SEVİYE ERTUNÇ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2023

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

# ENZOOTİK PNÖMONİLİ BUZAĞILARDA TNF ALFA, CRP VE SAA DÜZEYLERİNİN KLİNİK BULGULARLA KORELASYONU, PROGNOZ VE TEDAVİ ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**SEVİYE ERTUNÇ**

**DOKTORA TEZİ**

**BURSA-2023**

**T.C.**
**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
**VETERİNER FAKÜLTESİ**
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# ENZOOTİK PNÖMONİLİ BUZAĞILARDA TNF ALFA, CRP VE SAA DÜZEYLERİNİN KLİNİK BULGULARLA KORELASYONU, PROGNOZ VE TEDAVİ ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**SEVİYE ERTUNÇ**

**(DOKTORA TEZİ)**

**DANIŞMAN:**
**Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK**

**TDK-2022-1077 / BUÜ BAP**

**BURSA - 2023**

**T.C.**

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

## ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum ‘’ **Enzootik Pnömonili Buzağılarda TNF alfa, CRP ve SAA Düzeylerinin Klinik Bulgularla Korelasyonu, Prognoz ve Tedavi Üzerindeki Etkinliğinin Değerlendirilmesi** ‘’ adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden olduğunu belirtir ve beyan ederim.

**Seviye ERTUNÇ**

**11.07.2023**

**TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU**

05/07/2023

**Adı Soyadı**: Seviye ERTUNÇ
**Anabilim Dalı**: İç Hastalıkları Anabilim Dalı
**Tez Konusu**: Enzootik Pnömonili Buzağılarda TNF alfa, CRP ve SAA Düzeylerinin Klinik Bulgularla Korelasyonu, Prognoz ve Tedavi Üzerindeki Etkinliğinin Değerlendirilmesi

| ÖZELLİKLER | UYGUNDUR | UYGUN DEĞİLDİR | AÇIKLAMA |
|---|---|---|---|
| Tezin Boyutları | ■ | ❑ | |
| Dış Kapak Sayfası | ■ | ❑ | |
| İç Kapak Sayfası | ■ | ❑ | |
| Kabul Onay Sayfası | ■ | ❑ | |
| Sayfa Düzeni | ■ | ❑ | |
| İçindekiler Sayfası | ■ | ❑ | |
| Yazı Karakteri | ■ | ❑ | |
| Satır Aralıkları | ■ | ❑ | |
| Başlıklar | ■ | ❑ | |
| Sayfa Numaraları | ■ | ❑ | |
| Eklerin Yerleştirilmesi | ■ | ❑ | |
| Tabloların Yerleştirilmesi | ■ | ❑ | |
| Kaynaklar | ■ | ❑ | |

**DANIŞMAN ONAYI**

**Unvanı Adı Soyadı:** Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK

**İmza:**

## İÇİNDEKİLER

**Dış Kapak**

**İç Kapak**

**ETİK BEYAN……...….II**

**KABUL ONAY……...…..III**

**TEZ KONTROL BEYAN FORMU……..….IV**

**İÇİNDEKİLER……..V**

**TÜRKÇE ÖZET……..……...…VII**

**İNGİLİZCE ÖZET……..……VIII**

**1. GİRİŞ……...1**

**2. GENEL BİLGİLER……3**

**2.1.** Enzootik Pnömoni ……..…...3

**2.1.1.** Enzootik Pnömoniye Neden Olan Viral Etkenler…….…..4

**2.1.1.1.** Bovine Respiratorik Sinsityal Virüs (BRSV) ……4

**2.1.1.2.** Bovine Herpes Virüs 1 (BHV-1) ……..……..5

**2.1.1.3.** Bovine Viral Diare Virüs (BVDV) ……..……...5

**2.1.1.4.** Parainfluenza 3 (PI-3) ……....6

**2.1.2.** Enzootik Pnömoniye Neden Olan Bakteriyel Etkenler…….…7

**2.1.2.1.** Pastörella multocida ve Mannheimia haemolytica…….…….7

**2.1.2.2.** Histophilus somni …….…..7

**2.1.2.3.** Mycoplasma bovis…….…..8

**2.1.2.4.** Arcanobakter pyogenes (Trueperella pyogenes)…….8

**2.2.** Enzootik Pnömonide Patogenez……..…..9

**2.3.** Enzootik Pnömonide Klinik Bulgular……..10

**2.4.** Enzootik Pnömonide Tanı Yöntemleri……12

**2.5.** Enzootik Pnömonide Tedavi……...……16

**2.6.** Enzootik Pnömonide Koruma……..19

**2.7.** Akut Faz Reaksiyonları……...….20

**2.7.1.** Akut Faz Reaksiyonlarının Sitokin İliskisi……...22

**2.7.1.1.** Tumor Nekroz Faktor Alfa (TNF–α) ……..……..……23

**2.7.2.** Akut Faz Proteinleri……...……...24

**2.7.2.1.** C - Reaktif Protein (CRP) ……...…..27
**2.7.2.2.** Serum Amiloid A ( SAA ) ……..…...28
**2.7.2.3.** Diğer Akut Faz Proteinleri…….31
**3. GEREÇ VE YÖNTEM…….35**
**3.1.** Hayvan Materyali ve Gruplandırma……...35
**3.1.1.** Çalışma Gruplarının Oluşturulması…….….35
**3.2.** Örneklerin Alınması…….39
**3.2.1.** Transtrakeal Aspirat Alınması……..39
**3.2.2.** Kan Örneklerinin Alınması……...39
**3.2.3.** Derin Nazal Swap Örneklerinin Alınması……40
**3.3.** Laboratuvar Analizleri……...……..40
**3.3.1.** Kan analizleri……..…..40
**3.3.2.** Bakteriyolojik Ekim ve Antibiyogram……..41
**3.3.3.** Virolojik Antijen Tespiti……...…41
**3.3.4.** Elisa …….….41
**3.4.** Sonuçların İstatiksel Analizi……....42
**4. BULGULAR……..43**
**4.1.** Klinik Parametreler……...…...43
**4.2.** Laboratuvar Analizleri……...…..48
**4.2.1.** Kan Analiz Bulguları……..…..48
**4.2.2.** Bakteriyolojik Ekim ve Antibiyogram Değerleri……49
**4.2.3.** Virolojik Antijen Tespiti Sonuçları……...…...50
**4.2.4.** Elisa Bulguları …….……51
**4.2.4.1.** Serum SAA, CRP ve TNF–α Düzeyleri ……..……..……...51
**4.2.4.2.** Transtrakeal Aspiratta SAA, CRP ve TNF–α Düzeyleri….……..52
**5. TARTIŞMA ve SONUÇ……...55**
**6. KAYNAKLAR……..62**
**7. SİMGELER VE KISALTMALAR…….80**
**8. EKLER……..81**
**9. TEŞEKKÜR……..87**
**10. ÖZGEÇMİŞ……88**

## ÖZET

Enzootik pnömoni, dünyada ve ülkemizde buzağıları etkileyen en önemli hastalıklardan biridir. Bu çalışmada aynı işletmede bulunan; aynı bakım ve besleme şartlarında sahip, 2-6 aylık yaşta, 'Enzootik Pnömonili Buzağılarda TNF alfa, CRP ve SAA Düzeylerinin Klinik Bulgularla Korelasyonu, Prognoz ve Tedavi Üzerindeki Etkinliğinin Değerlendirilmesi' amaçlanmıştır.

Çalışmada toplam 30 adet Holstein ırkı buzağı kullanıldı ve Wisconsin Buzağı Solunum Skorlandırma Tablosuna göre 3 gruba (kontrol, hafif/orta, şiddetli) ayrıldı. 0. gün tüm grupların solunum skorlandırması ve genel muayenesi yapılarak kan, transtrakeal aspirat ve derin nazal swap örnekleri toplandı. Hemogram, bakteriyolojik ekim, virolojik antijen, TNF–α, CRP ve SAA (serum ve transtrakeal aspirat) bakıldı. 7. günde ise sadece hasta grupların solunum skorlandırması, genel muayenesi yapıldı ve TNF–α, CRP, SAA (serum ve transtrakeal aspirat) bakıldı. Hafif/orta ve şiddetli gruba 0. gün marbofloksasin (8 mg/kg, sc; 72 saat arayla 2 doz) ve meloksikam (0,5 mg/kg, sc; tek doz) uygulandı.

Çalışmada şiddetli grubun solunum ve muayene bulgularının hafif/orta ve kontrol grubuna göre arttığı görüldü. Derin nazal swap ve transtrakeal aspiratta çeşitli bakteriyolojik etkenlere ve viral etkene rastlandı. Tam kan sayımında hasta gruplarda lökosit, monosit, nötrofil, eritrosit ve trombosit sayısının yüksek olduğu görüldü. 0. ve 7. gün kandan bakılan TNF–α, CRP ve SAA'da ve transtrakeal aspirattan bakılan TNF–α ve CRP'de grup içi ve gruplar arası istatiksel bir fark saptanmadı. Bunun yanı sıra 0. günde şiddetli grubun transtrakeal aspiratındaki SAA'da artış gözlendi ($p<0,05$). 7. günde ise şiddetli ve hafif/orta grubun SAA'sında istatiksel fark mevcuttu ($p<0,05$). Şiddetli grubun SAA'sının 0. ve 7. günü arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sonuç olarak, enzootik pnömonili buzağılarda sadece transtrakeal örnekten bakılan SAA ile klinik bulgular arasında korelasyon olduğu, prognoz ve tedavi üzerinde etkili olduğu görüldü.



