periostin düzeyleri ile değerlendirilmesi amaçlandı.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Sığırların Solunum Sistemi Hastalığı Kompleksi**

#### **2.1.1. Sığırların Solunum Sistemi Hastalıkları Kompleksinin Viral Etkenleri**

##### **2.1.1.1. Bovine Herpes Virus-1**

Bovine herpesvirus-1 sığırların önemli bir solunum patojeni olup infeksiyöz bovine rhinotracheitis (IBR) hastalığına neden olmaktadır (D'Offay ve ark., 2013; Schwyzer ve Ackermann, 1996). IBR, sığırların üst solunum yollarında ve trakea'da yoğun enflamasyon ile karakterize, dispne, depresyon, burun akıntısı ve kondisyon kaybının eşlik ettiği akut, bulaşıcı ve ateşli bir enfeksiyon olarak tanımlanmıştır (McKercher, 1959). BoHV-1 çevresel faktörlere orta derecede dirençlidir, bu nedenle düşük sıcaklıklarda (4 °C) ve yüksek nemli ortamlarda %90'ın üzerinde enfektivitesini bir aya kadar sürdürebilir (Wentink ve ark., 1993).

BoHV-1'in en çok tespit edilen bulaşma yolu kısa mesafelerde aerosol yolla olmaktadır (Mars ve ark., 2000). BoHV-1 hedef epitel hücrelerine nüfuz ettikten sonra hem yeni nesil virüslerin üretimine hem de hücre ölümüne yol açar. BoHV-1 sitopatik etkisi (CPE), hücre balonlaşması ve intranükleer inklüzyon cisimlerinin artması ile karakterizedir. Hücre ölümü, BoHV-1 replikasyon döngüsü sırasında hem nekroz hem de apoptoz süreçlerinden kaynaklanır. Bugüne kadar, genital veya solunum epitel hücreleri için BoHV-1'in tropizmini destekleyen hiçbir moleküler bulgu yoktur (Miller, Whetstone, ve Van der Maaten, 1991). BoHV-1 konakta viremi yoluyla yayılarak geniş bir doku ve sisteme erişebilir. Bunun sonucunda gebe ineklerde aborta ve çok genç seronegatif buzağılarda ölümcül sistemik enfeksiyon gibi diğer klinik belirtilere neden olabilir (Miller, Whetstone, Bello, ve ark., 1991; Miller, Whetstone, ve Van der Maaten, 1991; Wyler ve ark., 1989). Deneysel çalışmalar ve saha gözlemleri, BoHV-1 enfeksiyonunun, ciddi bronkopnömoniye yol açan bakteriyel süperenfeksiyonları teşvik etmedeki rolünü

desteklemiştir (Narita ve ark., 2000). BoHV-1 ile birincil enfeksiyondan sonra sığırlar gizli taşıyıcı olurlar (Enquist ve ark., 1998). Neonatal buzağılar yaşamının en az ilk iki haftasında sistemik hastalığa yakalanabilir ve BoHV-1 enfeksiyonu sonucu ölebilirler. BoHV-1'e karşı antikor içermeyen kolostrum alan buzağılarda, iki günlükten itibaren hastalık belirtileri görülmeye başlar ve 5-7 gün içinde üst solunum sistemi enfeksiyonu bulguları ile başlayan hastalık, şiddetli sistemik etkilenim sonucu ölüme sebep olabilir. Buzağılarının üst solunum yollarının yanı sıra bronşiyoller, yemek borusu ve rumende akut nekrotizan lezyonlar oluşur. Etkilenen buzağılarının burun delikleri, soluk borusu, akciğer, bronşiyal lenf düğümü, dalak ve timustan yüksek oranda, karaciğer, rumen ve beyinden nadiren virüs izole edilebilir (Mechor ve ark., 1987).

BoHV-1'in neden olduğu hastalığın şiddeti, BoHV-1 suşunun virülansı, konakçının immun yanıtı, özellikle yaş ve potansiyel sekonder bakteriyel enfeksiyon gibi çeşitli faktörlerden etkilenir (Kaashoek ve ark., 1996; Muylkens ve ark., 2007). Etkeni alan hayvanlarda 4 ila 5 gün boyunca 41°C'ye varan yüksek ateş, apati ve anoreksiya eşlik edebilir (Hage ve ark., 1998; Van Schaik ve ark., 1999). Nazal mukozanın kırmızı görünümü, seröz ila mukopurulent burun akıntısı ve ciddi vakalarda inspirasyonda ağır solunum (trakeal lümenindeki nekrotik kalıntıların neden olduğu trakeal stridor) ve öksürük tespit edilen klinik bulgulardır. Solunum sistemi bulguları ile beraber konjunktivit ve mukopurulent gözyaşı akıntısı da saptanabilir (Muylkens ve ark., 2006). Aşırı salivasyon ve ishal, BoHV-1'in sindirim sisteminde oluşturduğu lezyonların bir sonucudur. Glossit, özofajit ve akut nekrotizan rumenit gibi sindirim sisteminde çeşitli lezyonlar gözlenir. Nihayetinde dört ila beş gün içinde buzağılar can çekişen bir durumda ölürlere (Mechor ve ark., 1987).

BoHV-1 aşılı, klinik hastalıkları önlemede ve virüs yayılmasını azaltmada çok iyidir, ancak saha virüslerinin sınırlı bir enfeksiyona neden olmasını engellemez.

İntranazal veya intramuskuler yolla yapılan canlı aşılar, risk altındaki sığırları korumak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Burun içi aşılar, sürüde enfeksiyonun klinik belirtilerini gösteren hayvanlarda dahi kullanılabilir (Nettleton ve Russell, 2017).

#### **2.1.1.2. Bovine Viral Diarrhea Virus**

Bovine viral diarrhea virus ile enfeksiyon, sığırlarda akut gastroenterit ve sindirim sisteminde erozyonlara neden olan yeni bir hastalık olarak ilk kez 1946 yılında (Olafson, 1946) tarafından tanımlanmıştır. BVDV, nonsitopatojenik (ncp) ve sitopatojenik (cp) olmak üzere iki farklı biyotip sergileyebilir (Corapi ve ark., 1988). Ncp suşları persiste enfeksiyondan sorumlu tutulmuştur. Bu suş, cp suştan farklı olarak fetusta tip I interferon yanıtının indüklenmesinden kaçınarak persiste enfeksiyonlar oluşturabilir (Brownlie ve ark., 1989; Charleston ve ark., 2001). Gebeliğin ilk üç aylık dönemindeki enfeksiyon, kalıcı enfeksiyon (persiste enfekte-PI) oluşumu ile sonuçlanırken (Coria ve ark., 1978; Malmquist, 1968) immun yetmezliği olan hayvanlarda oluşan mukozal hastalık ölüm ile sonuçlanır (Brownlie ve ark., 1984; Roeder ve Drew, 1984).

Bovine viral diarrhea virus enfeksiyonlarında en etkili bulaşma PI hayvanlarla direkt temas sonucu oluşur (Lang-Ree ve ark., 1994; Meyling ve Jensen, 1988; Niskanen ve ark., 2000). Bununla birlikte kontamine enjeksiyon aletleri, suluk dilleri, ortam havası ve fetal sıvılar ile de bulaşabilir (Gunn, 1993; Lang-Ree ve ark., 1994; Mars ve ark., 1999).

Sığırlarda BVDV enfeksiyonuna bağlı hastalığın patogenezi, enfeksiyonun çeşitli özellikleri tarafından yönetilir. Bunlar arasında viremi oluşumu, virusun immun sistemi baskılayabilme yeteneği, transplasental enfeksiyonların ortaya çıkması, immun toleransın oluşması ve gebeliğin yaklaşık 180 günlük dönemlerinde fotal bağışıklık yanıtının oluşmasıyla şekillenen durumlar yer alır (Radostits ve Littlejohns, 1988). BVDV'nin solunum sistemi hastalıkları oluşumuna etkisi, virusun immün yanıt sistemini

baskılayarak, diğer bakteri ve virüslerin solunum yollarında hastalık yapması şeklindedir (Burciaga-Robles ve ark., 2010; Larson ve ark., 2004). BVDV'ye bağlı solunum sistemi hastalıklarının oluşmasında etkili olan faktörler arasında etkenin virulansı, enfeksiyonun akut veya persiste olması, virusun fetal veya postnatal bulaşı ve sekonder patojen etkenler sayılmaktadır (Ridpath, 2010).

BVDV enfeksiyonunun klinik bulguları ve sonuçları, bu virüslerin genetik ve antijenik özellikleri (Bianchi ve ark., 2017), ajan, konak, çevresel faktörler ve bu faktörlerin birbiri ile etkileşimine göre değişir (Baker, 1995). BVDV enfeksiyonu, her ne kadar viral bir hastalık olarak adlandırılrsa da, hematolojik, immünolojik, nörolojik ve reproduktif sistem dahil olmak üzere birçok fizyolojik sistemde patolojik değişikliklere neden olarak farklı semptomlar gösterebilir (Grooms, 2004). Hastalık lökopeni, yüksek ateş, depresyon, ishal, dehidrasyon, iştahsızlık, salivasyon, burun akıntısı, gastrointestinal erozyonlar ve çeşitli dokularda kanamalarla karakterizedir (Goyal ve Ridpath, 2008). PI buzağılar doğumda klinik olarak normal görünse bile genellikle verimsizdirler ve yaşitlarına göre gelişme geriliği gösterirler. Kıl yapıları bozuk ve kıvrıkcık yapıli olabilir (Maxie, 2015).

Tüm başarılı kontrol programlarının ortak paydaları sistematik kontrol, PI hayvanların sürüden çıkarılması, enfekte sürülerin hareketlerinin kontrolü, sıkı biyogüvenlik önlemleri ve gözetim altına alma işlemlerinden oluşmaktadır (Moennig ve Becher, 2018). Modifiye-canlı veya inaktif aşilar akut hastalıktan ve PI fetüslerin gelişmesine karşı kısmen koruma sağlayabilir ancak aşılama tek başına BVDV enfeksiyonunu kontrol altına alamaz veya ortadan kaldıramaz (Brock, 2003).

#### **2.1.1.3. Bovine Parainfluenza-3 Virus**

Bovine Parainfluenza-3 virus, sığırlarda BRDC ile ilişkili en önemli virüslerden biri olarak değerlendirilmektedir (Hoerlein ve ark., 1959). Genellikle solunum sistemi

hastalıklarında tespit edilen virüs, saha şartlarında son derece yaygın olarak bulunmakta, dengesiz ve yetersiz beslenme, kapalı ve sıkı barınaklarda yetiştirme, hayvan nakilleri gibi immun sistemin baskılanmasına yol açan durumlarda akut olarak görülmektedir (Ellis, 2009; Fulton ve ark., 2000; Härtel ve ark., 2004; Jericho ve ark., 1982). BPI3V yalnızca bir solunum yolu patojeni olduğundan, nadiren sistemik hale gelmektedir. Duyarlı hayvanlarda en önemli bulaşma yolları, burun akıntılarından kaynaklanan kontaminasyonlar ve aerosol bulaşmadır (Burrell ve ark., 2016). Bir BPI3V virionu, solunum yoluna bulaştığında ilk olarak viral zarftaki HN glikoproteininin nöraminidaz aktivitesi için doğal bir substrat olan yüksek N-asetilnöraminik (salık) asit içeriğine sahip bir mukoza tabakasıyla karşılaşır (Morein ve Bergman, 1972). Hücresel düzeyde BPI3V enfeksiyonunun patogenezi, viral zarftaki HN glikoproteininin, muhtemelen spesifik bağlantılarla ve ayırım gözetmeksizin konakçı hücrelerin glikoproteinleri ve glikolipidleri üzerinde sialik asit kalıntılarına bağlanmasıyla başlar (Perlman ve ark., 1999). Bu hücreler arasında trakeal hücreler, siliyer bronşiyal hücreler, silli ve siliyer olmayan bronşiyolar hücreler ile tip I ve tip II pnömosit bulunur (Bryson ve ark., 1983; Tsai ve Thomson, 1975). Mukosiliyer tabakanın yapısal bileşenleri üzerindeki sitopatik etkileriyle birlikte ele alındığında, BPI3V'nin lokal ve sistemik bağışıklık yanıt üzerindeki etkileri, besi sığırlarında gözlenen BRDC ve buzağuların enzootik pnömonisinin ortak bir özelliği olan ikincil bakteriyel enfeksiyonların oluşumuna katkıda bulunur (Ellis, 2010).

Bovine Parainfluenza-3 virus ile ilişkili solunum yolu hastalığı teşhis edilen vakalarda değişken derecede ve çeşitli klinik belirtiler bildirilmiştir (Allan ve ark., 1978; Betts ve ark., 1964; Bryson ve ark., 1978; Hoerlein ve ark., 1959; RC ve ark., 1959; Rosenquist ve Dobson, 1974). BRDC çoklu patojenlerin ortak katılımı sonucu şekillenen çoklu etiyolojik bir hastalık olduğundan, herhangi bir klinik bulgunun BPI3V'ye ait olup olmadığının anlaşılması zordur. BPI3V'nin intranazal veya intratrakeal inokülasyon veya

aerosol uygulamalarının tek başına veya kombinasyonları ile oluşturulan deneysel solunum sistemi hastalıklarında, asemptomatik prodüktif enfeksiyondan şiddetli pnömoniye kadar değişen klinik bulgular tespit edilmiştir (Bryson ve ark., 1979; Bryson ve ark., 1999; Dawson ve ark., 1965; Frank ve Marshall, 1971; Omar ve ark., 1966). Enfeksiyonların en önemli özelliklerinden biri 7-10 gün boyunca süren ortalama 41°C ateştir (Frank ve Marshall, 1973; Kapil ve Basaraba, 1997). Öksürük, sürü salgınlarında genellikle ilk klinik belirti olup sert ve rahatsız edicidir (Allan ve ark., 1978). Rinit, iştahsızlık ve seröz ile mukopurulent burun akıntısı da mevcuttur. Solunum yüzeysel ve hızlıdır (60-70 nefes/dakikada). Kuru ekspiratuar raller duyulabilir (Frank ve Marshall, 1971; Omar ve ark., 1966). Komplike olmayan BPI3V enfeksiyonlarının çoğunda öksürük, burun akıntısı ve hafif ateş görülmekte ve hayvanlar yaklaşık 10 gün içinde iyileşerek hastalığı hafif atlattmaktadır (Frank ve Marshall, 1973).

Diğer solunum yolu patojenlerinde olduğu gibi, doğal olarak meydana gelen salgınlara ilişkin ilk gözlemler, çevresel faktörlerin, yetersiz havalandırılan sıkışık ortamların ve işletmeye ait diğer stres faktörlerinin BPI3V ile bağlantılı solunum yolu hastalığı sorunlarının şiddetini en üst düzeye çıkarmada etkili olduğunu göstermiştir (Frank ve Marshall, 1973; Hoerlein ve ark., 1959; RC ve ark., 1959; Woods, 1968). BPI3V'ye karşı kullanılan paranteral inaktive aşılardan 2 dozdan sonra, antikor olmayan veya düşük antikor titresine sahip olan buzağılarda genel olarak sistemik ve bazen lokal antikor yanıtı uyardığı gösterilmiştir (Gale, 1968; Probert ve ark., 1978).

#### **2.1.1.4. Bovine Respiratory Syncytial Virus**

Bovine respiratory syncytial virus, genç buzağılarda solunum yolu hastalığının başlıca nedenidir (Stott ve Taylor, 1985). BRSV, çoğunlukla sonbahar ve kış aylarında solunum sistemi salgınlara neden olur ve görülme oranı bir bölgedeki sığır popülasyonunun yoğunluğu ile doğru orantılıdır (Baker ve ark., 1985; Elvander, 1996;

Stott ve ark., 1980; Verhoeff ve Van Nieuwstadt, 1984). BRSV enfeksiyonlarının hazırlayıcı etmenleri olarak barınak ve yönetim koşullarının ön plana çıktığı bildirilmekte ve yetişkin hayvanlarla genç hayvanların bir arada bulunması, yetersiz havalandırma, süttten kesme, kalabalık ve sıkışık ortamlar ile hayvan hareketleri kaynaklı stresin hastalık salgınlarını artıracakı belirtilmektedir (Baker ve ark., 1992; Bryson ve ark., 1978; Elazhary ve ark., 1980; Pirie ve ark., 1981).

BRSV enfeksiyonunun patogenezi halen net olarak açıklanamamıştır, ancak mevcut veriler, immün aracılı mekanizmaların baskın bir rol oynadığını göstermektedir (Babiuk ve ark., 1988). BRSV için inkübasyon süresinin 2-5 gün arasında olduğu tahmin edilmektedir. BRSV enfeksiyonu asemptomatik olabilir, üst solunum yollarıyla sınırlı olabilir veya hem üst hem de alt solunum yollarını içerebilir (Verhoeff ve Van Nieuwstadt, 1984). BRSV, esas olarak solunum sistemi siliyer epitelinin yüzeysel tabakasında replike olur ve replikasyon tip II pnömositlerde de saptanabilir (Viuff ve ark., 2002; Viuff ve ark., 1996). BRSV'nin ve diğerk solunum yolu virüslerinin neden olduğu solunum sistemi hastalığının patogenezinin önemli bir yönü, virüsün bakteri kolonizasyonunu ve tutunmasını artırması ve solunum yolunun spesifik ve spesifik olmayan savunma mekanizmasını değıştirmesidir. Bu nedenle, genel olarak bakteriyel pnömonilerin %90'ının önceki bir viral enfeksiyondan sonra geliştiğı tahmin edilmektedir (Babiuk ve ark., 1988).

Enfeksiyonun hafif şekilde etkilediğı hastalarda klinik bulgular öksürük, muközden seropurulent'e kadar değışen nazal akıntı, hafif ile orta derecede artmış solunum hızları ve anormal solunum sesleriyle karakterizedir. Orta derecede etkilenmiş hastalarda, 80 nefes/dakika'nın üzerinde solunum hızları, taşipne, derin öksürük ve akciğerde sert veziküler ve bronşiyal sesler görülür. Şiddetli şekilde etkilenen buzağılar dispneik olabilir ve deri altı amfizematöz büllere sahip olabilir, ancak amfizem sürekli

olarak bulunmaz (Baker ve ark., 1986; Bryson ve ark., 1978; Kimman ve ark., 1988). Hayvanlarda ağzı açık, boyun gerilmiş ve baş aşağı bir duruş salivasyon, hırıltılı bir nefes alıp verme ve dil dışarıdayken nefes alma ile karakterize şiddetli bir solunum sıkıntısı gelişebilir (Belknap, 1993).

Virüse karşı immün korunma için modifiye canlı aşı ve inaktif virüs içeren aşılar kullanılmaktadır (Taylor ve ark., 2005). Maternal kaynaklı, BRSV nötralize edici serum antikorlarının varlığı, günümüzde erken dönemde başarılı aşılamanın önünde büyük bir engel teşkil etmektedir (Kapikian ve ark., 1969; Kim ve ark., 1969). Mukozal aşılama yolu, maternal antikorların immunsupresif etkilerine parenteral uygulama yolundan daha dirençlidir (Belshe ve ark., 1982; Brown ve ark., 2002).

## **2.1.2. Sığırların Solunum Sistemi Hastalıkları Kompleksinin Bakteriyel Etkenleri**

### **2.1.2.1. *Pasteurella multocida***

*Pasteurella multocida*, çok çeşitli hayvan türlerinde hastalığa neden olabilir ve kanatlı kolerası, sığır hemorajik septisemisi, enzootik pnömoni ve domuz atrofik rhiniti dahil olmak üzere ekonomik açıdan önemli sayısız hastalığın etkenidir (De Alwis, 1992).

*Pasteurella multocida* ile ilişkili solunum yolu hastalığının gerçek epidemiyolojik bulguları yetersizdir. Bunun bir nedeni, organizmanın her yerinde normal flora üyesi olarak bulunmasıdır. Sadece üst solunum yollarında bulunması hastalığın teşhisi için yeterli değildir; pnömoniye dahil olduğunun doğrulanması için çok sayıda sığırdan nekropsi materyalinden alınan numunelerin veya invaziv yöntemler olan TTW ya da BAL ile alınan numunelerin analizi gereklidir (Hirose ve ark., 2003; Virtala ve ark., 2000).

Günümüzde tüm türlerde pnömonik pastörellozun patogenezi hala tam olarak açıklanmamıştır. *P. multocida*, enzootik neonatal buzağı pnömonisi dahil olmak üzere genç sığırları etkileyen solunum yolu hastalıklarından ve süten kesmeye veya nakliyyeye

bağlı oluşan yüksek stres sonrası oluşan enfeksiyonlardan yoğun olarak tespit edilir (Apley, 2006). *P. multocida* ile ilişkili pnömoni gelişimi için ek predispozan faktörler gereklidir. Bu faktörler, olumsuz iklim ve diğer çevresel koşullar, bozulmuş yem maddeleri ve ani rasyon değişiklikleri gibi olumsuz beslenme koşulları, hayvanlar arası hiyerarşi sorunları, hayvanların nakliyesi gibi durumlarla beraber bakteriyel ve gastrointestinal hastalıklar ve parazitler gibi bağışıklık seviyesini düşüren stres faktörlerini kapsar (Angen ve ark., 2009; Boyce ve Adler, 2000; Carroll ve Forsberg, 2007; Chirase ve ark., 2004; Dabo ve ark., 2003; Duff ve Galyean, 2007; Hunt ve ark., 2000).

*Pasteurella* enfeksiyonun oluşumunda rol oynayan bakterinin fimbriyası, polisakkarit kapsül, lipopolisakkarit (LPS) ve lökotosin (LKT) gibi önemli virülans faktörler bulunmaktadır. Bakterinin fimbriyası, alveolar epitellere yapışmayı sağlar. Polisakkarit kapsül, etkenin fagositoz yoluyla ortadan kaldırılmasını engeller ve bakterinin komplement ilişkili lizisini oldukça azaltır. LPS, lökosit fonksiyonlarını bozar ve yangısal mediatörlerin açığa çıkmasını sağlar. Bu şekilde birçok sistemi etkileyerek lobar pnömoninin oluşuna en büyük etkiyi sağlar. LKT'ler, LPS'lerle beraber nötrofil ve trombositleri yıkımlar. Açığa çıkan proteolitik enzimler oksidan ürünlerin oluşumuna ve doku hasarına neden olarak *Pasteurella* etkenlerinin akciğer paransimindeki adezyonunu arttırarak kolonizasyon oluşumuna yol açarlar (Şentürk, 2014).

*Pasteurella multocida*'nın tek başına enfeksiyon oluşturduğu buzağılarda ateş, solunum sayısında artış ve bazen depresyon ile öksürük ve mukoidden mukopurulente kadar değişen burun akıntısı gibi klinik belirtiler görülür. Pulmoner konsolidasyon nedeniyle kranioventral akciğer alanlarında yüksek veya sert bronkoveziküler sesler duyulurken büyük hava yollarında eksudasyon ve buna bağlı şekillenen daralmadan dolayı çıtırtılı sesler duyulur. *P. multocida* endotoksin üreten Gram negatif bir bakteri

olduğundan, endotoksemi, taşipne, taşikardi ve ateş belirtileri de enfeksiyona eşlik ederek klinik yansımaların şiddetlenmesine sebep olabilir (Radostits ve ark., 2007). Şu anda sığırlarda kullanım için mevcut olan *P. multocida* aşıları, ağırlıklı olarak geleneksel bakterin aşılardır. Ancak bu aşılarda saha etkinliği literatürde iyi belgelenmemiştir (Dabo ve ark., 2007).

#### 2.1.2.2. *Mannheimia haemolytica*

*Mannheimia haemolytica* sığır ve buzağılarda görülen solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı şekillenen ölümlerin önde gelen bir nedenidir ve alt solunum yolları enfeksiyonu oluşturmak için her zaman diğer viral veya Mycoplasma etkenlerinin yardımına ihtiyaç duymayan primer bir patojendir. IBR, BRSV ve BVDV gibi bir virüs sürüyü etkilediğinde ve *M. haemolytica* bronkopnömonisiyle süperenfekte olduğunda ölüm büyük oranda artarak %30-50'ye yaklaşır (Peek ve Divers, 2019). Özellikle süten kesilmiş buzağılarda daha sık görülür ve *P. multocida*'yı takiben en çok izole edilen ikinci patojendir. Kommensal bir organizma olarak *M. haemolytica*, nazofarenkste yaşar ve konak ile simbiyotik bir ilişki sürdürür; bununla birlikte, süten kesme stresi, olumsuz hava koşulları, yemdeki değişiklikler, uzun mesafelerde taşıma, sığırların karışması ve diğer mikroorganizmalarla (virüsler ve mikoplazma türleri dahil) enfeksiyon gibi temel tetikleyici olaylar, bu iyi huylu birlikteliğin şiddetli bir hastalık durumuna dönüşmesine neden olur (Blood ve ark., 1983; Farley, 1932).

*M. haemolytica* tip A1, çoğunlukla şiddetli akut fibrinli ya da fibrinonekrotik bronkopnömoniye sebep olur. Genellikle çok sayıda hayvanın bir arada taşınmasından kısa süre sonra ortaya çıkar ve bu nedenle nakliye ateşi (*shipping fever*) olarak tanımlanır. Akut fibrinli bronkopnömoni ya da lobar pnömoni çok genç buzağılarda görülürken ergin buzağılardaki enzootik pnömoni, süperenfeksiyon şeklindedir ve sporadik olarak her yaştaki sığırdan gözlenir. Etkenin neden olduğu pnömoninin patogenezi üzerindeki

çalışmalarda bakterilerle çeşitli hücrelerin salgıladıkları endotoksin ve LKT'lerin kısmi rolleri, ilgili sitokinler ve mediatörlerin bölgeye akışı ve tüm bunların sonunda birçok dokuda oluşan yıkımdaki sorumlulukları incelenmiştir.(Hazıroğlu ve Milli, 2001) Bunlardan LKT ve LPS önemlidir ve *shipping fever* patogenezindeki rolleri iyi tanımlanmıştır. Daha az tanımlanmış patojenik rollere sahip diğeri virölans faktörleri, kapsül, adezinler, dış zar proteinleri ve nöraminidaz ve glikoproteaz gibi çeşitli proteazlardır (Singh ve ark., 2011). Bakteriler özellikle akciğeri etkileyerek, lobların karakteristik fibrinöz bronkopnömonisine ve *Mannheimiosis* olarak anılan bir durum olan fibrinöz plevrite neden olmaktadır (Martin ve Villalobos, 2016).

Akut *M. haemolytica* pnömonisi belirtileri arasında ateş, depresyon, anoreksi, belirgin şekilde azalmış süt üretimi, salivasyon, burun akıntısı, prodüktif ve ağırlı öksürük ve hızlı solunum (60-120 nefes/dk) yer alır. Ateş 42.2 °C'ye kadar yüksek olabilir fakat genellikle 40-41.7 °C arasındadır. Akciğeriin oskültasyonunda, iki taraflı anterioventral akciğeri alanlarında yaş veya kuru ral belirlenir (Peek ve Divers, 2019). şiddetli olgularda ventral akciğeri konsolidasyonu nedeniyle dorsal akciğeri daha fazla çalışmaya zorlanır. Bu fazla çalışma, bazen interstisyel ödem veya büllöz amfizem oluşturur. Bu patolojik değışiklikler, akciğeriin oskültasyonunda anormal şekilde afoniye neden olur. Trakea'nın oskültasyonunda, serbest yangısal eksüdatın neden olduğu kaba hırıltı veya fokurdama sesleri belirlenir. Pnömonik akciğeri üzerindeki interkostal bölgenin palpasyonu, hayvanlarda ağrıya neden olur (Peek ve Divers, 2019). Korumada başarısız olmalarına ve aşılanmış hayvanların sıklıkla hastalanmalarına rağmen geleneksel bakterin aşılar onlarca yıldır kullanılmaktadır (Rice ve ark., 2007).

### **2.1.2.3. *Histophilus somni***

*Pasteurellaceae* familyasının bir üyesi olan *Histophilus somni* (*H. somni*)'nin doğıal yaşam alanları, sağılıklı sığırların üreme sistemi (Bisgaard, 1993) ve üst solunum

yollarıdır (Humphrey ve Stephens, 1983). *H. somni* ruminantların mukoza yüzeylerine kolonize olur, fakat bronkopnömoni, trombotik meningoensefalit, nekrotik larenjit, miyokardit, artritis, otitis, konjunktivit, miyelit, mastitis, miyozit, abort ve üreme sistemi bozukluklarını içeren multisistemik hastalıklara neden olabilir. Organizma enfekte hayvanlarla direkt kontak sonucu bulaşır. Ekonomik kayıplar yüksektir ve hastalık dünyada yaygın olarak bulunur (Songer ve Post, 2012). Üst solunum yolları bakteriyel florasında bir değişim, üst solunum yollarındaki latent *H. somni* etkenlerinin stres ile aktivasyonuna yol açarak alt solunum sistemi enfeksiyonlarına katkıda bulunur. *H. somni* ve *M. haemolytica*'nın her ikisinin patojeniteleri birçok ortak özelliğe sahiptir. Bunlar; (1) hücre duvarı lipopolisakkaritlerinden türetilmiş bir endotoksin, (2) alveolar makrofaj, nötrofil ve vasküler endotelere öldürücü veya zarar veren ekzotoksinler ve (3) *H. somni* ve diğer bakterilerde ortak olan kemotaktik faktörler ve olası hemolizinler yangısal mediatörler olarak işlev görür (Peek ve Divers, 2019). Tromboembolik meningoensefalit (TEME), *H. somni*'nin neden olduğu en önemli komplikasyondur (Descarga ve ark., 2002; Gyles ve ark., 2008). TEME formunda, etkilenen hayvanlarda ataksi, inkoordinasyonu takiben lateral veya sternal pozisyonda yatma ve şiddetli depresyon dikkati çeker. Beraberinde opistotonus, nistagmus, hiperestezi, tremorlar ve bazen kolvülsiyonlar gözlenebilir. 41-42 °C beden ısısı, gözlerin tam veya yarı yarıya kapalı halde bulunması, her iki gözde veya birinde körlük veya her iki gözün de normal olması gözlenebilir. Gözde retinal hemoraji, pamuk öbeği tarzında eksudat birikimi görülebilir (Şentürk, 2014). Pnömoni, ploritis, laringitis, trakeitis bulguları sinir sistemi bulgularıyla veya tek başına seyredebilir. Değişen derecelerde solunum güçlüğü, prodüktif bir öksürük, şiddetli konjunktivit ve depresyon bulguları gözlenir. Akciğer oskültasyonunda, bronşiyal patolojik üfürümler ve akciğer ödemi bulguları şiddetlidir (Şentürk, 2014).

Pnömoni bölgelerinin üzerindeki interkostal aralıkların palpe edilmesi hayvan için ağrılı olabilir.

#### **2.1.2.4. *Mycoplasma bovis***

*Mycoplasma bovis*, genellikle solunum sistemi, ürogenital ve gastrointestinal sistem, göz ve meme bezlerinin mukozal yüzlerine yerleşir (Rosengarten ve ark., 2000). *M. bovis*'in, klinik olarak sağlıklı taşıyıcı sığırlar tarafından duyarlı sürülere bulaştırıldığı düşünülmektedir (González ve Wilson, 2003). Genç buzağılara etkenin bulaşmasının en önemli yollarından birisinin, meme dokusundan *M. bovis* saçan ineklerin sütlerinin buzağılar tarafından içilmesi olduğu düşünülmektedir (Brown ve ark., 1998; Butler ve ark., 2000; Maunsell ve ark., 2012; Walz ve ark., 1997). *M. bovis*'in mukozal yüzeylerde kolonileşmesini ve kalıcı olmasını, dokuları istila etmesini ve agresif bir bağışıklık tepkisine rağmen hastalık bölgelerinde varlığını sürdürmesini sağlayan özellikleri vardır. Bunlar, adezyon, antijenik varyasyon, invazyon, immün modülasyon ve biyofilm oluşumudur. Bu özelliklerin hastalığın patogenezinde önemli olması muhtemeldir ancak *M. bovis*'in konakçı ile nasıl etkileşime girdiği tam olarak anlaşılamamıştır (Maunsell ve ark., 2011). Mikoplazmalarda hücre duvarı bulunmadığından, hücre membranı üzerinde bulunan membran proteinleri konakçı hücresi ile ilk teması sağlayarak mukozal yüzeye tutunmada rol oynar (Beier ve ark., 1998). *M. bovis*, patogenezi artıran birkaç başka özelliğe de sahiptir. Adezyondan sonra, *M. bovis* dahil olmak üzere birçok mikoplazma, konakçı hücrelere zarar veren fosfolipazlar, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve süperoksit radikalleri gibi ürünler üretir (McAuliffe ve ark., 2006). Mikoplazmalar, mukosilier transport mekanizmasını inhibe eder, immunsupresyona neden olur ve silialı epitelyumda alveolar makrofajların fagositozisinden de korunurlar. Mikoplazmalar, peribronşiyal ve perivasküler lenfoid hiperplaziye, kataral-purulent bronşiolite ve atelektaziye neden olur.

Özellikle *M. bovis* solunum yollarında, kataral sıvı birikimi ve koagulatif nekroz ile karakterizedir (Batmaz, 2010).

*M. bovis*, üst solunum yoluna kolonize olmak için adapte olmuştur ve burada klinik bulgulara neden olmaksızın uzun süre bulunabilir (Bennett ve Jasper, 1977; Pfützner ve Sachse, 1996). Hastalık, konak ve/veya konakçı ile ilişkili faktörlere bağlı olarak etkenin farklı bölgelere yayılım göstermesi sonucu şekillenebilir. Enfeksiyon bölgesinden yayılım sıklıkla hematojen yolla meydana gelir ve eklemler sekonder olarak enfeksiyonun en çok şekillendiği yerlerdir (Morin, 2004). Mikoplazmal pnömoniler genellikle bireysel bölmelerden gruplara geçen genç buzağılarda çok sık oluşur (Şentürk, 2014). Etkilenen buzağılarda klinik bulgular genellikle 2 ile 6 haftalık yaşta görülmekle birlikte 4 gün gibi erken yaşta da görülebilmektedir (Brown ve ark., 1998; Maunsell ve ark., 2011). Genç buzağılarda *M. bovis* enfeksiyonu ile ilişkili hastalık tablosu, tipik pnömoni, otitis media, artrit veya bunların herhangi kombinasyonu olarak ortaya çıkar (Adegboye ve ark., 1996; Francoz ve ark., 2004; Lamm ve ark., 2004; Stalheim ve Page, 1975; Walz ve ark., 1997). *M. bovis* ile ilişkili solunum yolu hastalığı diğer buzağı pnömonisi tiplerine benzer bir klinik tabloya sahiptir. Ateş, iştahsızlık, burun akıntısı, öksürük ve artan solunum hızı ile solunum güçlüğü tipik olarak bildirilen bulgulardır (Adegboye ve ark., 1996; Brown ve ark., 1998; Francoz ve ark., 2004; Lamm ve ark., 2004; Walz ve ark., 1997). Diğer buzağı pnömonilerinde görüldüğü gibi akciğer oskültasyonunda, belirgin bronşiyal sesler, harharalar ve şiddetli vakalarda kranioventral konsolidasyon alanlarına bağlı anormal sesler duyulabilir. Hastalık hem akut hem de kronik seyirli olabilir ve miks enfeksiyonlar yaygındır (Gourlay ve ark., 1989; Poumarat ve ark., 2001; Virtala ve ark., 1996).