**Anahtar Kelimeler:** Buzağı, enzootik pnömoni, TNF–α, CRP, SAA

## İNGİLİZCE ÖZET


**Correlatıon Of TNF Alfa, CRP And SAA Levels Wıth Clınıcal Fındıngs, Evaluatıon Of Effectıveness On Prognosıs And Treatment In Calves Wıth Enzootıc Pneumonıa**

Enzootic pneumonia is one of the most important diseases affecting calves in the world and in our country. The aim of this study was to 'Evaluate the Correlation of TNF alpha, CRP and SAA Levels with Clinical Findings, and the Efficacy on Prognosis and Treatment in Calves with Enzootic Pneumonia', 2-6 months old, having the same care and feeding conditions in the same farm.

The study included 30 Holstein calves that were categorized into three groups (control, mild/moderate, and severe) using the Wisconsin Calf Respiratory Scoring Table. On day 0, respiratory scoring and general examination of all groups were made and blood, transtraheal aspirate and deep nasal swap samples were collected. Hemogram, bacteriological culture, virological antigen, TNF-α, CRP and SAA (serum and transtracheal aspirate) were examined. On the 7th day, only respiratory scoring and general examination of the patient groups were made and TNF-α, CRP, SAA (serum and transtracheal aspirate) were measured. The mild/moderate and severe groups were administered marbofloxacin (8 mg/kg, sc; 2 doses 72 hours apart) and meloxicam (0.5 mg/kg, sc; single dose) on day 0.

In the study, it was observed that the respiratory and examination findings of the severe group increased compared to the mild/moderate and control groups. Various bacteriological agents and viral agents were found in deep nasal swap and transtraheal aspirate. Leukocyte, monocyte, neutrophil, erythrocyte and thrombocyte counts were found to be high in the patient groups in the complete blood count. There was no statistical difference between the groups in TNF-α, CRP and SAA measured from blood on day 0 and 7, and TNF-α and CRP measured in transtracheal aspirate. In addition, an increase in SAA in the transtracheal aspirate of the severe group was observed on day 0 ($p<0.05$). On the 7th day, there was a statistical difference in SAA of the severe and mild/moderate groups ($p<0.05$). The difference between the 0th and 7th day of SAA in the severe group was significant ($p<0.05$).

As a result, it was observed that there was a correlation between the SAA, which was examined only from the transtracheal sample, and clinical findings in calves with enzootic pneumonia, and it was effective on prognosis and treatment.



**Keywords:** Calf, enzootic pneumonia, TNF–α, CRP, SAA

# 1. GİRİŞ

Enzootik pnömoni, buzağılarda görülen en yaygın solunum sistemi hastalıklarından biridir. Dünyada ve ülkemizde buzağı ishallerinden sonra solunum sistemi hastalıklarında morbiditenin ve mortalitenin artışından sorumlu en önemli hastalıklar arasında yer almaktadır. Hastalığın tedavi ve işçilik masraflarının yüksek olması yanı sıra, işletmede ek iş yüküne ve verim kayıplarının da artmasına neden olmaktadır. Veteriner hekimler, hastalığın tanınması, etiyolojisinin belirlenmesi, tedavi prosedürleri, koruma amaçlı aşı uygulama protokollerinin yapılması, izolasyon ve risk yönetimi gibi önemli görevleri yerine getirmekle yükümlüdür.

Enzootik pnömoni genellikle 2-6 aylık yaştaki buzağılarda enfektif ve nonenfektif olmak üzere kompleks yapıda etiyolojiye sahip önemli bir solunum sistemi hastalığıdır. Stres, sıcaklık değişimleri, tozlu hava, taşıma sonrası yorgunluk, aktif ve pasif bağışıklığın yetersizliği, sütten kesme, ani yem ve yer değişikliği, ahır hijyen ve havalandırmasına dikkat edilmemesi, bakım ve beslemede yetersizlikler, aşırı kalabalık ve farklı yaş gruplarının bir arada tutulması gibi fiziksel ve çevresel predispoze faktörlerle birlikte çeşitli viruslar, bakteriler ve diğer enfeksiyöz ajanlar da hastalığın etiyolojisinde bir arada veya tek başlarına bulunabilmektedir. Hastalıkta en çok gözlenen viral etkenler *Parainfluenza-3 (PI-3), Bovine herpes virus tip 1 (BHV-1), Bovine respiratorik sinsitial virus (BRSV)* ve *Bovine viral diare virus (BVDV)* iken; çoğunlukla karşılaşılan bakteriyel etkenler ise *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma bovis*, *Arcanobacterium pyogenes* ve *Histophilus somni*'den oluşmaktadır.

Akut faz proteinleri (AFP), immun sistemin enfeksiyon, inflamasyon veya travmaya karşı verdiği yanıtın değerlendirilmesi amacıyla ölçülen kan proteinleridir. Klinik önemi bulunan bu proteinlerin kandaki miktarları ve önem dereceleri türler arasında farklılık göstermektedir. Buzağıdaki temel major AFP'leri haptoglobin (Hp), serum amyloid A (SAA), seruloplazmin ve fibrinojen olmakla birlikte Hp ve SAA' nın sensitivite ve spesifitesinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Akut faz proteinleri, insan hekimliğinde ayrıntılı bir şekilde araştırılmış ve hastalıkların tanısında ve prognozunda düzenli olarak kullanılmıştır.

Veteriner hekimlik alanında ise kullanım alanları gün geçtikçe artmakta ve önemsenmektedir. AFP'lerin her hayvan türü için farklı önemlerde olması ve bu alanda yeterli çalışma olmaması nedeniyle bu proteinler veteriner hekimlik alanında henüz pratikte kullanılmamaktadır.

Bu çalışmada 2-6 aylık dönemdeki buzağıların Wisconsin Buzağı Solunum Skorlama Tablosuna göre skorlamaları ve klinik muayeneleri yapılacaktır. Öncelikle, serum ve transtrakeal aspirat örneklerinde tumor nekroz faktör alfa (TNF-α) sitokin değerinin ve akut faz proteinlerinden C reaktif protein (CRP) ve serum amiloid a (SAA) düzeylerinin klinik bulgularla korelasyonunun araştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda değerlendirilen AFP ve sitokin verilerinin, hastalığın prognozunda ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilirliği araştırılacaktır. Ayrıca enzootik pnömoninin klinik ve hematolojik yansımalar şekillenmeden de değerlendirilecek hassas bir belirteç olabileceği ve hastalığın çeşitli evrelerinde erken teşhis aracı olarak etkinliğinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Enzootik Pnömoni

Enzootik pnömoni, dünya genelinde sıklıkla karşılaşılan, buzağılarda solunum yolu hastalıklarının ve ölümlerin başlıca nedenidir (Edwards, 2010). Bu hastalığa karşı uygulanan antibiyoterapi ve aşılama uygulamalarına rağmen morbidite ve mortalite oranları hala güncelliğini korumaya devam etmektedir (McGill, & Sacco, 2020). Enzootik pnömoninin kontrol altına alınması tedavi, iş gücü, verim kaybı ve hayvan ölümlerinden oluşan maliyetleri azaltmak için önemli bir yere sahiptir. Hasta hayvanların yaşam kalitesinin arttırılmasına bağlı olarak morbidite ve mortalite oranının azalacağı, tedaviye daha hızlı cevap alınabileceği ve enzootik pnömoniye yakalanma insidansının düşeceği bildirilmiştir (Adams, & Buczinski, 2016).

Enzootik pnömoni çeşitli patojenleri, konakçı ve çevresel etkenleri kapsayan multifaktöriyel bir hastalıktır (Mosier, 2014). Hayvana ait olan faktörler arasında sığırların akciğerlerinde ölü boşluk hacminin olması, kısmi bir obstrüksiyonun şekillenmesiyle alveolar hipoventilasyona ve akciğerlere gelen oksijenin miktarının değişimine neden olabilmektedir. Sığırların akciğerlerinde intravasküler makrofajların mevcudiyeti ve gamma-delta T lenfositlerin kan sirkülasyonunda yüksek oranda bulunması sığırları pnömoniye yatkın hale getiren anatomik, immünolojik ve fiziksel özellikler arasındadır (Ackermann, Derscheid, & Roth, 2010). Bununla birlikte, hayvanların kalabalık bir alanda bulunması, küpeleme işlemleri, aşılama ve iç parazit uygulamalarının düzenli yapılmaması, boynuz köreltme gibi işlemler enzootik pnömoni oluşumuna zemin hazırlayabilmektedir (Wikse, 1985). Bunun yanı sıra taşınma sonrası yorgunluk, stres, aktif ve pasif bağışıklığın yetersizliği, bakım ve beslemede yetersizlik, ani yem değişikliği gibi çeşitli faktörler de bulunmaktadır (Şentürk, 2018). Enzootik pnömoniye neden olan en önemli çevresel faktörler arasında yüksek seviyelere ulaşan hava sıcaklığı, yoğun yağış ya da az yağış gibi durumlar sayılabilmektedir (Coumou, & Rahmstorf, 2012).

Buzağıların anatomik, fiziksel ve çevresel predispoze faktörleri dışında çeşitli virüsler, bakteriler ve diğer enfeksiyöz ajanlar da hastalığın etiyolojisinde bir arada veya tek başlarına bulunarak rol oynamaktadır (Şentürk, 2014, 2018; Yates, 1982). Bu anlamda en çok gözlenen viral etkenler *Parainfluenza-3 (PI-3), Bovine herpes virüs 1*

*(BHV-1), Bovine respiratuar sinsityal virüs (BRSV)* ve *Bovine viral diare virüs (BVDV)* iken çoğunlukla gözlenen bakteriyel etkenler ise *Pasteurella multocida, Mannheimia haemolytica, Mycoplasma bovis, Arcanobacterium pyogenes* ve *Histophilus somni*'dir (Griffin, Chengappa, Kuszak, & McVey, 2010; Mosier, 2014; Şentürk, 2018). Studer ve ark., (2021)'nın enzootik pnömonili buzağılar üzerinde yaptığı bir çalışmada enzootik pnömoniye neden olan viral etkenlerin prevalansı *Sığır coronavirüsü* %53,5, *İnfluenza D virüsü* %4,1, *PI-3* %3,3, *BRSV* %2,1, *İnflüenza C virüsü* ise %0 oranında bulunmuştur. Paller, Hostnik, Pogacnik, & Toplak (2017)'ın solunum sistemi hastalığı bulunan sığırların nazal swap örneklerinde yaptığı çalışmada *M. bovis* ve *H. somni* %9,77, *P. multocida* %58,65, *M. haemolytica* %15,04, *BRSV* %40,60, *PI-3* %3,01, *Sığır coronavirüsü* %12,03, *BVDV*'nin ise %1,50 oranında bulunduğu belirlenmiştir. Aslan, Azkur, & Gazyagci (2015)'nın sığırlarda yaptığı bir çalışmada ise *BHV-1* %41,3, *BVDV* %70,89 ve *BHV-4* %28,78 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir.

### 2.1.1. Enzootik Pnömoniye Neden Olan Viral Etkenler

#### 2.1.1.1. *Bovine Respiratorik Sinsityal Virüs (BRSV)*

Buzağılarda enzootik pnömoniye neden olan en önemli etkenlerden biri *BRSV'*dir (Jim, 2009). *BRSV, Paramyxoviridae* familyasına mensup *Pneumovirinae* alt ailesinden *Pneumovirüs* cinsine ait bir virüstür. Virus, zarflı, alt-üst solunum yollarına affinitesi bulunan ve negatif sarmallı bir RNA virüsüdür. *BRSV*, tek başına enfeksiyon oluşturabildiği gibi *M. haemolytica* ve *PI-3* gibi etkenlerle birlikte kış aylarında kapalı ortamlarda birlikte barındırılan sığırlarda hastalık meydana getirebilmektedir (Murphy, Gibbs, Horzinek, & Studdert, 1999).

Buzağılarda hastalığın klinik seyrinde rinitis, trakeobronşit ile laringofarenjit ve ileri aşamalarında ise akciğerlerde hırıltılı bronşitis, taşipne ve öksürük gözlenebilmektedir. Bunun yanı sıra buzağılarda depresyon, anoreksi ve ateş de görülebilmektedir (Lebedev ve ark., 2021). Baker, Ellis, & Clark (1997)'ın çalışmasında *BRSV* enfeksiyonu bulunan buzağılarda hastalığın ilerleyen aşamalarında dispnenin şiddetinde artış, ağız açık solunum ve geçici bir diyarenin gözlenebileceği; akciğerlerde bulunan amfizem sonucunda oskültasyonda bronşial ve bronkoveziküler seslerin duyulabileceği; hastalığın şiddetlenmesiyle akciğer alveollerinde ruptur

oluşmasına sebebiyet vererek omuz ve sırt bölgelerinde amfizemin şekillenebileceğini bildirmişlerdir. Esas rezervuar sığırlar olmakla birlikte koyunlar da bu virüsle enfekte olabilmektedir (Masot, Kelling, Lopez, Sur, & Redondo, 2000). Bulaşma çoğunlukla aerosol yolla şekillenmekle birlikte sürüye yeni hayvan girişi, çok amaçlı çiftlik işletmeleri ve insanlar aracılığıyla etkenler yayılabilmektedir (Ohlson, Emanuelson, Traven, & Alenius, 2010; Saa ve ark., 2012)

#### 2.1.1.2. *Bovine Herpes Virüs 1 (BHV-1)*

*BHV-1*, *Alfa herpesvirüs* ailesine ait bir virüstür. *BHV-1* virusunun izole edilen suşlarının tek bir türe ait olduğu ve 3 alt tipe ayrıldığı bilinmektedir. *BHV-1.1*, *BHV-1.2a* ve *BHV-1.2b* olarak isimlendirilmektedir. Bu üç alt tipin kendi içerisinde antijenik ve genomik farklılıkları bulunmaktadır. Buna bağlı olarak, *BHV-1* bir tipinin solunum sistemi hastalıklarına ve abort vakalarına, diğer iki alt tipin ise daha çok genital organ lezyonlarına neden olduğu bildirilmiştir (Aslım, & Bulut, 2020). Ayrıca sinirsel bulgularla karakterize ayrı bir *BHV* tipi virüs de olduğu rapor edilmiştir.

Hastalığın klinik semptomları *BHV-1.1* vakalarında solunum sistemi bulguları, vulvavajinitis, balanopostitis, neonatal ölümler, abort ve konjuktivitis görüldüğü bildirilmiştir (Jones, & Chowdhury, 2007; Verhoeff, Van der Ban, & Van Nieuwstadt, 1984). *BHV-1.2a* tipi, hastalığın solunum formu olan İnfeksiyöz bovine rhinotracheitis (İBR)'e neden olmaktadır. İBR hastalığı ateş, öksürük, nazal akıntı, anoreksi, apati, gibi bulgularla birlikte seyretmektedir (Nettleton, & Russell, 2017). *BHV1.2b* ise infeksiyöz püstüler vulvovajinitis ya da püstüler balanopostitise neden olmaktadır (Raaperi, Orro, & Viltrop, 2014). *BHV-1* dünya çapında yaygın bir patojen olmakla birlikte; yeni hayvan alımı, sığırların yarışlara katılması sonucu başka hayvanlarla teması ve kalabalık/bakımsız çiftliklerde barınmaları bulaşım için önemli risk faktörleri arasında olduğu bildirilmiştir (van Schaik ve ark., 2002).

#### 2.1.1.3. *Bovine Viral Diare Virüsü (BVDV)*

*BVDV*, *Flaviridae virüs* ailesinin *Pestivirüs* üyesi olan bir RNA virüsüdür. *BVDV tip-1* ve *tip-2* olarak iki farklı genotipe sahiptir. Bunun yanı sıra Mishra ve ark., (2014)'nın *Hobi-like pestivirüs* olarak adlandırdığı *Pestivirüs* cinsine ait *BVDV-3 (Pestivirüs H)* tipi tanımlanmıştır. Tip-1 genotipi kendi içinde 21 alt tipe sahipken tip-

2 genotipi 4 alt tipe ayrılmakla birlikte (Yeşilbağ, Alpay, & Becher, 2017), ileri bir sınıflandırmayla tip-1 ve tip-2 sitopatik ve sitopatik olmayan olarak iki gruba ayrılmaktadır (Ammari, McCarthy, Nanduri, & Pinchuk, 2010).

*BVDV* prematüre doğumlar, zayıf ve doğmasal defektli buzağılar, uzamış doğum aralığı ve abort gibi bulgular yanında morbidite ve mortaliteye neden olmasından ötürü dünya çapında en önemli hastalıklardan biri olarak görülmektedir (Richter ve ark., 2017). Sindirim, solunum, immun ve reprodüktif sistemi gibi farklı sistemleri etkileyen bir hastalık olmakla birlikte diyare, immunsupresyon, öksürük, nazal akıntı, abort ve persiste enfekte buzağılara neden olduğu bilinmektedir. Persiste enfekte hayvanlar *BVDV*'ye karşı immuntoleranslı hayvanlardır ve yaşamları boyunca virüs saçarak sürüdeki diğer sağlıklı hayvanlara hastalığı bulaştırmaktadırlar (Lanyon, Hill, Reichel, & Brownlie, 2014). *BVDV* enfeksiyonunun klinik görünümü hayvanın immun durumuna, virüsün suşuna ve enfeksiyon zamanındaki gebelik dönemine bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir (Givens ve ark., 2012). Virüsün immunsupresif etkisiyle *P. multocida* ve *M. haemolytica* gibi sekonder bakteriyel enfeksiyonların patojenite kazanarak enzootik pnömoniye neden olduğu ve bunun yanı sıra mikrobiyel, fagositozis, kemotaktik aktivite ve immmunsupresif etkinin de interferon üretimi gibi kalıtsal immun sistemin birçok farklı bileşenine etki ettiğini bildirilmiştir (Chase, Thakur, Darweesh, Morarie-Kane, & Rajput, 2015).