### 2.1.3. Sığırların Solunum Sistemi Hastalığı Kompleksinde Tanı Yöntemleri

Solunum sistemi hastalıklarında tanı, genel ve özel muayene yöntemlerinin birleştirilmesiyle olur. Teşhisin doğruluğu tedavinin başarılı olmasında ve prognozun doğru belirlenmesinde önem arz eder (Aslan ve Nizamlioğlu, 1985). BRDC teşhisi için referans standart yöntemler, histopatolojik, mikrobiyolojik, moleküler ve biyokimyasal test yöntemleriyle birlikte otopsidir (Maier ve ark., 2019). Canlı hayvanda göğüs ultrasonu ve radyografi BRDC'yi teşhis etmek için kullanılabilir ancak pahalı ekipman ve operatör eğitimi gerektirir (Abutarbush ve ark., 2012; Masseau ve ark., 2008).

Klinik skorelama sistemleri, rektal sıcaklık, burun akıntısının karakteri, göz veya kulak görünümü ve öksürük varlığına göre bir puanlama yapılarak solunum sistemi hastalığının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Klinik belirtiler şiddetlendikçe puanlar 0-3 arasında değişmektedir. Buna göre 5 ve üzerinde puana sahip ve en az iki klinik belirti gösteren hayvanlar BRDC olarak teşhis edilmektedir (Buczinski ve ark., 2014). Bu skorelama sistemleri hasta ve kontrol grubu hayvanları ortalama %90 duyarlılıkta ayırım yapabilmektedir (Love ve ark., 2014) ve bu sistemlerin önemli bir avantajı, pahalı ekipman veya teşhis gerektirmemesidir (Buczinski ve ark., 2014).

Solunum sistemi enfeksiyonlarında etkenin tespiti için alınacak örnek yeri ve tercih edilecek yöntem, teşhisin doğruluğunda büyük öneme sahiptir. Bu amaçla kullanılacak yöntemler; derin nazofaringeal sürüntüler (DNS), endoskopik olmayan bronkoalveolar lavaj (nBAL) (Van Driessche ve ark., 2017), transtrakeal aspirasyon (TTA), transtrakeal yıkama (TTW) (Timsit ve ark., 2013) ve endoskopik bronkoalveolar lavaj (BAL) (Viso ve ark., 1985) olarak tanımlanabilir. Ağırlıklı olarak burnun kutanöz kısmından örnek alan burun sürüntüleri, genellikle enfeksiyöz teşhis için sınırlı değerde kabul edilir. DNS örneklerindeki en büyük sorun mukozada yüksek oranda saprofit olarak bulunan mikrobiyatanın alınması ve bu durumun klinik yorumlamayı zorlaştırmasıdır

(Van Driessche ve ark., 2017). Nazal kontaminasyon sorununun üstesinden gelmek için, trakeal bölge derisinin asepsi ve antisepsisi sağlandıktan sonra bir iğne veya kateterle trakeanın delinmesine dayanan transtrakeal örnekleme teknikleri geliştirilmiştir. Geçmişte transtrakeal sürüntüler kullanılmış olsa da artık TTA ve TTW daha yaygın olarak kullanılmaktadır. TTA, solunum yollarındaki mukusun aspirasyonunu içerirken, TTW alt solunum yoluna verilen sıvının geri alınması şeklindedir (Angen ve ark., 2009). BAL prosedürü, bir BAL kateteri veya esnek endoskobun burun ve trakea yoluyla alt solunum yollarına sokulup daha büyük bir bronşa sıkışana kadar ilerletilmesi ve sıvının verilerek geri alınması şeklindedir. Endoskopun en büyük dezavantajı, yüksek işletme maliyetleri ve çiftlik ortamında ekipman hasarı riskidir. Ayrıca, hayvanlar arasında endoskopun yeniden sterilize edilmesi için zaman gerektiğinden (minimum 15-20 dakika) birden fazla hayvandan numune almak zorlaşır (Pardon ve Buczinski, 2020). BAL örneklerinin (özellikle nBAL'ın) bakteriyoloji için kullanımı, esas olarak nazal kontaminasyon riskinden dolayı hala oldukça tartışmalıdır. Buna rağmen DNS yöntemiyle alınan numuneden daha güvenlidir (Van Driessche ve ark., 2017).

#### **2.1.4. BRDC Tanısında Akut Faz Yanıt**

Akut faz yanıt (AFY), organizmada oluşan enflamasyon, enfeksiyon, doku travması, tümoral oluşumlar veya immünolojik bozukluklar sonucu oluşan homeostazisteki dengesizliğe karşı organizmanın göstermiş olduğu spesifik olmayan sistemik bir reaksiyondur (Murata ve ark., 2004; Nakajima ve ark., 1993; Petersen ve ark., 2004). Sistemik reaksiyonlar arasında mediatör olarak bilinen bazı sitokinler aracılığı ile plazma proteinlerinin konsantrasyonundaki artış veya azalışlar yer almaktadır (Verhoeff ve ark., 1984). Akut faz yanıtta karaciğerde sentezlenen bazı proteinler azalırken bazıları artmaktadır. Azalanlar negatif, artanlar ise pozitif akut faz proteinler olarak adlandırılmaktadır. Sığırlarda pozitif akut faz proteinleri SAA, Hp,  $\alpha$ -1-asit glikoprotein,

fibrinojen ve C-reaktif proteindir. Negatif AFP'ler ise albümin, transferrin ve transthyretin'dir (Petersen ve ark., 2004).

Sığırlarda tanısal amaçlı en önemli pozitif akut faz proteinleri Hp ve SAA'dır (Eckersall ve Bell, 2010). Sığırlarda enterit, endokardit, buzağı pnömonisi ve peritonit gibi inflamatuvar durumlarla ilişkili olarak Hp ve SAA'nın serum konsantrasyonlarında belirgin değişiklikler tanımlanmıştır (Ceciliani ve ark., 2012). Hp'nin birincil işlevi, eritrositlerden salınan serbest hemoglobini bağlamak ve böylece oksidatif aktivitesini inhibe etmektir (Yang ve ark., 2003). Hp, hemoglobin ile bağlanarak bakterilerin ihtiyacı olan hem miktarını azaltarak işlev görür (Murata ve ark., 2004). Hp'nin çeşitli hastalıklara sahip sığırlarda inflamatuvar yanıtların oluşumunu ve şiddetini ölçmek için klinik olarak yararlı bir parametre olarak önemi gösterilmiştir (Eckersall ve ark., 2001). Hp, domuzların ve sığırların solunum yolu enfeksiyonlarında bronşiyal sıvıya ve tükürüğe salınır (Barbé ve ark., 2011; Boehmer ve ark., 2011). Buzağılarda yapılan bir çalışmada, bronkopnömonili buzağının BAL süpernatantında sağlıklı buzağılara göre daha yüksek Hp ve SAA konsantrasyonları tespit edilmiştir (Coskun ve ark., 2012). SAA'nın ana işlevleri, kolesterolün dokudan hepatositlere ters transportu, opsonizasyon, fagosit oksidatif artışların inhibisyonu ve trombosit aktivasyonudur (Petersen ve ark., 2004). SAA'nın farklı izoformları, inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak farklı seviyelerde yapısal olarak eksprese edilir (Jensen ve Whitehead, 1998).

Sığırlarda tanısal önemi olan en önemli negatif akut faz protein ALB'dir. AFY sırasında, pozitif akut faz proteinlerinin sentezi için amino asitlere olan talep belirgin şekilde artar, bu da hepatik protein sentezinin yeniden önceliklendirilmesini gerektirir. Bu yüzden amino asitler pozitif akut faz proteinlerinin sentezine yönlendirilirken ALB sentezi yavaşlatılır (Mackiewicz ve ark., 1993). Bir çalışmada BRDC'nin klinik şiddetinin Hp, SAA ve ALB'nin serum konsantrasyonlarındaki değişikliklerle ilişkili olduğu, Hp ve

SAA düzeyleri artarken ALB düzeylerinin azaldığı ve bunun da buzağların kanındaki oksidatif stres belirteçlerinin seviyelerinden etkilendiği gösterilmiştir (Joshi ve ark., 2018a).

Akut faz proteinlerinden biri olarak değerlendirilebilecek bir parametre olan periostin, ekstraselüler olarak sekrete edilen, yapısal olarak adhezyon molekülü olan fascilin I'e benzeyen ve ilk olarak osteoblast hücrelerinde tespit edilen 90 kilodalton ağırlığındaki bir protein kompleksidir. Fakat kollajenden zengin dokularda ve diğer organların mezenkimal dokularında da bulunmaktadır ve sürekli mekanik strese maruz kalması sonucu hücre dışı alana yüksek oranda salınmaktadır (Izuhara ve ark., 2016; Moriyama, 2012). Alerjik durumlarda, çeşitli enflamatuvar hastalıklarda ve ayrıca kanserde artan periostin düzeylerinin bu hastalıkların gelişmesine ve ilerlemesine neden olduğu bildirilmiştir (Sonnenberg-Riethmacher ve ark., 2021).

Birçok solunum yolu hastalığının ortak bir özelliği olan epitelyal hasar, bronşial ve alveoler epitelyum hücrelerinden periostin salgılanmasına neden olur (Woodruff ve ark., 2009). Periostin, T helper 2 aracılıklı havayolu inflamasyonunda potansiyel biyobelirteç olarak keşfedilmiş yeni bir belirteçtir. T helper 2'ye bağlı inflamasyonda periostinin ilk defa biyobelirteç olarak kullanılabileceğini vurgulayan çalışma (Woodruff ve ark., 2009) tarafından yayınlanmıştır. Çalışmada astımlı hastaların havayolu epitel hücrelerinde periostin düzeylerinin arttığı, kortikosteroid tedavisine yanıt verdiği ve sonuçta tedavi sonrası periostin düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Astımlı hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise periostin düzeyinin diğer belirteçler olan doku eozinofilisi, serum immünglobulin-E düzeyi, serum eozinofil düzeyi ve ekshale nitrik oksit seviyesine göre en iyi belirteç olduğu değerlendirilmiştir (Jia ve ark., 2012). Yapılan literatür taramalarında sığırlarda solunum sistemi hastalıklarında periostin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

### 2.1.5. BRDC Tanısında Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

Oksidatif stres, aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) ve/veya reaktif nitrojen türleri (RNS) oluşumu ile sınırlı antioksidan savunma arasındaki dengesizlikten kaynaklanan çeşitli zararlı süreçleri tanımlamak için kullanılan bir ifadedir (Ballantyne, 2004). Oksidatif strese karşı organizmanın savunma mekanizmaları (antioksidan mekanizmalar) yetersiz kalırsa, hücrelerde oksidatif hasar gelişerek fonksiyonlar önemli oranda aksar. Bu mekanizma, yaşlanma süreci ve kardiyovasküler hastalıklar, kanser, sepsis, dejeneratif nörolojik hastalıklar, böbrek yetmezliği, infertilite, kas ve karaciğer hastalıkları gibi pek çok hastalığın etiyolojisinden sorumludur (Ercan ve Fidancı, 2012; Gutteridge ve Halliwell, 1993).

Normal aerobik hücre metabolizması, RNS ve ROS üretir. Bu reaktif organik türler, mitokondri ve mikrozom gibi organellerde üretilir ve hücrel süreçlerle ilişkili olduklarından faydalıdır (Dröge, 2002; Mak, 2008; Valavanidis ve ark., 2013). ROS ve RNS'ye ek olarak aerobik metabolizma, reaktif kükürt türleri ve reaktif klor türleri gibi diğer organik reaktif türleri üretir, ancak işlevleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Hangi türden olursa olsun organik reaktif türlerinin fazlası metabolizma için zararlıdır ve organizma buna karşı bir savunma mekanizması geliştirmeye çalışır (Valavanidis ve ark., 2013).

ROS olarak adlandırılan moleküller; süperoksit anyon radikali,  $H_2O_2$ , hidroksil radikalleri, hipoklorik asit, singlet oksijen, ozon, alkil radikali, peroksil radikali, organik peroksit radikali, perhidroksil radikali ve alkoksil radikalidir. RNS molekülleri ise nitrik oksit (NO) ve peroksinitrit olup, vücudun normal metabolik reaksiyonları sırasında az miktarda üretilirler (Freeman ve Crapo, 1982; Gutteridge, 1995; Halliwell, 1994). Normal hayvan metabolizmasında NO, sinyal iletimi, enzim regülasyonu, bağışıklık tepkisi ve

anti-apoptotik tepkiler ile vasküler kasların dilatasyonu ve nöral iletimde rol oynar (Bwititi ve Chinkwo, 2016; Drew ve Leeuwenburgh, 2002; Martí ve ark., 2013).

Oksidanlar ve antioksidanlar çeşitlidir. Oksitlenebilir bir substrat ile karşılaştırıldığında bir antioksidan, düşük seviyede mevcut olduğunda o substratın oksidasyonunu önemli ölçüde geciktiren veya inhibe eden bir maddedir. Bu tanım enzimatik ve enzimatik olmayan bileşikler kapsar ve çeşitli antioksidanlar lipid veya suda çözünebilir bir yapıda olabilir (Bogdan, 2001; Sies, 1997).

Enzimatik antioksidan savunmalar arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, heme oksijenaz-1, glutatyon peroksidaz, glutatyon transferaz, tioredoksin, peroksiredoksin ve glutaredoksinler gibi redoks proteinleri bulunur. Öte yandan, enzimatik olmayan antioksidan savunmalar askorbik asit (C vitamini), tüm trans retinol 2 (A vitamini),  $\alpha$  tokoferol (E vitamini),  $\beta$ -karoten ve GSH'yı kapsar. Antioksidanların işlevleri arasında oksidanların oluşumunun önlenmesi, oksidanların aktivitesinin durdurulması ve ayrıca oksidanların neden olduğu hasarın onarılması yer alır. Bu nedenle, çeşitli enzimler ve enzimatik olmayan antioksidanlar ve radikal temizleyiciler, oksidanların neden olduğu hasarı sınırlamak için çalışır (Birben ve ark., 2012; Sies, 1997).

Sağlıklı bir akciğer, enzimatik olmayan antioksidanlar ve radikal süpürücüler tarafından korunur ve bunlar arasında ürik asit, ferritin ve  $\alpha$ -tokoferol, C ve E vitaminleri,  $\beta$ -karoten ve SOD, katalaz ve peroksidazları içeren enzimatik antioksidanlar bulunur (Domej ve ark., 2014; Rahman ve ark., 2006). Solunum yolu epitel sıvısında plazmaya göre GSH düzeyinin 100 kat daha fazla olduğu ve solunum sistemi hastalıklarında bu düzeyin büyük oranda azaldığı bildirilmektedir (Sackesen ve ark., 2008). Bu durum GSH'yı solunum yolu hastalıklarında savunma için önemli bir antioksidan yapmaktadır (Domej ve ark., 2014).

Hücre içi ve hücre dışı antioksidanlar vardır; inhale ROS'a karşı koruma sağlayan akciğerlerdeki katalaz, SOD ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidanlar bulunsa da, bu mekanizmalar bazen yetersiz kalabilir (Comhair ve ark., 2000). ROS ve RNS sentezi, hücre içi patojenlere karşı çok etkili bir konak savunma sistemidir ve bu nedenle NO sentezi, enflamatuvar ve enfeksiyon yanıtlarında önemlidir (Bogdan, 2001; Lambeth, 2004; Peranzoni ve ark., 2008).

Serbest oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonuna ve lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA artışına yol açar. Oksidatif stresin belirlenmesinde oksidatif biyomarkerlar kullanılmaktadır. Bunlar: 1. Lipid (MDA, 8-Isoprostane, 8-iso-metabolit), 2. Protein (Aconitase, alfa1-antiproteinase, nitrotyrosine), 3. DNA [8 hidroksi deoksiguanozin (8-OHdG)] ve 4. Total oksidan kapasitenin ölçümüdür (Erdogan ve ark., 2008; Rezaei ve Dalir-Naghadeh, 2006). Antioksidan durumunun belirlenmesi için antioksidan biyomarkerlar kullanılmaktadır. Bunlar: GSH, SOD ve Katalaz ölçümlerini kapsar (Rezaei ve Dalir-Naghadeh, 2006).

Malondialdehit, lipid peroksidasyonunun son ürünü olup serbest radikallerin etkisine bağlı olarak enzimatik veya nonenzimatik işlemler aracılığıyla çoklu doymamış yağ asitlerinin yapılarının bozulması sonucunda ortaya çıkmaktadır. MDA, lipid peroksidasyonunun başlıca göstergelerinden olup serbest radikaller aracılığıyla oluşturulan hücre dejenerasyonu sonucunda oluşan en önemli moleküllerinden birisidir ve oksidatif doku hasarının önemli ve güvenli bir parametresi olarak değerlendirilebilmektedir (Ayala ve ark., 2014; Celi, 2011b; Kırmızıgül ve ark., 2016; Özçelik ve ark., 2014). Serum MDA seviyesinin alt solunum yolu enfeksiyonu bulunan hayvanlarda artış gösterdiği tespit edilmiştir (Pekmezci ve ark., 2012). Sığırlarda ise çeşitli hastalıklarda ve solunum sistemi hastalığı bulunan buzağılarda serum MDA seviyelerinde artış olduğu belirlenmiştir (Eissa ve ark., 2007; Ercan ve ark., 2014). BRDC'li sığırlarda

yapılan bir çalışmada MDA düzeyinin önemli derecede yükseldiği, ölen buzağların yaşayanlara göre enfeksiyonun birinci gününde ortalama % 43 daha yüksek MDA konsantrasyonuna sahip olduğu tespit edilmiştir (Chirase ve ark., 2004).

Glutasyon, enzim yapısında olmayan bir antioksidan olup en çok karaciğerde sentezlenmektedir. Diğer hücrelerde de sentezlenmesinden ötürü vücutta yüksek miktarlarda bulunmaktadır ve GSH'nın yaklaşık %85-90'ı sitoplazmada yer almaktadır. Hücre metabolizmasına katılarak, hücre bütünlüğünün korunmasında esansiyel bir bileşik olarak görev yapmaktadır. Hücrenin redoks durumunu korumada, detoksifikasyon sisteminin çalışmasında, prostaglandinlerin sentezlenmesinde, hücre sinyal mekanizmasının düzenlenmesinde, hücrelerde aminoasit transportunda, DNA ve protein sentezinde, gen ekspresyonunda ve apoptozis sırasında da antioksidan olarak faaliyet göstermektedir (Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Wright ve ark., 1999). GSH'nın özellikle havayolları epitellerini oksidatif hasara karşı korumada kritik derecede önemli olduğu gösterilmiştir (Li ve ark., 1994; Van Klaveren ve ark., 1997). Beşeri hekimlikte yapılan çalışmalarda akciğer epitel sıvısındaki GSH düzeyindeki azalmalar birçok inflamatuvar hastalık ile ilişkilendirilmiştir (Bunnell ve Pacht, 1993; Cantin ve ark., 1989; MacNee ve Rahman, 1995).

8-isoprostan, doku fosfolipidlerinin oksijen radikalleri tarafından rastgele oksidasyonu ile üretilen enzimatik olmayan eikosanoid ailesinden biri olan bir isoprostan'dır (Morrow ve Roberts II, 1996). 8-isoprostan oksidatif stresin en güvenilir belirteçidir. Ekshale solunum kondensatın'da 8-isoprostan ölçümü akciğer hastalıklarında oksidatif stresin rolünü göstermek için yararlı, invaziv olmayan bir tekniktir. Astımda, 8-isoprostanın hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Montuschi ve ark., 1999).

### 2.1.6. Arteriyel Kan Gazlarının Değerlendirilmesi

Arteriyel kan gazlarının değerlendirilmesi pnömoni olgularında pulmoner gaz değişimi ve ventilasyon hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Sağlıklı hayvanlarda arteriyel CO<sub>2</sub> basıncının (PaCO<sub>2</sub>) artması (hiperkapni) ve arteriyel O<sub>2</sub> basıncının (PaO<sub>2</sub>) azalması (hipoksemi) respirasyonun stimüle olmasını sağlar. Solunum sistemi hastalıklarında özellikle akciğer paraneşiminin etkilendiği durumlarda ventilasyon yetmezliği oluşur. PaO<sub>2</sub>, solunum disfonksiyon derecesini belirlemede önemlidir. Pnömonili hayvanlarda PaO<sub>2</sub> seviyesinin azalma derecesi ile hipoksi arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur (Şentürk, 2014). Kan gazı muayenelerinde birçok araştırmada venöz kan analizi yapılabileceği belirtilse de, (Aygencel, 2014; Helena ve ark., 2015; Kelly ve ark., 2001; Moore ve Good, 1982) dezavantajları ve komplikasyonları olsa da arterlerden alınan kan örneklerinde kan gazı analizinin yapılması solunum yetmezliği ile seyreden olgularda PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> ve pH değerlerini görmek için altın standart bir yöntemdir (Aygencel, 2014).

Kan L-laktat düzeyi anaerobik metabolizmayı destekleyen fizyolojik ve patolojik fenomenlerin etkisini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteç olup özellikle beşerî hekimlikte yaygın şekilde kullanılmaktadır (Ayala ve ark., 2014; Kırmızıgül ve ark., 2016; Özçelik ve ark., 2014; Rezaei ve Dalir-Naghadeh, 2006). Solunum yolu hastalıklarında akciğer dokusunda oksijen taşıma zincirinde meydana gelen değişimler ve kanda oksijen taşıma prensiplerinde meydana gelen değişimler, solunum frekansının artmasına ve kardiyovasküler değişimler gibi sonuçların oluşmasına neden olmaktadır (Pekmezci ve ark., 2012). Pnömonili buzağılarda ilk 24 saat içerisinde mortalitenin belirlenmesine yönelik plazma laktat konsantrasyonu üzerine yapılan bir araştırmada 3.6 mmol/L ya da 4 mmol/L olarak ölçülen laktat seviyesinin prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Eissa ve ark., 2007).

### 2.1.7. Sığırların Solunum Sistemi Hastalığı Kompleksinde Genel Tedavi Prensipleri

Sığırların solunum sistemi hastalığı kompleksi bakterilerin de işin içinde olduğu bir pnömonidir ve teşhis edildiğinde buna göre tedavi edilmelidir. Her ne kadar hastalığın primer bakteriyel etiyolojisi net olarak bilinmese de BRDC, esasen *Pasteurellaceae* familyasının gram negatif bakterilerinden ve ikincil olarak *M. bovis* ve *Trueperella pyogenes*'ten kaynaklanmaktadır. Araştırmacıların çoğu tedavinin başarısının, tedaviye başlanma hızına bağlı olduğu konusunda hemfikirdir (Martin ve Villalobos, 2016).

Tedavide 4 ana amaç vardır;

- ✓ Patojen ajanları elimine etmek,
- ✓ Yangısal reaksiyonları sınırlandırmak,
- ✓ İmmün sistemin düzenlenmesi,
- ✓ Destekleyici bakım ve tedavi uygulamak.

Beden ısısının yüksek olması ve toksemi bulguları bakteriyel pnömoninin olası göstergeleridir. Bu duruma sahip hayvanlarda gerekli tanısal örneklerin alınmasından sonra hızla akciğer parankim dokusunda yüksek konsantrasyona ulaşabilen uygun bir antimikrobiyel ile tedaviye başlanmalıdır. Özellikle *M. haemolytica* A1 enfeksiyonlarında LKT-endotoksin ile ilişkili olarak trombozis, eksudatif ödem ve doku nekrozunun şekillendiği durumlarda, uygun antimikrobiyel ilacın seçimi ve mümkün olduğunca erken başlanması, yeterli süre ve dozda kullanılması son derece önemlidir. Çünkü ilerlemiş olgularda doku nekrozu ve supresyona bağlı olarak antimikrobiyel ajanın bölgede istenilen konsantrasyona ulaşması zor olmaktadır (Şentürk, 2020).

Bakteriyel BRDC enfeksiyonları genellikle sürü bazında seyrettiği için öncelikle uzun etkili antimikrobiyal ilaçlar tercih edilmektedir. Bu amaçla florfenikol, tilmikosin, tulatromisin, gamitromisin ve tildipirosin kullanılabileceği gibi uzun etkili enrofloksasin,

marbofloksasin veya danofloksasin gibi antimikrobiyaller tek başlarına veya kombine edilerek kullanılabilir. Enzootik pnömonilerde *M. bovis* başta olmak üzere diğer *Mycoplasma* etkenleri hastalığın şiddetlenmesinde ana rolü oynadıkları için, enzootik pnömoniden şüphe edilen hayvanlarda antimikrobiyal seçiminde ön planda bu türlere de etkili olan ilaçların kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır. Besi danalarının pnömonisinde ise ana bakteriyel etken olarak *M. haemolytica* ele alınmalı ve antimikrobiyal seçim kriteri bu etken ekseninde oluşturulmalıdır (Şentürk, 2020).

BRDC’de yangısal reaksiyonların sınırlandırılması amacıyla genelde Non-Steroid Antiinflatuvar ilaçlar (NSAİD) ve kortikosteroidler de kullanılabilir. NSAİD’ler hipotalamustaki ısı düzenleme merkezi üzerine etkisi ile yüksek beden ısısı ile seyreden pnömonilerde beden ısısının normale dönmesini sağlar. Fakat bu iki grupta bulunan ilaçların abomazum ülseri ve kanaması gibi yan etkileri de bulunmaktadır (Şentürk, 2020).

## **2.2. Tildipirosin**

Tildipirosin (20,23-di-piperidinyl-mycaminosyl-tylonolide, tildipirosin, Cas No 328898-40-4), doğal olarak oluşan 16 üyeli makrolid tilosinin yarı sentetik bir türevidir. Tildipirosin, sığır ve domuzlarda parenteral tedavi ve solunum yolu hastalıklarının tedavisi için geliştirilmiştir. Tildipirosin, tek doz enjeksiyon olarak sığırlarda deri altı ve domuzlarda kas içi yolla uygulanır. Önerilen optimal klinik doz 4 mg/kg canlı ağırlıktır (European Medicines Agency, 2014).

Diğer makrolidlerde olduğu gibi, tildipirosinin antimikrobiyal aktivitesi, bakteri hücrelerinin ribozomal 50S alt birimine bağlanmasından ve böylece bakteriyel protein sentezini inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır. Gram-negatif ve Gram-pozitif patojenlere karşı in vitro antimikrobiyal aktivite, tildipirosinin sıklıkla sığır ve domuz solunum yolu hastalığı ile ilişkili bir dizi bakteriyel patojene karşı etkili olduğunu

gösterir. Minimum inhibitör ile bakterisidal konsantrasyonların karşılaştırılması, genellikle tildipirosinin antimikrobiyal etkisinin bakteriyostatik olduğunu gösterir. Tildipirosinin proteinlere bağlanması, fare plazması için yaklaşık %17 ve domuz ve sığır plazması ve buzağı bronş sıvısı için yaklaşık %30 ile sınırlıdır. Diğer makrolidlere benzer şekilde tildipirosin, bazik pH'da en yüksek in vitro aktivite sergilerken, asidik pH belirgin bir aktivite azalmasına neden olur (European Medicines Agency, 2014).

Tildipirosinin sığırlarda Cmax düzeyinin 0.7 mcg/mL, Tmax düzeyinin 23 dakika, yarı ömrünün 9 gün olduğu ve solunum sistemi dokularına hızla geçtiği bildirilmiştir.(Menge ve ark., 2012) Akciğer dokusunda 3-4 hafta süresince tespit edilerek vücuttan yavaş elimine edildiği tespit edilmiştir (Pyörälä ve ark., 2014).

BRDC enfeksiyonlarının metaflaksisinde makrolid grubu antimikrobiallerin etkili olabileceği ve tildipirosinin tercih edilebilecek makrolid grubu antimikrobiyel olabileceği ifade edilmiştir.(O'Connor ve ark., 2016) Tildipirosinin, *M. haemolytica*, *P. multocida* ve *H. somni*'ye karşı etkinliği bildirilmiştir (Mates ve ark., 2016). Besi sığırlarında *H. somni* ve *M. haemolytica* enfeksiyonlarına karşı metafilaksi amaçlı tildipirosin uygulamasının hastalık oranını düşürebileceği belirtilmiştir (Magalhães ve ark., 2017). Ancak tüm bu etkilerine rağmen BRDC etkenlerinin yeni geliştirilen makrolidlere karşı da direnç geliştirebileceği ifade edilmiştir (Michael ve ark., 2012; Olsen ve ark., 2015).

### 2.3. N-Asetilsistein (NAC)

N-Asetilsistein (NAC), kimyasal formülü C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S ve moleküler ağırlığı 163.2 olan bir tiyol bileşiğidir. İnsanlarda oral olarak 600 mg uygulamadan sonra hızla emilerek 60 dakikada sonra kanda 4.6 µM'lik bir zirveye ulaşır (Tsikas ve ark., 1998). Plazma yarılanma ömrünün 2.5 saat olduğu ve uygulamadan 10-12 saat sonra plazmada hiç tespit edilemediği rapor edilmiştir (De Caro ve ark., 1989). Oral uygulama sonrası

biyoyararlanım %10 olarak bildirilmiştir. Uygulanan dozun biyoyararlanım ve maksimum plazma konsantrasyon süresiyle doğru orantılı olarak arttığı belirtilmiştir (Borgström ve Kågedal, 1990).

Emilim sırasında NAC, hızla tiyol grubu indirgeyici ve antioksidan özelliklere sahip olan ve GSH'nın doğrudan öncüsü olan sisteine metabolize olur. Disülfid bağlarını azaltma yeteneği nedeniyle NAC, mukusun viskozitesini ve elastikiyetini azaltmak için yaygın olarak kullanılır. Ayrıca NAC, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hidroksil radikali ve hipoklorik asit gibi oksidanlarla doğrudan etkileşime girme potansiyeline sahiptir (Aruoma ve ark., 1989). Akciğerlerde bazı etkiler göstermek için, bronş epitelinde veya epitel yüzey sıvısında NAC veya türevlerinin konsantrasyonunun yeterince yüksek olması gerekir. Sağlıklı gönüllüler tarafından 2 haftalık NAC alımından (günde üç kez 200 mg) sonra BAL sıvısında NAC bulunmadığı rapor edilmiştir (Cotgreave ve ark., 1987).

Hücrelerdeki sülfidril gruplarının kaynağı olarak NAC, GSH sentezini uyarabilir ve detoksifikasyonda rol oynayabilir. Böylece antioksidan savunmada önemli bir rol oynayabilir (Kelly, 1998). Ancak oral olarak 600 mg/gün uygulanan gönüllülerde bu etkisi tespit edilememiştir. Bununla birlikte, serbest ve toplam plazma GSH ve sistein düzeylerini önemli ölçüde artırdığı belirtilmiştir (Cotgreave ve ark., 1987).

N-Asetilsistein'in ateroskleroz, artrit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kanser ve sepsis gibi inflamatuvar hastalıklara karşı koruduğu gösterilmiştir (Zafarullah ve ark., 2003). NAC önemli bir hücresel antioksidan aktiviteye sahip olup solunum yolunun inflamatuvar hastalıklarına ve asetaminofen kaynaklı karaciğer toksisitesine karşı koymak için yaygın olarak kullanılan bir GSH prokürsörüdür (Atkuri ve ark., 2007; Sadowska ve ark., 2007). NAC, GSH üretiminin yanı sıra ROS, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hidroksil radikali, süperoksit ve hipokloröz asiti temizleyerek oksidatif hasarı azaltır (Aruoma ve ark., 1989; Benrahmoune ve ark., 2000; Çağlıkülekci ve ark., 2004). Ayrıca NAC, sitokinler, PGE<sub>2</sub>

ve NO dahil proinflamatuvar moleküllerin sentezini ve salınımını, ayrıca nitrik oksit sentetaz ve siklooksijenaz-2 gibi enzimlerin ekspresyonunu azaltır (Ancha ve ark., 2009; Cuzzocrea ve ark., 2001; Víctor ve ark., 2003; Zhang ve ark., 2007).

(Riise ve ark., 2000) NAC varlığının in vitro olarak insan orofaringeal epitel hücrelerine *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'nin yapışma yeteneklerini önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir (Riise ve ark., 2000). NAC varlığında çeşitli bakteri türlerinin büyümesinin engellendiği de belirtilmektedir (Gordon ve ark., 1991). Bununla birlikte NAC'ın hücre dışı polisakkaritleri parçalamadığı ancak varlığında bakteriler tarafından oluşturulan biyofilm yapısının değiştiği, bu etkisiyle hem mukusu hem de biyofilmi parçalayarak antibiyotiklerin bakteriler üzerinde etkisini arttıracakı tespit edilmiştir (Pintucci ve ark., 2010). Örneğin, NAC'ın *Pseudomonas aeruginosa* tarafından oluşturulmuş biyofilmin parçalanmasını teşvik ettiği (Gordon ve ark., 1991), *Staphylococcus epidermidis* tarafından oluşturulan biyofilm sentezini ise inhibe ettiği bildirilmiştir (Perez-Giraldo ve ark., 1997). NAC, antibiyotik bir ilaç değildir ancak konsantrasyona bağlı bakterisidal etkisiyle antimikrobiyel özelliklere sahiptir (Schito ve Marchese, 2003). Ek olarak, hem sekresyonların viskozitesini azaltabilen, böylece solunum yolundan bakteriyel eliminasyonu kolaylaştıran güçlü bir mukolitik aktiviteye hem de solunum yolu epitel hücrelerine bakteri yapışmasını inhibe eden bir aktiviteye sahiptir (Grassi ve Benedetto, 2002; Riise ve ark., 2000).