#### 2.1.1.4. *Parainfluenza 3 (PI-3)*

*PI-3, Paramyxovirüs* ailesine ait, enzootik pnömoniye neden olan en önemli patojenlerden birisidir (Leal ve ark., 2019). *PI-3*'ün 3 farklı tipi (tip 3a, 3b ve 3c) mevcuttur (Neill, Ridpath, & Valayudhan, 2015). Sığırların yanı sıra koyun, keçi ve deve gibi ruminant hayvanlarda da görülebildiği bildirilmiştir.

Buzağılarda hastalığın semptomları olarak öksürük, ateş, anoreksi, dispne, iştahsızlık, nazal ve oküler akıntılar, bazende ishal gözlendiği belirtilmiştir (Irsik, Langemeier, Schroeder, Spire, & Roder, 2006). Bunun yanı sıra *PI-3*'ün immunsupresif etkisi sayesinde, primer viral ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla birlikte seyredebileceği; böylece bronşial pnömoniye neden olabileceği bildirilmiştir

(Ellis, 2010; Sobhy ve ark., 2017). Maidana ve ark., (2012)'nın stresli buzağılardaki bir çalışmasında *PI-3*'ün, sekonder enfeksiyonların gelişmesiyle akciğer dokusunda doku hasarı ve immunsupresyona neden olduğunu saptamışlardır.

### 2.1.2. Enzootik Pnömoniye Neden Olan Bakteriyel Etkenler

#### 2.1.2.1. *Pastörella multocida* ve *Mannheimia haemolytica*

*P. multocida* ve *M. haemolytica* bakterileri *Pasteurella* ailesinin iki üyesidir ve buzağılarda solunum sistemi hastalıklarının önemli bakteriyel etkenleri arasındadır (Beker, Rose, Lykkebo, & Douthwaite, 2018). Buzağıların nazofarengeal bölgesinde bulunan bu iki etken, hastalık oluşturmayan bakteri tipleri arasında olmakla birlikte viral enfeksiyon ya da stres gibi durumlarda üst solunum yollarında çoğalırlar ve akciğerlerde kolonize olabilmek için alt solunum yollarına göç ederler.

*P. multocida* kaynaklı olarak suppuratif pnömoni meydana gelirken; *M. haemolytica* tarafından oluşturulan pnömoni tipi ise akut fibrinöz pleuropnömoni olarak görülmektedir (Welsh, Dye, Payton, & Confer, 2004). *P. multocida* ile enfekte buzağılarda ödem, yüksek ateş, septik şok, yaygın hemorajiler, solunum güçlüğü ve perakut ölümün şekillenebileceği bildirilmiştir (Wilson, & Ho, 2013). *M. haemolytica*'nın oluşturduğu klinik bulgular arasında ise yüksek ateş, nabız artışı, kilo kaybı, öksürük ve mukopurulent nazal akıntı gözlemlenmektedir (Aydin, 2006).

#### 2.1.2.2. *Histophilus somni*

*H. somni, Pasteurella* ailesine ait, üremesi zor pleomorfik basil veya kokobasil olan gram negatif bir bakteridir (Angen, Ahrens, Kuhnert, Christensen, & Mutters, 2003). Buzağılarda *H. somni* ile direkt veya diğer fırsatçı bakteri ya da virüslerin varlığıyla enfeksiyon meydana gelebilmektedir. Kötü havalandırma ve kötü bakım beslemeye sahip kalabalık ahırlardaki buzağılarda hastalık insidansı daha yüksektir (Gagea ve ark., 2006).

Sığırlarda *H. somni* bakteriyel etkeninin klinik bulgularında pnömoni ve plörezi ile miks enfeksiyonlar gibi solunum sistemi hastalıkları yanı sıra septisemi, abort, infertilite, myokarditis, menigoensefalitis ve artritise neden olduğu

bildirilmiştir. Ayrıca bakterinin sığırların dışında bizon ve koyunlarda da solunum hastalıklarına neden olduğu ve birçok sistemi etkilediği rapor edilmiştir (Dyer, 2001; Ward ve ark., 2006).

#### 2.1.2.3. *Mycoplasma bovis*

*M. bovis, Mycoplasma* cinsine ait, doğada yaşayan en küçük anaerobik bir bakteridir. Özellikle sığırlarda birçok hastalığa neden olmakla birlikte ekonomik kayıplara da sebep olmaktadır. *Mycoplasma* türlerinin hücre duvarı yoktur ve çok çeşitli sitoplazmik membran proteinleri mevcuttur (Maunsell, & Chase, 2019). *M. bovis* yardımcı T lenfosit fonksiyonlarını suprese ederek lenfositlerde apoptozise neden olduğu ve immunsupresyona sebebiyet verdiği bildirilmiştir (Gondaira ve ark., 2020; Sajiki ve ark., 2020).

*M. bovis,* kronik pnömoniye ve poliartrit sendromuna neden olmasından dolayı enzootik pnömoniyle ilişkilidir (Nicholas, & Ayling, 2003). *M. bovis* pnömonisi, çoğunlukla hafif seyirlidir ve hastalığın tanısı zor konulabilmektedir. Buzağılarda pnömoni, otitis media sonucu kafa sallama ve bazen meningitis bulgularının mevcudiyeti bu enfeksiyonun erken tanısal belirtileri olarak önemli bir yere sahiptir (Maunsell, & Donovan, 2009). *M. bovis* suppuratif otitis mediaya, meningitise, sığırlarda enfeksiyöz keratokonjuktivitise, reprodüktif hastalıklara, dekusbital bölgede apseye ve endokarditise neden olabileceği bildirilmiştir (Alberti ve ark., 2006; Kanda ve ark., 2019).

#### 2.1.2.4. *Arcanobakter pyogenes (Trueperella pyogenes)*

Günümüzde *Trueperella pyogenes* olarak adlandırılan *A. pyogenes, Actinomycetaceae* ailesine ait *Actinomycetales* sınıfında yer alan, gram pozitif, basil görünümlü ve fakültatif anaerobik bir bakteridir. *T. pyogenes,* enzootik pnömoni oluşumunda primer yada sekonder olarak yer alan fırsatçı bir patojen olmakla beraber, özellikle stres faktörlerinin etkisi hastalıkların oluşumunda oldukça önemlidir (Ribeiro ve ark., 2015; Visser, 2016).

*A. pyogenes,* sığırlar başta olmak üzere koyun, keçi gibi hayvanlarda üst solunum yolu ve ürogenital sisteme yerleşerek önemli ekonomik kayıplara, üreme yetersizliklerine ve et-süt gibi verim kayıplarına neden olabilmektedir. Ayrıca

sığırlarda özellikle mastitis, pyometra, artritis gibi hastalıkların yanında solunum sistemi ve karaciğerde de hasara neden olmaktadır (Rzewuska ve ark., 2019). *A. pyogenes*, bulunduğu konakçı hayvanda sitokin profilinin modülasyonu, solunum patlamasının inhibisyonu, nötrofil monosit ve makrofajlarda bakterisidal aktivitelerden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bu değişikliklerle immun mekanizma üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (Hu ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2018).

### 2.2. Enzootik Pnömonide Patogenez

Akciğerlerde enfeksiyon oluşumu, hayvanın savunma mekanizmasının gücüne bağlı olmakla birlikte; etken ya da etkenlerin türüne, etkenin yoğunluğuna, vücuda giriş yoluna ve patojenitesine göre değişiklik göstermektedir. (Şentürk, 2014). Bu enfeksiyöz ajanlardan fırsatçı olanlar hayvanların doğal olarak solunum sekresyonlarında bulunurlar. Bununla birlikte, kalabalık ortam ile çevre ve havalandırma koşullarının zayıf olması da bu etkenlerin bulunmasına ortam yaratmaktadır (Radostits, Gay, Hinchcliff, & Constable, 2007). Etkenler, damlacık enfeksiyonuyla akciğerlere taşınarak buradaki epitel yüzeylere tutunur ve kolonize olurlar. Enfekte olan bu yüzeylerde mukus salgısı şekillenir ve etkenlerin epitel yüzeye tutunması engellenmeye çalışılır. Aynı zamanda, trakeanın epitel hücrelerindeki silyumlar sayesinde yukarıya doğru bir hareketlenme ile mukus içerisindeki patojenler devamlı bir şekilde dışarıya doğru taşınır (Griffin ve ark., 2010; Mosier, 2014; Sacco, McGill, Pillatzki, Palmer, & Ackermann, 2014). Hayvanların nazofarengeal veya trakeobronşiyal bölgelerinde bulunan ve mukusun dışarı atılmasını sağlayan bu silyumlar, normal florada bulunan bakteriyel etkenlere karşı bir savunma hattı oluşturmaktadır. Bu mukusun oluşumu ve salgılanmasındaki aksamaların yanında, silyumlardaki oluşan yıkımlayıcı etki, solunum sistemine giren herhangi bir partikülün uzaklaştırılmasını güçleştirir (Şentürk, 2014).

Stres ve viral enfeksiyonlar nedeniyle alveollerdeki makrofajlar fagositoz fonksiyonlarını geçici olarak aksatırken; bakteriler bu durumda çoğalma gösterirler (Kahn, & Line, 2010). Viral etkenler, hayvanlarda bakteriyel enfeksiyonların oluşumunu iki yolla hazırlarlar. Birincisi, solunum sistemindeki mukosiliyar mekanizmaya direkt olarak hasar vermesi ve etkenlerin üst solunum yolundan akciğerlere doğru ilerlemesidir. Üst solunum sistemine yerleşen virüsler mukosilier sistemde hasara yol açar ve sekonder olarak ortaya çıkan bakteriyel kökenli

pnömonilere karşı organizmayı duyarlı hale getirirler (Şentürk, 2014). Diğer yol ise bakteriyel enfeksiyonlara karşı konakçının savunma sistemini bozmasıdır (Joshi ve ark., 2016; Visser, 2016). Meydana gelen hasar sonucu bakteriler akciğerlerin distaline doğru ilerler, normal savunma mekanizmasını aşarak bölgeye lokalize olurlar ve yangı reaksiyonu şekillenir. Oluşan enfeksiyon ve doku hasarı sonucu, lokal savunma aşılabilir ve sistemik yangı yanıtları oluşur (Joshi ve ark., 2016).

Enzootik pnömoniye neden olan *BHV-1, BVDV* ve *PI-3* gibi virüsler epitellerde seröz bir salgı salgılarlar. Bu salgı silyumlar tarafından mukus katmanına gelir ve burada taşınım mekanizmasını bozarak müköz membranların direncini bakterilere karşı zayıflatırlar. Buna bağlı olarak, normalde nazofarengeal mukozada bulunan ama akciğerlerde bulunmayan *M. haemolytica, P. multocida* ve *H. somni* bakterileri üst solunum yollarında hızla çoğalıp alt solunum yoluna ilerlerler. Buna bağlı olarak hayvanda akciğer klirens mekanizması aksar, alveollerdeki makrofajlar bakterileri uzaklaştırma fonksiyonunu yerine getiremez ve savunma mekanizmasının zayıflamasıyla birlikte fibrinopurulent bir bronkopnömoni bulguları ortaya çıkar (Cockroft, 2015; Griffin ve ark., 2010; Mosier, 2014; Visser, 2016). Enfeksiyon oluşumu sırasında antikorlar da enfeksiyonu nötralize etmeye ve bağışıklık sistemini güçlendirmeye çalışırlar. Ancak kalabalık ortam, taşıma stresi, yetersiz beslenme, sıcaklık gibi stres faktörleri bağışıklık sistemini virüslere karşı baskılayarak enfeksiyonun şiddetini arttırırlar (Bojkovski ve ark., 2014; Srikumaran, Kelling, & Ambagala, 2007).

### 2.3. Enzootik Pnömonide Klinik Bulgular

Enzootik pnömonide klinik bulgular hayvanın sağlık durumuna, çeşitli stres faktörlerine, işletmede yönetim uygulamalarına ve patojen miktarıyla mücadeleye göre değiştiği bildirilmiştir (Smith, 2009; Snowder, 2009). Hayvanın sağlık durumu, koruyucu faktörler (hayvan direnci) ve risk faktörleri arasındaki denge ile karakterizedir (LeBlanc, Lissemore, Kelton, Duffield, & Leslie, 2006; Taylor, Fulton, Lehenbauer, Step, & Confer, 2010). Hastalık özellikle 2-6 aylık buzağılarda ortaya çıkmaktadır. Viral ve bakteriyel enfeksiyonların birlikte seyrettiği durumlarda ise mortalite ve morbidite oranı yüksek olmaktadır.

Enzootik pnömoni burun akıntısı, enfekte damlacıkların inhalasyonu, doğrudan temas ya da kontamine olmuş gıda ya da suyun tüketilmesi ile yayılmaktadır. Enfeksiyonun erken döneminde hızlı ve yüzeysel solunum görülürken; akciğer dokusunun büyük bir kısmının fonksiyonel olmadığı daha sonraki dönemde ise dispne ile karşılaşılmaktadır. Öksürük diğer bir önemli bulgu olmakla birlikte lezyonun tipine bağlı olarak öksürük tipi değişebilir. Buzağılarda klinik bulgular genellikle satın alınmasını takiben 2- 3 hafta içerisinde görülebilir. Hayvanlarda nazal ve oküler akıntı, perakut ölümden depresyona, anoreksi, 42°C'ye ulaşan beden sıcaklığı, artmış solunum sayısı, yaş öksürük ve oskültasyonda yaş rallere kadar değişen hastalıkla ilgili semptomlar görülebilir. Hastalık ilerledikçe respiratorik distres, kapalı burun delikleri, aşırı oküler akıntı ve dispne gibi semptomlar görülür. Oskültasyonda boğuk akciğer sesleri duyulur. Buzağılar dirseklerini vücuttan uzak tutma ve boyunu uzatma şeklinde bir duruş sergiler (Guterbock, 2014).

Viral kaynaklı pnömoniler, ölümle de sonuçlabilen şiddetli respiratorik distres tablosu gösterirler. Hastalık şiddetli olabilirken, tokseminin olmadığı ateş ve iştahsızlık vakalarına da rastlanıldığı bildirilmiştir (Radostits ve ark., 2007). Buzağıda sık ve kuru bir öksürük tablosu dikkati çeker. Hastalığın teşhisinde etkilenen akciğer dokusunun alanı oskultasyonla belirlenebilir. Oskultasyonda bronşların eksudasyonunun artışına bağlı olarak çıtırtılı, boğuk ve şiddetli sesler duyulabilir. Eğer pleuritis varsa sürtünme sesi algılanır. Toraks perküsyonunda ise mat ses alınır (Griffin ve ark., 2010).

Bakteriyel kaynaklı pnömonilerde nemli ve ağrılı bir öksürük tablosu hakimdir. Oskültasyonda, eksudasyona bağlı çıtırtılı sesler duyulur ve sadece geniş akciğer alanının etkilendiği görülür. Bronşiyollerde biriken eksudata bağlı olarak nazal akıntı gözlenebilir. Ayrıca hayvanın nefesinin kokusu önemlidir. Eğer solunum sistemi yollarında irin varsa anaerobik bakteri gelişimine bağlı çürük koku algılanır. Akut bakteriyel pnömonilerde anoreksi, depresyon, taşikardi ve huzursuzluk gözlenir. İlerlemiş vakalarda ise şiddetli dispne bulgusuna rastlanır (Ives, & Richeson, 2015).

Buzağılardaki kronik pnömonilerde zayıflık ve kıl örtüsünde bozulma karşımıza çıkar. Solunum ve kalp sayıları normalin üstüne çıkar ve beden sıcaklığı artışı görülebilir. Kronik pnömonilerde tedavi edilemeyen durumlarda beden sıcaklığı

artışının normale döndüğü bildirilmiştir. Ancak inspirasyon ve ekspirasyonda uzama ve solunum derinliğinde artış ile ağız açık inleme belirtileri gözlenmektedir. Ayrıca burnun her iki tarafında da mukopurulent akıntı ve yaş öksürük tablosuna da rastlanır. Oskültasyonda ise özellikle ventral kısım olmak üzere tüm akciğer alanında hırıltı ve çıtırtı sesleri duyulmaktadır (Radostits ve ark., 2007).

### 2.4. Enzootik Pnömonide Tanı Yöntemleri

Solunum sistemi hastalıklarında etiyolojik etkenlerinin erken tanısı önem arz etmektedir (McGuirk, & Peek, 2014). Hastalıklarda öncelikle dış bakı hayvan hakkında önemli bilgiler vermektedir. Bu nedenle buzağının gözlenmesi ve incelenmesi önemlidir. Enzootik pnömoninin olası bir tanısı genellikle depresyon, yetersizlik ve yüksek rektal ısı gibi klinik bulgulara dayanır. Fiziksel muayenede tek başına yüksek duyarlılık (%61,8) ve özgüllük (%62,8) bulunmamakta, yanlış sınıflandırmaya ve gereksiz tedaviye veya gerçek vakaların tedavi edilememesine neden olmaktadır (White, & Renter, 2009).

Enzootik pnömoninin tanısı çeşitli yöntemlerle yapılmakla birlikte en çok dış bakı ve klinik skorlama yöntemi kullanılmaktadır. Enzootik pnömonide genel oskültasyon muayenesi önem arz etmektedir. Oskültasyon muayenesinde, genellikle toraksın orta ve ventral kısımlarında çıtırtılar, hırıltılar ve plevral sürtünmeler dahil olmak üzere anormal akciğer seslerinin varlığı ve solunum gürültüsünün olduğu bildirilmiştir (Buczinski, Forte, Francoz, & Belanger, 2014). Literatürlere göre enzootik pnömoninin tanısı için altı klinik skorlama sistemi bulunmaktadır. Thomas, Stott, Collins, Jebbett, & Stark, (1977), *BRSV* veya *BVDV* ile deneysel olarak aşılanan buzağılarda enzootik pnömoninin şiddetini sınıflandırmak için ilk sistemi geliştirmişlerdir. Bu sistemin, hematolojik veriler dahil on yedi öngörüyü izlediğinden, saha şartlarında kullanmak için çok karmaşık ve pratik olmadığı bildirilmiştir. Beş klinik belirtinin tanımlanmasına dayanan daha kullanıcı dostu bir sistem McGuirk (2008) tarafından geliştirilmiştir. Bu sisteme ait buzağı sağlığı puanlama çizelgesine göre her bir buzağıda nazal akıntı, rektal sıcaklık, öksürük ve oküler akıntı ya da oküler akıntı yerine baş/kulak hareketlerinin skorları değerlendirilmektedir. Toplam skoru ≥5 olan buzağılar "enzootik pnömoni vakaları" olarak sınıflandırılırken, sağlıklı hayvanlar skoru ise ≤ 4 olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1).