(Mortola ve ark., 1998) NAC'ın, feline immunodeficiency virus (FIV) ile hem kronik hem de akut olarak enfekte kedilerde virüs çoğalması ve apoptozisi üzerine olumlu etkisi olduğunu bildirmişlerdir (Mortola ve ark., 1998). NAC'ın kronik ve akut enfeksiyon modellerinde Human İmmunodeficiency virus (HIV) ekspresyonunu ve normal periferik kan mononükleer hücrelerinde HIV replikasyonunu doğrudan bloke ettiği tespit edilmiştir (Roederer ve ark., 1992). (Geiler ve ark., 2010) tarafından NAC

tedavisinin H5N1 influenza A virüs replikasyonunu ve H5N1 kaynaklı hücre ölümünü inhibe ettiği gösterilmiştir. (Ungheri ve ark., 2000) tarafından farelerde ölümcül grip enfeksiyonu modelinde NAC'ın koruyucu bir etkiye sahip olduğu belirtilmektedir. Benzer şekilde fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, influenza virüs ile enfekte farelere NAC ile birlikte uygulanan antiviral ajan olan ribavirinin tek başına uygulamaya göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Ghezzi ve Ungheri, 2004). Başka bir çalışmada influenza virüs ile enfekte farelerde NAC ile birlikte uygulanan oseltamivir tek başına uygulamaya göre hem korunmada hem de tedavide daha etkili bulunmuştur (Garozzo ve ark., 2007). İnsanlarda respiratory syncytial virus enfeksiyonlarının tedavisinde de NAC'ın başarılı bir şekilde kullanılabileceği belirtilmektedir (Mata ve ark., 2012).

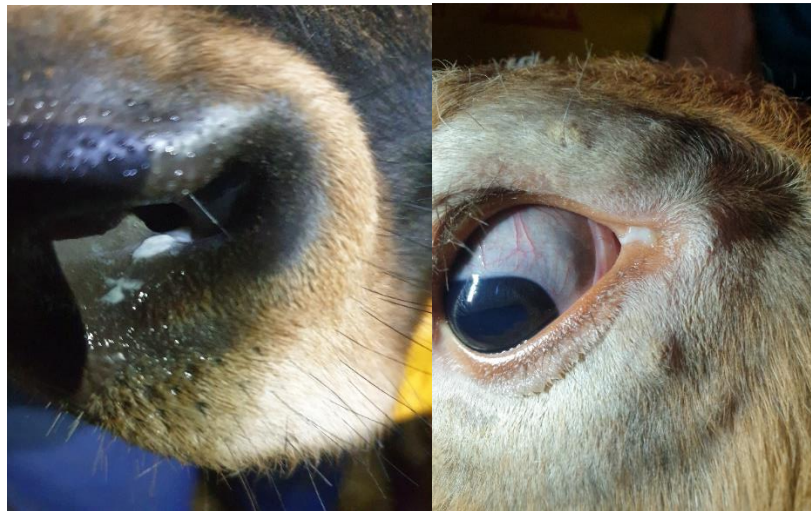
Bu çalışmanın amacı BRDC'li sığırların tedavisinde tildipirosin ve farklı doz NAC kullanımının etkinliğini, klinik skorlama, hematolojik ve rutin biyokimyasal parametreler, arteriyel kan gazı parametreleri, oksidatif stres parametrelerinden GSH, MDA ve 8-isoprostane düzeyleri, akut faz proteinlerinden Hp ve SAA ile veteriner hekimliğinde ilk defa bu çalışmada araştırılan periostin düzeyleri ile değerlendirmektir.

### 3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı (HADYEK) tarafından 30.09.2020 tarih ve 149 no’lu karar ile etik kurallara uygunluk yönünden onaylanmıştır.

#### 3.1. Hayvan Materyallerinin Seçimi

Bu tezin çalışma grubu hayvan materyali aynı işletmede aynı şartlarda yetiştirilen, yaklaşık aynı yaş aralığında bulunan (3-6 ay), farklı ırk ve cinsiyetteki BRDC’li sığırlardan seçildi. Çalışmaya dahil edilen hayvanlar solunum sistemi enfeksiyonu bulgusu gösteren ve (McGuirk ve Peek, 2014)’in BRDC ile enfekte olmuş buzağuların seçimi için oluşturduğu klinik skorlama sistemine göre ateş, öksürük, burun akıntısı, göz skoru ve burun skoru puanlamasıyla 5-10 puan aralığına sahip hayvanlardan oluştu (Şekil 3.1 ve 3.2). Ayrıca solunum sistemi hastalıklarına karşı aşılanmamış, antiparaziter mücadelesi yapılmış ve tedavi girişiminde bulunulmamış hayvanlar gruplara dahil edildi. Kontrol grubu hayvanlar ise farklı bir işletmeden, yaklaşık 1-3 ay yaş aralığında bulunan ve hiçbir hastalık bulgusu göstermeyen, antiparaziter mücadelesi yapılmış ve solunum sistemi hastalıklarına karşı aşılanmamış hayvanlardan seçildi.



Şekil 3.1. Çalışma grubu hayvanlarda mukopurulent göz yaşı ve burun akıntısı



**Şekil 3.2.** Çalışma grubu hayvanlarda mukopurulent burun akıntısı ve depresif hal.

### **3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması**

Çalışma grubuna dahil edilen BRDC’li hayvanlar 10’arlı olarak uygulanacak tedavi protokolüne göre rastgele 3 gruba ayrıldı ve 3.3.9 Tedavi Protokollerinin Uygulanması başlığı altında detaylı bilgi verildi. Her gruba farklı renk kulak küpeleri takıldı (Şekil 3.4) ve çalışma boyunca gruplar aynı işletmede farklı bölmelerde tutuldu.



**Şekil 3.4.** Çalışma grubu hayvanlara her grup için farklı renkte numaralı küpe uygulanması

### 3.3. Klinik Muayene ve Numunelerin Toplanması

#### 3.3.1. Klinik Muayene

Çalışmaya dahil edilen hayvanların ilk olarak klinik muayenesi yapılarak McGuirk'in BRDC ile enfekte olmuş buzağuların seçimi için oluşturduğu klinik skorumaya sistemi'ne (McGuirk ve Peek, 2014) göre skoruması yapıldı (Tablo 3.1). Ölçümler her gün aynı operatör tarafından aynı stetoskop ve rektal termometre kullanılarak yapıldı.

**Tablo 3.1.** McGuirk'in BRD ile enfekte olmuş buzağuların seçimi için klinik skorumaya sistemi.

| Parametreler          | 0                   | 1                                      | 2                                                               | 3                                          |
|-----------------------|---------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Rektal sıcaklık (° C) | 37.7–38.2           | 38.3–38.8                              | 38.9–39.3                                                       | ≥39.4                                      |
| Öksürük               | Yok                 | Nedenli tek öksürük                    | Nedenli tekrarlanan öksürük veya ara sıra kendiliğinden öksürük | Tekrarlayan spontan öksürükler             |
| Burun akıntısı        | Normal seröz akıntı | Az miktarda tek taraflı bulanık akıntı | Bilateral bulanık veya aşırı mukus akıntısı                     | Bol miktarda bilateral mukopurulent akıntı |
| Göz skoru             | Normal              | Az miktarda oküler akıntı              | Orta miktarda bilateral akıntı                                  | Ağır oküler akıntı                         |
| Kulak skoru           | Normal              | Kulak hareketi veya kafa titremesi     | Hafif tek taraflı sarkık                                        | Baş eğme veya iki taraflı sarkık           |

Bu skorumaya sistemine göre muayenesi yapılan hayvanlardan 5 ve üzeri puana sahip olan hayvanlara klinik olarak BRDC teşhisi konuldu ve çalışma grubuna dahil edildi. Hayvanların tedavi öncesi (T0), tedavinin 1. günü (T1), tedavinin 3. günü (T3) ve tedavi sonrası 2. gün (TS2)'de klinik muayeneleri yapıldı ve skorları kaydedildi (Şekil 3.5).

**0.GÜN**

|                       | 0                   | 1                                      | 2                                                               | 3                                         |
|-----------------------|---------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Rektal sıcaklık (° C) | 37,7–38,2           | 38,3–38,8                              | 38,9–39,3                                                       | ≥39,4                                     |
| Öksürük               | Yok                 | Nedenli tek öksürük                    | Nedenli tekrarlanan öksürük veya ara sıra kendiliğinden öksürük | Tekrarlayan spontan öksürükler            |
| Burun akıntısı        | Normal seröz akıntı | Az miktarda tek taraflı bulutlu akıntı | Bilateral bulutlu veya aşırı mukus akıntısı                     | Bol miktarda bilateral mukopürülan akıntı |
| Göz skoru             | Normal              | Az miktarda oküler akıntı              | Orta miktarda bilateral akıntı                                  | Ağır oküler akıntı                        |
| Kulak skoru           | Normal              | Kulak hareketi veya kafa titremesi     | Hafif tek taraflı sarkık                                        | Baş eğme veya iki taraflı sarkık          |

|    | GR UP | Ateş  | Öksürük | Burun | Göz | Kulak | PUA N | Nabız | Sol S. | Canlı A. | IRK | YA Ş | CİNS. | CDZ    |
|----|-------|-------|---------|-------|-----|-------|-------|-------|--------|----------|-----|------|-------|--------|
| 1  | M1    | 39.8  | 2       | 0     | 0   | 0     |       | 120   | 36     | 80       | sm  | 4-5  | dişi  | Normal |
| 2  | M2    | 40.17 | 3       | 0     | 0   | 0     |       | 68    | 52     | 60       | sm  | 4-5  | dişi  | "      |
| 3  | M3    | 39.4  | 2       | 0     | 0   | 0     |       | 88    | 52     | 60       | sm  | 5    | erkek | "      |
| 4  | M4    | 39.1  | 3       | 0     | 0   | 0     |       | 100   | 44     | 90       | sm  | 5    | erkek | "      |
| 5  | M5    | 38.8  | 3       | 1     | 0   | 0     |       | 124   | 40     | 50       | sm  | 4    | dişi  | "      |
| 6  | M6    | 39.5  | 3       | 0     | 0   | 0     |       | 100   | 32     | 90       | sm  | 4    | E     | "      |
| 7  | M7    | 39.5  | 3       | 2     | 0   | 0     |       | 88    | 48     | 85       | sm  | 4    | E     | "      |
| 8  | M8    | 39.9  | 3       | 0     | 0   | 0     |       | 132   | 32     | 70       | sm  | 4    | dişi  | "      |
| 9  | M9    | 39.5  | 3       | 2     | 0   | 0     |       | 100   | 40     | 95       | sm  | 5    | E     | "      |
| 10 | M10   | 38.2  | 3       | 3     | 0   | 0     |       | 132   | 44     | 110      | sm  | 5    | E     | "      |

**Şekil 3.5. Klinik skorlama formu**

### 3.3.2. Kan Örneklerinin Alınması

Hem çalışma grubu hem de kontrol grubundaki hayvanlardan hematolojik ve biyokimyasal analizler için eş zamanlı olarak T0, T1, T3 ve TS2'nci günlerde *vena jugularis externa*'dan alınan venöz kan örnekleri Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)'lı tüplere (Becton Dickinson Co., USA) ve serum tüplerine (Becton Dickinson Co., USA) konuldu ve uygun şartlarda laboratuvara taşındı (Şekil 3.6). Biyokimyasal analizler için serum tüplerine alınan kanlar 1 saat oda ısısında bekletildikten sonra soğutmalı santrifüjde (Beckman Coulter santrifüj, Allegra X-30R, USA) +4 °C'de 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar, otomatik pipet yardımıyla 1 ml'lik

mikrosantrifüj tüplere konuldu (Şekil 3.7) ve analizlerin yapılacağı güne kadar -80 °C (Esco Lexicon® ULT freezer)'de saklandı.



**Şekil 3.6.** Alınan numunelerin uygun şartlarda taşınması



**Şekil 3.7.** Biyokimyasal analizler için kan serumlarının çıkarılarak mikrosantrifüj tüplere aktarılması

### 3.3.3. Hematolojik Analizler

EDTA'lı tüplere alınan kanlardan 1-2 saat içerisinde kan sayım cihazı (Abacus Junior Vet 5, Diatron TM, Macaristan) kullanılarak hematolojik parametrelerin analizi yapıldı. Kan parametrelerinden total lökosit (WBC), lenfosit (LYM), nötrofil (NEU), eritrosit (RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT) ve trombosit (PLT) değerleri kaydedildi.

### 3.3.4. Biyokimyasal Analizler

Serum örneklerinde MDA, GSH, 8-isoprostane, Hp, SAA ve Periostin düzeyleri sığır spesifik ELISA test kitleri (BT-LAB Kit, China, Lot no:202202009) üretici firmanın önerdiği protokol kapsamında kullanılarak tespit edildi (Şekil 3.8). Ayrıca serum örneklerinde otoanalizatör (Cobas® 8000, Switzerland) kullanılarak total protein (TP), albümin (ALB), kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT) ve demir düzeyleri tespit edildi.



**Şekil 3.8.** Biyokimyasal ELISA testlerinin yapılması

### 3.3.5. Kan Gazı Analizleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hayvanların T0, T1, T3 ve TS2'nci günlerde klinik muayeneleri yapıp venöz kan örnekleri alındıktan sonra *arteria auricularis*'ten usulüne uygun olarak heparinli enjektöre 1.5-2.5 ml arteriyel kan örnekleri alındı (Şekil 3.9). Hemen ardından kan gazı analizi cihazı (Edan İVet15, P. R. China) kullanılarak kan gazı analizleri yapıldı (Şekil 3.10). Kan gazı analizinde pH, parsiyel karbondioksit basıncı PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), kalsiyum (Ca), HCT, glukoz (Glu) ve laktat (Lac) değerleri kaydedildi.



**Şekil 3.9.** Kan gazı analizi için *arteria auricularis*'ten heparinli enjektöre kan alınması



**Şekil 3.10.** Kan gazı analizleri için kullanılan cihaz ve malzemeler

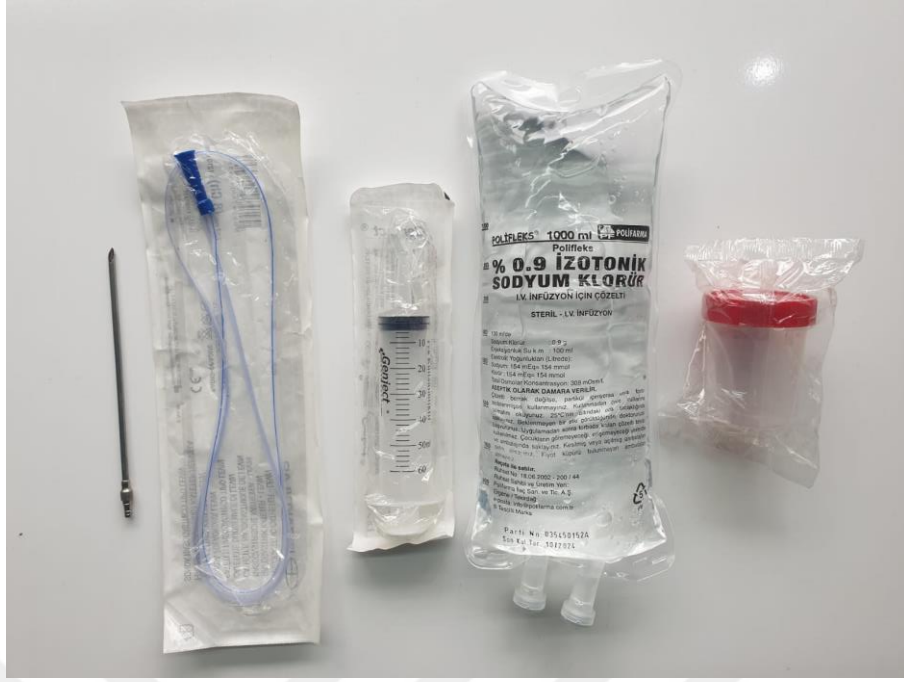
### **3.3.6. Transtrakeal Yıkama Sıvısı Alınması**

Çalışmaya dahil edilen tüm hayvanlarda tedavi öncesi klinik muayenelerin yapılması, venöz ve arteriyel kan örneklerinin alınması ve arteriyel kan örneklerinde kan gazı analizi işlemlerinin yapılmasından sonra TTW alma işlemine geçildi. (Syring, 2004)'in belirttiği metot tarafımızca modifiye edilerek kullanıldı. RS. Syring'in belirttiği metota göre hayvanlar sol yanları üzerine yatırılıp, trakea bölgesine lokal anestezi uygulandıktan sonra TTW örnekleri alınmaktadır. Modifiye ettiğimiz bizim metotta ise hayvan ayakta tutulup burnu yukarı kaldırıldı ve lokal anestezi uygulamadan trakeanın sağ orta hattı traş edilip alkol ve iyot ile aseptisi yapılarak TTW işlemine başlandı (Şekil 3.11). Steril şartlarda 3 mm kalınlığında bir kanül ile trakea içine girildi ve 2.67x1210 mm kalınlığındaki nazogastrik katater (Bıçakcılar, İstanbul, Ref No:19408201) (Şekil 3.12) kanül içerisinden geçirilerek akciğere kadar ilerletildi. Bu süreçte hayvanda

hareketlenmeler ve öksürük reaksiyonu gözlemlendi. Kanül her kullanımda alkol ve ateş ile steril edildi. 50 ml serum fizyolojik kateter aracılığıyla akciğere verildi ve hemen ardından geri aspire edilerek yaklaşık 10-15 ml TTW örneği alındı (Şekil 3.13). Alınan sıvı steril numune kabına aktarılarak mikrobiyolojik kültürü ve Mycoplasma bovis antijen tespiti yapılmak üzere ilgili laboratuvara teslim edildi. Kalan numuneler virolojik analizlerin yapılacağı güne kadar -80°C (Esco Lexicon® ULT freezer)'de muhafaza edildi.



**Şekil 3.11.** TTW işlemi için bölgenin hazırlanması



Şekil 3.12. TTW örneği alımında kullanılan malzemeler



Şekil 3.13. TTW işlemi için kanülün yerleştirilmesi ve nazogastrik kataterin ilerletilerek verilen sıvının aspirasyonu

### 3.3.7. Mikrobiyolojik Analizler

Aseptik koşullarda alınan TTW örnekleri *P. multocida*, *M. haemolytica*, *H. somnus* ve olası bakteriler açısından kültür edilmek üzere soğuk zincir altında Atatürk Üniversitesi Hayvan Hastanesi Merkez Laboratuvarına gönderildi. Örnekler, %5-7 koyun kanı içeren kanlı agara ekilerek %5 CO<sub>2</sub>'li ortamda 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Ayrıca MacConkey agara ekimleri yapılarak aerob koşullarda 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi (Pringle ve ark., 1988; Quinn, 1994). İnkübasyon sonrası üreyen kültürlerden sırasıyla gram boyama ve katalaz-oksidad testleri yapıldı. İdentifikasyon için saf kültürden bakteri alınarak, Triple Sugar Iron Agar (TSIA), Lysin Iron Agar (LIA), sitrat, nitrat, oksidasuon-fermentasyon (O/F Medium), Motility Indole Ornithine medium, jelatin hidroliz, üreaz, glikoz, laktoz, maltoz, mannitol, sukroz ve ksiloz besi yerlerine ekimleri yapılarak 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında biyokimyasal testler yorumlandı ve not edildi (Markey ve ark., 2013; Quinn, 1994). Rutin biyokimyasal testler sonucunda elde edilen izolatları doğrulamak amacıyla BD Phoenix™ PMIC-600 panel (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) identifikasyon sistemi kullanıldı. Taze kültürden bakteri süspansiyonu kit protokolüne uygun olarak MacFarland 0.5 olacak şekilde hazırlandı ve cihaza yüklendi. 18-24 saatlik süre sonrasında identifiye edilen etkenler cihazdan okunarak kaydedildi (Funke ve Funke-Kissling, 2004; Stefaniuk ve ark., 2003).

*Mycoplasma bovis* için ise antijen varlığını saptayan ELISA temelli rapid test kiti (BIO-K-341, Monoscreen AgELISA *Mycoplasma bovis*, Bio-X Diagnostics S. A., Belgium) üretici firmanın önerdiği protokoller kullanılarak analiz edildi.

### 3.3.8. Virolojik Analizler

Transtrakeal yıkama sıvısı örneklerinde BRSV, BPI3V, BHV-1 ve BVDV etkenlerinin varlığı antijen tespitini sağlayan ELISA temelli rapid test kitleri (BIO K 340,

Multiscreen AgELISA Bovine Respiratory, Bio-X Diagnostics S. A., Belgium) üretici firmanın önerdiği protokoller kullanılarak tespit edildi.

### **3.3.9. Tedavi Protokollerinin Uygulanması**

Tüm muayene ve numune alma işlemleri bittikten sonra çalışma grubuna dahil edilen toplam 30 hayvan her grupta 10 hayvan olacak şekilde uygulanacak tedavi protokolüne göre rastgele üç gruba ayrıldı (T, TA1 ve TA2). T grubuna tedavi protokolü olarak 2.5 mg/kg Tildipirosin (Zuprevo, MSD, Almanya) deri altı yolla tek doz uygulandı. TA1 grubuna 1.gün tek doz 2.5 mg/kg Tildipirosin (Zuprevo, MSD, Almanya) ile birlikte 5 gün boyunca 10 mg/kg dozda Asetilsistein (ASİST® 300 mg/3 ml, İdol İlaç, Türkiye) kas içi yolla uygulandı. TA2 grubuna ise 1. gün tek doz 2.5 mg/kg Tildipirosin (Zuprevo, MSD, Almanya) ile birlikte 5 gün boyunca 20 mg/kg dozda Asetilsistein (ASİST® 300 mg/3 ml, İdol İlaç, Türkiye) kas içi yolla uygulandı. Kontrol grubundaki hayvanlara ise (n=10) 5 gün boyunca sadece serum fizyolojik, 5 ml, kas içi olarak uygulandı.

N-Asetilsistein'in sığırlarda bilinen parenteral dozu bulunmamaktadır. Ayrıca sığırlarda NAC'ın kullanıldığı çalışmalar yok denecek kadar azdır (Tras ve ark., 2014). NAC'ın erişkin insandaki (70 kg) mukolitik etkili 600 mg/gün ve 1200 mg/gün olmak üzere bilinen iki peros dozu bulunmaktadır (Borgström ve Kågedal, 1990). Genel farmakoloji bilgisi olarak ergin insanın bir birim dozunun ergin köpeğin dozuna eşit olduğu kabul edilmektedir. Köpek dozunun 15 katının ise sığırlara verilebileceği ifade edilmektedir. Oral dozun 1/10'u ise paranteral doz olarak kabul edilmektedir (Kaya ve ark., 2009). Buna göre sığırlara uygulanabilecek parenteral doz 12.85 mg/kg olarak hesap edilmektedir. Çalışmamızda bu sebeple NAC'nin iki farklı dozu olarak 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozları çalışılmıştır.

İlaç uygulamaları her gün aynı saatlerde, klinik parametreler ölçüldükten ve tüm numuneler alındıktan sonra yapıldı. Çalışma süresince işletmeye farklı bir işletmeden

hayvan giriş-çıkışı ve farklı bir bakıcı giriş-çıkışı yapılmadı. Ayrıca hayvanların rasyonlarında herhangi bir değişiklik yapılmayıp herhangi bir yem katkı maddesi de kullanılmadı.

### **3.3.10 İstatistiksel Analizler**

Çalışmada kullanılan tüm veriler sürüm 25.0 SPSS programı (IBM Software, Inc. Chicago, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak analiz edildi. Verilerin dağılım uygunluklarını belirlemek amacıyla Shapiro-Wilk testi, varyans homojenliğini belirlemek için ise Levene testi kullanıldı. Normal dağılım gösterdiği saptanan verilerin grup içinde zamana bağlı değişimlerinin anlamlılığını belirlemek amacıyla Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi yöntemi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılığın belirlenmesinde One Way Anova (posthoc Duncan) testi uygulandı. Nonparametrik bir veri olan klinik skor verilerinin grup içinde zamana bağlı değişimlerinin anlamlılığı Friedman testi ile analiz edildi, sonrasında Wilcoxon testi uygulandı. Gruplar arasındaki klinik skor verilerinin farklılığının belirlenmesinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren analiz sonuçları ortalama  $\pm$  standart sapma (SD), normal dağılım göstermeyen analizler ise medyan (aralık [min-maks]) olarak sunuldu. Tüm analizlerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hayvanların ırk, yaş, cinsiyet ve canlı ağırlık bilgileri Tablo 4.1.'de gösterildi. Buna göre; çalışma grubu 18 dişi, 12 erkek dana, kontrol grubu ise 3 dişi ve 7 erkek buzağıdan oluştu. Çalışma grubu hayvanlar ortalama  $4.25 \pm 0.63$  aylık yaşta ve  $87.67 \text{ kg} \pm 20.12 \text{ kg}$  canlı ağırlıktayken, kontrol grubu hayvanlar ortalama  $40.3 \pm 9.3$  günlük yaşta ve  $44 \text{ kg} \pm 7.75 \text{ kg}$  canlı ağırlıktan oluştular.

**Tablo 4.1.** Gruplardaki hayvanların ırk, cinsiyet, yaş ve canlı ağırlık bilgileri

| Hayvan No | Kontrol Grubu                     | T Grubu                       | TA1 Grubu                     | TA2 Grubu                     |
|-----------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1         | Simental, 30 günlük, Erkek, 50 kg | Simental, 4 ay, Dişi, 80 kg   | Simental, 4 ay, Dişi, 90 kg   | Simental, 4 ay, Dişi, 80 kg   |
| 2         | Simental, 40 gün, Erkek, 40 kg    | Simental, 4 ay, Dişi, 60 kg   | Simental, 4 ay, Dişi, 80 kg   | Simental, 4 ay, Erkek, 80 kg  |
| 3         | Simental, 35 gün, Dişi, 35 kg     | Montofon, 5 ay, Erkek, 100 kg | Simental, 4,5 ay, Dişi, 95 kg | Simental, 4 ay, Dişi, 70 kg   |
| 4         | Simental, 45 gün, Dişi, 35 kg     | Montofon, 5 ay, Erkek, 90 kg  | Montofon, 4 ay, Dişi, 90 kg   | Simental, 3 ay, Dişi, 70 kg   |
| 5         | Simental, 50 gün, Erkek, 40 kg    | Simental, 4 ay, Dişi, 50 kg   | Montofon, 4 ay, Dişi, 70 kg   | Simental, 3 ay, Erkek, 60 kg  |
| 6         | Simental, 30 gün, Erkek, 50 kg    | Simental, 4 ay, Erkek, 80 kg  | Simental, 5 ay, Dişi, 90 kg   | Simental, 3 ay, Dişi, 80 kg   |
| 7         | Simental, 38 gün, Dişi, 40 kg     | Simental, 5 ay, Erkek, 85 kg  | Simental, 5 ay, Dişi, 120 kg  | Simental, 4 ay, Dişi, 80 kg   |
| 8         | Simental, 35 gün, Erkek, 45 kg    | Simental, 4 ay, Dişi, 70 kg   | Montofon, 5 ay, Erkek, 120 kg | Simental, 4 ay, Erkek, 90 kg  |
| 9         | Simental, 40 gün, Erkek, 45 kg    | Montofon, 5 ay, Erkek, 95 kg  | Simental, 5 ay, Erkek, 130 kg | Simental, 4 ay, Dişi, 80 kg   |
| 10        | Simental, 60 gün, Dişi, 60 kg     | Montofon, 5 ay, Erkek, 110 kg | Simental, 5 ay, Dişi, 135 kg  | Simental, 4 ay, Erkek, 100 kg |

#### 4.1. Klinik Bulgular

Çalışma ve kontrol grubu hayvanların vücut sıcaklıkları, nabız ve solunum sayıları Tablo 4.2.'de gösterildi. Tedavi öncesi çalışma grubu hayvanların vücut sıcaklıklarının ve solunum frekanslarının kontrol grubundan yüksek olduğu belirlendi (Tablo 4.2). Diğer örneklem günlerinde ise tüm çalışma grubu hayvanların vücut sıcaklıklarının kontrol grubundan yüksek olduğu görüldü ( $P<0.001$ ). Solunum frekanslarının da sayısal olarak yüksek olduğu çalışma gruplarından TA2 grubunun T1, T3 ve TS2 günlerindeki yüksekliği anlamlı bulunurken TA1 grubunun T3 günündeki yüksekliği anlamlı bulundu ( $P<0.005$ ). Nabız frekansı değerlerinin tüm gruplarda grup içi ve gruplar arası değerlendirmede anlamlı olmadığı tespit edildi.

Çalışma grubu hayvanların hepsinde ortak olarak tespit edilen klinik bulgu öksürük ve yüksek ateş, daha az olarak burun akıntısı ve gözyaşı akıntısıydı. Tedavi ile birlikte burun akıntısı ve gözyaşı akıntısının ortadan kalktığı, ateşin ve öksürük varlığının ve şiddetinin azaldığı saptandı. Çalışma grubu hayvanların hepsinin kulak skorunun ise normal olduğu gözlemlendi.

**Tablo 4.2.** Tedavi günlerinde gruplara ait klinik bulgular

| Tedavi günleri       |          |                            |                             |                            |                            |          |
|----------------------|----------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
|                      | Grup     | T0                         | T1                          | T3                         | TS2                        | P değeri |
| Vücut Sıcaklığı (°C) | Kontrol  | 38.99 ± 0.26 <sup>a</sup>  | 38.79 ± 0.28 <sup>A</sup>   | 38.49 ± 0.38 <sup>ba</sup> | 38.57 ± 0.28 <sup>ba</sup> | <0.001   |
|                      | T        | 39.41 ± 0.58               | 39.22 ± 0.24 <sup>B</sup>   | 39.29 ± 0.55 <sup>B</sup>  | 39.47 ± 0.28 <sup>B</sup>  | 0.517    |
|                      | TA1      | 39.47 ± 0.57               | 39.17 ± 0.46 <sup>B</sup>   | 39.47 ± 0.39 <sup>B</sup>  | 39.53 ± 0.21 <sup>B</sup>  | 0.193    |
|                      | TA2      | 39.58 ± 0.49 <sup>ab</sup> | 39.66 ± 0.53 <sup>abC</sup> | 39.91 ± 0.27 <sup>aC</sup> | 39.31 ± 0.44 <sup>bb</sup> | 0.018    |
|                      | P değeri | 0.061                      | <0.001                      | <0.001                     | <0.001                     |          |
| Nabız (atım/dk)      | Kontrol  | 109.2 ± 14.73              | 107.6 ± 13.79               | 95.4 ± 12.44               | 100.9 ± 9.48               | 0.038    |
|                      | T        | 108.4 ± 27.29              | 99.2 ± 18.36                | 91.8 ± 27.23               | 101.6 ± 23.79              | 0.360    |
|                      | TA1      | 116 ± 19.95                | 103.6 ± 19.91               | 112 ± 21.33                | 98.8 ± 23.63               | 0.236    |
|                      | TA2      | 96.2 ± 22.95               | 110 ± 29.95                 | 106.8 ± 24.95              | 100.8 ± 17.77              | 0.291    |
|                      | P değeri | 0.247                      | 0.689                       | 0.161                      | 0.990                      |          |
| Solunum (nefes/dk)   | Kontrol  | 39.6 ± 7.88 <sup>a</sup>   | 34.8 ± 6.55 <sup>abA</sup>  | 31.2 ± 6.48 <sup>ba</sup>  | 34.8 ± 4.64 <sup>ba</sup>  | 0.029    |
|                      | T        | 44 ± 7.05                  | 36.8 ± 8.39 <sup>A</sup>    | 38.2 ± 10.26 <sup>A</sup>  | 41.6 ± 13.09 <sup>AB</sup> | 0.129    |
|                      | TA1      | 44.4 ± 8.1 <sup>ab</sup>   | 38 ± 8.69 <sup>aA</sup>     | 47.6 ± 11.69 <sup>bb</sup> | 42 ± 9.29 <sup>abAB</sup>  | 0.016    |
|                      | TA2      | 48.4 ± 10.2 <sup>abc</sup> | 48.4 ± 8.1 <sup>aB</sup>    | 56 ± 8 <sup>bb</sup>       | 44 ± 7.77 <sup>acB</sup>   | <0.001   |
|                      | P değeri | 0.158                      | 0.002                       | <0.001                     | 0.021                      |          |

T: Tildipirosin grubu; TA1: Tildipirosin+10 mg/kg NAC grubu; TA2: Tildipirosin+20 mg/kg NAC grubu. Veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak sunuldu.

Klinik skora puanlama sistemine göre çalışmaya dahil edilen hayvanların tedavi günlerindeki rektal sıcaklık (°C), öksürük, burun akıntısı, göz yaşı akıntısı ve kulak pozisyonu bulguları puanlandırılarak değişimler sayısal olarak takip edildi. Grupların çalışma süresince klinik skorlamaları Tablo 4.3’de gösterildi. Buna göre T ( $P<0.001$ ), TA1 ( $P<0.001$ ) ve TA2 ( $P=0.002$ ) gruplarında tedavi ilerledikçe klinik skor değerlerinin giderek azaldığı saptandı. Hasta grupların T0’daki ve diğer tüm tedavi günlerindeki klinik skor değerleri kontrol grubundan yüksekti ( $P<0.001$ ) ancak tüm tedavi günlerinde hasta grupların klinik skor değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı.

**Tablo 4.3.** Tedavi günlerinde grupların klinik skor puan değerlendirmeleri

|             |          | Tedavi günleri          |                         |                        |                       |                  |
|-------------|----------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|------------------|
|             | Gruplar  | T0                      | T1                      | T3                     | TS2                   | P değeri         |
| Klinik Skor | Kontrol  | 2 (1-3) <sup>aA</sup>   | 2 (0-2) <sup>abA</sup>  | 1 (0-3) <sup>abA</sup> | 1 (0-2) <sup>bA</sup> | <b>0.019</b>     |
|             | T        | 6 (5-8) <sup>aB</sup>   | 5 (3-7) <sup>bB</sup>   | 4 (1-7) <sup>bB</sup>  | 3 (2-4) <sup>cB</sup> | <b>&lt;0.001</b> |
|             | TA1      | 6 (3-8) <sup>aB</sup>   | 4.5 (3-6) <sup>bB</sup> | 4 (2-6) <sup>bB</sup>  | 3 (2-5) <sup>bB</sup> | <b>&lt;0.001</b> |
|             | TA2      | 6.5 (4-9) <sup>aB</sup> | 4 (3-6) <sup>bB</sup>   | 4 (3-5) <sup>bcB</sup> | 4 (2-5) <sup>cB</sup> | <b>0.002</b>     |
|             | P değeri | <b>&lt;0.001</b>        | <b>&lt;0.001</b>        | <b>&lt;0.001</b>       | <b>&lt;0.001</b>      |                  |

T: Tildipirosin grubu; TA1: Tildipirosin+10 mg/kg NAC grubu; TA2: Tildipirosin+20 mg/kg NAC grubu. Veriler ortalama  $\pm$  minimum-maximum (min-max) olarak sunuldu.