**Tablo 1:** Wisconsin Buzağı Solunum Skorlama Tablosu (McGuirk, 2008)

| | **Skor Değeri** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **0** | **1** | **2** | **3** |
| **Rektal Sıcaklık** | 37,8-38,2 °C | 38,3-38,8 °C | 38,9-39,4 °C | ≥39,4 °C |
| **Öksürük** | Yok | Uyarıma bağlı tek öksürük | Uyarımla tekrarlanan öksürükler ya da ara sıra spontane öksürükler | Tekrarlayan spontane öksürükler |
| **Nazal Akıntı** | Normal | Unilateral, az miktarda bulanık nazal akıntı | Bilateral, bulanık ya da artmış mukuslu nazal akıntı | Bilateral, bol miktarda mukoprulent nazal akıntı |
| **Oküler Akıntı** | Normal | Az miktarda oküler akıntı | Orta derecede bilateral oküler akıntı | Aşırı miktarda oküler akıntı |
| **Kulak Skoru** | Normal | Ani kulak hareketi ya da kafa sallamak | Unilateral tek taraflı kulağı aşağı yöneltmek | Başı eğmek ya da bilateral kulakları aşağı yönlendirmek |

Love, Lehenbauer, Kass, Van Eenennaam, & Aly, (2014)'nin enzootik pnömoninin tanısı için birbirinden farklı klinik skorlama sistemleri geliştirmiştir. İlk sistem değerleri öksürük (indüklenmiş veya spontan öksürük, 2 puan), burun akıntısı (herhangi bir akıntı, 3 puan), oküler akıntı (herhangi bir akıntı, 2 puan), kulak ve kafa pozisyonu (kulak sarkması veya baş eğimi, 5 puan), ateş (≥39,2 °C veya 102,5 °F, 2 puan) ve solunum kalitesinin (anormal solunum, 2 puan) değerlendirilmesini içermektedir. Toplam puanı ≥4 ise buzağılar "enzootik pnömoni pozitif" olarak sınıflandırılır. Bu sistem pozitif vakaların %95,4' ünü ve kontrollerin %88,6'sını doğru bir şekilde sınıflandırmıştır. Sunulan ikinci sistemde; öksürük (spontane, 2 puan), hafif burun akıntısı (tek taraflı, seröz veya sulu akıntı, 3 puan), orta ila şiddetli nazal akıntı (bilateral, bulanık, mukoid, mukoprulent, veya bol akıntı, 5 puan), oküler akıntı (herhangi bir akıntı, 1 puan), kulak ve kafa pozisyonu (kulak sarkması veya baş eğimi, 5 puan), ateş (≥39,2°C, 2 puan) ve solunum kalitesi (anormal solunum, 2 puan) puanlandırılmıştır. Buzağılar toplam puanı ≥4 ise "enzootik pnömoni pozitif" olarak sınıflandırılmıştır. Bu sistemle pozitif vakaların %89,3'ünü ve kontrollerin %92,8'ini doğru sınıflandırıldığı bildirilmiştir. Üçüncü sistem ise öksürük (spontane, 2 puan), burun akıntısı (tek taraflı, 4 puan), oküler akıntı (tek taraflı, 2 puan), kulak ve kafa pozisyonu (kulak sarkması veya baş eğimi, 5 puan), ateş (≥39,2°C, 2 puan) ve solunum kalitesi (anormal solunum, 2 puan) değerlendirilmesidir. Toplam puanı ≥5 ise buzağılar "enzootik pnömoni pozitif" olarak puanlamıştır. Bu sistem pozitif vakaların %89,4'ünü ve kontrollerin %90,8'ini doğru bir şekilde sınıflandırmıştır. Önerilen sistemlerin her biri süt buzağılarında enzootik pnömoninin çiftlikte teşhisi için az sayıda klinik işaret ve veri tabanlı ağırlık sunmaktadır.

Enzootik pnömonili buzağılarda önemli olan bir tanı kriteri de tam kan sayımıdır. Hematolojik bulgular olarak lökositozis, nötrofili ve akut faz protein konsantrasyonunda artış (Richeson ve ark., 2013); biyokimyasal bulgular olarak ise magnezyum, potasyum, fosfor, demir, alkalen fosfataz seviyesinde azalma ile aspartat amino transferaz ve bilirubin seviyelerinde artma bildirilmiştir (Martin, & Lumsden, 1987). Hematolojik muayenelerle enfeksiyonun bakteriyel ya da viral olduğu hakkında bilgi edilinebilir. Sıvı alımı olmayan şiddetli toksemik hayvanlarda hematokrit yükselebilir. Şiddetli bakteriyel bronkopnömonilerde lökositlerde belirgin değişimler görülür. Buzağıların solunum sistem hastalıklarında akut faz proteinlerinin ölçümünün teşhis ve prognoz hakkında bilgi verdiği görülmüştür (Godson ve ark., 1996). Hematolojinin yanında, kan gazı analizleri, akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde altın standart olarak bildirilmiştir. Bu standart özellikle hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve terapötik kararların alınmasında önemli bir yer tutar (Soltesova, Nagy, Tothova, Paulıkova, & Seıdel, 2015).

Enzootik pnömoni vakalarında respiratorik eksudat ve sekresyonların laboratuvar muayenesi sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Nazal swaplar, bronkoalveolar lavaj, trahebronşiyal aspiratlar ve sitolojik muayene örneklerinin yardımıyla ideal antimikrobiyal belirlenir. Pleuropnömoni şüpheli hastalarda pleural sıvının alımı ve kültürü diagnostik öneme sahiptir (Sweeney, Sweeney, & Weiher, 1991). Bununla beraber, viral intersitisyel pnömoni şüphesinde viral nötralizasyon titresi de değerlendirilmektedir. Spesifik hastalıkların tanısında sürünün belirli yüzdesinden örnekleme yapılıp, sürüde sağlıklı olan serotipin prevalansı belirlenebilir (Radostits ve ark., 2007). Serolojik olarak *BHV-1, PI-3, BVDV, BRSV* gibi bazı virüs türlerinin antijenleri izolasyon testleri ya da ELISA metodu kullanılarak tanı araştırması yapılabilir (Autio ve ark., 2007). Bununla birlikte çoklu PCR, immunohistokimya, virüs nötralizasyon testi, aglutinasyon testi, komplemant fikzasyon testi gibi testlerle de enzootik pnömonin tanısı konulabilmektedir (Jamali ve ark., 2014). Ayrıca nazal sürüntü, nazofarengeal sürüntü ve bronkoalveoler lavaj sıvısı örneklerinde PCR ve ELISA teknikleriyle enzootik pnömoni ajanlarının saptanması da tanıda oldukça yardımcıdır (Capik ve ark., 2017; Klima ve ark., 2014; Rodriguez-Castillo ve ark., 2017).

Enzootik pnömonide radyografi ve ultrasonografi gibi tanısal görüntüleme prosedürleri hastalığın antemortem tanısında gerekli olan noninvaziv yöntemler arasındadır (Ollivett, & Buczinski, 2016). Ancak radyografinin kullanımı zaptırapt, anestezik madde ihtiyacının olabilmesi ve ekipman maliyeti gibi durumlardan ötürü çok pratik işlem değildir. Ultrasonun kullanımı ise günümüzde akciğer hastalıklarının tanısında giderek yaygınlaşmaktadır (Braun, 2009).

Enzootik pnömonide nekropsi bulgularına bakıldığında üç önemli farklı patolojik değişiklikler gözlenmektedir. Birinci olarak, akciğerin kranial loblarında pulmoner doku konsolidasyonu ile bu dokularda gevrek kıvamda, koyu kırmızı kanamalı odak ve nekrozisin şekillendiği görülmektedir. İkinci durumda, akciğerlerde belirgin konsolidasyon biçiminde yoğun kırmızı/gri hepatizasyon görünümü, irinli bir içerik ve nekroz şekillenmektedir. Üçüncü durumda ise, pulmoner ödem, alveolar epitelyal hiperplazi, interstisyel amfizem ve hiyalin membran oluşmasıyla karakterize konjesyon gözlenmektedir (Andrews, 2008).

Enzootik pnömoniyi saptamak için akut faz proteinleri (AFP) kullanılanilir. Enzootik pnömoninin tespitinde duyarlılık ve özgüllük olarak tek bir protein kullanmak yerine birden fazla AFP'i paralel test ederek daha da geliştirilebileceği bildirilmiştir (Humblet, Coghe, Lekeux, & Godeau, 2004). Bu amaçla yapılan deneysel çalışmalarda, bazı AFP'lerinin viral, bakteriyel veya mix enfeksiyonlardan sonra buzağılarda solunum yolu enfeksiyonlarının tespitinde iyi bir belirteç olduğu görülmüştür (Orro ve ark., 2011). AFP'leri sağlıklı hayvanlarda önemsiz düzeylerde bulunmaktayken; enfeksiyon, travma, yanıklar, strese maruz kalma, cerrahi girişimler, doku yaralanması ve bazı immünolojik hastalıklar esnasında yangının şiddetiyle ilişkili olarak, düzeylerinde hızlı artışlar göstermekte ve yangının indikatörü olarak rol oynamaktadır (Gruys, Obwolo, & Toussaint, 1994; Gruys ve ark., 2005a). Bazı araştırmacılar tarafından akut faz proteinlerinin ölçümünün hastalığın teşhisinde, takibinde ve prognozun belirmesinde önemli bir yer tuttuğu bildirilmiştir (Eckersall, 2000; Gruys ve ark., 2005a; Petersen, Nielsen, & Heegaard, 2004; Gruys, Toussaint, Niewold, & Koopmans, 2005b).

Buzağılarda meydana gelen solunum yolu hastalıkları yüksek morbidite, mortalite, ekonomik kayıba neden olmasından ötürü sığırcılık sektöründe önemli bir

hastalık olduğu bildirilmektedir. Ancak solunum hastalıklarının çoğunda antemortem tanı için altın standart tanı testi bulunmamaktadır (McGuirk, & Peek, 2014). Bu yüzden enzootik pnömoni tanısı da genellikle zor olmakla beraber, bu konudaki araştırmalar halen devam etmektedir.

### 2.5. Enzootik Pnömonide Tedavi

Enzootik pnomöninin tedavisinde antimikrobiyal, antienflamatuar, bronkodilatator, antitüssif, ekspektoran, mukolitik uygulamalar ile destekleyici tedaviler bulunmaktadır. Genelde buzağılardaki pnömonilerin etiyolojisinde virüsler ve bakteriyel etkenlerin birlikte bulunması nedeniyle bazı durumlarda antibiyotik tedavisine yeterli yanıt alınamayabilir. Bu nedenle mümkün olduğu kadar etiyolojik tanı ve antibiyogram test temelinde tedavi uygulanmalıdır. Enzootik pnömonide uygun antibakteriyel seçiminde hasta buzağıların sayısı ve iş gücüne olacak etkisi, solunum sisteminde yüksek konsantrasyona ulaşması, yan etkisinin az ve ekonomik olması, rezidüe süresi yanı sıra sıklıkla karşılaşan *Mycoplasma spp., H. somni, M. haemolytica* ve *P. multicida*'ya etkili olması önemli bir kriterdir. Tedaviye olabildiğince en erken sürede başlanması, uygun dozlarda ve yeterli süre kullanılması sağaltımda başarı şansını arttırmada önemli bir yere sahiptir. İlerlemiş olgularda doku nekrozu ve supresyona bağlı olarak antibakteriyel ajan bölgede istenilen konsantrasyona ulaşamadığı için tedavide yeterli cevap alınamamaktadır. Bunun yanı sıra antibakteriyel etki spektrumunun seçiminde buzağının immun sisteminin de önemli bir yeri vardır. İmmun sistemi şiddetli suprese olmuş buzağılarda kısa ve bakteriosidal etkili antibakteriyeller tercih edilmektedir (Şentürk, 2014). Solunum sistemi hastalıkları için sık kullanılan antibiyotikler arasında eritromisin, tulatromisin, danofloksasin, enrofloksasin, sülfanomid-trimetroprim, seftiofur ve florfenikol bildirilmiştir (Benchaoui, Nowakowski, Sherington, Rowan, & Sunderland, 2004; Poulsen, & McGuirk, 2009; TerHune, Skogerboe, Shostrom, & Weigel, 2005). Enzootik pnömonide kullanılan antibakteriyeller dozları ile birlikte Tablo 2'de verilmiştir (Şentürk, 2014). Bakteriyel etkenlerin yanı sıra hastalığın oluşmasına sebep olan viral enfeksiyonlar sekonder bakteriyel enfeksiyonların oluşmasına neden olmaktadır. Bu amaçla amantadine, rimantadine, zanmivir, ribavirin gibi antiviral ajanlar kullanılabilir. Fakat bu ajanların sığırlardaki çalışmalarının yetersiz olması ve ekonomik olmaması kaynaklı kullanımı sınırlıdır (Şentürk, 2014).

**Tablo 2:** Bakteriyel pnömonilerin tedavisinde kullanılan bazı antibakteriyeller (Şentürk, 2014)

| **Antimikrobiyeller** | **Doz / Uygulama şekli / Sıklığı** |
|---|---|
| Amoksisilin | 11 mg/kg, im /sc, 12 saatte 1 |
| Ampisilin | 22 mg/kg, im/sc, 12 saatte 1 |
| Ampisilin + Kolistin | 25000 IU/kg, im, 12-24 saat |
| Ceftiofur | 1,1 mg/kg, im, 24 saat |
| Cefquinome | 1-2 mg/kg, im, 24 saat |
| Ertyromisin | 11-22 mg/kg, im, 24 saat |
| Tyolosin | 17 mg/kg, im, 24 saat |
| Tulathromisin | 2,5 mg/kg, sc, tek doz |
| Oksitetrasiklin | 11 mg/kg, im/iv/sc, 24 saat |
| Procoin penisilin G | 22000 IU/kg, im, 12-24 saat |
| Spectomisin | 12,5-30 mg/kg, sc/im, 24 saat |
| Sulfametoksazol + Trimethoprim | 20 mg/kg, im/sc/iv, 24 saat |
| Gentamisin | 2-4 mg/kg, im/iv/sc, 8-12 saat |
| Florfenikol | 20 mg/kg, im, 48 saat |
| Oksitetrasiklin LA | 20 mg/kg, im, 48 saat |
| Tilmikosin | 10 mg/kg, sc, 72 saat |
| Enrofloksasin | 2,5-5 mg/kg, sc, 24 saat |
| Marbofloksasin | 2 mg/kg, im, 24 saat |
| Spiramisin | 20 mg/kg, im, 12-24 saat |
| Danofloksasin | 1,25 mg/kg, im/sc, 24 saat |

Enzootik pnömonide nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİD) ilaçlar yüksek beden sıcaklığını normal seviyelere getirmek, analjezik ve yangısal mediatörler üzerindeki etkisinden ötürü bakteriyel kaynaklı enzootik pnömonilerde endotoksemi riskini azaltmak için uygun antibakteriyellerle birlikte kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan bazı NSAİD'ler olan meloksikam, fluniksin meglumin, asetil salisilik asit, karprofen gibi etken maddeler Tablo 3'te gösterilmiştir (Şentürk, 2014). Bunun yanı sıra enfektif enzootik pnömonide kortikosteroidlerin kullanılması tavsiye edilmemektedir. Ancak şiddetli dispne ve endotokseminin görüldüğü buzağılarda hücre membranlarını stabilize etmek, yangısal mediyatörleri bloke etmek ve surfaktan substans sekresyonunu arttırmak amacıyla tek doz deksametazon (5-25 mg, iv/im) ya da isoflupredone asetat (10-20 mg, im) olacak şekilde antibakteriyellerle kullanımı mümkündür (Şentürk, 2014).

**Tablo 3:** Pnömonilerde kullanılan NSAİD'ler (Şentürk, 2014)

| NSAİD | Doz / Uygulama şekli / Sıklığı / Süresi |
|---|---|
| Asetil salisilik asit | 50-100 mg/kg, po, 12 saat, maksimum 3 gün |
| Diclofenac sodyum | 2,5 mg/kg, im, tek doz (birçok olguda yeterli)<br>1 mg/kg, 2-3 gün |
| Naproksen | 5 mg/kg, iv, 24 saat, 3 gün |
| Karprofen | 2,2 mg/kg, im, 12-24 saat |
| Meloksikam | 0,5 mg/kg, tek doz |
| Fluneksin mequluamine | 2,2 mg/kg, im/iv 24 saatte 1 yada 1,1 mg/kg, 12 saatte 1, maksimum 3 gün |
| Fenilbutozon | 2-5 mg/kg, iv, 12 saat |

Enzootik pnömonide hastalığın oluşmasında neden ne olursa olsun lokalize ya da generalize immun sistem fonksiyonlarında değişen derecelerde depresyon gözlenmektedir. Bu nedenle özellikle viral enzootik pnömonilerin tedavisinde immunomodülatör ilaçların ilavesi, iyileşmenin hızlanması ve nükslerin önlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Bu amaçla yaygın olarak levamizol (2,5mg/kg, 3 doz, im/sc) ve inaktive edilmiş parapoxvirüs ovis suş D1071 (ilk 2 gün akabinde 1 hafta sonra tek doz) kullanılabilir. Bunun yanı sıra thibendazol, ranitidin, ivermectinin, saccoramyces cerevicia, immun sistemi destekleyen aromatik bileşimler ve askorbik asit gibi bileşimler de immun sistemin desteklenmesi amacıyla kullanılabilir (Şentürk, 2014).