Bu çalışmada klinik olarak BRDC’li sığırlarda etkenin teşhisi için canlı hayvanda en kesin yöntem olan TTW yöntemi tercih edildi. Yöntem gereği trakea ve boyun bölgesinde oluşabilecek durumlar ve muayene bulguları tespit edilerek Tablo 4.4.’te gösterildi. Tabloda yalnızca uygulama bölgesinde sorun olan hayvanların bilgisi verildi. TTW işlemi sonrası T1’de 11 hayvanın boyun bölgesinde amfizem tespit edildi. Bu hayvanlardan 4 tanesinde T3’te ve 2 tanesinde ise TS2’de amfizem varlığı devam etti. T1 günü deri altı amfizem varlığının en fazla kontrol grubu hayvanlarda şekillendiği görüldü. Çalışma grubu hayvanlarda ise bu komplikasyonun daha az şekillendiği gözlemlendi.

**Tablo 4.4.** Transtrakeal yıkama sonrası trakea giriş yerinde tespit edilen durumlar.

| Gruplar | T1 günü                              | T3 günü                        | TS2 günü                                       |
|---------|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------|
| K1      | Trakea boyunca yaygın amfizem        |                                |                                                |
| K2      | Deri altı 1 el genişliğinde amfizem  |                                |                                                |
| K5      | Yaygın deri altı amfizem             | Toraks girişinde hafif amfizem |                                                |
| K8      | Yaygın deri altı amfizem             |                                |                                                |
| K9      | Sternuma kadar uzanan yaygın amfizem | Ödem kıvamında yaygın amfizem  | Yaygın amfizem                                 |
| K10     | Trakeal sürtünme                     |                                |                                                |
| T-1     | Traketis ve geniş amfizem            |                                |                                                |
| T-8     | Trakeitis ve geniş amfizem           |                                |                                                |
| TA1-6   |                                      |                                | Trakeal sürtünme sesi                          |
| TA1-9   |                                      |                                | Trakeitis ve trakeal amfizem                   |
| TA2-1   | Geniş amfizem                        |                                | Trakeitis                                      |
| TA2-2   |                                      |                                | Trakeal sürtünme                               |
| TA2-3   |                                      |                                | İshal                                          |
| TA2-4   |                                      |                                | Trakeitis                                      |
| TA2-5   |                                      |                                | Trakeitis                                      |
| TA2-6   | Trakeitis ve yaygın amfizem          | Trakeitis ve yaygın amfizem    | Sulu kahverengi ishal ve trakeal sürtünme sesi |
| TA2-7   |                                      |                                | Trakeitis                                      |
| TA2-8   |                                      |                                | İshal ve trakeal sürtünme                      |
| TA2-9   |                                      |                                | Trakeitis                                      |
| TA2-10  | Geniş amfizem                        | Geniş amfizem                  | Trakeal amfizem                                |

K: Kontrol; T: Tildipirosin grubu; TA1: Tildipirosin+10 mg/kg NAC; TA2: Tildipirosin+20 mg/kg NAC

#### 4.2. Hematolojik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hayvanlardan T0, T1, T3 ve TS2 günlerinde EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinin hematolojik analiz sonuçları Tablo 4.5'de gösterildi.

WBC değerleri grup içi incelendiğinde çalışma grubu hayvanlarda tüm günlerde artış eğilimi görülse de yalnızca TA2 grubunun T3 günündeki WBC değerlerindeki artış T0 gününe göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P=0.009$ ). Gruplar arası WBC değerlerine bakıldığında ise T0 gününde T ve TA2 grubundaki yükseklik kontrol ve TA1 grubuna göre anlamlı bulunurken ( $P=0.045$ ), T1, T3 ve TS2 günlerinde çalışma grupları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulundu (T1  $P=0.010$ , T3  $P=0.004$ , TS2  $P=<0.001$ ).

**Tablo 4.5.** Kontrol ve çalışma grubu hayvanlarda ölçülen bazı hematolojik değerler.

|                               |          | Tedavi Günleri             |                             |                            |                             | P değeri         |
|-------------------------------|----------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------|
|                               | Gruplar  | T0                         | T1                          | T3                         | TS2                         |                  |
| WBC<br>(x10 <sup>3</sup> /μL) | Kontrol  | 7.97 ± 2.10 <sup>A</sup>   | 7.52 ± 1.86 <sup>A</sup>    | 7.66 ± 1.65 <sup>A</sup>   | 7.26 ± 1.56 <sup>A</sup>    | 0.379            |
|                               | T        | 10.23 ± 2.23 <sup>B</sup>  | 10.47 ± 2.74 <sup>B</sup>   | 11.77 ± 3.64 <sup>B</sup>  | 10.54 ± 2.39 <sup>B</sup>   | 0.235            |
|                               | TA1      | 9.83 ± 1.79 <sup>AB</sup>  | 10.93 ± 3.39 <sup>B</sup>   | 10.50 ± 2.85 <sup>B</sup>  | 10.41 ± 2.32 <sup>B</sup>   | 0.455            |
|                               | TA2      | 10.42 ± 2.08 <sup>Ba</sup> | 12.03 ± 3.38 <sup>abB</sup> | 12.24 ± 2.73 <sup>Bb</sup> | 11.26 ± 2.11 <sup>abB</sup> | <b>0.009</b>     |
|                               | P değeri | <b>0.045</b>               | <b>0.010</b>                | <b>0.004</b>               | <b>&lt;0.001</b>            |                  |
| LYM<br>(x10 <sup>3</sup> /μL) | Kontrol  | 5.07 ± 0.91 <sup>A</sup>   | 5.41 ± 1.14 <sup>A</sup>    | 5.47 ± 1.52 <sup>A</sup>   | 5.27 ± 0.84 <sup>A</sup>    | 0.637            |
|                               | T        | 7.20 ± 1.68 <sup>B</sup>   | 7.56 ± 1.96 <sup>B</sup>    | 7.91 ± 2.25 <sup>B</sup>   | 7.73 ± 2.07 <sup>B</sup>    | 0.068            |
|                               | TA1      | 7.43 ± 1.40 <sup>B</sup>   | 7.99 ± 1.48 <sup>B</sup>    | 8.01 ± 1.67 <sup>B</sup>   | 7.62 ± 1.73 <sup>B</sup>    | 0.071            |
|                               | TA2      | 7.17 ± 1.31 <sup>B</sup>   | 7.85 ± 1.52 <sup>B</sup>    | 7.85 ± 1.56 <sup>B</sup>   | 7.33 ± 1.80 <sup>B</sup>    | 0.086            |
|                               | P değeri | <b>0.001</b>               | <b>0.002</b>                | <b>0.007</b>               | <b>0.007</b>                |                  |
| NEU<br>(x10 <sup>3</sup> /μL) | Kontrol  | 2.65 ± 1.99                | 1.91 ± 0.59                 | 2.15 ± 0.84 <sup>A</sup>   | 1.80 ± 0.80 <sup>A</sup>    | 0.256            |
|                               | T        | 2.63 ± 0.65                | 2.59 ± 1.19                 | 3.68 ± 2.98 <sup>AB</sup>  | 2.54 ± 0.98 <sup>AB</sup>   | 0.297            |
|                               | TA1      | 2.26 ± 0.62                | 3.72 ± 3.70                 | 2.32 ± 1.36 <sup>A</sup>   | 2.64 ± 0.93 <sup>AB</sup>   | 0.335            |
|                               | TA2      | 2.98 ± 1.12 <sup>a</sup>   | 4.02 ± 2.26 <sup>ab</sup>   | 4.19 ± 1.54 <sup>Bb</sup>  | 3.67 ± 1.66 <sup>abB</sup>  | <b>0.050</b>     |
|                               | P değeri | 0.635                      | 0.149                       | <b>0.046</b>               | <b>0.026</b>                |                  |
| RBC<br>(x10 <sup>6</sup> /μL) | Kontrol  | 10.14 ± 1.05               | 10.05 ± 1.14                | 10.13 ± 1.18               | 10.09 ± 1.29                | 0.915            |
|                               | T        | 10.38 ± 1.10               | 9.47 ± 1.15                 | 9.31 ± 2.24                | 10.41 ± 2.42                | 0.237            |
|                               | TA1      | 10.33 ± 1.91               | 9.99 ± 1.01                 | 10.57 ± 1.06               | 10.52 ± 1.56                | 0.157            |
|                               | TA2      | 9.66 ± 2.71                | 9.21 ± 3.50                 | 9.39 ± 3.34                | 9.84 ± 2.64                 | 0.488            |
|                               | P değeri | 0.750                      | 0.739                       | 0.511                      | 0.877                       |                  |
| HGB<br>(g/dL)                 | Kontrol  | 12.12 ± 1.99               | 12.27 ± 2.31                | 11.95 ± 2.14               | 12.07 ± 2.37                | 0.466            |
|                               | T        | 10.8 ± 0.98                | 10.36 ± 0.85                | 10.49 ± 0.77               | 10.82 ± 1.09                | 0.098            |
|                               | TA1      | 11.22 ± 0.86               | 10.94 ± 0.91                | 11.13 ± 1.08               | 11.21 ± 1.29                | 0.290            |
|                               | TA2      | 10.65 ± 1.88               | 10.71 ± 1.85                | 10.68 ± 1.58               | 10.67 ± 1.51                | 0.966            |
|                               | P değeri | 0.289                      | 0.129                       | 0.201                      | 0.239                       |                  |
| HCT<br>(%)                    | Kontrol  | 28.53 ± 4.04 <sup>a</sup>  | 31.85 ± 5.36 <sup>b</sup>   | 32.17 ± 5.46 <sup>ba</sup> | 32.63 ± 5.54 <sup>b</sup>   | <b>&lt;0.001</b> |
|                               | T        | 29.06 ± 1.89 <sup>ac</sup> | 26.34 ± 3.09 <sup>abc</sup> | 25.22 ± 4.22 <sup>bb</sup> | 28.71 ± 4.79 <sup>c</sup>   | <b>0.042</b>     |
|                               | TA1      | 29.90 ± 2.24               | 28.56 ± 2.68                | 29.04 ± 2.35 <sup>AB</sup> | 28.52 ± 3.64                | 0.263            |
|                               | TA2      | 26.33 ± 6.17               | 25.60 ± 7.96                | 26.33 ± 7.53 <sup>AB</sup> | 27.19 ± 6.11                | 0.396            |
|                               | P değeri | 0.382                      | 0.060                       | <b>0.031</b>               | 0.116                       |                  |
| PLT<br>(x10 <sup>3</sup> /μL) | Kontrol  | 201 ± 63.8 <sup>aA</sup>   | 309 ± 64.7 <sup>ba</sup>    | 304 ± 52.9 <sup>baA</sup>  | 339 ± 60.5 <sup>dA</sup>    | <b>&lt;0.001</b> |
|                               | T        | 359 ± 83.1 <sup>abB</sup>  | 276 ± 63.3 <sup>aA</sup>    | 314 ± 76.1 <sup>acA</sup>  | 436 ± 80.4 <sup>bb</sup>    | <b>&lt;0.001</b> |
|                               | TA1      | 389 ± 117 <sup>B</sup>     | 328 ± 132 <sup>AB</sup>     | 354 ± 128 <sup>AB</sup>    | 403 ± 172 <sup>AB</sup>     | 0.259            |
|                               | TA2      | 345 ± 105 <sup>B</sup>     | 411 ± 131 <sup>B</sup>      | 419 ± 107 <sup>B</sup>     | 413 ± 86.3 <sup>AB</sup>    | 0.071            |
|                               | P değeri | <b>&lt;0.001</b>           | <b>0.039</b>                | <b>0.042</b>               | <b>0.038</b>                |                  |

WBC: Total lökosit; LYM: Lenfosit; NEU: Nötrofil; RBC: Eritrosit; HGB: Hemogloblin; HCT: Hematokrit; PLT: Trombosit. T: Tildipirosin grubu; TA1: Tildipirosin+10 mg/kg NAC grubu; TA2: Tildipirosin+20 mg/kg NAC grubu. Büyük harfler her bir sütundaki gruplar arası farkı gösterir. Küçük harfler grupların tedavi günleri arasındaki farkı gösterir. Veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak sunuldu.

Grup içi LYM değerlerinde tedavi günlerinde sayısal bir artış saptansa da bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Gruplar arası LYM değerlerinde çalışma grubu hayvanların kontrol grubu hayvanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (T0 P=0.001, T1 P=0.002, T3 P=0.007, TS2 P=0.007). Öte yandan çalışma grubu hayvanların tüm günlerde LYM değerlerinin sayısal olarak en yüksek TA1 grubunda olmasına rağmen birbirine çok yakın seyrettiği tespit edildi.

Grup içi NEU değerleri incelendiğinde, TA2 grubunda T0'a göre T3'teki NEU artışı istatistiksel olarak anlamlı tespit edilirken, diğer gruplarda bir fark tespit edilmedi.

Gruplar arası NEU değerlerinde genel olarak çalışma grubu hayvanların NEU değerlerinin kontrol grubundan yüksek olduğu belirlendi. T0 ve T1 günlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmezken, T3 gününde TA2 grubunun NEU değerinin kontrol ve TA1 grubuna göre anlamlı seviyede yüksek olduğu tespit edildi ( $P=0.046$ ). TS2 gününde ise sadece TA2 grubunun NEU değerinin kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksek olduğu tespit edildi ( $P=0.026$ ).

Grup içi RBC ve HGB değerleri incelendiğinde her bir grupta tedavi günleri arasında birbirine yakın sonuçlar elde edildi ve istatistiksel bir fark saptanmadı. Gruplar arası değerlendirmede çalışma gruplarının RBC ve HGB değerlerinin kontrol grubundan sayısal olarak düşük olduğu saptandı ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Grup içi HCT değerleri incelendiğinde yalnızca T grubunda T0 gününden T3 gününe kadar bir düşüş saptandı ancak T3 günündeki azalma T0'a göre anlamlı bulundu. TS2 gününde ise T3 gününe göre HCT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ( $P=0.042$ ). Gruplar arası duruma bakıldığında ise genel olarak çalışma gruplarının HCT değerlerinin tüm tedavi günlerinde kontrol grubundan sayısal olarak düşük olduğu sadece T3 günündeki T grubunun HCT değerinin düşüklüğünün kontrol grubuna göre anlamlı olduğu tespit edildi ( $P=0.031$ ).

Grup içi PLT değerleri incelendiğinde çalışma gruplarında günler ilerledikçe artış ve azalışlar yaşansa da genel olarak T0 gününe göre bir artışın olduğu saptandı. T grubunda TS2 günündeki PLT değerindeki artış T1 ve T3 günlerine göre anlamlı olduğu belirlendi ( $P<0.001$ ). Gruplar arası PLT değerleri incelendiğinde genel olarak çalışma gruplarının PLT değerlerinin kontrol grubundan yüksek olduğu saptandı. T0 gününde kontrol grubuna göre tüm çalışma gruplarındaki yükseklik anlamlı bulunurken ( $P=<0.001$ ), T1 ve T3 gününde TA2 grubundaki yükseklik kontrol ve T grubuna göre

istatistiksel olarak anlamlı bulundu (T1 P=0.039, T3 P=0.042). TS2 gününde yalnızca T grubunun PLT değeri kontrol grubuna göre yüksek bulundu (P=0.038).

### **4.3. Biyokimyasal Bulgular**

#### **4.3.1. Akut faz yanıt parametre bulguları**

Kontrol grubu ve çalışma grubu hayvanlardan tedavi günlerinde alınan kan serumu örneklerinde akut faz yanıt belirteci olarak periostin, SAA ve Hp seviyeleri ölçüldü (Tablo 4.6).

Grup içi periostin düzeyleri incelendiğinde çalışma gruplarının T1 gününde T0 gününe göre periostin düzeylerinde hafif bir artış olduğu ve daha sonra azalarak devam ettiği ve TS2 günündeki periostin düzeylerinin ise T0 gününden daha düşük seviyelere düştüğü saptandı. Gruplar arası periostin değerlerinde T0 gününde çalışma gruplarının hepsinin kontrol grubundan daha yüksek periostin düzeylerine sahip olduğu görüldü. TA2 grubu hariç diğer çalışma gruplarının diğer tedavi günlerindeki periostin değerleri kontrol grubundan hep yüksek çıkarken TA2 grubunun T3 günündeki periostin düzeylerinin kontrol grubu periostin düzeylerine yaklaştığı ve T grubunun değerinden de oldukça düşük olduğu (P=0.026) saptandı. TA2 grubunun TS2 günündeki periostin düzeyleri ise hem kontrol grubundan hem de diğer çalışma gruplarından daha düşük olduğu tespit edildi.

Grup içi SAA değerleri incelendiğinde T grubunda tedavi ilerledikçe SAA düzeyleri sayısal olarak artış gösterirken TA2 grubunda T1 gününde T0 gününe göre artış olduğu daha sonra giderek azaldığı ve TS2 günündeki SAA düzeylerinin T0 gününden daha düşük seviyelere düştüğü saptandı. TA1 grubunda ise SAA düzeylerinin tedavi ilerledikçe giderek azaldığı ve T3 günündeki azalmanın T0 gününe göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (P=0.039). Gruplar arası SAA değerleri incelendiğinde tüm tedavi günlerinde çalışma gruplarının hepsinin kontrol grubundan yüksek olduğu

ancak T0 gününde sadece TA1 grubunun kontrol grubuna göre yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu (P=0.016), T1 gününde ise TA2 grubunun kontrol grubuna göre yüksekliği anlamlı saptandı (P=0.004).

**Tablo 4.6.** Kontrol ve çalışma grubu hayvanlarda ölçülen akut faz yanıt parametreleri.

|                      |          | Tedavi günleri             |                            |                            |                            | P değeri         |
|----------------------|----------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------|
|                      | Grup     | T0                         | T1                         | T3                         | TS2                        |                  |
| Periostin<br>(ng/ml) | Kontrol  | 11.5 ± 2.06                | 11.8 ± 1.50                | 11 ± 2.27 <sup>A</sup>     | 10.3 ± 2.54                | 0.300            |
|                      | T        | 13.6 ± 2.20                | 14.9 ± 3.37                | 14.4 ± 3.54 <sup>B</sup>   | 11.5 ± 1.98                | 0.062            |
|                      | TA1      | 11.7 ± 1.26                | 12.9 ± 2.91                | 12.3 ± 2.00 <sup>AB</sup>  | 12.6 ± 3.96                | 0.761            |
|                      | TA2      | 12.1 ± 2.69                | 12.4 ± 2.54                | 11 ± 2.68 <sup>A</sup>     | 9.5 ± 2.76                 | 0.108            |
|                      | P değeri | 0.128                      | 0.065                      | <b>0.026</b>               | 0.104                      |                  |
| SAA<br>(µg/ml)       | Kontrol  | 198 ± 39.7 <sup>A</sup>    | 188 ± 36.2 <sup>A</sup>    | 175 ± 53.7                 | 210 ± 51.2                 | 0.162            |
|                      | T        | 237 ± 88 <sup>A</sup>      | 257 ± 118 <sup>AB</sup>    | 261 ± 124                  | 272 ± 148                  | 0.740            |
|                      | TA1      | 377 ± 215 <sup>Ba</sup>    | 308 ± 169 <sup>ABab</sup>  | 224 ± 90.8 <sup>b</sup>    | 251 ± 100 <sup>ab</sup>    | <b>0.039</b>     |
|                      | TA2      | 277 ± 74.9 <sup>AB</sup>   | 302 ± 82.8 <sup>B</sup>    | 283 ± 102                  | 274 ± 100                  | 0.789            |
|                      | P değeri | <b>0.016</b>               | <b>0.004</b>               | 0.085                      | 0.264                      |                  |
| Hp<br>(µg/ml)        | Kontrol  | 1.06 ± 0.196 <sup>A</sup>  | 1 ± 0.219 <sup>A</sup>     | 0.971 ± 0.189 <sup>A</sup> | 1.09 ± 0.192 <sup>A</sup>  | 0.085            |
|                      | T        | 1.68 ± 0.296 <sup>B</sup>  | 1.65 ± 0.148 <sup>C</sup>  | 1.60 ± 0.219 <sup>B</sup>  | 1.59 ± 0.251 <sup>B</sup>  | 0.806            |
|                      | TA1      | 1.59 ± 0.474 <sup>B</sup>  | 1.44 ± 0.081 <sup>B</sup>  | 1.43 ± 0.180 <sup>B</sup>  | 1.53 ± 0.119 <sup>B</sup>  | 0.398            |
|                      | TA2      | 1.51 ± 0.168 <sup>B</sup>  | 1.50 ± 0.222 <sup>BC</sup> | 1.45 ± 0.273 <sup>B</sup>  | 1.46 ± 0.288 <sup>B</sup>  | 0.799            |
|                      | P değeri | <b>&lt;0.001</b>           | <b>&lt;0.001</b>           | <b>&lt;0.001</b>           | <b>&lt;0.001</b>           |                  |
| ALB<br>(g/dL)        | Kontrol  | 1.91 ± 0.543 <sup>aA</sup> | 2.72 ± 0.645 <sup>bB</sup> | 3.05 ± 0.436 <sup>bB</sup> | 2.85 ± 0.419 <sup>bB</sup> | <b>&lt;0.001</b> |
|                      | T        | 3.07 ± 0.375 <sup>B</sup>  | 3.09 ± 0.542 <sup>B</sup>  | 2.91 ± 0.562 <sup>B</sup>  | 3 ± 0.402 <sup>B</sup>     | 0.712            |
|                      | TA1      | 2.04 ± 0.482 <sup>A</sup>  | 1.93 ± 0.346 <sup>A</sup>  | 2.13 ± 0.833 <sup>A</sup>  | 2.16 ± 0.578 <sup>A</sup>  | 0.808            |
|                      | TA2      | 3.03 ± 0.257 <sup>B</sup>  | 2.6 ± 0.544 <sup>B</sup>   | 2.52 ± 0.68 <sup>AB</sup>  | 2.72 ± 0.338 <sup>B</sup>  | 0.053            |
|                      | P değeri | <b>&lt;0.001</b>           | <b>&lt;0.001</b>           | <b>0.013</b>               | <b>&lt;0.001</b>           |                  |

SAA: Serum amiloid-A; Hp: Haptoglobulin; ALB: Albumin; T: Tildipirosin grubu; TA1: Tildipirosin+10 mg/kg NAC grubu; TA2: Tildipirosin+20 mg/kg NAC grubu. Büyük harfler her bir sütundaki gruplar arası farkı gösterir. Küçük harfler grupların tedavi günleri arasındaki farkı gösterir. Veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak sunuldu.

Grup içi Hp değerleri incelendiğinde tüm çalışma gruplarında yüksek olan Hp değerlerinin tedavi ilerledikçe düzeylerinin giderek azaldığı ancak bu azalışların istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi. Gruplar arası Hp değerleri incelendiğinde tüm tedavi günlerinde çalışma gruplarının Hp değerlerinin kontrol grubundan yüksek olduğu saptandı (P<0.001). Çalışma grupları arasında T1 günü hariç diğer günlerde Hp değerlerinde bir fark saptanmadı. T1 ve T3 günlerinde TA1 grubunun çalışma grupları arasında en düşük Hp değerlerine sahip olduğu ve T1 gününde TA1 grubunun T grubuna göre düşüklüğünün istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi (P<0.001).

Grup içi ALB düzeyleri incelendiğinde artış ve azalışlar yaşansa da istatistiksel bir farkın olmadığı belirlendi. Gruplar arası değerlendirmede ise T0 gününde T ve TA2 gruplarının kontrol ve TA1 grubuna göre yüksek ALB düzeylerine sahip olduğu ( $P<0.001$ ) saptandı. Diğer günlerde ise sadece TA1 grubunun diğer gruplara göre düşük ALB düzeylerine sahip olduğu belirlendi ( $P<0.001$ ).

#### **4.3.2. Oksidatif stres parametre bulguları**

Kontrol ve çalışma grubu hayvanlarda tedavi günlerinde alınan kan serumu örneklerinde oksidatif stres durumunu değerlendirmek amacıyla 8-isoprostane, GSH ve MDA seviyeleri ölçüldü (Tablo 4.7).

Grup içi 8-isoprostane düzeyleri incelendiğinde tüm çalışma gruplarında yüksek olan 8-isoprostane düzeylerinin tedavi ilerledikçe giderek azaldığı saptandı. T grubunda TS2 günündeki 8-isoprostane düşüklüğünün T0'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $P=0.043$ ), TA2 grubunda ise T3 günündeki 8-isoprostane düzeylerinin düşüklüğünün T0'a göre anlamlı olduğu tespit edildi ( $P=0.024$ ). Gruplar arası 8-isoprostane düzeyleri incelendiğinde T0 gününde tüm çalışma gruplarının 8-isoprostane değerlerinin kontrol grubundan yüksek olduğu belirlendi. Ancak sadece T grubunun kontrol grubundan anlamlı seviyede yüksek olduğu saptandı ( $P=0.027$ ). TA2 grubunun T1, T3 ve TS2 günlerindeki 8-isoprostane düzeylerinin kontrol ve diğer çalışma gruplarından daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca T grubunun ise TS2 günündeki 8-isoprostane düzeylerinin kontrol grubu düzeyinin altında olduğu tespit edildi.

Grup içi MDA düzeyleri incelendiğinde tüm çalışma gruplarında yüksek olan MDA düzeylerinin tedavi ilerledikçe giderek azaldığı saptandı. Yalnızca TA1 grubunda T3 günündeki düşüklüğün T0'a göre anlamlı olduğu belirlendi ( $P=0.024$ ). Gruplar arası MDA düzeyleri incelendiğinde T0 gününde tüm çalışma gruplarının MDA değerlerinin kontrol grubundan sayısal olarak yüksek olduğu belirlendi. Ancak genel olarak tüm tedavi

günlerinde gruplar arası herhangi bir fark saptanmadı. TA1 ve TA2 gruplarının T1 ve T3 günlerinde kontrol grubundan sayısal olarak daha düşük MDA seviyelerine sahip olduğu TS2 gününde ise sadece TA2 grubunun kontrol grubu değerlerine çok yaklaştığı saptandı.

Grup içi GSH düzeyleri incelendiğinde çalışma gruplarında T1 ve T3 günlerinde giderek sayısal bir artışın yaşandığı ancak T3 gününden sonra TS2 günündeki GSH düzeylerinde bir azalmanın olduğu saptandı. Hatta TA1 grubunda T3 gününe göre TS2 günündeki bu azalma istatistiksel olarak önemli bulundu ( $P=0.002$ ). Gruplar arası GSH düzeyleri incelendiğinde T0 ( $P<0.001$ ), T1 ( $P=<0.001$ ), T3 ( $P=0.016$ ) ve TS2 ( $P=0.003$ ) günlerinde kontrol grubuna ve diğer çalışma gruplarına göre en düşük GSH düzeylerinin T grubunda olduğu tespit edildi. TA1 ve TA2 gruplarının T1 ve T3 günlerindeki GSH düzeyleri T0 gününe göre artmış ve kontrol grubu düzeylerine gelmiştir. TS2 gününde ise TA2 grubu kontrol grubundan daha yüksek GSH düzeylerine sahipken T ve TA1 gruplarının kontrol grubundan daha düşük GSH düzeylerine sahip olduğu görüldü ( $P=0.003$ ).

**Tablo 4.7.** Kontrol ve çalışma grubu hayvanlarda ölçülen oksidatif stres parametreleri.

|                         |          | Tedavi günleri            |                           |                            |                             | P değeri     |
|-------------------------|----------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------|
|                         |          | T0                        | T1                        | T3                         | TS2                         |              |
| 8-isoprostane<br>(ng/l) | Kontrol  | 133 ± 23.1 <sup>A</sup>   | 134 ± 30.7                | 125 ± 20.6                 | 136.42 ± 21.7               | 0.724        |
|                         | T        | 185 ± 49.9 <sup>Ba</sup>  | 164 ± 64.2 <sup>ab</sup>  | 144 ± 47.4 <sup>ab</sup>   | 135.32 ± 40.1 <sup>b</sup>  | <b>0.043</b> |
|                         | TA1      | 167 ± 48.2 <sup>AB</sup>  | 145 ± 30.2                | 130 ± 42.1                 | 156.37 ± 39.7               | 0.194        |
|                         | TA2      | 147 ± 24.9 <sup>Aa</sup>  | 129 ± 23.4 <sup>ab</sup>  | 117 ± 21.2 <sup>b</sup>    | 125.60 ± 28.8 <sup>ab</sup> | <b>0.024</b> |
|                         | P değeri | <b>0.027</b>              | 0.243                     | 0.377                      | 0.235                       |              |
| MDA<br>(nmol/ml)        | Kontrol  | 5.44 ± 1.61               | 5.86 ± 1.18               | 4.92 ± 1.60                | 5 ± 1.14                    | 0.289        |
|                         | T        | 7.25 ± 2.36               | 6.16 ± 2.95               | 6.23 ± 2.45                | 5.21 ± 2.03                 | 0.316        |
|                         | TA1      | 6.44 ± 1.72 <sup>a</sup>  | 5.82 ± 1.64 <sup>ab</sup> | 4.60 ± 1.04 <sup>b</sup>   | 5.94 ± 1.80 <sup>ab</sup>   | <b>0.024</b> |
|                         | TA2      | 5.95 ± 1.77               | 5.22 ± 1.07               | 4.65 ± 1.55                | 5.07 ± 1.79                 | 0.229        |
|                         | P değeri | 0.193                     | 0.724                     | 0.329                      | 0.600                       |              |
| GSH<br>(ng/ml)          | Kontrol  | 3478 ± 687 <sup>C</sup>   | 3406 ± 795 <sup>B</sup>   | 3640 ± 904 <sup>B</sup>    | 3337 ± 698 <sup>B</sup>     | 0.381        |
|                         | T        | 1771 ± 514 <sup>A</sup>   | 1928 ± 732 <sup>A</sup>   | 2306 ± 914 <sup>A</sup>    | 2212 ± 826 <sup>A</sup>     | 0.313        |
|                         | TA1      | 2589 ± 397 <sup>abB</sup> | 3093 ± 915 <sup>abB</sup> | 3534 ± 1332 <sup>abB</sup> | 2297 ± 897 <sup>ba</sup>    | <b>0.002</b> |
|                         | TA2      | 3288 ± 892 <sup>C</sup>   | 3640 ± 930 <sup>B</sup>   | 3722 ± 1065 <sup>B</sup>   | 3454 ± 1047 <sup>B</sup>    | 0.669        |
|                         | P değeri | <b>&lt;0.001</b>          | <b>&lt;0.001</b>          | <b>0.016</b>               | <b>0.003</b>                |              |

MDA: Malondialdehid; GSH: Glutatyon; T: Tildipirosin grubu; TA1: Tildipirosin+10 mg/kg NAC grubu; TA2: Tildipirosin+20 mg/kg NAC grubu. Büyük harfler her bir sütundaki gruplar arası farkı gösterir. Küçük harfler grupların tedavi günleri arasındaki farkı gösterir. Veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak sunuldu.

#### 4.3.3. Rutin biyokimyasal parametre bulguları

Kontrol ve çalışma grubu hayvanlardan tedavi günlerinde alınan kan serumu örneklerinde otoanalizör vasıtası ile GGT, AST, TP, ALB, KREA, BUN ve Fe seviyeleri ölçüldü ve sonuçlar Tablo 4.8’de sunuldu.

Grup içi GGT düzeylerinde artış ve azalışlar yaşansa da istatistiksel bir önem saptanmadı. Gruplar arası değerlendirmede tüm tedavi günlerinde en düşük GGT düzeyinin TA1 grubunda olduğu ( $P<0.001$ ) ve genel olarak çalışma grupları GGT düzeylerinin kontrol grubundan düşük olduğu saptandı

Grup içi AST değerleri incelendiğinde T grubunda giderek sayısal bir azalışın olduğu, TA1 grubunda ise giderek bir artışın yaşandığı ve TS2 günündeki AST artışının T1’e göre anlamlı olduğu saptandı ( $P=0.025$ ). Gruplar arası AST değerlerinde T0 gününde sadece TA2 grubu kontrole göre yüksek bulunurken ( $P=0.002$ ) T1 ve T3 günlerinde T ve TA2 gruplarının AST düzeylerinin kontrolden ve TA1 grubundan yüksek olduğu saptandı ( $P<0.001$ ). TS2 gününde ise kontrole göre yüksek AST düzeyleri olan çalışma gruplarından sadece TA2 grubunun kontrole göre anlamlı olduğu belirlendi ( $P=0.010$ )

Grup içi TP değerleri incelendiğinde çalışma gruplarında artış ve azalışlar yaşansa da anlamlı bir fark saptanmadı. Gruplar arası değerlendirmede T0 gününde T ve TA2 gruplarının TP değerlerinin kontrol ve TA1 gruplarına göre yüksek olduğu saptandı ( $P<0.001$ ). T1 günde ise en yüksek TP değerinin T grubunda olduğu belirlendi ( $P<0.001$ ).

Grup içi KREA değerleri incelendiğinde çalışma gruplarında artış ve azalışlar yaşansa da anlamlı bir fark saptanmadı. Gruplar arası değerlendirmede T0 gününde T ve TA2 gruplarının kontrol grubuna göre yüksek KREA değerlerine sahip olduğu belirlenirken ( $P<0.001$ ) T1 gününde sadece T grubunun kontrole göre yüksek olduğu

saptandı. T3 ve TS2 günlerinde ise tüm çalışma gruplarının kontrol grubuna yakın KREA değerler sergilediği gözlemlendi.

**Tablo 4.8.** Kontrol ve çalışma grubu hayvanlarda ölçülen rutin biyokimyasal parametreler.

|                 |          | Tedavi günleri              |                             |                            |                            | P değeri |
|-----------------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
|                 | Gruplar  | T0                          | T1                          | T3                         | TS2                        |          |
| GGT<br>(U/L)    | Kontrol  | 19.9 ± 14.4 <sup>B</sup>    | 25.4 ± 15.5 <sup>B</sup>    | 26.8 ± 12.8 <sup>B</sup>   | 22.7 ± 8.82 <sup>B</sup>   | 0.149    |
|                 | T        | 20.8 ± 8.12 <sup>B</sup>    | 21.5 ± 6.26 <sup>B</sup>    | 20.4 ± 6.96 <sup>B</sup>   | 19.7 ± 5.81 <sup>B</sup>   | 0.621    |
|                 | TA1      | 10.8 ± 3.01 <sup>A</sup>    | 11 ± 4.37 <sup>A</sup>      | 11.5 ± 4.48 <sup>A</sup>   | 12.6 ± 5.54 <sup>A</sup>   | 0.667    |
|                 | TA2      | 26.2 ± 9.15 <sup>B</sup>    | 23.4 ± 9.97 <sup>B</sup>    | 23.2 ± 8.93 <sup>B</sup>   | 27 ± 10.1 <sup>B</sup>     | 0.294    |
|                 | P değeri | <0.001                      | <0.001                      | <0.001                     | 0.002                      |          |
| AST<br>(U/L)    | Kontrol  | 27.1 ± 19.4 <sup>aA</sup>   | 36.4 ± 20 <sup>abA</sup>    | 45.1 ± 21.1 <sup>baA</sup> | 53.2 ± 12.1 <sup>baA</sup> | <0.001   |
|                 | T        | 90.7 ± 61.6 <sup>AB</sup>   | 94.6 ± 39.8 <sup>B</sup>    | 76.1 ± 23 <sup>B</sup>     | 70.2 ± 16 <sup>AB</sup>    | 0.253    |
|                 | TA1      | 44.8 ± 10.4 <sup>abAB</sup> | 42.8 ± 9.2 <sup>aA</sup>    | 51.6 ± 19.3 <sup>abA</sup> | 62 ± 23.6 <sup>baB</sup>   | 0.025    |
|                 | TA2      | 104 ± 60.9 <sup>abB</sup>   | 100 ± 43.9 <sup>aB</sup>    | 124 ± 57.2 <sup>abB</sup>  | 102 ± 44.1 <sup>baB</sup>  | 0.171    |
|                 | P değeri | 0.002                       | <0.001                      | 0.001                      | 0.010                      |          |
| TP<br>(g/dl)    | Kontrol  | 3.54 ± 0.988 <sup>aA</sup>  | 4.54 ± 1.23 <sup>abAB</sup> | 5.24 ± 0.905 <sup>b</sup>  | 5.31 ± 0.641 <sup>b</sup>  | <0.001   |
|                 | T        | 6 ± 0.59 <sup>B</sup>       | 6.3 ± 0.889 <sup>C</sup>    | 5.82 ± 0.798               | 6.03 ± 0.552               | 0.487    |
|                 | TA1      | 4.08 ± 0.737 <sup>A</sup>   | 3.82 ± 0.622 <sup>A</sup>   | 4.39 ± 1.37                | 5.02 ± 1.77                | 0.151    |
|                 | TA2      | 5.81 ± 0.666 <sup>B</sup>   | 5.25 ± 1.1 <sup>B</sup>     | 5.16 ± 1.53                | 5.72 ± 1.11                | 0.201    |
|                 | P değeri | <0.001                      | <0.001                      | 0.073                      | 0.074                      |          |
| KREA<br>(mg/dl) | Kontrol  | 0.537 ± 0.2 <sup>aA</sup>   | 0.78 ± 0.274 <sup>baB</sup> | 0.855 ± 0.263 <sup>b</sup> | 0.798 ± 0.190 <sup>b</sup> | <0.001   |
|                 | T        | 1.02 ± 0.238 <sup>B</sup>   | 0.994 ± 0.2 <sup>C</sup>    | 0.874 ± 0.186              | 0.958 ± 0.204              | 0.121    |
|                 | TA1      | 0.638 ± 0.212 <sup>A</sup>  | 0.579 ± 0.169 <sup>A</sup>  | 0.671 ± 0.321              | 0.78 ± 0.312               | 0.301    |
|                 | TA2      | 1.01 ± 0.214 <sup>B</sup>   | 0.893 ± 0.204 <sup>BC</sup> | 0.835 ± 0.341              | 0.874 ± 0.243              | 0.292    |
|                 | P değeri | <0.001                      | <0.001                      | 0.371                      | 0.351                      |          |
| BUN<br>(mg/dl)  | Kontrol  | 9.58 ± 4.21 <sup>B</sup>    | 11.66 ± 4.56 <sup>B</sup>   | 13.47 ± 5.73 <sup>B</sup>  | 11.93 ± 2.59 <sup>B</sup>  | 0.113    |
|                 | T        | 7.63 ± 2.53 <sup>AB</sup>   | 7.17 ± 2 <sup>A</sup>       | 6.06 ± 2.77 <sup>A</sup>   | 7.77 ± 2.06 <sup>A</sup>   | 0.112    |
|                 | TA1      | 6.65 ± 2.38 <sup>A</sup>    | 4.72 ± 1.43 <sup>A</sup>    | 6.95 ± 2.61 <sup>A</sup>   | 5.6 ± 2.59 <sup>A</sup>    | 0.083    |
|                 | TA2      | 6.98 ± 2.59 <sup>AB</sup>   | 5.75 ± 2.15 <sup>A</sup>    | 5.84 ± 2.38 <sup>A</sup>   | 7.06 ± 2.69 <sup>A</sup>   | 0.103    |
|                 | P değeri | 0.135                       | <0.001                      | <0.001                     | <0.001                     |          |
| Fe<br>(µg/dl)   | Kontrol  | 78.3 ± 19.8 <sup>aB</sup>   | 97.4 ± 31.2 <sup>abB</sup>  | 117 ± 31.7 <sup>baB</sup>  | 134 ± 36.7 <sup>baB</sup>  | 0.001    |
|                 | T        | 95.2 ± 18.1 <sup>abC</sup>  | 83.3 ± 14.4 <sup>aB</sup>   | 105 ± 27 <sup>baB</sup>    | 86.2 ± 18.1 <sup>abA</sup> | 0.032    |
|                 | TA1      | 62.2 ± 11.5 <sup>A</sup>    | 48.3 ± 10 <sup>A</sup>      | 63.1 ± 30 <sup>A</sup>     | 68.1 ± 15 <sup>A</sup>     | 0.064    |
|                 | TA2      | 86.4 ± 18.3 <sup>BC</sup>   | 61.8 ± 27.4 <sup>A</sup>    | 75.9 ± 35.5 <sup>A</sup>   | 88.6 ± 32.3 <sup>A</sup>   | 0.073    |
|                 | P değeri | <0.001                      | <0.001                      | 0.001                      | <0.001                     |          |

GGT: Gama glutamil transferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; TP: Total protein; KREA: Kreatinin; BUN: Kan üre nitrojeni; Fe: Demir; T: Tildipirosin grubu; TA1: Tildipirosin+10 mg/kg NAC grubu; TA2: Tildipirosin+20 mg/kg NAC grubu. Büyük harfler her bir sütundaki gruplar arası farkı gösterir. Küçük harfler grupların tedavi günleri arasındaki farkı gösterir. Veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak sunuldu.

Grup içi BUN değerleri incelendiğinde çalışma gruplarında artış ve azalışlar yaşansa da anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Gruplar arası değerlendirmede T0 gününde anlamlı bir fark bulunmazken T1, T3 ve TS2 günlerinde çalışma gruplarının kontrol grubuna göre anlamlı seviyede daha düşük BUN düzeylerine sahip olduğu görüldü (P<0.001)

Grup içi Fe düzeyleri incelendiğinde çalışma gruplarında artış ve azalışlar yaşansa da sadece T grubunda T3 günündeki artışın T1'e göre istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ( $P=0.032$ ). Gruplar arası değerlendirmede ise tüm tedavi günlerinde en düşük Fe düzeyleri TA1 grubunda saptandı ( $P<0.001$ ). T1, T3 ve TS2 günlerinde ise tüm çalışma gruplarının kontrol grubuna göre sayısal olarak daha düşük Fe düzeylerine sahip olduğu, TA1 ve TA2 gruplarının düşüklüğünün ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $P<0.001$ ).

#### **4.3.4. Kan gazı analiz bulguları**

Kontrol ve çalışma grubu hayvanlardan tedavi günlerinde alınan ve işletmede hızla analiz edilen arteriyel kan gazı ölçüm sonuçları Tablo 4.9'da gösterildi.

Grup içi pH düzeyleri incelendiğinde tüm çalışma gruplarında tedavi ilerledikçe pH düzeylerinde sayısal bir artışın yaşandığı ancak T grubunun TS2 günündeki artışın T0'a göre anlamlı olduğu ( $P=0.005$ ), TA2 grubunda ise T1 günündeki artışın T0'a göre anlamlı olduğu saptandı. Gruplar arası pH düzeyleri incelendiğinde T0 gününde çalışma gruplarının kontrole göre sayısal olarak daha düşük pH değerlerine sahip olduğu görüldü. T1 gününde T ve TA2 gruplarının TA1 grubuna göre daha yüksek pH değerine sahip olduğu görüldü ( $P=0.015$ ). T3 gününde tüm çalışma grupları kontrole göre daha yüksek pH değerlerine sahip olduğu saptandı. TS2 gününde ise en yüksek pH değerine T grubunun sahip olduğu tespit edildi ( $P=0.013$ ).

Grup içi PaO<sub>2</sub> değerleri incelendiğinde çalışma gruplarında T0 gününe göre diğer tedavi günlerinde benzer sonuçların olduğu saptanırken anlamlı bir fark tespit edilmedi. Gruplar arası PaO<sub>2</sub> değerleri incelendiğinde genel olarak tüm çalışma gruplarının kontrol grubundan daha yüksek PaO<sub>2</sub> değerlerine sahip olduğu tespit edildi. T0 gününde en düşük PaO<sub>2</sub> değerleri TA2 grubunda saptanırken ( $P=0.017$ ), TS2 gününde tüm çalışma

gruplarının kontrol grubundan anlamlı seviyede daha yüksek PaO<sub>2</sub> değerlerine sahip olduğu tespit edildi (P<0.001)

PaCO<sub>2</sub> değerlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesinde herhangi bir fark tespit edilmedi. Gruplar arası değerlendirmede genelde tüm tedavi günlerinde çalışma gruplarının kontrolden daha yüksek PaCO<sub>2</sub> değerlerine sahip olduğu ancak sadece TS2 gününde T grubunun tüm gruplardan sayısal olarak daha düşük PaCO<sub>2</sub> değerlerine sahip olduğu görüldü.

Grup içi SO<sub>2</sub> seviyelerinde anlamlı fark tespit edilmezken gruplar arası değerlendirmede çalışma gruplarının tüm tedavi günlerinde kontrol grubundan daha yüksek SO<sub>2</sub> seviyelerine sahip olduğu tespit edildi. Çalışma gruplarının bu yüksekliği yalnızca TS2 gününde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bulundu (P=0.002).

Grup içi HCO<sub>3</sub> düzeyleri incelendiğinde tüm çalışma gruplarında HCO<sub>3</sub> düzeylerinde bir artışın yaşandığı tespit edildi. T grubunun T1 günündeki HCO<sub>3</sub> düzeyi artışının T0'a göre anlamlı olduğu (P=0.019), TA1 grubunun T3 gününün T0'a göre anlamlı olduğu (P=0.036), TA2 grubunun ise TS2 gününün T0'a göre anlamlı olduğu (P=0.009) saptandı. Gruplar arası HCO<sub>3</sub> düzeyleri incelendiğinde çalışma gruplarının kontrol grubuna göre yüksek HCO<sub>3</sub> düzeylerine sahip olduğu görüldü. T1 gününde T grubunun yüksekliği kontrol grubuna göre anlamlı bulunurken (P=0.036) T3 gününde TA1 grubunun yüksekliği kontrole göre anlamlı bulundu (P=0.049)

Grup içi Lac düzeyleri incelendiğinde tüm çalışma gruplarında T0'da yüksek olan Lac değerlerinin tedavi ile birlikte giderek azaldığı saptandı. Gruplar arası değerlendirmede tedavi süresince TA1 grubunun kontrol grubuna göre en yüksek Lac değerine sahip olduğu görüldü (P<0.05). TS2 gününde ise kontrol grubuna göre en yüksek Lac değerine sahip grubun T grubu olduğu tespit edildi (P=0.005).

**Tablo 4.9.** Tedavi günlerinde ölçülen arteriyel kan gazı sonuçları

|                              |                 | Tedavi günleri              |                              |                             |                              | P değeri     |
|------------------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------|
|                              | Gruplar         | T0                          | T1                           | T3                          | TS2                          |              |
| pH                           | <b>Kontrol</b>  | 7.473 ± 0.028               | 7.469 ± 0.026 <sup>AB</sup>  | 7.468 ± 0.029               | 7.469 ± 0.021 <sup>A</sup>   | 0.954        |
|                              | <b>T</b>        | 7.459 ± 0.047 <sup>a</sup>  | 7.485 ± 0.021 <sup>abB</sup> | 7.482 ± 0.023 <sup>ab</sup> | 7.538 ± 0.078 <sup>bB</sup>  | <b>0.005</b> |
|                              | <b>TA1</b>      | 7.467 ± 0.033               | 7.444 ± 0.058 <sup>A</sup>   | 7.489 ± 0.026               | 7.498 ± 0.024 <sup>AB</sup>  | 0.055        |
|                              | <b>TA2</b>      | 7.454 ± 0.047 <sup>a</sup>  | 7.496 ± 0.025 <sup>bB</sup>  | 7.490 ± 0.021 <sup>ab</sup> | 7.493 ± 0.025 <sup>abA</sup> | <b>0.044</b> |
|                              | <b>P değeri</b> | 0.695                       | <b>0.015</b>                 | 0.219                       | <b>0.013</b>                 |              |
| PaO <sub>2</sub><br>(mm/Hg)  | <b>Kontrol</b>  | 59.2 ± 2.78 <sup>aAB</sup>  | 57.9 ± 9.05 <sup>ab</sup>    | 59 ± 6.13 <sup>ab</sup>     | 51.6 ± 6.43 <sup>bA</sup>    | <b>0.044</b> |
|                              | <b>T</b>        | 64.3 ± 7.02 <sup>B</sup>    | 65.7 ± 7.86                  | 63.3 ± 8.63                 | 63.6 ± 643 <sup>B</sup>      | 0.882        |
|                              | <b>TA1</b>      | 64 ± 5.33 <sup>B</sup>      | 60.6 ± 11.84                 | 63.6 ± 9.26                 | 61.7 ± 3.27 <sup>B</sup>     | 0.730        |
|                              | <b>TA2</b>      | 57.3 ± 6.4 <sup>A</sup>     | 59.3 ± 7.35                  | 60.5 ± 6.80                 | 58.8 ± 7.3 <sup>B</sup>      | 0.562        |
|                              | <b>P değeri</b> | <b>0.017</b>                | 0.268                        | 0.496                       | <b>&lt;0.001</b>             |              |
| PaCO <sub>2</sub><br>(mm/Hg) | <b>Kontrol</b>  | 35.2 ± 2.85                 | 36.6 ± 4.77                  | 35.75 ± 3.99                | 36.69 ± 2.44                 | 0.466        |
|                              | <b>T</b>        | 36.16 ± 2.43                | 38.21 ± 2.77                 | 38.18 ± 3.26                | 35.76 ± 2.58                 | 0.122        |
|                              | <b>TA1</b>      | 39.99 ± 10.29               | 39.10 ± 4.81                 | 39.09 ± 4.56                | 36.9 ± 3.36                  | 0.708        |
|                              | <b>TA2</b>      | 38.69 ± 4.61                | 36.55 ± 3.80                 | 36.11 ± 2.06                | 38.3 ± 3.9                   | 0.313        |
|                              | <b>P değeri</b> | 0.199                       | 0.442                        | 0.129                       | 0.351                        |              |
| SO <sub>2</sub><br>(%)       | <b>Kontrol</b>  | 92.1 ± 1.10                 | 90.2 ± 5.79                  | 91.6 ± 2.32                 | 87.8 ± 5.47 <sup>A</sup>     | 0.134        |
|                              | <b>T</b>        | 93 ± 2.05                   | 93.1 ± 3.41                  | 92.9 ± 3                    | 93.7 ± 2.26 <sup>B</sup>     | 0.914        |
|                              | <b>TA1</b>      | 93.3 ± 1.77                 | 89.7 ± 7.76                  | 92.8 ± 3.26                 | 93.1 ± 1.37 <sup>B</sup>     | 0.263        |
|                              | <b>TA2</b>      | 90.1 ± 3.84                 | 91.7 ± 3.30                  | 92.5 ± 2.55                 | 91.7 ± 3.16 <sup>B</sup>     | 0.201        |
|                              | <b>P değeri</b> | 0.099                       | 0.494                        | 0.723                       | <b>0.002</b>                 |              |
| HCO <sub>3</sub><br>(mmol/L) | <b>Kontrol</b>  | 25.3 ± 2.55                 | 25.9 ± 2.57 <sup>A</sup>     | 25.4 ± 3.35 <sup>A</sup>    | 26.1 ± 2.04 <sup>A</sup>     | 0.603        |
|                              | <b>T</b>        | 25.2 ± 2.74 <sup>a</sup>    | 28.1 ± 1.28 <sup>bB</sup>    | 27.4 ± 1.82 <sup>abAB</sup> | 28 ± 2.57 <sup>ab</sup>      | <b>0.019</b> |
|                              | <b>TA1</b>      | 26.2 ± 3.6 <sup>a</sup>     | 26.1 ± 1.54 <sup>abA</sup>   | 29.1 ± 3.53 <sup>bB</sup>   | 27.9 ± 1.88 <sup>ab</sup>    | <b>0.036</b> |
|                              | <b>TA2</b>      | 26.4 ± 1.83 <sup>a</sup>    | 27.6 ± 2.17 <sup>abAB</sup>  | 26.9 ± 0.05 <sup>abAB</sup> | 28.67 ± 2.17 <sup>b</sup>    | <b>0.009</b> |
|                              | <b>P değeri</b> | 0.670                       | <b>0.036</b>                 | <b>0.049</b>                | 0.071                        |              |
| Lac<br>(mmol/L)              | <b>Kontrol</b>  | 0.542 ± 0.113 <sup>A</sup>  | 0.49 ± 0.103 <sup>A</sup>    | 0.555 ± 0.242               | 0.447 ± 0.079 <sup>A</sup>   | 0.329        |
|                              | <b>T</b>        | 0.766 ± 0.148 <sup>A</sup>  | 0.448 ± 0.09 <sup>A</sup>    | 0.54 ± 0.225                | 1.041 ± 1.149 <sup>B</sup>   | 0.195        |
|                              | <b>TA1</b>      | 1.474 ± 1.353 <sup>B</sup>  | 1.177 ± 0.824 <sup>B</sup>   | 1.007 ± 1.129               | 0.522 ± 0.212 <sup>AB</sup>  | 0.065        |
|                              | <b>TA2</b>      | 0.983 ± 0.544 <sup>AB</sup> | 0.809 ± 0.585 <sup>AB</sup>  | 0.79 ± 0.305                | 0.769 ± 0.235 <sup>AB</sup>  | 0.466        |
|                              | <b>P değeri</b> | <b>0.003</b>                | <b>0.034</b>                 | 0.158                       | 0.005                        |              |

PaO<sub>2</sub>: Parsiyel oksijen basıncı; PaCO<sub>2</sub>: Parsiyel karbondioksit basıncı; SO<sub>2</sub>: Oksijen saturasyonu; HCO<sub>3</sub>: Bikarbonat; Lac: Laktat; T: Tildipirosin grubu; TA1: Tildipirosin+10 mg/kg NAC grubu; TA2: Tildipirosin+20 mg/kg NAC grubu. Veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak sunuldu.

#### 4.4. Mikrobiyolojik ve Virolojik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hayvanlardan alınan TTW örneklerinde tespit edilen hastalık etkenleri ve dağılım oranları Tablo 4.10.'da sunuldu. Buna göre; 10 örnekte (%25) *P. multocida* tek etken olarak tespit edilirken, 6 örnekte (%15) BRSV ile *P. multocida*, 2 örnekte (%5) BPI3V ile *P. multocida*, 1 örnekte (%2.5) BVDV ile *P. multocida* tespit edildi. 2 örnekte (%5) BRSV, 3 örnekte (%7.5) BPI3V virüsü tek etken olarak tespit edilirken 1 örnekte (%2.5) BRSV ile BPI3V bir arada tespit edildi. 5 örnekte (%12.5) taraması yapılan hastalık etkenlerinden hiçbirisi tespit edilmezken örneklerin hiçbirinde BoHV-1, *M. bovis*, *M. haemolytica* ve *H. somnus* etkenleri tespit edilmedi.

Kontrol grubu hayvanlardan alınan örneklerde ise herhangi bir bakteriyel veya viral etken tespit edilmedi.

**Tablo 4.10.** Transtrakeal yıkama sıvılarından elde edilen etken dağılımı tablosu.

| Gruplar | No | BRSV | BPI3V | BoHV-1 | BVDV | <i>M. bovis</i> | Mikrobiyolojik Kültür          |
|---------|----|------|-------|--------|------|-----------------|--------------------------------|
| T       | 1  | -    | -     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| T       | 2  | +    | -     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| T       | 3  | -    | -     | -      | -    | -               | -                              |
| T       | 4  | -    | +     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| T       | 5  | +    | -     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| T       | 6  | +    | -     | -      | -    | -               | -                              |
| T       | 7  | -    | -     | -      | -    | -               | -                              |
| T       | 8  | -    | -     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| T       | 9  | -    | +     | -      | -    | -               | -                              |
| T       | 10 | -    | -     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| TA1     | 1  | -    | -     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| TA1     | 2  | +    | -     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| TA1     | 3  | +    | -     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| TA1     | 4  | -    | -     | -      | -    | -               | -                              |
| TA1     | 5  | -    | +     | -      | -    | -               | -                              |
| TA1     | 6  | -    | -     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| TA1     | 7  | -    | -     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| TA1     | 8  | -    | -     | -      | -    | -               | -                              |
| TA1     | 9  | -    | -     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| TA1     | 10 | +    | +     | -      | -    | -               | -                              |
| TA2     | 1  | -    | -     | -      | +    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| TA2     | 2  | -    | -     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| TA2     | 3  | +    | -     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| TA2     | 4  | -    | -     | -      | -    | -               | -                              |
| TA2     | 5  | -    | -     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| TA2     | 6  | +    | -     | -      | -    | -               | -                              |
| TA2     | 7  | -    | +     | -      | -    | -               | <i>Pseudomonas fluorescens</i> |
| TA2     | 8  | -    | +     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| TA2     | 9  | -    | -     | -      | -    | -               | <i>P. multocida</i>            |
| TA2     | 10 | -    | +     | -      | -    | -               | -                              |

T: Tildipirosin grubu; TA1: Tildipirosin+10 mg/kg NAC grubu; TA2: Tildipirosin+20 mg/kg NAC grubu.

## 5. TARTIŞMA

Sığırların solunum sistemi hastalığı kompleksi (BRDC), ülkemizde ve tüm dünyada genç sığırları etkileyerek en yüksek ekonomik kayıplara sebep olan hastalıklar arasında yerini almaktadır. BRDC'nin etkisini azaltmak için son yıllarda gösterilen çabalara rağmen BRDC, hala dünya çapında besi sığırlarında ana hastalık ve ölüm kaynağı olarak kabul edilmekte ve besi ve süt sığırcılığı endüstrileri için büyük bir ekonomik yük oluşturmaktadır (Griffin, 1997). Bu çalışmada BRDC'li sığırların tedavisinde tildipirosin ve farklı doz NAC kullanımının etkinliği, klinik skrolama, hematolojik ve rutin biyokimyasal parametreler, arteriyel kan gazı parametreleri, oksidatif stres parametreleri ve akut faz proteinlerin düzeyleri ile değerlendirildi.

Ateş, öksürük, gözyaşı veya burun akıntısı, anormal solunum sesleri BRDC'li sığırlarda gözlenen klinik bulgulardır (Apley, 2006). (Urban-Chmiel ve Grooms, 2012) BRDC'li sığırlarda en sık gözlenen klinik semptomların yüksek ateş (yaklaşık 40-41.5°C), iştah azalması, depresyon, burun ve gözyaşı akıntısı, öksürük ve farklı derecelerde nefes darlığı olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde bu çalışmada da BRDC'li sığırlarda ortak gözlenen en yaygın klinik bulguların yüksek ateş ve öksürük olduğu, daha az olarak ise burun akıntısı ve gözyaşı akıntısı tespit edildi.

BRDC'nin teşhisinde ilk olarak klinik bulguların sayısal olarak puanlanmasına dayanan ve böylece hastalığın varlığı ve şiddeti hakkında bilgi edinmeyi amaçlayan klinik skrolama sistemleri geliştirilmiştir. Klinik skrolama sistemlerinin BRDC teşhisi koymada %90'a yakın başarılı olduğu belirtilmektedir (Love ve ark., 2014). İlk kez Thomas ve ark. tarafından 1977'de geliştirilen ve deneysel olarak BVDV ve BRSV ile enfekte edilen buzağılardaki hastalık şiddetini sayısal olarak ifade edebilmeyi amaçlayan bir sistem kullanılmıştır. (McGuirk, 2008) tarafından 2008 yılında geliştirilen Wisconsin (WI) klinik skrolama sistemi ise BRDC skrolaması için geliştirilen ikinci bir sistemdir.

Depresyon, iştah, solunum sayısı ve ateş değerlerini temel alan ve kısaca DART olarak adlandırılan üçüncü bir sistem ise 2010 yılında (Panciera ve Confer, 2010) tarafından geliştirilmiştir. Bu sistemler temel olarak BRDC'nin ekonomik, hızlı, doğru ve standart bir şekilde ön teşhisini koymayı amaçlamaktadır. Thomas ve ark. tarafından yayınlanan sistem çok sayıda kriter içerdiği, hematolojik veri kullandığı ve aşılama şartı gerektirdiği için saha şartlarına uygun değildir. DART sistemi ise hakemli literatürde yer almamaktadır ve klinik işaret ağırlıkları ve karar noktaları tanımlanmadığından sonuçlar arasında standardize edilmesi zordur (Buczinski ve ark., 2014). WI puanlama sistemlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %55.4 ve %58.0 olarak bildirilmiştir. WI puanı, yayınlanmış puan ağırlıkları ve bir karar kuralı ile belirtilen üç sistemden en uygun olanıdır (Buczinski ve ark., 2014). Bu nedenle bu çalışmada mevcut skorlama sistemleri arasında McGuirk'in WI klinik skorlama sistemi tercih edilmiştir. Çalışmamızda klinik skorlama sistemine göre 5 ve üzeri değere sahip olup BRDC teşhisi konulan 30 buzağıdan 25'inin (%83.3) TTW örneklerinde hastalık etkeni saptanmış ve böylelikle etiyolojik olarak BRDC teşhisi desteklenmiştir. Bu sonuçlar klinik skorlama sistemi kullanılarak BRDC teşhisi konulan sığırlarda klinik skorlama sistemlerinin başarı oranının yüksek olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Organizmada meydana gelen akut enfeksiyonların ortaya konulmasında bazı hematolojik parametrelerden faydalanılmaktadır. Nitekim, solunum sistemi dahil bir çok enfeksiyonda bakteriyel patojenlerin ortadan kaldırılması amacıyla WBC seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir (Ismael ve ark., 2017). Akut enfeksiyonların başlangıcında nötrofillerin yangı bölgesine infiltrasyonu nedeniyle dolaşımdaki nötrofil düzeyinin normal değerlerde veya daha altında gözlenmesi mümkündür (Jones ve Allison, 2007; Smith, 1990; Thrall, 2006). Solunum sistemi enfeksiyonlarında meydana gelen yangıya bağlı olarak artan fagositik aktivite sonucu kandaki serbest demirin depolandığı ve eritroid hücrelerde

demir transferinin azalmasıyla eritrosit ve hemoglobin sentezinin azaldığı ve buna bağlı olarak RBC ve HCT seviyelerinin normal değerlerin altında seyrettiği bildirilmiştir (Ismael ve ark., 2017; Kasari ve Naylor, 1984). Bu tez çalışmasında çalışma grubu hayvanlarda enfeksiyon varlığını ve şiddetini tespit etmek, ayrıca uygulanan TTW işleminin lökosit parametrelerinde artışa sebebiyet verip vermediğini tespit etmek amacıyla bazı hematolojik parametreler incelendi. Yukarıdaki bildirimlerle uyumlu olarak hayvanlardaki enfeksiyonun varlığını ispatlar şekilde çalışma grubu hayvanların tüm günlerde WBC ve LYM değerlerinin kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ( $P<0.05$ ). Benzer şekilde (Ismael ve ark., 2017) tarafından da pnömoni ve pnömoenteritisli 15 buzağı üzerinde yapılan çalışmada WBC ve LYM değerlerini kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir.

TTW işleminin enfeksiyon şiddetinin artışına neden olup olmadığı hususuna gelince TTW işlemi sonrası kontrol grubu hayvanlarda T1 ve T3 günlerinde T0'a göre WBC, LYM ve NEU değerlerinde herhangi bir artışın gözlenmediği tespit edilmiştir. Ayrıca akut faz proteinlerinden SAA ve Hp düzeylerinde de artışın olmayıp aksine azalışın olması ile TTW işleminin sistemik bir yangı oluşturmadığı söylenebilir. Böylelikle bu durum sığırlarda BRDC'nin teşhisi amacıyla tarafımızca modifiye edilen TTW alma işleminin aseptik şartlarda çalışmak şartıyla güvenle kullanılabileceği şeklinde yorumlanabilir.

T ve TA1 gruplarında tedavi günleri ilerledikçe WBC, LYM ve NEU değerlerinde hafif yükselmeler olsa da istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemiştir. TA2 grubunda ise T3 gününde T0'a göre WBC ( $P=0.009$ ) ve NEU ( $P=0.05$ ) değerlerinin arttığı görülmüştür. Genel olarak tedavi günlerinde çalışma grubu hayvanların WBC ve LYM değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubuna göre yüksek kaldığı ( $P<0.05$ ) göz önüne alındığında tedavi süresince lökosit parametreleri yönünden

enfeksiyonun kontrol altına alınamadığı çıkarımı yapılabilir. TA2 grubunda yukarıda bahsedilen istatistiksel anlamların tespit edilmesinde tedavi ile enfeksiyonun kontrol altına alınamadığı gerçeğinin yanında TA2 grubunun T0'da diğer gruplara kıyasla en yüksek WBC ve NEU değerlerine sahip olmasının da etkisinin göz ardı edilmemesi gerektiği düşünülmektedir.

Bu tez çalışmasında RBC, HGB ve HCT değerleri gruplar arasında veya grup içinde istatistiksel olarak anlamlı seviyede değişim göstermemiştir. Benzer şekilde (Ok ve ark., 2019) BRDC'li buzağılarda yaptıkları çalışmada RBC, HCT ve HGB değerlerinin düşük seyrettiğini ancak tedavi günlerinde anlamlı değişimler göstermediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızın grup içi tedavi günleri incelendiğinde RBC, HGB ve HCT değerlerinin ve aynı zamanda Fe düzeylerinin çalışma grubu hayvanlarda düşme eğilimi gösterdiği tespit edilmiştir. Bu duruma (Ismael ve ark., 2017; Kasari ve Naylor, 1984)'un belirttiği üzere hayvanlarda BRDC'ye bağlı şekillenen enfeksiyonun sebep olduğu değerlendirildi.

Çalışma gruplarından T0 gününde ve diğer günlerde en düşük RBC, HGB ve HCT değerlerinin ve en yüksek WBC değerlerinin sırasıyla TA2, T ve TA1 gruplarında gözlemlendiği tespit edilmiştir. Böylece mevcut lökosit ve eritrosit parametreleri sonuçları ve yukarıdaki bildirimlerin ışığında (Ismael ve ark., 2017; Kasari ve Naylor, 1984) en şiddetli enfeksiyonunun sırasıyla TA2, T ve TA1 gruplarında gözlemlendiği, tedavi etkinliği açısından ise en iyi sonuçların TA1, T ve TA2 gruplarından elde edildiği sonucu çıkarılabilir.

Akut faz proteinler enfeksiyonların akut döneminde artan veya azalan ve vücudun immun yanıtını değerlendirmek için kullanılan proteinlerdir (Murata ve ark., 2004; Petersen ve ark., 2004). Bu çalışmada pozitif akut faz proteini olarak SAA, Hp ve Periostin ile negatif akut faz proteinlerinden olan ALB düzeyleri incelenmiştir.

Hp ve SAA sığırlarda majör akut faz proteini olarak tanımlanmaktadır (Chan ve ark., 2004; Eckersall, 2000; Murata ve ark., 2004). Hp ve SAA düzeylerinin solunum sistemi enfeksiyonlarında önemli düzeyde artış gösterdiğine dair çok sayıda çalışma mevcuttur (Angen ve ark., 2004; Heegaard ve ark., 2000; Humblet ve ark., 2004; Murata ve ark., 2004; Orro ve ark., 2011). Benzer şekilde bu tez çalışmasının sonuçlarında T0'da kontrol grubuna göre çalışma gruplarının yüksek Hp ( $P<0.001$ ) ve SAA ( $P=0.016$ ) düzeylerine sahip olduğu görüldü. Tedavi ile birlikte tüm çalışma gruplarında Hp düzeylerinde sayısal olarak bir azalma tespit edilse de tüm örneklem günlerinde çalışma gruplarının Hp düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu saptandı ( $P<0.001$ ). SAA düzeylerinin T grubunda giderek artış göstermesine rağmen diğer çalışma gruplarında azalarak devam ettiği tespit edildi. Sonuçlarımızı destekler şekilde (Arslan ve ark., 2010)'nın BRDC'li sığırların tedavisinde tek doz florfenikol ve tulatromisin uyguladıkları çalışmalarında klinik iyileşme olmasına rağmen tedavi sonrası 9. günde aldıkları serum örneklerinde Hp ve SAA düzeylerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak önemli olmayan bir azalmanın olduğunu ancak bu değerlerin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde (Joshi ve ark., 2018b)'da BRDC'li buzağılarda tedavi sonrası 5. ve 10. günlerde aldıkları serum örneklerinde T0'a göre Hp ve SAA düzeylerindeki azalmanın anlamlı olduğunu ancak kontrol grubundan bu değerlerin hep yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

(Wittum ve ark., 1996; Young ve ark., 1996)'da BRDC tedavisinde Hp düzeylerinin klinik bulgular ile uyumunun sınırlı olduğunu ifade etmişlerdir. Bu bildirimleri destekler biçimde çalışmamızda çalışma gruplarının Hp ve SAA düzeylerindeki giderek azalmaya paralel olarak klinik skor değerlerinin de azalarak devam ettiği ancak hem SAA ve Hp hem de klinik skorların kontrol grubu verilerinden yüksek olduğu görülmüştür. Klinik skor değerlerinde azalmaya rağmen çalışma grubu

hayvanlarda TS2’de Hp düzeylerinin kontrol grubundan yüksek bulunması (Nikunen ve ark., 2007)’nin da ifade ettiği gibi BRDC’nin miks enfeksiyon olma özelliğinden kaynaklanabilir. Nitekim bu tezin çalışma grubunu oluşturan hayvanlarda da hem bakteri hem de virüslerin tespit edilmesi bu bildirimini desteklemektedir. Aynı doğrultuda (Godson ve ark., 1996) bakteriyel enfeksiyonun Hp yükselmesini indüklediğini ancak yükselmenin 2-3 gün daha devam edebileceğini, Hp düzeylerinin *M. haemolytica* enfeksiyonunda ise pik düzeye 8. günde ulaştığını ifade etmişlerdir. Bu bilgiler ışığında çalışma grubu hayvanlarda kontrol grubuna göre TS2’de tespit edilen yüksek Hp düzeylerinin örneklem günü ile ilişkili olabileceği düşünöldü.

Çalışmamızda T ve TA2 gruplarının SAA düzeylerinde T0’a göre T1 gününde bir artış yaşanmıştır. Bu durum SAA’nın enfeksiyondan 4 saat sonra artmaya başlaması ve pik düzeylerinin 24-48 saat kadar sürmesiyle açıklanabilir (Abdallah ve ark., 2016). T grubunda Hp düzeyleri azalarak devam etse de en yüksek düzeylerin bu grupta yaşanması ve SAA düzeylerinin ise artarak devam etmesi tildiprosin kullanımının tek başına tedavide yetersiz kaldığı şeklinde yorumlanabilir.

Bu çalışmaya özgü olarak incelenen akut faz proteinlerinden biri olan periostin düzeylerinin epitelyal hasar sonucu bronşial ve alveoler epitelyum hücrelerinden salgılandığı ve astımlı insanların havayolu epitel hücrelerinde periostin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Woodruff ve ark., 2009). Çalışmamızda periostin düzeylerinin T0’da tüm gruplarda kontrol grubundan yüksek olduğu ve tedavi ile birlikte özellikle TA2 grubunda bu düzeylerin azaldığı ve kontrol grubunun düzeylerinin bile altına indiğı tespit edildi. T grubunda periostin düzeylerinin artarak devam ettiğı, T3’de en yüksek değerin kontrol ve TA2 grubuna kıyasla bu grupta saptandığı (P=0.026), TA1 grubunda ise T grubuna göre düşük olan periostin düzeylerinin stabil kaldığı göröldü. Bugüne kadar periostinin akciğer hastalıklarındaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır.

Periostinin akciğerlerde yüksek oranda eksprese edildiği ve beşeri hekimlikte fibrozisli hastaların dolaşımında yüksek seviyelerde bulunduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Ley ve ark., 2011; Okamoto ve ark., 2011). (Yamauchi ve ark., 2020) yaptıkları bir çalışmada tüberkülozlu ve tüberküloz dışı akciğer enfeksiyonu olan hastalarda periostin düzeylerini incelemiş ve bu iki hastalığın ayırımında periostin düzeylerinin faydalı bir marker olarak kullanılabileceğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda BRDC’li hayvanlarda T0’da periostin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulunması, kullanılan farklı tedaviler ile TA2 grubunda düzeyleri azalırken T grubunda artış eğilimi göstermesi bu parametrenin BRDC’li sığırlarda hastalığa ve yapılan tedaviye bağlı olarak düzeylerinin değişebildiğini ve potansiyel diagnostik ve prognostik bir marker olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak bu durumun ileride daha fazla sayıda hayvanla yapılacak çalışmalar ile teyit edilmesi önerilmektedir.

Albümin, enfeksiyonların akut döneminde karaciğerden sentezi hızla azalan negatif akut faz proteinlerinden biridir (Mackiewicz ve ark., 1993; Nukina ve ark., 2001). Çalışma bulgularımıza TA1 ve TA2 gruplarının ALB seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu tedavi ile de artma eğiliminde olduğu tespit edildi ( $P<0.05$ ). Bizim sonuçlarımızı destekler biçimde (Magdy ve ark., 2023) tildiprosinin buzağılar üzerindeki farmakolojik etkilerini araştırdıkları çalışmada, ALB düzeylerinin tedavi süresince kontrol grubuna göre düşük seviyede olduğunu ancak 14. günden itibaren normal seviyelere ulaştığını belirtmiştir. (Humblet ve ark., 2004) ise bronkopnömoni buzağılarda yaptıkları araştırmada ALB seviyesinin anlamlı seviyede değişmediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda TA1 grubunun T0’da en düşük ALB düzeylerine sahip olması ve en yüksek SAA düzeylerine sahip olması ile de TA1 grubunun düşük ALB düzeylerinin enfeksiyon şiddetine bağlı olabileceği söylenebilir. Ayrıca hayvanlarda tespit edilen ve toksinleri olan (Şentürk, 2014) *P. multocida* etkenlerinin de bu duruma

katkı sunabileceği söylenebilir. Bilindiği üzere hasta hayvanlarda enfeksiyon etkeni olan bakterilerin toksinlerinin etkisiyle artan damar permeabilitesinin protein geçirgenliğine yol açması kan ALB düzeylerinin düşmesine neden olmaktadır. (Noura ve Attia, 2016).

Tedavi ile birlikte TA1 ve TA2 gruplarında Hp ve SAA düzeylerinin azalarak devam ettiği ancak TA1 grubunda TS2’de T3 göre bu parametrelerin düzeyinde bir artışın yaşandığı tespit edildi. T grubunda ise tedavi ile birlikte Hp düzeyleri azalarak devam etse de en yüksek Hp düzeylerinin bu grupta olduğu ve tedavi ile birlikte SAA düzeylerinin artarak devam ettiği görüldü. Periostin düzeylerinde ise tedavi ile birlikte TA2 grubunun düzeylerinin azalarak devam etmesi ve kontrol grubuna kıyasla T3 ve TS2 günlerinde en düşük düzeylerin bu grupta saptanması ve istatistiksel bir farkın olmaması, TA1 grubunda ise T’ye göre düşük periostin düzeylerinin saptanması ile tedavi etkinliği açısından en iyi sonuçların sırasıyla TA2, TA1 ve T gruplarından elde edildiği söylenebilir. Bu duruma NAC’ın antioksidan ve anti-inflamatuvar gibi özelliklerinin katkı sağladığı ve 20 mg/kg dozlarında kullanılan NAC’ın BRDC tedavisinde faydalı etkilerinin olabileceği düşünülebilir.

Oksidatif stres solunum sistemi hastalıkları dahil birçok enfeksiyöz hastalığın patogenezinde rol almakta ve artan oksidan oranına göre akciğer hasarı şiddetlenmektedir (Al-Qudah, 2009; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Shoieb ve ark., 2016). Oksidatif stresin ortaya çıkardığı yan etkilere karşı vücudun en önemli savunması antioksidan sistemdir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Shoieb ve ark., 2016). Oksidatif stresi değerlendirmek için birden fazla parametreden yararlanılmalıdır (Celi, 2011a; Durgut ve ark., 2013). Bu tez çalışmasında sığırların solunum sistemi hastalıklarında bilinen antioksidan olan GSH düzeyleri ile oksidan parametreler olan MDA ve daha önce BRDC’li sığırlarda hiç çalışılmayan 8-isoprostane seviyeleri değerlendirilmiştir.

GSH temel olarak karaciğerden sentezlenir (Kehrer, 1993) ve GSH’nın özellikle

havayolları epitellerini oksidatif hasara karşı korumada kritik derecede önemli olduğu gösterilmiştir (Li ve ark., 1994; Van Klaveren ve ark., 1997). Yapılan bir çalışmada, oral NAC uygulaması ile birlikte plazma GSH düzeyinin arttığı bildirilmiştir (Cotgreave ve ark., 1987). Bu tez çalışması sonuçlarında da yukarıdaki bildirimle uyumlu şekilde NAC uygulanan TA1 ve TA2 gruplarında tedavi ile GSH düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. T grubunun GSH düzeylerinde artışlar görülse de kontrol ve diğer çalışma gruplarının altında kaldığı görülmüştür. Buradan NAC uygulamasının GSH düzeylerini artırmasıyla antioksidan etkisinin olduğu söylenebilir. Nitekim bu görüşümüzü NAC'ın GSH prokürsörü olduğu ayrıca ROS, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hidroksil radikali, süperoksit ve hipokloröz asiti temizleyerek oksidatif hasarı azalttığı bildirimleri desteklemektedir (Aruoma ve ark., 1989; Benrahmoune ve ark., 2000; Çağlıkülekci ve ark., 2004).

Çalışmamızda NAC uygulamasının bırakıldığı TS2 gününde TA1 grubunda T3 gününe göre dramatik bir azalma olmuş ( $P<0.002$ ) ve bu gündeki düzey kontrol grubundan anlamlı olarak düşük çıkmıştır ( $P=0.003$ ). Buradan BRDC'li sığırlarda 10 mg/kg dozlarında kullanılan NAC'ın tedavi kesildikten sonra yeterli antioksidan etkiyi göstermediği, bu dozlarda uygulanan NAC'ın daha uzun süre devam ettirilmesi gerektiği söylenebilir. Nitekim (Dalvi ve ark., 2012) akciğer ve akciğer dışı tüberküloz hastalığı olan insanlarda tedavi öncesi ve 6 aylık tedavi sonrası GSH düzeylerini takip etmiş, GSH seviyesinin tedaviye rağmen kontrol grubu seviyelerine yükselmediğini belirterek tedavinin daha uzun süre olması gerektiğini ifade etmiştir. Çalışmamızda TA2 grubunun GSH düzeylerinde de bir azalma olmuş ancak en az azalma TA2 grubunda gözlenmiştir. Bu azalmaya rağmen TS2 günündeki GSH düzeyleri kontrol grubundan yüksek tespit edilmiştir. Buradan hareketle 20 mg/kg dozlarında kullanılan NAC'ın ise antioksidan özelliğinin daha güçlü olduğu ve bu dozun altına inilmemesi gerektiği söylenebilir.

Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonuna ve lipid peroksidasyonunun son

ürünü olan MDA artışına yol açar (Rezaei ve Dalir-Naghadeh, 2006). MDA, lipid peroksidasyonunun başlıca göstergelerinden birisi olup, hücrelerde deformasyon, iyon transportu ve enzim aktivitesinde aksaklıklar ile hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi patolojik bozukluklara yol açmaktadır (Ayala ve ark., 2014; Ergönül, 2009; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Tabakoğlu ve Durgut, 2013). İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan birçok çalışmada solunum sistemi hastalıklarında MDA seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (Cemek ve ark., 2006; El-Deeb, 2015; Pekmezci ve ark., 2012; Shoieb ve ark., 2016; Youssef ve ark., 2012). (Fararh ve ark., 2017) BRDC’li 15 buzağı üzerinde yaptıkları çalışmalarında tedavi öncesi MDA düzeylerinin anlamlı seviyede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu bildirimlerle uyumlu bir şekilde bizim çalışma sonuçlarımızda da BRDC’li hayvanların T0’da kontrol grubuna göre MDA düzeylerinin yüksek olduğu tespit edildi ve BRDC’nin oksidatif hasara yol açtığı kanısına varıldı. Görüşümüzü destekler biçimde BRDC’li sığırlarda yapılan başka bir çalışmada serum total oksidan status (TOS) düzeylerinde önemli düzeyde artışların olduğu bildirilmiştir (Gökçe, 2017).

Çalışmamızda tedavi ile birlikte tüm çalışma gruplarının MDA düzeylerinin azalarak devam ettiği ve TA1 ve TA2 gruplarının T3 günündeki MDA düzeylerinin ise kontrol grubunun altına indiği görüldü. Benzer şekilde BRDC’li sığırlarda tulatromisin tedavisinin uygulandığı bir çalışmada MDA düzeylerinin tedavinin üçüncü ve onuncu gününde kontrol grubu seviyelerine düştüğü bildirilmiştir (Fararh ve ark., 2017). Çalışmamızda NAC kullanılan TA1 grubunun T3 gününde T0’a göre MDA düzeylerindeki azalmanın anlamlı olduğu belirlendi ( $P=0.024$ ). TA1 ve TA2 gruplarında NAC tedavisi kesildikten sonra TS2’de T3’e göre MDA düzeylerinde bir artışın olduğu ancak en az artışın TA2 grubunda olduğu ve TA2 grubunun kontrol grubu verisine çok yakın değerlerde olduğu saptandı. Buradan GSH düzeylerindeki etkisine benzer şekilde

20 mg/kg dozda NAC kullanımının daha etkili olduğu ve bu dozdaki NAC kullanımının MDA düzeylerindeki azalmaya neden olması ile oksidatif hasarı azaltmada olumlu katkı sağladığı kanısına varıldı. Bu görüşümüzü destekler biçimde yapılan bir çalışmada NAC uygulamasının akciğer dokusu MDA seviyelerini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Chen ve ark., 2022).

Pnömonili buzağılarda yapılan bir çalışmada, hasta hayvanların MDA seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksek olduğu ve bu durumun aşırı oksijen tüketimi ve hipoksi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Ismael ve ark., 2017). Bizim çalışma sonuçlarımıza göre çalışma gruplarında kontrol grubuna göre sayısal olarak MDA seviyeleri yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmamıştır. Kan gazı sonuçlarımız incelendiğinde PaO<sub>2</sub> seviyelerinin anlamlı seviyede düşmediği belirlenmiştir. Dolayısıyla çalışma gruplarında MDA düzeylerinin yüksekliğinin anlamlı olmaması hipoksinin şekillenmemesi ile ilişkili olabilir. Ayrıca Hermeyer ve ark. (2011) *M. bovis* türlerinin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretebileceğini, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin de lipid peroksidasyonunun şekillenmesine yol açarak oksidatif strese katkı sağlayabileceğini ve doku hasarına yol açabileceğini bildirmişlerdir. Dolayısıyla çalışma sonuçlarımızda MDA seviyelerinin anlamlı seviyede yükselmemesi etiyolojik olarak hiçbir hayvanda *M. bovis* tespit edilmemiş olması ile de ilişkili olabilir.

Çalışmamıza özgü olan ve bildiğimiz kadarıyla daha önce BRDC'li sığırlarda çalışılmamış olan 8-isoprostane, doku fosfolipidlerinin oksijen radikalleri tarafından rastgele oksidasyonu ile üretilen enzimatik olmayan eikosanoid ailesinden olan bir isoprostan'dır (Morrow ve Roberts II, 1996). 8-isoprostan, oksidatif hasarın patofizyolojisini araştırmak için ideal bir belirteç olarak kabul edilmiştir ve beşeri hekimlikte oksidatif stresin en güvenilir belirteci olarak ifade edilmektedir (Montuschi ve ark., 1999). 8-İsoprostan, bazı hücre ve dokularda siklooksijenaz (COX)-1 ve COX-2

aktivitesi ile de üretilebilir (Klein ve ark., 1997; Praticó ve FitzGerald, 1996). Bununla birlikte olası enzimatik sentezine rağmen 8-isoprostan, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu lipid peroksidasyonunun güvenilir bir biyolojik belirteci olarak kabul edilmektedir (Delanty ve ark., 1996). Yapılan çalışmalarda solunum sistemi hastalığı bulunan insanların BAL sıvısında, idrarda ve ekshale solunum havasında 8-isoprostan seviyelerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (Montuschi ve ark., 1999; Montuschi ve ark., 1998; Pratico ve ark., 1998). Benzer şekilde (Ogawa ve ark., 2006) sistemik sklerozisli hastalarda yaptığı çalışmada serum 8-isoprostane seviyelerini anlamlı düzeyde yüksek bulmuştur. İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda yapılan bir çalışmada ise hem BAL sıvısında hem de kan serumunda 8-isoprostane seviyeleri yüksek tespit edilmiştir (Malli ve ark., 2013). Çalışma sonuçlarımızda da benzer şekilde T0 gününde çalışma gruplarında kontrol grubuna göre 8-isoprostane seviyelerinin yüksek olduğu, T grubunda ise bu yüksekliğin anlamlı olduğu tespit edildi ( $P=0.027$ ). Buradan BRDC'li sığırlarda şekillenen oksidatif hasara bağlı olarak 8-isoprostane seviyelerinin yüksek olacağı ve sığırlarda oksidatif stresin bir belirteci olarak kullanılabileceği söylenebilir. Bu görüşümüzü çalışma sonuçlarımızdaki BRDC'li sığırlarda kontrol grubuna göre GSH düzeylerindeki düşüklük ve MDA düzeylerindeki yükseklik de desteklemektedir.

Oksidan parametrelerden olan MDA ve 8-isoprostane düzeylerinin T0'da çalışma gruplarındaki değişiklikleri incelendiğinde en yüksek değerlerin T grubunda olduğu görülecektir. Ancak T grubunda sadece 8-isoprostane düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksekliği anlamlı bulunmuştur ( $P=0.027$ ). Buradan 8-isoprostane düzeylerinin oksidatif hasarı göstermede MDA düzeylerinden daha iyi olduğu çıkarımı yapılabilir. Bu görüşümüz (Montuschi ve ark., 1999)'nın 8-isoprostane düzeylerinin oksidatif stresin en güvenilir belirteci olduğu bildirimi ile de örtüşmektedir.

8-isoprostan düzeylerinin grup içi değerlendirmesinde tüm çalışma gruplarında tedavi süresince azaldığı TA2 grubunda ise T3 günündeki azalmanın T0'a göre anlamlı olduğu tespit edildi ( $P=0.024$ ). Ayrıca T1, T3 ve TS2 günlerindeki en düşük 8-isoprostan düzeylerinin TA2 grubunda saptandığı belirlendi. Buradan GSH ve MDA parametrelerinin değişimlerdeki etkisine benzer şekilde 20 mg/kg dozda NAC kullanımının BRDC'li hayvanlarda 8-isoprostan düzeylerinin azalmasını sağladığı ve hastalığa bağlı şekillenen oksidatif stresin hafifletilmesinde kullanılabileceği sonucu çıkarılabilir. Böylelikle oksidatif stres parametrelerindeki değişimler temelinde değerlendirildiğinde tedavide en iyi sonuçların sırasıyla TA2, TA1 ve T gruplarından alındığı sonucuna varıldı.

Arteriyel kan gazlarının ölçümü oldukça önemli olup, asit baz dengesi bozuklukları, solunum ve metabolik hastalıkların tanı, tedavi ve prognozu hakkında bilgi veren önemli bir bulgudur (Bakoğlu ve ark., 2013; Börekçi ve Umut, 2011; Oymak ve ark., 2001). Solunum sistemi hastalıklarında kan gazları ve asit-baz dengelerinde değişimler meydana gelmektedir (Brisville ve ark., 2011; West ve ark., 2014). Birçok araştırmada solunum sistemi hastalıklarının şiddetinin ve prognozunun değerlendirilmesinde ve uygulanan tedavinin etkinliğini ölçmede kan gazı değerlendirmelerinin önemli olduğu belirtilmektedir (Helena ve ark., 2015; Nagy ve ark., 2006; Ok ve ark., 2019; Ozkanlar ve ark., 2012). Bu tez çalışmasında alınan arteriyel kan örneklerinde pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub> ve Lac değerleri incelenmiştir.

Birçok araştırmada arteriyel kan almanın dezavantajları ve komplikasyonlarından dolayı kan gazı analizlerinde venöz kan örneklerinin kullanılabileceği belirtilse de, (Aygencel, 2014; Helena ve ark., 2015; Kelly ve ark., 2001; Moore ve Good, 1982) arteriyel kan gazı analizi solunum yetmezliği ile seyreden olgularda PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> ve pH değerlerini görmek için altın standart bir yöntemdir (Aygencel, 2014). Arteriyel kan

gazlarının analizi, akciğer işlev bozukluklarının değerlendirilmesinde önemli bir araçtır (Calderwood, 1972). Bazı yazarlar, özellikle  $PaO_2$  değerlerinin, solunum yolu hastalığının varlığı ve ciddiyeti konusunda en hassas değerlendirmeyi sunduğu görüşündedir (Schäfer ve ark., 1992; Scholz ve ark., 1987).  $PaCO_2$  ile karşılaştırıldığında,  $PaO_2$ , hafif akciğer tutulumu ve alveolar gaz değişimindeki rahatsızlık durumlarında bile değişir (Deegen, 1984). Nitekim (Schäfer ve ark., 1992; Scholz ve ark., 1987) solunum sistemi enfeksiyonlarının en hassas değişkeninin arteriyel  $PaO_2$  olduğunu ifade etmişlerdir. (Collie, 1992; Reinhold ve Födisch, 1993) klinik olarak bronkopnömonili buzağılarda  $PaCO_2$  değerlerinde artış,  $PaO_2$  değerlerinde düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Kronik bronkopnömonili buzağılarda yapılan başka bir çalışmada ise aynı şekilde  $PaO_2$  değerlerinin düştüğü,  $PaCO_2$  değerlerinin ise artış eğiliminde olduğu bildirilmiştir (Vestweber ve ark., 1977). Bu çalışmalarla uyumlu bir şekilde bizim çalışmamızda da T0 gününde tüm çalışma gruplarının  $PaCO_2$  değerlerinin kontrol grubundan yüksek olduğu tespit edildi. Yukardaki bildirimlerin aksine  $PaO_2$  değerlerinin T0 gününde yalnızca TA2 grubunda düşük olduğu, diğer çalışma gruplarının ise  $PaO_2$  değerlerinin kontrol grubundan sayısal olarak yüksek olduğu tespit edildi. Yapılan bir çalışmada respiratorik distres sendromu gelişmeyen prematüre buzağılarda bu sendromun geliştiği premature buzağılara göre  $PaO_2$  değerlerinin anlamlı ölçüde yüksek kaldığı bildirilmiştir (İder ve ark., 2021). Bu bildirim ışığında çalışmamızda  $PaO_2$  değerlerinin sayısal olarak yüksek bulunmasında çalışma gruplarımızın klinik skor puanlamaları 5-10 arasında olan ve hastalığın kronik aşamasında olmayan BRDC'li sığırlardan oluşmasının etkili olduğu söylenebilir. Nitekim  $PaO_2$  değerlerinin düştüğünü bildiren yukardaki çalışmalarda da buzağılarda bronkopnömonili veya kronik bronkopnömonili oldukları dikkati çekmektedir.

Buzağılarda solunum yolu hastalıklarının patogenezinde ventilasyon, pulmoner

difüzyon, pulmoner hemodinamideki bozukluklar ve/veya ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu  $\text{PaO}_2$  düzeylerinin düşmesine neden olabilir. Ventilasyon bozukluklarında veya bozuk ventilasyon dağılımında sıklıkla gözlemlendiği gibi artan kısmi  $\text{PaO}_2$ , solunum asidozuna neden olur. Bu durum ise kan pH'sı ve  $\text{HCO}_3$  değerleri ile kontrol edilir. Oluşacak asidemi sonrası kan pH'sı ve  $\text{HCO}_3$  değerlerinde azalma gözlenecektir (Reinhold, 1997). Bu durumda oluşacak asidemi ikincil fizyolojik tepkileri aktive ettiğinde kompanse asidoz halini alır. Plazma  $\text{HCO}_3$  konsantrasyonundaki bu uyarlanabilir değişiklikler, belirgin bir zaman akışı izler ve  $\text{PaCO}_2$ 'deki birincil değişikliğin büyüklüğü ile kantitatif olarak ilişkili olan asit-baz dengesinde yeniden ayarlamalar üretir (Helena ve ark., 2015). Renal yanıtın adaptasyonu ile bikarbonat oranındaki artış, artan  $\text{PaCO}_2$  ile başlatılan kan pH değişikliklerinin hafiflemesine yol açar (Deegen, 1984; Orsini, 1989). Bu tez çalışması sonuçlarına göre, pH değerlerinde gruplar arası ve grup içi değerlendirmelerde hem bilinen referans kan pH değerlerine (7,35-7,45) (Malinoski ve ark., 2005; Walkey ve ark., 2010), hem de kontrol grubuna göre çalışma grubu hayvanlarda asidemi bulguları tespit edilmedi. Ancak  $\text{HCO}_3$  değerlerinde, pH değerlerine göre anlamlı bir artış tespit edildi. Grup içi değerlendirmede T ve TA1 gruplarında T0 günü ile T1 günü arasında, TA2 grubunda ise T0 günü ile TS2 günleri arasında  $\text{HCO}_3$  seviyelerinde anlamlı bir artış tespit edildi. pH seviyesinde anlamlı şekilde tespit edilmeyen ancak  $\text{HCO}_3$  seviyelerinde tespit edilen bu değişiklikler kompanse asidemi ile açıklanabilir. Benzer şekilde (Helena ve ark., 2015) yaptıkları bir çalışmada, hastalığın şiddetine göre pH değerlerinin asidemiye kaydığını ancak buna mukabil  $\text{HCO}_3$  değerlerindeki artışın kompanse asidoz ile açıklanabileceğini bildirmişlerdir.

Solunum yolu hastalıkları, oksijen taşıma zincirini, akciğerlerden arteriyel kana azalan oksijen transferi ve artan solunum çabasıyla artan oksijen tüketimi olarak iki

şekilde zorlar. Anaerobik yolun göreceli katkısı daha önemli hale gelir ve sonuç olarak kan Lac düzeyleri artabilir (Coghe ve ark., 1999). Yapılan bir çalışmada BRDC'li buzağılardan klinik olarak şiddetli belirtiler gösteren gruptaki buzağılarda kan Lac seviyesinin kontrol grubundan yüksek olduğu ve bu gruptaki buzağıların %63'ünün öldüğü bildirilmiştir (Helena ve ark., 2015). Benzer şekilde çalışmamızın T0 gününde çalışma gruplarının Lac değerlerinin kontrol grubundan yüksek olduğu ve bu yüksekliğin TA1 grubunda anlamlı olduğu ( $P=0.003$ ) belirlendi. BRDC'li sığırlarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kan laktat düzeylerinin diğer parametrelerle birlikte kullanılabileceği ifade edilmiştir (Zeineldin ve ark., 2017). Tedavi ile birlikte Lac değerlerinin düştüğü, T grubuna göre T0, T1 ve T3 günlerinde yüksek Lac değerlerine sahip olan TA1 ve TA2 gruplarının TS2 gününde Lac değerlerinin kontrol grubu düzeylerine yaklaştığı ve istatistiksel bir farkın olmadığı gözlemlendi. T grubunun ise TS2 gününde en yüksek Lac değerine sahip olduğu görüldü ( $P=0.005$ ). Buradan BRDC'li sığırlarda tek başına tildipirosin kullanımının tedavide yeterli olmadığı, NAC kullanımının kan Lac düzeylerinin azalmasında faydalı etkilerinin olduğu ve arteriyel kan örneklerinde bakılan Lac düzeylerinin hem diagnostik amaçla hem de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılabileceği kanısına varıldı.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. BRDC tedavisinde ilk defa tildipirosin ile farklı doz NAC'ın birlikte kullanılmasının etkinliğinin değerlendirilmesi açısından bu çalışmanın önemli olduğu düşünülmektedir.

2. Çalışmada TTW'si alınan 30 hayvanın 25'inde virolojik ve mikrobiyolojik olarak etkenlerin tespit edilmesi ile BRDC'nin tanısı için geliştirilmiş olan klinik skorlama sistemleri ile teşhiste altın standart olan TTW sonuçlarının yaklaşık %84 oranında uyumlu olduğu sonucuna varıldı. Kontrol grubunun TTW analizlerinde herhangi bir etken tespit edilmemesi, hayvanlarda generalize enfeksiyon oluşmaması, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde olumsuz değişikliklere neden olmaması ile modifiye ettiğimiz TTW yönteminin uygulanabilir ve güvenilir olduğu kanısına varıldı.

3. Çalışma gruplarından T0 gününde ve diğer günlerde en düşük RBC, HGB ve HCT değerlerinin ve en yüksek WBC değerlerinin sırasıyla TA2, T ve TA1 gruplarında olduğu ve mevcut lökosit ve eritrosit bulguları ışığında tedavi etkinliği açısından en iyi sonuçların TA1, T ve TA2 gruplarından elde edildiği sonucuna varıldı.

4. Çalışma gruplarındaki yüksek periostin düzeylerinin tedavi ile azaldığı ve TS2 gününde kontrol grubu verisine yaklaştığı ve en iyi sonucun TA2 grubunda olduğu saptandı. TA1 ve TA2 gruplarının yüksek SAA ve Hp düzeylerinin tedavi ile giderek azaldığı, en yüksek Hp düzeylerinin T grubunda olduğu ve SAA düzeylerinin artarak devam ettiği görüldü. Tedavi etkinliği açısından en iyi sonuçların sırasıyla TA2, TA1 ve T gruplarından elde edildiği sonucuna varıldı. Bu duruma NAC'ın antioksidan ve anti-inflamatuvar gibi özelliklerinin katkı sağlayabileceği ve 20 mg/kg dozdaki NAC'ın BRDC tedavisinde faydalı etkilerinin olabileceği düşünüldü.

5. TA1 ve TA2 gruplarında tedavi ile birlikte GSH düzeylerinin arttığı, MDA ve 8-isoprostane düzeylerinin azaldığı tespit edildi. Bildiğimiz kadarıyla BRDC'li

sığırlarda ilk defa çalışılan 8-isoprostane'nın oksidatif stres markeri olarak sığırlarda kullanılabileceği kanaatine varıldı. Oksidatif stres parametreleri temelinde tedavide en iyi sonuçların sırasıyla TA2, TA1 ve T gruplarından elde edildiği sonucuna varıldı. NAC'ın antioksidan etkisinin olduğu ve oksidatif hasarı azalttığı, 10 mg/kg dozlarında kullanılan NAC'ın tedavi kesildikten sonra yeterli antioksidan etkiyi göstermediği, bu dozlarda uygulanan NAC'ın daha uzun süre devam ettirilmesi gerektiği değerlendirildi. 20 mg/kg dozlarında kullanılan NAC'ın antioksidan özelliğinin daha güçlü olduğu ve bu dozun altına inilmemesi gerektiği düşünüldü.

6. T0'da çalışma gruplarının yüksek olan PaCO<sub>2</sub> ve Lac düzeylerinin tedavi süresince azaldığı, HCO<sub>3</sub> düzeylerinin (P<0.05) giderek arttığı gözlemlendi. BRDC'li sığırlarda NAC kullanımının Lac düzeylerinin azalmasında faydalı etkilerinin olduğu ve arteriyel Lac düzeylerinin hem diagnostik hem de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılabileceği kanısına varıldı.

7. Sonuç olarak akut BRDC tedavisinde Tildiprosine ek olarak 20 mg/kg dozda, IM yolla 5 gün süresince uygulanan NAC'ın anti-inflamatuar ve antioksidan etki gösterdiği, oksidatif stresi azalttığı ve tedavide olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varıldı.

8. Periostinin akut BRDC'li sığırlarda hastalığa ve yapılan tedaviye bağlı olarak düzeylerinin değişebildiği ve potansiyel diagnostik ve prognostik bir marker olarak umut vadettiği kanısına varıldı.

9. Uygulanabilirlik açısından mililitresinde daha çok mg NAC içeren veteriner spesifik müstahzarların üretilmesinin isabetli olacağı ve BRDC'li sığırlarda farklı dozlarda da NAC kullanımının etkinliğini değerlendiren çalışmaların faydalı olacağı önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Abdallah, A., Hewson, J., Francoz, D., Selim, H., & Buczinski, S. (2016). Systematic review of the diagnostic accuracy of haptoglobin, serum amyloid A, and fibrinogen versus clinical reference standards for the diagnosis of bovine respiratory disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 30(4), 1356-1368.
- Abutarbush, S. M., Pollock, C. M., Wildman, B. K., Perrett, T., Schunicht, O. C., Fenton, R. K., Hannon, S. J., Vogstad, A. R., Jim, G. K., & Booker, C. W. (2012). Evaluation of the diagnostic and prognostic utility of ultrasonography at first diagnosis of presumptive bovine respiratory disease. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 76(1), 23-32.
- Adegboye, D., Halbur, P., Nutsch, R., Kadlec, R., & Rosenbusch, R. (1996). Mycoplasma bovis-associated pneumonia and arthritis complicated with pyogranulomatous tenosynovitis in calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(3), 647-649.
- Aich, P., Babiuk, L. A., Potter, A. A., & Griebel, P. (2009). Biomarkers for prediction of bovine respiratory disease outcome. *OMICS A Journal of Integrative Biology*, 13(3), 199-209.
- Al-Qudah, K. (2009). Oxidative stress in calves with acute or chronic bronchopneumonia. *Revue Méd Vét*, 160, 231-236.
- Allan, E., Pirie, H., Selman, I., & Snodgrass, D. (1978). Some characteristics of a natural infection by parainfluenza-3 virus in a group of calves. *Research in veterinary science*, 24(3), 339-346.
- Ancha, H. R., Kurella, R. R., McKimmey, C. C., Lightfoot, S., & Harty, R. F. (2009). Effects of N-acetylcysteine plus mesalamine on prostaglandin synthesis and nitric oxide generation in TNBS-induced colitis in rats. *Digestive diseases and sciences*, 54(4), 758-766.
- Angen, Ø., Enemark, J., Larsen, L. E., & Thomsen, J. (2004). Microbiological investigations on trans-tracheal aspirated bronchoalveolar fluid from clinically normal calves and calves with pneumonia. ASM General Meeting,
- Angen, Ø., Thomsen, J., Larsen, L. E., Larsen, J., Kokotovic, B., Heegaard, P. M., & Enemark, J. M. (2009). Respiratory disease in calves: microbiological investigations on trans-tracheally aspirated bronchoalveolar fluid and acute phase protein response. *Veterinary microbiology*, 137(1-2), 165-171.
- Apley, M. (2006). Bovine respiratory disease: pathogenesis, clinical signs, and treatment in lightweight calves. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 22(2), 399-411.
- Arslan, H., Yavuz, O., Nisbet, C., Cenesiz, S., & Aksu, D. (2010). Comparative evaluation of the effects of florfenicol and tulathromycin on clinical recovery and acute phase proteins in undifferentiated natural bovine respiratory disease. *Rev Méd Vét*, 161, 535-539.
- Aruoma, O. I., Halliwell, B., Hoey, B. M., & Butler, J. (1989). The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free radical biology and medicine*, 6(6), 593-597.
- Aslan, V., & Nizamlioğlu, M. (1985). Enzootik Pneumonili Danalarda Alkaline Phosphatase (Alp), Ca Ve Inorganik P Değerleri Ve Hastalığın

- Linkomisin+ Gentamisin Kombinasyonu Ile Sağitim Denemeleri Üzerinde Araştirmalar. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 1.1, 35-41.
- Atkuri, K. R., Mantovani, J. J., Herzenberg, L. A., & Herzenberg, L. A. (2007). N-Acetylcysteine—a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Current opinion in pharmacology*, 7(4), 355-359.
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014.
- Ayğencel, G. (2014). Arter kan gazlarının yorumlanması. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 42(2), 195.
- Babiuk, L. A., Lawman, M., & Ohmann, H. B. (1988). Viral-bacterial synergistic interaction in respiratory disease. *Advances in virus research*, 35, 219-249.
- Baker, J., Ames, T., & Markham, R. (1985). Serologic studies of bovine respiratory syncytial virus in Minnesota cattle. *American journal of veterinary research*, 46(4), 891-892.
- Baker, J. C. (1995). The clinical manifestations of bovine viral diarrhea infection. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 11(3), 425-445.
- Baker, J. C., Werdin, R., Ames, T., Markham, R., & Larson, V. (1986). Study on the etiologic role of bovine respiratory syncytial virus in pneumonia of dairy calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 189(1), 66-70.
- Baker, J. C., Wilson, E., McKay, G., Stanek, R., Underwood, W., Velicer, L., & Mufson, M. (1992). Identification of subgroups of bovine respiratory syncytial virus. *Journal of clinical microbiology*, 30(5), 1120-1126.
- Bakoğlu, E., Kebapçioğlu, A. S., Ak, A., Girişgin, A. S., & Zararsız, İ. (2013). Acil serviste periferik venöz kan gazının arter kan gazı yerine kullanılabilirliğinin araştırılması. *Eur J Basic Med Sci*, 3(2), 29-33.
- Ballantyne, J. S. (2004). Mitochondria: aerobic and anaerobic design—lessons from molluscs and fishes. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 139(3), 461-467.
- Barbé, F., Atanasova, K., & Van Reeth, K. (2011). Cytokines and acute phase proteins associated with acute swine influenza infection in pigs. *The Veterinary Journal*, 187(1), 48-53.
- Batmaz, H. (2010). *Sığırların İç Hastalıkları, Semptomdan Tanıya, Tanıdan Sağaltıma*. VETAR Bursa Ltd. şti. .
- Beier, T., Hotzel, H., Lysnyansky, I., Grajetzki, C., Heller, M., Rabeling, B., Yogev, D., & Sachse, K. (1998). Intraspecies polymorphism of vsp genes and expression profiles of variable surface protein antigens (Vsps) in field isolates of *Mycoplasma bovis*. *Veterinary microbiology*, 63(2-4), 189-203.
- Belknap, E. (1993). Recognizing the clinical signs of BRSV infection. *Veterinary medicine (USA)*.
- Belshe, R. B., Van Voris, L. P., & Mufson, M. A. (1982). Parenteral administration of live respiratory syncytial virus vaccine: results of a field trial. *Journal of infectious diseases*, 145(3), 311-319.
- Bennett, R., & Jasper, D. (1977). Nasal prevalence of *Mycoplasma bovis* and IHA titers in young dairy animals. *The Cornell Veterinarian*, 67(3), 361-373.
- Benrahmoune, M., Théron, P., & Abedinzadeh, Z. (2000). The reaction of superoxide radical with N-acetylcysteine. *Free radical biology and medicine*, 29(8), 775-782.

- Betts, A., Jennings, A., Omar, A., Page, Z., Spence, J., & Walker, R. (1964). Pneumonia in calves caused by parainfluenza virus Type 3. *Veterinary Record*, 76, 382-384.
- Bianchi, M., Konradt, G., De Souza, S., Bassuino, D., Silveira, S., Mósen, A., Canal, C., Pavarini, S., & Driemeier, D. (2017). Natural outbreak of BVDV-1d-induced mucosal disease lacking intestinal lesions. *Veterinary pathology*, 54(2), 242-248.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World allergy organization journal*, 5(1), 9-19.
- Bisgaard, M. (1993). Ecology and significance of Pasteurellaceae in animals. *Zentralblatt für Bakteriologie*, 279(1), 7-26.
- Blood, D., Radostit, O., & Henderson, J. (1983). *Veterinary Medicine* 6th ed. Bailliere Tindall, London. Blood, DC and Radostits, OM (1989). *Veterinary Medicine*. 7th ed. Bailliere Tindall, London, 677-696.
- Boehmer, J. L., DeGrasse, J. A., Lancaster, V. A., McFarland, M. A., Callahan, J. H., & Ward, J. L. (2011). Evaluation of protein expression in bovine bronchoalveolar fluid following challenge with Mannheimia haemolytica. *Proteomics*, 11(18), 3685-3697.
- Bogdan, C. (2001). Nitric oxide and the immune response. *Nature immunology*, 2(10), 907-916.
- Borgström, L., & Kågedal, B. (1990). Dose dependent pharmacokinetics of N-acetylcysteine after oral dosing to man. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 11(2), 131-136.
- Boyce, J. D., & Adler, B. (2000). The capsule is a virulence determinant in the pathogenesis of Pasteurella multocida M1404 (B: 2). *Infection and immunity*, 68(6), 3463-3468.
- Börekçi, S., & Umut, S. (2011). Arter Kan Gazi Analizi, Alma Teknigi ve Yorumlamasi. *Turk Toraks Dergisi*, 12, 5.
- Brisville, A., Fecteau, G., Boysen, S., Dorval, P., Buczinski, S., Blondin, P., & Smith, L. (2011). Respiratory disease in neonatal cloned calves. *Journal of veterinary internal medicine*, 25(2), 373-379.
- Brock, K. V. (2003). The persistence of bovine viral diarrhea virus. *Biologicals*, 31(2), 133-135.
- Brown, G., Aitken, J., Rixon, H. W. M., & Sugrue, R. J. (2002). Caveolin-1 is incorporated into mature respiratory syncytial virus particles during virus assembly on the surface of virus-infected cells. *Journal of General Virology*, 83(3), 611-621.
- Brown, M., Dechant, D., Donovan, G., Hutchinson, J., & Brown, D. (1998). Association of Mycoplasma bovis with otitis media in dairy calves. *IOM Lett*, 12, 104-105.
- Brownlie, J., Clarke, M., & Howard, C. (1984). Experimental production of fatal mucosal disease in cattle. *The Veterinary record*, 114(22), 535-536.
- Brownlie, J., Clarke, M., & Howard, C. (1989). Experimental infection of cattle in early pregnancy with a cytopathic strain of bovine virus diarrhoea virus. *Research in veterinary science*, 46(3), 307-311.
- Bryson, D., McFerran, J., Ball, H., & Neill, S. (1978). Observations on outbreaks of respiratory disease in housed calves--(1) Epidemiological, clinical and microbiological findings. *The Veterinary record*, 103(22), 485-489.

- Bryson, D., McNulty, M., Ball, H., Neill, S., Connor, T., & Cush, P. (1979). The experimental production of pneumonia in calves by intranasal inoculation of parainfluenza type III virus. *The Veterinary record*, 105(25-26), 566-573.
- Bryson, D., McNulty, M., McCracken, R., & Cush, P. (1983). Ultrastructural features of experimental parainfluenza type 3 virus pneumonia in calves. *Journal of comparative pathology*, 93(3), 397-414.
- Bryson, G., Adair, B., McNulty, M., McAliskey, M., Bradford, H., Allan, G., Evans, R., & Forster, F. (1999). Studies on the efficacy of intranasal vaccination for the prevention of experimentally induced parainfluenza type 3 virus pneumonia in calves. *Veterinary Record*, 145(2), 33-39.
- Buczinski, S., Forté, G., Francoz, D., & Bélanger, A. M. (2014). Comparison of thoracic auscultation, clinical score, and ultrasonography as indicators of bovine respiratory disease in preweaned dairy calves. *Journal of veterinary internal medicine*, 28(1), 234-242.
- Bunnell, E., & Pacht, E. R. (1993). Oxidized glutathione is increased in the alveolar fluid of patients with the adult respiratory distress syndrome. *American Review of Respiratory Disease*, 148, 1174-1174.
- Burciaga-Robles, L., Step, D., Krehbiel, C., Holland, B., Richards, C., Montelongo, M., Confer, A., & Fulton, R. (2010). Effects of exposure to calves persistently infected with bovine viral diarrhea virus type 1b and subsequent infection with Mannheimia haemolytica on clinical signs and immune variables: model for bovine respiratory disease via viral and bacterial interaction. *Journal of Animal Science*, 88(6), 2166-2178.
- Burrell, C. J., Howard, C. R., & Murphy, F. A. (2016). *Fenner and White's medical virology*. Academic Press.
- Butler, J., Sickles, S., Johanns, C., & Rosenbusch, R. (2000). Pasteurization of discard mycoplasma mastitic milk used to feed calves: Thermal effects on various mycoplasma. *Journal of dairy science*, 83(10), 2285-2288.
- Bwititi, P., & Chinkwo, K. (2016). Oxidative stress markers in infectious respiratory diseases: current clinical practice. *Int. J. Res. Med. Sci*, 4(6), 1802-1813.
- Calderwood, H. (1972). Clinical application of blood gas analysis and pH measurements in veterinary practice. *Anim Hosp*.
- Cantin, A. M., Hubbard, R. C., & Crystal, R. G. (1989). Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*, 139(2), 370-372.
- Carroll, J. A., & Forsberg, N. E. (2007). Influence of stress and nutrition on cattle immunity. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 23(1), 105-149.
- Ceciliani, F., Ceron, J., Eckersall, P., & Sauerwein, H. (2012). Acute phase proteins in ruminants. *Journal of proteomics*, 75(14), 4207-4231.
- Celi, P. (2011a). Biomarkers of oxidative stress in ruminant medicine. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 33(2), 233-240.
- Celi, P. (2011b). Oxidative stress in ruminants. In *Studies on veterinary medicine* (pp. 191-231). Springer.
- Cemek, M., Çaksen, H., Bayiroğlu, F., Cemek, F., & Dede, S. (2006). Oxidative stress and enzymic-non- enzymic antioxidant responses in children with acute pneumonia. *Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease*, 24(3), 269-273.

- Chan, J. P.-W., Chu, C. C., Fung, H. P., Te Chuang, S., Lin, Y. C., Chu, R. M., & Lee, S. L. (2004). Serum haptoglobin concentration in cattle. *Journal of Veterinary Medical Science*, 66(1), 43-46.
- Charleston, B., Fray, M., Baigent, S., Carr, B., & Morrison, W. (2001). Establishment of persistent infection with non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus in cattle is associated with a failure to induce type I interferon. *Journal of General Virology*, 82(8), 1893-1897.
- Chen, H., Ma, N., Song, X., Wei, G., Zhang, H., Liu, J., Shen, X., Zhuge, X., & Chang, G. (2022). Protective Effects of N-Acetylcysteine on Lipopolysaccharide-Induced Respiratory Inflammation and Oxidative Stress. *Antioxidants*, 11(5), 879. <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/5/879>
- Chirase, N. K., Greene, L. W., Purdy, C. W., Loan, R. W., Auvermann, B. W., Parker, D. B., Walborg Jr, E. F., Stevenson, D. E., Xu, Y., & Klaunig, J. E. (2004). Effect of transport stress on respiratory disease, serum antioxidant status, and serum concentrations of lipid peroxidation biomarkers in beef cattle. *American journal of veterinary research*, 65(6), 860-864.
- Coghe, J., Uystepuyst, C., Bureau, F., Van de Weerd, M., & Lekeux, P. (1999). Preliminary classification of the bovine respiratory complex into different levels of severity. *The Bovine Practitioner*, 85-92.
- Collie, D. (1992). Pulmonary function changes and clinical findings associated with chronic respiratory disease in calves. *British Veterinary Journal*, 148(1), 33-40.
- Comhair, S. A., Thomassen, M. J., & Erzurum, S. C. (2000). Differential induction of extracellular glutathione peroxidase and nitric oxide synthase 2 in airways of healthy individuals exposed to 100% O<sub>2</sub> or cigarette smoke. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 23(3), 350-354.
- Corapi, W. V., Donis, R., & Dubovi, E. (1988). Monoclonal antibody analyses of cytopathic and noncytopathic viruses from fatal bovine viral diarrhoea virus infections. *Journal of virology*, 62(8), 2823-2827.
- Coria, M., MF, C., & AW, M. (1978). Specific immune tolerance in an apparently healthy bull persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *ournal of the American Veterinary Medical Association*, 172.4, 449-451.
- Coskun, A., Guzelbektes, H., Simsek, A., Aydogdu, U., Sayin, Z., & Sen, I. (2012). Haptoglobin and SAA concentrations and enzyme activities in bronchoalveolar lavage fluids from calves with bronchopneumonia. *Revue Méd Vét*, 163(12), 615-620.
- Cotgreave, I., Eklund, A., Larsson, K., & Moldeus, P. (1987). No penetration of orally administered N-acetylcysteine into bronchoalveolar lavage fluid. *European journal of respiratory diseases*, 70(2), 73-77.
- Cuzzocrea, S., Mazzon, E., Dugo, L., Serrano, I., Ciccolo, A., Centorrino, T., De Sarro, A., & Caputi, A. P. (2001). Protective effects of N- acetylcysteine on lung injury and red blood cell modification induced by carrageenan in the rat. *The FASEB Journal*, 15(7), 1187-1200.
- Çağlıkülekci, M., Pata, C., Apa, D. D., Dirlik, M., Tamer, L., Yaylak, F., Kanik, A., & Aydin, S. (2004). The effect of N-acetylcysteine (NAC) on liver and renal tissue inducible nitric oxide synthase (iNOS) and tissue lipid peroxidation in obstructive jaundice stimulated by lipopolysaccharide (LPS). *Pharmacological research*, 49(3), 227-238.

- D'Offay, J. M., Fulton, R. W., & Eberle, R. (2013). Complete genome sequence of the NVSL BoHV-1.1 Cooper reference strain. *Archives of virology*, 158(5), 1109-1113.
- Dabo, S., Confer, A., & Quijano-Blas, R. (2003). Molecular and immunological characterization of *Pasteurella multocida* serotype A: 3 OmpA: evidence of its role in *P. multocida* interaction with extracellular matrix molecules. *Microbial pathogenesis*, 35(4), 147-157.
- Dabo, S., Taylor, J., & Confer, A. (2007). *Pasteurella multocida* and bovine respiratory disease. *Animal health research reviews*, 8(2), 129-150.
- Dalvi, S. M., Patil, V. W., & Ramraje, N. N. (2012). The roles of glutathione, glutathione peroxidase, glutathione reductase and the carbonyl protein in pulmonary and extra pulmonary tuberculosis. *J Clin Diagn Res*, 6(9), 1462-1465. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2012/4410.2533>
- Dawson, P., Darbyshire, J., & Lamont, P. (1965). The inoculation of calves with parainfluenza 3 virus. *Research in veterinary science*, 6(1), 108-115.
- De Alwis, M. (1992). Pasteurellosis in production animals: a review. ACIAR proceedings,
- De Caro, L., Ghizzi, A., Costa, R., Longo, A., Ventresca, G., & Lodola, E. (1989). Pharmacokinetics and bioavailability of oral acetylcysteine in healthy volunteers. *Arzneimittel-forschung*, 39(3), 382-386.
- Deegen, E. (1984). Beurteilung von Blutgasparametern des arteriellen Blutes bei Pferden mit respiratorischen und metabolischen Störungen. *Praktische Tierarzt*.
- Delanty, N., Reilly, M., Pratico, D., FitzGerald, D., Lawson, J., & FitzGerald, G. (1996). 8- Epi PGF2 $\alpha$ : specific analysis of an isoeicosanoid as an index of oxidant stress in vivo. *British journal of clinical pharmacology*, 42(1), 15-19.
- Descarga, C., Piscitelli, H., Zielinski, G., & Cipolla, A. (2002). Thromboembolic meningoencephalitis due to *Haemophilus somnus* in feedlot cattle in Argentina. *The Veterinary record*, 150(26), 817.
- Domej, W., Oettl, K., & Renner, W. (2014). Oxidative stress and free radicals in COPD—implications and relevance for treatment. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 9, 1207.
- Drew, B., & Leeuwenburgh, C. (2002). Aging and the role of reactive nitrogen species. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 959(1), 66-81.
- Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*.
- Duff, G. C., & Galyean, M. L. (2007). Board-invited review: recent advances in management of highly stressed, newly received feedlot cattle. *Journal of Animal Science*, 85(3), 823-840.
- Durgut, R., Ataseven, V., Sağkan-Öztürk, A., & Öztürk, O. (2013). Evaluation of total oxidative stress and total antioxidant status in cows with natural bovine herpesvirus-1 infection. *Journal of Animal Science*, 91(7), 3408-3412.
- Eckersall, P. (2000). Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Revue de medecine veterinaire*, 151(7), 577-584.
- Eckersall, P., & Bell, R. (2010). Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*, 185(1), 23-27.

- Eckersall, P., Young, F., McComb, C., Hogarth, C., Safi, S., Fitzpatrick, J., Nolan, A., Weber, A., & McDonald, T. (2001). Acute phase proteins in serum and milk from dairy cows with clinical mastitis. *Veterinary Record*, 148(2), 35-41.
- Eissa, S., Moussa, S., Hanaa, A., & El-Maedawy, S. (2007). Oxidative stress and immunosuppression induced by mycoplasma infection in cattle. *The Egyptian Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 25, 62-77.
- El-Deeb, W. (2015). Acute phase response and oxidative stress parameters in pneumonic camel calves (*Camelus dromedarius*). *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 18(3).
- Elazhary, M., Galina, M., Roy, R., Fontaine, M., & Lamothe, P. (1980). Experimental infection of calves with bovine respiratory syncytial virus (Quebec strain). *Canadian journal of comparative medicine*, 44(4), 390.
- Ellis, J. A. (2009). Update on viral pathogenesis in BRD. *Animal health research reviews*, 10(2), 149-153.
- Ellis, J. A. (2010). Bovine parainfluenza-3 virus. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26(3), 575-593.
- Elvander, M. (1996). Severe respiratory disease in dairy cows caused by infection with bovine respiratory syncytial virus. *Veterinary Record*, 138(5), 101-105.
- Enquist, L. W., Husak, P. J., Banfield, B. W., & Smith, G. A. (1998). Infection and spread of alphaherpesviruses in the nervous system. *Advances in virus research*, 51, 237-347.
- Ercan, N., & Fidancı, U. R. (2012). Piyodermalı köpeklerde idrarda 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyleri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 59, 163-168.
- Ercan, N., Tuzcu, N., & Başbuğ, O. (2014). The evaluation of important biomarkers in healthy cattle. *inflammation*, 3(7), 8.
- Erdogan, H., Karapehlivan, M., Citil, M., Atakisi, O., Uzlu, E., & Unver, A. (2008). Serum sialic acid and oxidative stress parameters changes in cattle with leptospirosis. *Veterinary research communications*, 32(4), 333-339.
- Ergönül, S. (2009). Anaplasmosisli sığırlarda ısı şok protein (HSP), malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO) ve interlökin (IL-6, IL-10) düzeylerinin araştırılması. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(4).
- European Medicines Agency, C. f. M. P. f. V. U. (2014). *European public MRL assessment report (EPMAR) Tildipirosin (bovine, caprine and porcine species)* (EMA/CVMP/684147/2011) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- Fararh, K., Abd EL-Hamied, S., Farid, A., & El-Sharkawy, R. (2017). Clinicopathological changes in calves with respiratory diseases after treatment with essential volatile oil and other drugs. *Benha Veterinary Medical Journal*, 33(2), 237-247.
- Farley, H. (1932). An epizootological study of shipping fever in Kansas. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 52, 165-172.
- Fogarty, U., Quinn, P., & Hannan, J. (1986). The development and application of bronchopulmonary lavage in young calves. Proceedings of the 14th World Congress on Diseases of Cattle,
- Francoz, D., Fecteau, G., Desrochers, A., & Fortin, M. (2004). Otitis media in dairy calves: a retrospective study of 15 cases (1987 to 2002). *The Canadian Veterinary Journal*, 45(8), 661.

- Frank, G., & Marshall, R. (1971). Relationship of serum and nasal secretion-neutralizing antibodies in protection of calves against parainfluenza-3 virus. *American journal of veterinary research*, 32(11), 1707-1713.
- Frank, G., & Marshall, R. (1973). Parainfluenza-3 Virus-Infection Of Cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 163(7), 858-860.
- Freeman, B. A., & Crapo, J. D. (1982). Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 47(5), 412-426.
- Fulton, R. W., Purdy, C., Confer, A. W., Saliki, J., Loan, R. W., Briggs, R. E., & Burge, L. J. (2000). Bovine viral diarrhea viral infections in feeder calves with respiratory disease: interactions with *Pasteurella* spp., parainfluenza-3 virus, and bovine respiratory syncytial virus. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 64(3), 151.
- Funke, G., & Funke-Kissling, P. (2004). Use of the BD Phoenix Automated Microbiology System for direct identification and susceptibility testing of gram-negative rods from positive blood cultures in a three-phase trial. *Journal of clinical microbiology*, 42(4), 1466-1470.
- Gale, C. (1968). Bovine parainfluenza-3 immunization procedures. *Journal of the American Veterinary Medical Association*,
- Garozzo, A., Tempera, G., Ungheri, D., Timpanaro, R., & Castro, A. (2007). N-acetylcysteine synergizes with oseltamivir in protecting mice from lethal influenza infection. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 20(2), 349-354.
- Geiler, J., Michaelis, M., Naczki, P., Leutz, A., Langer, K., Doerr, H.-W., & Cinatl Jr, J. (2010). N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus. *Biochemical pharmacology*, 79(3), 413-420.
- Ghezzi, P., & Ungheri, D. (2004). Synergistic combination of N-acetylcysteine and ribavirin to protect from lethal influenza viral infection in a mouse model. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 17(1), 99-102.
- Godson, D. L., Campos, M., Attah-Poku, S. K., Redmond, M. J., Cordeiro, D. M., Sethi, M. S., Harland, R. J., & Babiuk, L. A. (1996). Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease. *Veterinary immunology and immunopathology*, 51(3), 277-292. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0165-2427\(95\)05520-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0165-2427(95)05520-7)
- González, R. N., & Wilson, D. J. (2003). Mycoplasmal mastitis in dairy herds. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 19(1), 199-221.
- Gordon, C. A., Hodges, N. A., & Marriott, C. (1991). Use of slime dispersants to promote antibiotic penetration through the extracellular polysaccharide of mucoid *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 35(6), 1258-1260.
- Gourlay, R., Thomas, L., & Wyld, S. (1989). Increased severity of calf pneumonia associated with the appearance of *Mycoplasma bovis* in a rearing herd. *The Veterinary record*, 124(16), 420-422.
- Goyal, S. M., & Ridpath, J. F. (2008). *Bovine viral diarrhea virus: diagnosis, management, and control*. John Wiley & Sons.
- 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.
- Grassi, C., & Benedetto, F. D. (2002). Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. *Journal of chemotherapy*, 14(3), 279-284.
- Griffin, D. (1997). Economic impact associated with respiratory disease in beef cattle. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 13(3), 367-377.
- Grooms, D. L. (2004). Reproductive consequences of infection with bovine viral diarrhea virus. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 20(1), 5-19.
- Gunn, H. (1993). Role of fomites and flies in the transmission of bovine viral diarrhoea virus. *The Veterinary record*, 132(23), 584-585.
- Guterbock, W. M. (2014). The impact of BRD: the current dairy experience. *Animal health research reviews*, 15(2), 130-134.
- Gutteridge, J. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*, 41(12), 1819-1828.
- Gutteridge, J. M., & Halliwell, B. (1993). Invited review free radicals in disease processes: a compilation of cause and consequence. *Free radical research communications*, 19(3), 141-158.
- Gyles, C. L., Prescott, J. F., Songer, J. G., & Thoen, C. O. (2008). *Pathogenesis of bacterial infections in animals*. John Wiley & Sons.
- Hage, J., Schukken, Y., Dijkstra, T., Barkema, H., Van Valkengoed, P., & Wentink, G. (1998). Milk production and reproduction during a subclinical bovine herpesvirus 1 infection on a dairy farm. *Preventive veterinary medicine*, 34(2-3), 97-106.
- Halliwell, B. (1994). Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The lancet*, 344(8924), 721-724.
- Härtel, H., Nikunen, S., Neuvonen, E., Tanskanen, R., Kivelä, S., Aho, P., Soveri, T., & Saloniemi, H. (2004). Viral and bacterial pathogens in bovine respiratory disease in Finland. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 45(4), 193-200.
- Hazıroğlu, R., & Milli, Ü. H. (2001). *Veteriner Patoloji* (2 ed., Vol. 2). Medipres.
- Heegaard, P. M., Godson, D. L., Toussaint, M. J., Tjørnehøj, K., Larsen, L. E., Viuff, B., & Rønsholt, L. (2000). The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A (SAA) in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. *Veterinary immunology and immunopathology*, 77(1-2), 151-159.
- Helena, S., Oskar, N., Csilla, T., & Iveta, P. (2015). Blood gases, acid-base status and plasma lactate concentrations in calves with respiratory diseases. *Acta Veterinaria*, 65(1), 111-124.
- Hirose, K., Kobayashi, H., Ito, N., Kawasaki, Y., Zako, M., Kotani, K., Ogawa, H., & Sato, H. (2003). Isolation of Mycoplasmas from nasal swabs of calves affected with respiratory diseases and antimicrobial susceptibility of their isolates. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 50(7), 347-351.
- Hoerlein, A., Mansfield, M., Abinanti, F., & Huebner, R. (1959). Studies of shipping fever of cattle. I. Para-influenza 3 virus antibodies in feeder calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 135(3), 153-160.
- Humblet, M. F., Coghe, J., Lekeux, P., & Godeau, J. M. (2004). Acute phase proteins assessment for an early selection of treatments in growing calves

- suffering from bronchopneumonia under field conditions. *Research in veterinary science*, 77(1), 41-47.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2004.02.009>
- Humphrey, J., & Stephens, L. (1983). *Haemophilus somnus*: a review. *Veterinary Bulletin (UK)*.
- Hunt, M. L., Adler, B., & Townsend, K. M. (2000). The molecular biology of *Pasteurella multocida*. *Veterinary microbiology*, 72(1-2), 3-25.
- Ider, M., Naseri, A., Ok, M., Uney, K., Erturk, A., Durgut, M. K., Parlak, T. M., Ismailoglu, N., & Kapar, M. M. (2021). Biomarkers in premature calves with and without respiratory distress syndrome. *Journal of veterinary internal medicine*, 35(5), 2524-2533.
- Ismael, M., El-Sayed, M. S., Metwally, A. M., Ibrahim, Z. K., & El-Saman, A. E.-R. M. (2017). Clinical and Haematobiochemical Evaluation of Pneumonia in Calves with Special Reference to Oxidant/Antioxidant Indices. *Alexandria Journal for Veterinary Sciences*, 54(2).
- Izuhara, K., Conway, S. J., Moore, B. B., Matsumoto, H., Holweg, C. T., Matthews, J. G., & Arron, J. R. (2016). Roles of periostin in respiratory disorders. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 193(9), 949-956.
- Jensen, L. E., & Whitehead, A. S. (1998). Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochemical Journal*, 334(3), 489-503.
- Jericho, K., Darcel, C., & Langford, E. (1982). Respiratory disease in calves produced with aerosols of parainfluenza-3 virus and *Pasteurella haemolytica*. *Canadian journal of comparative medicine*, 46(3), 293.
- Jia, G., Erickson, R. W., Choy, D. F., Mosesova, S., Wu, L. C., Solberg, O. D., Shikotra, A., Carter, R., Audusseau, S., & Hamid, Q. (2012). Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(3), 647-654. e610.
- Jones, M. L., & Allison, R. W. (2007). Evaluation of the ruminant complete blood cell count. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 23(3), 377-402.
- Joshi, V., Gupta, V., Bhanuprakash, A., Mandal, R., Dimri, U., & Ajith, Y. (2018a). Haptoglobin and serum amyloid A as putative biomarker candidates of naturally occurring bovine respiratory disease in dairy calves. *Microbial pathogenesis*, 116, 33-37.
- Joshi, V., Gupta, V. K., Bhanuprakash, A. G., Mandal, R. S. K., Dimri, U., & Ajith, Y. (2018b). Haptoglobin and serum amyloid A as putative biomarker candidates of naturally occurring bovine respiratory disease in dairy calves. *Microbial pathogenesis*, 116, 33-37.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.01.001>
- Kaashoek, M., Straver, P., Van Rooij, E., Quak, J., & Van Oirschot, J. (1996). Virulence, immunogenicity and reactivation of seven bovine herpesvirus 1.1 strains: clinical and virological aspects. *Veterinary Record*, 139(17), 416-421.
- Kapikian, A. Z., Mitchell, R. H., Chanock, R. M., Shvedoff, R. A., & Stewart, C. E. (1969). An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated

- with an inactivated RS virus vaccine. *American journal of epidemiology*, 89(4), 405-421.
- Kapil, S., & Basaraba, R. J. (1997). Infectious bovine rhinotracheitis, parainfluenza-3, and respiratory coronavirus. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 13(3), 455-469.
- Kasari, T., & Naylor, J. (1984). Metabolic acidosis without clinical signs of dehydration in young calves. *The Canadian Veterinary Journal*, 25(10), 394.
- Kaya, S., Pirinçci, İ., Bilgili, A., Ünsal, A., Traş, B., & Akar, F. (2009). Veteriner Farmakoloji. In S. KAYA (Ed.), *Medisan Yayınevi, Ankara* (Vol. 1, pp. 14). Medisan Yayınevi.
- Kehrer, J. P. (1993). Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Critical reviews in toxicology*, 23(1), 21-48.
- Kelly, A.-M., McAlpine, R., & Kyle, E. (2001). Venous pH can safely replace arterial pH in the initial evaluation of patients in the emergency department. *Emergency Medicine Journal*, 18(5), 340-342.
- Kelly, G. S. (1998). Clinical applications of N-acetylcysteine. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*, 3(2), 114-127.
- Kim, H. W., Canchola, J. G., Brandt, C. D., Pyles, G., Chanock, R. M., Jensen, K., & Parrott, R. H. (1969). Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *American journal of epidemiology*, 89(4), 422-434.
- Kimman, T., Zimmer, G., Westenbrink, F., Mars, J., & Van Leeuwen, E. (1988). Epidemiological study of bovine respiratory syncytial virus infections in calves: influence of maternal antibodies on the outcome of disease. *The Veterinary record*, 123(4), 104-109.
- Kırmızıgül, A. H., Ogün, M., Özen, H., Erkıılıç, E. E., Gökçe, E., Karaman, M., & Kükürt, A. (2016). Oxidative stress and total sialic acid levels in sheep naturally infected with pox virus. *Pak Vet J*, 36(3), 213-315.
- Klein, T., Reutter, F., Schweer, H., Seyberth, H. W., & Nüsing, R. M. (1997). Generation of the isoprostane 8-epi-prostaglandin F2 $\alpha$  in vitro and in vivo via the cyclooxygenases. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 282(3), 1658-1665.
- Lambeth, J. D. (2004). NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nature Reviews Immunology*, 4(3), 181-189.
- Lamm, C. G., Munson, L., Thurmond, M. C., Barr, B. C., & George, L. W. (2004). Mycoplasma otitis in California calves. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 16(5), 397-402.
- Lang-Ree, J., Vatn, T., Kommisrud, E., & Løken, T. (1994). Transmission of bovine viral diarrhoea virus by rectal examination. *The Veterinary record*, 135(17), 412-413.
- Larson, R., Grotelueschen, D., Brock, K., Hunsaker, B., Smith, R., Sprowls, R., MacGregor, D., Loneragan, G., & Dargatz, D. (2004). Bovine viral diarrhea (BVD): Review for beef cattle veterinarians. *The Bovine Practitioner*, 38(1), 93-101.
- Ley, B., Collard, H. R., & King Jr, T. E. (2011). Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 183(4), 431-440.
- Li, X., Donaldson, K., Rahman, I., & MacNee, W. (1994). An investigation of the role of glutathione in increased epithelial permeability induced by cigarette

- smoke in vivo and in vitro. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 149(6), 1518-1525.
- Lillie, L. E. (1974). The bovine respiratory disease complex. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 15(9), 233-242.
- Love, W. J., Lehenbauer, T. W., Kass, P. H., Van Eenennaam, A. L., & Aly, S. S. (2014). Development of a novel clinical scoring system for on-farm diagnosis of bovine respiratory disease in pre-weaned dairy calves. *PeerJ*, 2, e238.
- Lykkesfeldt, J., & Svendsen, O. (2007). Oxidants and antioxidants in disease: oxidative stress in farm animals. *The Veterinary Journal*, 173(3), 502-511.
- Mackiewicz, A., Kushner, I., & Baumann, H. (1993). *Acute phase proteins molecular biology, biochemistry, and clinical applications*. CRC Press.
- MacNee, W., & Rahman, I. (1995). Oxidants/antioxidants in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*, 50(Suppl 1), S53.
- Magalhães, L. Q., Baptista, A. L., Fonseca, P. d. A., Menezes, G. L., Nogueira, G. M., Headley, S. A., Fritzen, J. T. T., Alfieri, A. A., & Saut, J. P. E. (2017). Use of metaphylactic protocols based on the risk to develop bovine respiratory diseases in feedlot cattle. *Ciência Rural*, 47.
- Magdy, H., El-Diasty, M., Rasheed, N., & Gabr, E. M. (2023). Pharmacological Studies on Tildipirosin in Calves. *Journal of Advanced Veterinary Research*, 13(3), 368-376.
- Maier, G., Love, W., Karle, B., Dubrovsky, S., Williams, D., Champagne, J., Anderson, R., Rowe, J., Lehenbauer, T., & Van Eenennaam, A. (2019). Management factors associated with bovine respiratory disease in preweaned calves on California dairies: The BRD 100 study. *Journal of dairy science*, 102(8), 7288-7305.
- Mak, J. C. (2008). Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance [State of the Art Series. Chronic obstructive pulmonary disease in high-and low-income countries. Edited by G. Marks and M. Chan-Yeung. Number 3 in the series]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 12(4), 368-374.
- Malinoski, D. J., Todd, S. R., Slone, D. S., Mullins, R. J., & Schreiber, M. A. (2005). Correlation of central venous and arterial blood gas measurements in mechanically ventilated trauma patients. *Archives of surgery*, 140(11), 1122-1125.
- Malli, F., Bardaka, F., Tsilioni, I., Karetsi, E., Gourgoulisanis, K. I., & Daniil, Z. (2013). 8-isoprostane levels in serum and bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Food and chemical toxicology*, 61, 160-163.
- Malmquist, W. (1968). Bovine Viral Diarrhea-Mucosal Disease-Etiology Pathogenesis and Applied Immunity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*,
- Markey, B., Leonard, F., Archambault, M., Cullinane, A., & Maguire, D. (2013). *Clinical veterinary microbiology e-book*. Elsevier Health Sciences.
- Mars, M., Bruschke, C., & Van Oirschot, J. (1999). Airborne transmission of BHV1, BRSV, and BVDV among cattle is possible under experimental conditions. *Veterinary microbiology*, 66(3), 197-207.
- Mars, M., De Jong, M., Van Maanen, C., Hage, J., & Van Oirschot, J. (2000). Airborne transmission of bovine herpesvirus 1 infections in calves under field conditions. *Veterinary microbiology*, 76(1), 1-13.

- Martí, M. C., Florez- Sarasa, I., Camejo, D., Pallol, B., Ortiz, A., Ribas- Carbó, M., Jiménez, A., & Sevilla, F. (2013). Response of mitochondrial antioxidant system and respiratory pathways to reactive nitrogen species in pea leaves. *Physiologia Plantarum*, 147(2), 194-206.
- Martin, J. V. G., & Villalobos, N. P. (2016). *Sığırların Solunum Yolu Hastalığı* (E. İNHAN, Trans.). Servet Editorial-Grupo Asis Biomedica, S.L.
- Masseau, I., Fecteau, G., Breton, L., Hélie, P., Beauregard, G., & Blond, L. (2008). Radiographic detection of thoracic lesions in adult cows: a retrospective study of 42 cases (1995–2002). *The Canadian Veterinary Journal*, 49(3), 261.
- Mata, M., Sarrion, I., Armengot, M., Carda, C., Martinez, I., Melero, J. A., & Cortijo, J. (2012). Respiratory syncytial virus inhibits ciliogenesis in differentiated normal human bronchial epithelial cells: effectiveness of N-acetylcysteine. *PloS one*, 7(10), e48037.
- Mates, C., Spinu, M., Sandru, C. D., Pall, E., Niculae, C., & Niculae, M. (2016). Antimicrobial protocols in bovine respiratory disease complex—a review. *Lucrari Stiintifice Medicina Veterinara*, 49(3), 100-106.
- Maunsell, F., Brown, M. B., Powe, J., Ivey, J., Woolard, M., Love, W., & Simecka, J. W. (2012). Oral inoculation of young dairy calves with *Mycoplasma bovis* results in colonization of tonsils, development of otitis media and local immunity. *PloS one*, 7(9).
- Maunsell, F., Woolums, A., Francoz, D., Rosenbusch, R., Step, D., Wilson, D. J., & Janzen, E. (2011). *Mycoplasma bovis* infections in cattle. *Journal of veterinary internal medicine*, 25(4), 772-783.
- Maxie, G. G. (2015). *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 6* (Vol. 6). Elsevier health sciences.
- McAuliffe, L., Ellis, R. J., Miles, K., Ayling, R. D., & Nicholas, R. A. (2006). Biofilm formation by mycoplasma species and its role in environmental persistence and survival. *Microbiology*, 152(4), 913-922.
- McGuirk, S. M. (2008). Disease management of dairy calves and heifers. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 24(1), 139-153.
- McGuirk, S. M., & Peek, S. F. (2014). Timely diagnosis of dairy calf respiratory disease using a standardized scoring system. *Animal health research reviews*, 15(2), 145-147.
- McKercher, D. (1959). Infectious bovine rhinotracheitis. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med*, 5, 299-328.
- Mechor, G., Rousseaux, C., Radostits, O., Babiuk, L., & Petrie, L. (1987). Protection of newborn calves against fatal multisystemic infectious bovine rhinotracheitis by feeding colostrum from vaccinated cows. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 51(4), 452.
- Medici, T. C., & Radielovic, P. (1979). Effects of Drugs on Mucus Glycoproteins and Water in Bronchial Secretion. *Journal of International Medical Research*, 7(5), 434-442. <https://doi.org/10.1177/030006057900700518>
- Menge, M., Rose, M., Bohland, C., Zschesche, E., Kilp, S., Metz, W., Allan, M., Röpke, R., & Nürnberger, M. (2012). Pharmacokinetics of tildipirosin in bovine plasma, lung tissue, and bronchial fluid (from live, nonanesthetized cattle). *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 35(6), 550-559.

- Meyling, A., & Jensen, A. M. (1988). Transmission of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) by artificial insemination (AI) with semen from a persistently-infected bull. *Veterinary microbiology*, 17(2), 97-105.
- Michael, G. B., Eidam, C., Kadlec, K., Meyer, K., Sweeney, M. T., Murray, R. W., Watts, J. L., & Schwarz, S. (2012). Increased MICs of gamithromycin and tildipirosin in the presence of the genes *erm* (42) and *msr* (E)-*mph* (E) for bovine *Pasteurella multocida* and *Mannheimia haemolytica*. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 67(6), 1555-1557.
- Miller, J., Whetstone, C., Bello, L., & Lawrence, W. (1991). Determination of ability of a thymidine kinase-negative deletion mutant of bovine herpesvirus-1 to cause abortion in cattle. *American journal of veterinary research*, 52(7), 1038-1043.
- Miller, J., Whetstone, C., & Van der Maaten, M. (1991). Abortifacient property of bovine herpesvirus type 1 isolates that represent three subtypes determined by restriction endonuclease analysis of viral DNA. *American journal of veterinary research*, 52(3), 458-461.
- Moennig, V., & Becher, P. (2018). Control of bovine viral diarrhea. *Pathogens*, 7(1), 29.
- Montuschi, P., Corradi, M., Ciabattini, G., Nightingale, J., Kharitonov, S. A., & Barnes, P. J. (1999). Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 160(1), 216-220.
- Montuschi, P., Toni, G. C., Paredi, P., Pantelidis, P., du Bois, R. M., Kharitonov, S. A., & Barnes, P. J. (1998). 8-Isoprostane as a biomarker of oxidative stress in interstitial lung diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 158(5), 1524-1527.
- Moore, E. E., & Good, J. T. (1982). Mixed venous and arterial pH: A comparison during hemorrhagic shock and hypothermia. *Annals of emergency medicine*, 11(6), 300-302.
- Morein, B., & Bergman, R. (1972). Effect of parainfluenza-3 neuraminidase on bovine nasal secretion. *Infection and immunity*, 6(2), 174-177.
- Morin, D. E. (2004). Brainstem and cranial nerve abnormalities: listeriosis, otitis media/interna, and pituitary abscess syndrome. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 20(2), 243-273.
- Moriyama, K. (2012). Periostin: A multifunctional matricellular protein refocused in dental science. *The Japanese dental science review*, 48(2), 99-100.
- Morrow, J. D., & Roberts II, L. J. (1996). The isoprostanes: current knowledge and directions for future research. *Biochemical pharmacology*, 51(1), 1-9.
- Mortola, E., Okuda, M., Ohno, K.-i., Watari, T., Tsujimoto, H., & Hasegawa, A. (1998). Inhibition of apoptosis and virus replication in feline immunodeficiency virus-infected cells by N-acetylcysteine and ascorbic acid. *Journal of Veterinary Medical Science*, 60(11), 1187-1193.
- Murata, H., Shimada, N., & Yoshioka, M. (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*, 168(1), 28-40.
- Muylkens, B., Meurens, F., Schynts, F., Farnir, F., Pourchet, A., Bardiau, M., Gogev, S., Thiry, J., Cuisenaire, A., & Vanderplasschen, A. (2006). Intrasppecific bovine herpesvirus 1 recombinants carrying glycoprotein E deletion as a vaccine marker are virulent in cattle. *Journal of General Virology*, 87(8), 2149-2154.

- Muyilkens, B., Thiry, J., Kirten, P., Schynts, F., & Thiry, E. (2007). Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. *Veterinary research*, 38(2), 181-209.
- Nagy, O., Seidel, H., Paulikova, I., Mudron, P., & Kovac, G. (2006). Use of blood gases and lactic acid analyses in diagnosis and prognosis of respiratory diseases in calves. *Bulletin-Veterinary Institute in Pulawy*, 50(2), 149.
- Nakajima, Y., Momotani, E., Murakami, T., Ishikawa, Y., Morimatsu, M., Saito, M., Suzuki, H., & Yasukawa, K. (1993). Induction of acute phase protein by recombinant human interleukin-6 (IL-6) in calves. *Veterinary immunology and immunopathology*, 35(3-4), 385-391.
- Narita, M., Kimura, K., Tanimura, N., Arai, S., Tsuboi, T., & Katsuda, K. (2000). Immunohistochemical characterization of calf pneumonia produced by the combined endobronchial administration of bovine herpesvirus 1 and *Pasteurella haemolytica*. *Journal of comparative pathology*, 123(2-3), 126-134.
- Nettleton, P., & Russell, G. (2017). Update on infectious bovine rhinotracheitis. *In Practice*, 39(6), 255-272.
- Nikunen, S., Härtel, H., Orro, T., Neuvonen, E., Tanskanen, R., Kivelä, S.-L., Sankari, S., Aho, P., Pyörälä, S., & Saloniemi, H. (2007). Association of bovine respiratory disease with clinical status and acute phase proteins in calves. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 30(3), 143-151.
- Niskanen, R., Lindberg, A., Larsson, B., & Alenius, S. (2000). Lack of virus transmission from bovine viral diarrhoea virus infected calves to susceptible peers. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 41, 93.
- Noura, E., & Attia, E. (2016). Diagnosis of Pneumonic Pasteurellosis in Buffalo Calves with Reference to the Role of Vitamin D. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*(11), 783.
- Nukina, H., Sudo, N., Aiba, Y., Oyama, N., Koga, Y., & Kubo, C. (2001). Restraint stress elevates the plasma interleukin-6 levels in germ-free mice. *Journal of neuroimmunology*, 115(1-2), 46-52.
- O'Connor, A. M., Hu, D., Totton, S. C., Scott, N., Winder, C. B., Wang, B., Wang, C., Glanville, J., Wood, H., & White, B. (2019). A systematic review and network meta-analysis of injectable antibiotic options for the control of bovine respiratory disease in the first 45 days post arrival at the feedlot. *Animal health research reviews*, 20(2), 163-181.
- O'Connor, A., Yuan, C., Cullen, J., Coetzee, J., Da Silva, N., & Wang, C. (2016). A mixed treatment meta-analysis of antibiotic treatment options for bovine respiratory disease—an update. *Preventive veterinary medicine*, 132, 130-139.
- Ogawa, F., Shimizu, K., Muroi, E., Hara, T., Hasegawa, M., Takehara, K., & Sato, S. (2006). Serum levels of 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, are elevated in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*, 45(7), 815-818.
- Ok, M., Hadimli, H. H., & İder<sup>1</sup>, M. (2019). Buzağların solunum sistemi enfeksiyonunun tedavisinde tilmikosin'in klinik etkinliğinin değerlendirilmesi. *Eurasian J Vet Sci*, 35(2), 79-86.
- Okamoto, M., Hoshino, T., Kitasato, Y., Sakazaki, Y., Kawayama, T., Fujimoto, K., Ohshima, K., Shiraishi, H., Uchida, M., & Ono, J. (2011). Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *European Respiratory Journal*, 37(5), 1119-1127.

- Olafson, P. (1946). An apparently new transmissible disease of cattle. *Cornell Vet*, 36, 205-213.
- Olsen, A. S., Warrass, R., & Douthwaite, S. (2015). Macrolide resistance conferred by rRNA mutations in field isolates of *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 70(2), 420-423.
- Omar, A., Jennings, A., & Betts, A. (1966). The experimental disease produced in calves by the J121 strain of parainfluenza virus type 3. *Research in veterinary science*, 7(4), 379-392.
- Orro, T., Pohjanvirta, T., Rikula, U., Huovilainen, A., Alasuutari, S., Sihvonen, L., Pelkonen, S., & Soveri, T. (2011). Acute phase protein changes in calves during an outbreak of respiratory disease caused by bovine respiratory syncytial virus. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 34(1), 23-29.
- Orsini, J. (1989). Pathophysiology, diagnosis, and treatment of clinical acid-base disorders. *The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian (USA)*.
- Oymak, F. S., Kart, L., Gülmez, İ., Demir, R., & Özesmi, M. (2001). Üç farklı yöntemle alınan kan gazı ölçümlerinin Karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 49(1), 41-45.
- Ozkanlar, Y., Aktas, M., Kaynar, O., Ozkanlar, S., Kirecci, E., & 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.
- Özçelik, M., İssi, M., Güler, O., Şimşek, H., Özdemir, N., & Kılıç, A. (2014). Bakteriyel pnömonili besi sığırlarında oluşan serbest radikal hasarının antioksidan aktivite ve bazı mineral maddeler üzerine etkisi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 11(2), 111-116.
- Panciera, R. J., & Confer, A. W. (2010). Pathogenesis and pathology of bovine pneumonia. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26(2), 191-214.
- Pardon, B., & Buczinski, S. (2020). Bovine respiratory disease diagnosis: what progress has been made in infectious diagnosis? *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 36(2), 425-444.
- Peek, S. F., & Divers, T. J. (2019). *Rebhun'un Sığır Hastalıkları* (M. Güzel, Ed. 3 ed.). Medipres Matbaacılık Ltd.Şti.
- Pekmezci, D., Çenesiz, S., Çakıroğlu, D., Çiftçi, G., Çıra, A., & Gökarp, G. (2012). Status of lipid peroxidation, cell destruction and the antioxidant capacity in foals with lower respiratory tract disease. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 18, 157-160.
- Peranzoni, E., Marigo, I., Dolcetti, L., Ugel, S., Sonda, N., Taschin, E., Mantelli, B., Bronte, V., & Zanovello, P. (2008). Role of arginine metabolism in immunity and immunopathology. *Immunobiology*, 212(9-10), 795-812.
- Perez-Giraldo, C., Rodriguez-Benito, A., Moran, F., Hurtado, C., Blanco, M., & Gomez-Garcia, A. (1997). Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 39(5), 643-646.
- Perlman, S. L., Jordan, M., Brossmer, R., Greengard, O., & Moscona, A. (1999). The use of a quantitative fusion assay to evaluate HN-receptor interaction for human parainfluenza virus type 3. *Virology*, 265(1), 57-65.

- Petersen, H. H., Nielsen, J. P., & Heegaard, P. M. H. (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary research*, 35(2), 163-187.
- Pfützner, H., & 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.
- Pintucci, J., Corno, S., & Garotta, M. (2010). Biofilms and infections of the upper respiratory tract. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 14(8), 683-690.
- Pirie, H., Petrie, L., Pringle, C., Allen, E., & Kennedy, G. (1981). Acute fatal pneumonia in calves due to respiratory syncytial virus. *The Veterinary record*, 108(19), 411-416.
- Poumarat, F., Le Grand, D., Philippe, S., Calavas, D., Schelcher, F., Cabanié, P., Tessier, P., & Navetat, H. (2001). Efficacy of spectinomycin against *Mycoplasma bovis* induced pneumonia in conventionally reared calves. *Veterinary microbiology*, 80(1), 23-35.
- Pratico, D., Basili, S., Vieri, M., Cordova, C., Violi, F., & FitzGerald, G. A. (1998). Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F2  $\alpha$ -III, an index of oxidant stress. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 158(6), 1709-1714.
- Praticó, D., & FitzGerald, G. A. (1996). Generation of 8-Epiprostaglandin F by Human Monocytes: discriminate production by reactive oxygen species and prostaglandin endoperoxide synthase-2 (\*). *Journal of biological chemistry*, 271(15), 8919-8924.
- Pringle, J., Viel, L., Shewen, P., Willoughby, R., Martin, S., & Valli, V. (1988). Bronchoalveolar lavage of cranial and caudal lung regions in selected normal calves: cellular, microbiological, immunoglobulin, serological and histological variables. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 52(2), 239.
- Probert, M., Stott, E., Thomas, L., Collins, A., & Jebbett, J. (1978). An inactivated parainfluenza virus type 3 vaccine: the influence of vaccination regime on the response of calves and their subsequent resistance to challenge. *Research in veterinary science*, 24(2), 222-227.
- Pyörälä, S., Baptiste, K. E., Catry, B., Van Duijkeren, E., Greko, C., Moreno, M. A., Pomba, M. C. M. F., Rantala, M., Ružauskas, M., & Sanders, P. (2014). Macrolides and lincosamides in cattle and pigs: use and development of antimicrobial resistance. *The Veterinary Journal*, 200(2), 230-239.
- Quinn, P. J. (1994). *Clinical veterinary microbiology*.
- Radostits, O. M., Gay, C., Hinchcliff, K. W., & Constable, P. D. (2007). A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. *Veterinary medicine*, 10, 2045-2050.
- Radostits, O. M., & Littlejohns, I. R. (1988). New concepts in the pathogenesis, diagnosis and control of diseases caused by the bovine viral diarrhea virus. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 29(6), 513-528. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17423063>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1680792/>
- Rahman, I., Biswas, S. K., & Kode, A. (2006). Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *European journal of pharmacology*, 533(1-3), 222-239.

- RC, R., KL, H., & CA, M. (1959). A myxovirus (SF-4) associated with shipping fever of cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 135(3), 147-152.
- Reinhold, P. (1997). Grundlagen und Besonderheiten der Lungenfunktion beim Rind. *TIERARZTLICHE UMSCHAU*, 52(9), 584-592.
- Reinhold, P., & Födisch, G. (1993). Lungenfunktionsdiagnostik bei gesunden und an Pneumonie erkrankten Kälbern. *Mh Vet-Med*, 48, 113-117.
- Rezaei, S. A., & Dalir-Naghadeh, B. (2006). Evaluation of antioxidant status and oxidative stress in cattle naturally infected with *Theileria annulata*. *Veterinary parasitology*, 142(1-2), 179-186.
- Rice, J., Carrasco-Medina, L., Hodgins, D., & Shewen, P. (2007). Mannheimia haemolytica and bovine respiratory disease. *Animal health research reviews*, 8(2), 117.
- Ridpath, J. F. (2010). Bovine viral diarrhea virus: global status. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26(1), 105-121.
- Riise, G. C., Qvarfordt, I., Larsson, S., Eliasson, V., & Andersson, B. A. (2000). Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to human oropharyngeal epithelial cells in vitro. *Respiration*, 67(5), 552-558.
- Roeder, P., & Drew, T. (1984). Mucosal disease of cattle: a late sequel to fetal infection. *The Veterinary record*, 114(13), 309-313.
- Roederer, M., Ela, S. W., Staal, F. J., & Herzenberg, L. A. (1992). N-acetylcysteine: a new approach to anti-HIV therapy. *AIDS research and human retroviruses*, 8(2), 209-217.
- Rosengarten, R., Citti, C., Glew, M., Lischewski, A., Droeße, M., Much, P., Winner, F., Brank, M., & Spargser, J. (2000). Host-pathogen interactions in mycoplasma pathogenesis: virulence and survival strategies of minimalist prokaryotes. *International journal of medical microbiology*, 290(1), 15-25.
- Rosenquist, B., & Dobson, A. (1974). Multiple viral infection in calves with acute bovine respiratory tract disease. *American journal of veterinary research*, 35(3), 363-365.
- Sackesen, C., Ercan, H., Dizdar, E., Soyer, O., Gumus, P., Tosun, B. N., Büyüktuncer, Z., Karabulut, E., Besler, T., & Kalayci, O. (2008). A comprehensive evaluation of the enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(1), 78-85.
- Sadowska, A., Manuel-Y-Keenoy, B., & De Backer, W. (2007). Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: a review. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 20(1), 9-22.
- Schäfer, M., Paentzer, S., & Uhling, A. (1992). Klinische Formen der enzootischen Pneumonie bei Kälbern und ihre Auswirkungen auf die Atmung. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 99(5), 200-204.
- Schito, G., & Marchese, A. (2003). Biofilm batterici nella patogenesi delle infezioni respiratorie croniche. *Pneumol Infectivol News*, 5, 8-16.
- Scholz, H., Curre, M., & Fischer, W. (1987). Untersuchungen zur Bronchopneumonie des Rindes. 2. Mitteilung: Endoskopische, Tracheobronchialsekret-und Blutgasuntersuchungen. *Tierärztl Umschau*, 42, 371-378.

- Schwytzer, M., & Ackermann, M. (1996). Molecular virology of ruminant herpesviruses. *Veterinary microbiology*, 53(1-2), 17-29.
- Shinkai, M., Henke, M. O., & Rubin, B. K. (2008). Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action. *Pharmacology & therapeutics*, 117(3), 393-405.
- Shoieb, S., Ibrahim, H., Sayed-Ahmed, M., & El-khodery, S. (2016). Antioxidant trace elements and oxidative stress levels associated with pasteurellosis in camel-calves (*Camelus dromedarius*). *J. Vet. Sci. Technol*, 7, 393.
- Sies, H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration*, 82(2), 291-295.
- Singh, K., Ritchey, J., & Confer, A. (2011). Mannheimia haemolytica: bacterial–host interactions in bovine pneumonia. *Veterinary pathology*, 48(2), 338-348.
- Smith, B. P. (1990). *Large animal internal medicine*. Mosby.
- Songer, J. G., & Post, K. W. (2012). Veteriner Hekimlik Mikrobiyolojisi (Ö. Anđ & N. Y. Özgür, Trans.). In (pp. 195-198). Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti.
- Sonnenberg-Riethmacher, E., Miehe, M., & Riethmacher, D. (2021). Periostin in Allergy and Inflammation [Review]. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722170>
- Stalheim, O., & Page, L. (1975). Naturally occurring and experimentally induced mycoplasmal arthritis of cattle. *Journal of clinical microbiology*, 2(3), 165-168.
- Stefaniuk, E., Baraniak, A., Gniadkowski, M., & Hryniewicz, W. (2003). Evaluation of the BD Phoenix automated identification and susceptibility testing system in clinical microbiology laboratory practice. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 22, 479-485.
- Stott, E., & Taylor, G. (1985). Respiratory syncytial virus. *Archives of virology*, 84(1), 1-52.
- Stott, E., Thomas, L. H., Collins, A., Crouch, S., Jebbett, J., Smith, G., Luther, P., & Caswell, R. (1980). A survey of virus infections of the respiratory tract of cattle and their association with disease. *Epidemiology & Infection*, 85(2), 257-270.
- Syring, R. S. (2004). Chapter 18 - Tracheal Washes. In L. G. King (Ed.), *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats* (pp. 128-134). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7216-8706-3.50022-0>
- Şentürk, S. (2014). *Sığırların solunum sistemi hastalıkları* (2 ed.). F.Özsan Matbaacılık.
- Şentürk, S. (2020). *Sığırların Solunum Sistemi Hastalıkları Kompleksi-BRD*. Dora Basım-Yayın Dağıtım Ltd.Şti.
- Tabakoğlu, E., & Durgut, R. (2013). Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *AVKAE Derg*, 3(1), 69-75.
- Taylor, G., Bruce, C., Barbet, A. F., Wyld, S. G., & Thomas, L. H. (2005). DNA vaccination against respiratory syncytial virus in young calves. *Vaccine*, 23(10), 1242-1250.
- Taylor, J. D., Fulton, R. W., Lehenbauer, T. W., Step, D. L., & Confer, A. W. (2010). The epidemiology of bovine respiratory disease: What is the evidence for predisposing factors? *The Canadian Veterinary Journal*, 51(10), 1095.

- Thrall, M. (2006). Interpretation of leukocyte responses in disease. In *Veterinary Hematology And Clinical Chemistry* (pp. 135-148). Blackwell Publishing, Oxford, UK.
- Timsit, E., Christensen, H., Bareille, N., Seegers, H., Bisgaard, M., & Assié, S. (2013). Transmission dynamics of *Mannheimia haemolytica* in newly-received beef bulls at fattening operations. *Veterinary microbiology*, 161(3-4), 295-304.
- Tras, B., Dinc, D. A., & Uney, K. (2014). The effect of N-acetylcysteine on the treatment of clinical endometritis and pregnancy rate in dairy cows. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 30(3), 133-137.
- Tsai, K. S., & Thomson, R. (1975). Bovine parainfluenza type 3 virus infection: ultrastructural aspects of viral pathogenesis in the bovine respiratory tract. *Infection and immunity*, 11(4), 783-803.
- Tsikas, D., Sandmann, J., Ikic, M., Fauler, J., Stichtenoth, D. O., & Frölich, J. C. (1998). Analysis of cysteine and N-acetylcysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography at the basal state and after oral administration of N-acetylcysteine. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 708(1-2), 55-60.
- Ungheri, D., Pisani, C., Sanson, G., Bertani, A., Schioppacassi, G., Delgado, R., Sironi, M., & Ghezzi, P. (2000). Protective effect of n-acetylcysteine in a model of influenza infection in mice. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 13(3), 123-128.
- Urban-Chmiel, R., & Grooms, D. (2012). Prevention and control of bovine respiratory disease. *J. Livest. Sci*, 3(1), 27-36.
- Valavanidis, A., Vlachogianni, T., Fiotakis, K., & Loridas, S. (2013). Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms. *International journal of environmental research and public health*, 10(9), 3886-3907.
- Van Driessche, L., Valgaeren, B., Gille, L., Boyen, F., Ducatelle, R., Haesebrouck, F., Deprez, P., & Pardon, B. (2017). A deep nasopharyngeal swab versus nonendoscopic bronchoalveolar lavage for isolation of bacterial pathogens from preweaned calves with respiratory disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 31(3), 946-953.
- Van Klaveren, R., Demedts, M., & Nemery, B. (1997). Cellular glutathione turnover in vitro, with emphasis on type II pneumocytes. *European Respiratory Journal*, 10(6), 1392-1400.
- Van Schaik, G., Shoukri, M., Martin, S., Schukken, Y., Nielen, M., Hage, J., & Dijkhuizen, A. (1999). Modeling the effect of an outbreak of bovine herpesvirus type 1 on herd-level milk production of Dutch dairy farms. *Journal of dairy science*, 82(5), 944-952.
- Verhoeff, J., Van der Ban, M., & Van Nieuwstadt, A. (1984). Bovine respiratory syncytial virus infections in young dairy cattle: clinical and haematological findings. *The Veterinary record*, 114(1), 9-12.
- Verhoeff, J., & Van Nieuwstadt, A. (1984). BRS virus, PI3 virus and BHV1 infections of young stock on self-contained dairy farms: epidemiological and clinical findings. *The Veterinary record*, 114(12), 288-293.
- Vestweber, G., Guffy, M., Kelly, B., & Leipold, H. (1977). Chronic bronchopneumonia in cattle. *The Bovine Practitioner*, 55-62.

- Víctor, V. c. M., Rocha, M., & De la Fuente, M. (2003). Regulation of macrophage function by the antioxidant N-acetylcysteine in mouse-oxidative stress by endotoxin. *International immunopharmacology*, 3(1), 97-106.
- Virtala, A.-M., Grohn, Y., Mechor, G., Erb, H., & Dubovi, E. (2000). Association of seroconversion with isolation of agents in transtracheal wash fluids collected from pneumonic calves less than three months of age. *The Bovine Practitioner*, 77-80.
- Virtala, A., Mechor, G., Gröhn, Y., Erb, H., & Dubovi, E. (1996). Epidemiologic and pathologic characteristics of respiratory tract disease in dairy heifers during the first three months of life. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(12), 2035-2042.
- Viso, M., El Jaraki, M., Espinasse, J., Parodi, A., & Dedieu, J. (1985). A sequential broncho-alveolar washing in non-anaesthetized normal bovines: method and preliminary results. *Veterinary research communications*, 9(3), 213-219.
- Viuff, B., Tjørnehøj, K., Larsen, L. E., Røntved, C. M., Uttenthal, Å., Rønsholt, L., & Alexandersen, S. (2002). Replication and clearance of respiratory syncytial virus: apoptosis is an important pathway of virus clearance after experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. *The American journal of pathology*, 161(6), 2195-2207.
- Viuff, B., Uttenthal, Å., Tegtmeier, C., & Alexandersen, S. (1996). Sites of replication of bovine respiratory syncytial virus in naturally infected calves as determined by in situ hybridization. *Veterinary pathology*, 33(4), 383-390.
- Walkey, A. J., Farber, H. W., O'Donnell, C., Cabral, H., Eagan, J. S., & Philippides, G. J. (2010). The accuracy of the central venous blood gas for acid-base monitoring. *Journal of intensive care medicine*, 25(2), 104-110.
- Walz, P. H., Mullaney, T. P., Render, J. A., Walker, R. D., Mosser, T., & Baker, J. C. (1997). Otitis media in preweaned Holstein dairy calves in Michigan due to *Mycoplasma bovis*. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 9(3), 250-254.
- Wentink, G., Van Oirschot, J., & Verhoeff, J. (1993). Risk of infection with bovine herpes virus 1 (BHV1): a review. *Veterinary Quarterly*, 15(1), 30-33.
- West, G., Heard, D., & Caulkett, N. (2014). *Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia*. John Wiley & Sons.
- Wittum, T. E., Young, C. R., Stanker, L. H., Griffin, D. D., Perino, L. J., & Littledike, E. T. (1996). Haptoglobin response to clinical respiratory tract disease in feedlot cattle [Article]. *American journal of veterinary research*, 57(5), 646-649. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0030147488&partnerID=40&md5=2760ed4aabda139a567e892739299193>
- Woodruff, P. G., Modrek, B., Choy, D. F., Jia, G., Abbas, A. R., Ellwanger, A., Arron, J. R., Koth, L. L., & Fahy, J. V. (2009). T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 180(5), 388-395.
- Woods, G. T. (1968). Natural History of Bovine Myxovirus Parainfluenza-3. *Journal of the American Veterinary Medical Association*,
- Wright, R. O., Lewander, W. J., & Woolf, A. D. (1999). Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Annals of emergency medicine*, 34(5), 646-656.

- Wyller, R., Engels, M., & Schwyzer, M. (1989). Infectious bovine rhinotracheitis/vulvovaginitis (BHV1). *Herpesvirus diseases of cattle, horses, and pigs*, 1-72.
- Yamauchi, M., Kinjo, T., Parrott, G., Miyagi, K., Haranaga, S., Nakayama, Y., Chibana, K., Fujita, K., Nakamoto, A., & Higa, F. (2020). Diagnostic performance of serum interferon gamma, matrix metalloproteinases, and periostin measurements for pulmonary tuberculosis in Japanese patients with pneumonia. *PloS one*, 15(1), e0227636.
- Yang, F., Haile, D. J., Berger, F. G., Herbert, D. C., Van Beveren, E., & Ghio, A. J. (2003). Haptoglobin reduces lung injury associated with exposure to blood. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 284(2), L402-L409.
- Young, C. R., Wittum, T. E., Stanker, L. H., Perino, L. J., Griffin, D. D., & Littledike, E. T. (1996). Serum haptoglobin concentrations in a population of feedlot cattle [Article]. *American journal of veterinary research*, 57(2), 138-141. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0030076431&partnerID=40&md5=4b28fffd2b836824ce9b4138d4cd16d5>
- Youssef, M. A., El-Khodery, S. A., & Ibrahim, H. M. M. (2012). Antioxidant trace elements in serum of draft horses with acute and chronic lower airway disease. *Biological trace element research*, 150, 123-129.
- Zafarullah, M., Li, W., Sylvester, J., & Ahmad, M. (2003). Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 60(1), 6-20.
- Zeineldin, M., Ghanem, M., Abd El-Raof, Y., & Elattar, H. (2017). Clinical utilization of point-of-care blood L-lactate concentrations in naturally occurring respiratory disease in feedlot cattle. *Assessment*.
- Zhang, X.-Y., Hayasaka, S., Hayasaka, Y., Cui, H.-S., & Chi, Z.-L. (2007). Effect of N-acetylcysteine on lipopolysaccharide-induced uveitis in rats. *Japanese journal of ophthalmology*, 51(1), 14-20.

## EKLER

### EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

|                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                         |                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                             | <b>SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ</b><br>Graduate School of Health Sciences |                                    |
| <b>ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU<sup>1</sup></b>                                                                                                                                                                                                                      |                                                                         |                                    |
| Öğrencinin Adı ve Soyadı                                                                                                                                                                                                                                                     | Ramazan Kaman                                                           |                                    |
| Öğrencinin Numarası                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                         |                                    |
| Ana Bilim Dalı                                                                                                                                                                                                                                                               | Veterinerlik İç Hastalıkları                                            |                                    |
| Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program                                                                                                                                                                                                                                            | Doktora                                                                 |                                    |
| Türü                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                         |                                    |
| <p>Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.</p>             |                                                                         |                                    |
| <b>Bölümler</b>                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Benzerlik Oranı</b>                                                  | <b>Maksimum Benzerlik Oranları</b> |
| I. Giriş                                                                                                                                                                                                                                                                     | % 11                                                                    | % 15                               |
| II. Genel Bilgiler                                                                                                                                                                                                                                                           | % 17                                                                    | % 35                               |
| III. Materyal ve Metod                                                                                                                                                                                                                                                       | % 14                                                                    | % 35                               |
| IV. Bulgular                                                                                                                                                                                                                                                                 | % 5                                                                     | % 15                               |
| V. Tartışma                                                                                                                                                                                                                                                                  | % 4                                                                     | % 20                               |
| <p><i>Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.</i></p> |                                                                         |                                    |
| <p><sup>1</sup> Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.</p>                                                                  |                                                                         |                                    |

## EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Rektörlük

Sayı : 75296309-050.01.04-E.2000239445

30.09.2020

Konu : HADYEK Kararı.

### VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 28.09.2020 tarihli ve 36643897-000-E.2000235592 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 30.09.2020 tarihli ve 10 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 149 no'lu kararı ile sözkonusu doktora tezi proje bazlı çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın T.C. Erzurum Valiliği, İl Tarım ve Orman Müdürlüğü'nün 24.09.2020 tarihli ve E-25030113-325.04.02-2683215 sayılı (Deney Hayvanları Proje Bazlı İzin Talebi) yazısında belirtildiği üzere, TR250001014123-Necmettin AKGÜL, TR250001036895-Hacı ASLAN, TR250000002957-Ömer Faruk BENTOĞLU, TR250001034857-Secattin AYLANÇ, TR250001018823-Mustafa KIRMACI ve TR250001034212-Genç Anadolu Tarım Hayvancılık İşletmelerinde yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü'nün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

**TOPLANTI TARİHİ : 30.09.2020**

**TOPLANTI SAYISI : 10**

**KARAR N0 149:** Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Klinik Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr.Öğr.Üyesi Şükrü DEĞİRMENÇAY'ın yürütücülüğünde, T.C. Erzurum Valiliği, İl Tarım ve Orman Müdürlüğünün 24.09.2020 tarihli ve E-25030113-325.04.02-2683215 sayılı (Deney Hayvanları Proje Bazlı İzin Talebi) yazısında belirtildiği üzere, TR250001014123-Necmettin AKGÜL, TR250001036895-Hacı ASLAN, TR250000002957-Ömer Faruk BENTOĞLU, TR250001034857-Secattin AYLANÇ, TR250001018823-Mustafa KIRMACI ve TR250001034212-Genç Anadolu Tarım Hayvancılık İşletmelerinde yürütülecek olan "Sığırların Solunum Sistemi Hastalığı Kompleksinde Tildipirosin ve Farklı Doz N-asetilsistein Kullanımının Tedavideki Etkinliğinin Değerlendirilmesi" isimli doktora tezi proje bazlı çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 28.09.2020 tarihli ve 36643897-000-E.2000235592 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen doktora tezi proje bazlı çalışmanın, T.C. Erzurum Valiliği, İl Tarım ve Orman Müdürlüğünün 24.09.2020 tarihli ve E-25030113-325.04.02-2683215 sayılı yazısı gereğince yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.