Enzootik pnömonide destekleyici tedavi olarak çeşitli ilaçların kullanımı endikedir. Enfektif enzootik pnömonide antihistaminiklerin kullanımı sınırlı olmakla beraber bakteriyel ve viral pnömonilerin erken evrelerinde yangısal reaksiyonları baskılamak amacıyla tripelenamine HCI (1,1 mg/kg, gerektiğinde 12 saat arayla, im) kullanılabilir. Bunun yanı sıra mukokinetikler de solunum sistemi sekresyonlarının vizkositesinin düşürmek, efektif klerans ve mukokinesisi sağlaması amacıyla bromheksidin (0,5 mg/kg, im, günde 1 kez), dembreksidin, asetil sistein gibi ajanlar kullanılabilmektedir (Şentürk, 2014).

Şiddetli solunum güçlüklerinde bronkodilatatör olarak semptamomimetikler (Tablo 4) ve ksantin türevleri (Tablo 5) enzootik pnömonide destekleyici tedavide kullanım alanı bulur. Adrenalin gibi semptamomitekler hem alfa hem de beta reseptörleri üzerinde etkileri olduğundan kullanım alanları sınırlı olmakla beraber özellikle çok şiddetli anaflaksi durumlarında 1:1000 (1 mg/ml) preparatları 1:10000 dönüştürülerek intratrakeal veya iv yolla uygulanabilir. Ksantin türevi olarak aminofilin, teofilin gibi etken maddeler medulla oblangatada solunum merkezini stimüle ederek akciğer tidal hacmini arttırarak etki göstermesi en önemli

özelliklerinden biridir. Bunun yanı sıra yüksek dozda deksametazon kullanımı solunum güçlüğünde kullanılabilir (Şentürk, 2014).

**Tablo 4:** Bronkodilatatör olarak kullanılan sempatomimetikler (Şentürk, 2014)

| **Sempatomimetikler** | **Uygulama dozu ve yolu** |
|---|---|
| Adrenalin (1/1000) | 1-2 ml/200kg, sc/im |
| Adrenalin (1/10000) | 1 ml/200kg, iv/intratrakheal |
| Amfetamin | 0,2-0,6 mg/kg, sc/im |
| Clenbuterol | 0,8 mikrogram/kg, iv/im/po |
| Metilamfetamin | 0,1-0,3 mg/kg, sc/im |

**Tablo 5:** Solunum sistemi hastalıklarında kullanılan bazı ksantin derivatları (Şentürk, 2014)

| **Ksantin türevleri** | **Uygulama dozu ve yolu** |
|---|---|
| Aminofilin | 0,15-0,3 g/buzağı, 2mg/kg, sc/im/intratrekhal |
| Diprofilin | 0,12-0,5 g/buzağı, iv/im |
| Etamifilin | 0,7-1,05 g/buzağı, im/sc/po |
| Theobromin | 1-2 g/buzağı, po |
| Kafein %25 | 4-16 ml/total, sc |

## 2.6. Enzootik Pnömonide Koruma

Enzootik pnömonide koruma için sürü sağlığı bağışıklama ve yönetim programı ile yönetilmesinde fayda vardır (Edwards, 2010; Lee, Kim, Kim, Park, & Roh, 2005). Buzağının uygun ortamda bakımı ile uygun zamanda, yeteri miktarda ve yeterli kalitede kolostrum alması sağlanmalıdır. Öncelikle stresten uzak tutulmalı, ortaya çıkan olumsuz faktörler hemen ortadan kaldırılmalı, aşılama, erken tanı ve tedavi ile hijyen koşullarına uyulması gerekliliği bildirilmiştir (Joshi ve ark., 2016).

Enzootik pnömiye karşı inaktif ölü aşılar ve modifiye canlı aşılar kullanılmaktadır (Theurer, Larson, & White, 2015). Buzağılarda enzootik pnömoniye karşı yapılan bir çalışmada modifiye canlı virüs (MLV) ve inaktif şuşları içeren bir aşının uygulanmasıyla morbidite oranının %75 oranında azaldığını bildirilmiştir (Stilwell, Matos, Carolino, & Lima, 2008). Tip 1 ve tip-2 BVDV ve İBR virüs içeren MLV aşılarıyla *M. haemolytica* ve *P. multocida* toksoidlerinin erken bir zamanda kullanılmasıyla (buzağıların sütten kesim dönemi öncesi ve transport öncesi) birlikte aşının etkinliğinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Wildman ve ark., 2008). Sütten kesim zamanında besi danalarının yalnız MLV aşılarıyla ya da MLV ile *M. haemolytica* ve *P. multocida*'nın bakterin/toksoid aşılarıyla birlikte uygulanmasının inaktif aşılara kıyasla enzootik pnömoniye bağlı oluşan morbidite ve mortalite oranını

daha yüksek oranda düşürdüğü bildirilmiştir (Chamorro, & Palomares, 2020). *BHV-1* enfeksiyonuna karşı inaktif, subunit, MLV ve markır aşıların mevcut olduğu da bildirilmiştir (Nandi, Kumar, Manohar, & Chauhan, 2009).

Enzootik pnömoninin kontrolü için bakım ve beslemenin iyi olması, zamanında ve düzenli etkili aşılama, yeterli hava sirkülasyonunun sağlanması, stres faktörlerinin azaltılması, biyogüvenlik kurallarına uyum önemlidir (Gorden, & Plummer, 2010). Enzootik pnömoniyi engellemek için mevcut aşıların teknolojilerinde yeni gelişmeler devam etmektedir (Hilton, 2014). Buzağıların tek bir işletmeden satın alınması patojenlere maruz kalmayı en aza indirmede ve bağışıklık sisteminin sürdürülmesinde önemli bir yere sahiptir. Sığır yetiştiriciliğinin doğru stres yönetimi, patojen ajanlara karşı bağışıklığın güçlendirilmesi açısından önemli bir yer tutmaktadır (Edwards, 2010).

### 2.7. Akut Faz Reaksiyonları

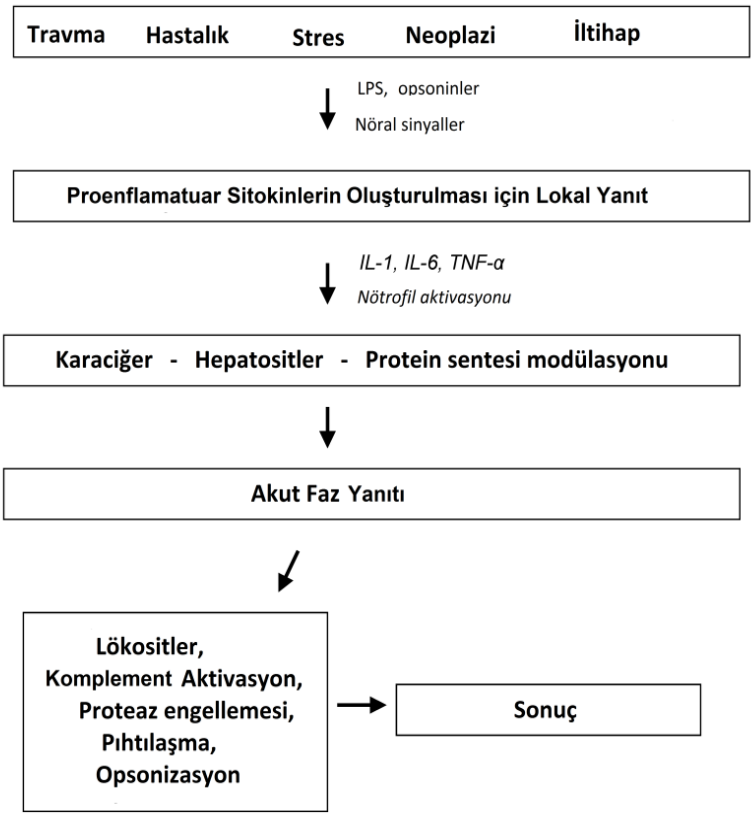
Akut faz reaksiyonu enfektif, immunolojik, neoplastik, travmatik, paraziter veya diğer nedenlere bağlı doku hasarının oluşmasından kısa bir süre sonra meydana gelen homeostasisteki bozukluğa karşı immun sistemin verdiği nonspesifik bir reaksiyondur (Cray, Zaias, & Altman, 2009; Eckersall, & Bell, 2010; Orro ve ark., 2011). Bir reaksiyonun akut faz reaksiyonu olarak değerlendirilmesi için bazı doku ve hücrelerden proenflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinlerin uyarımıyla, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olan akut faz proteinlerinde yaklaşık %25'lik bir değişiklik oluşturması gerektiği bildirilmiştir (Eckersall, & Bell, 2010). Bu değişiklik bulaşıcı ajanların izole edilerek yok edilmesi, homeostasisin sağlanması ve iyileşme süreçlerinin düzenlenmesini sağlar. Akut faz reaksiyonları sırasında meydana gelen akut faz yanıt aşamaları kısaca Şekil 1'de gösterilmiştir (Ceciliani, Ceron, Eckersall, & Sauerwein, 2012).

Akut faz yanıt, doğuştan gelen bağışıklık tepkisine katılan hücrelerin ve sitokinlerin çok önemli roller oynadığı, çok sayıda enflamatuar aracı ürettiği ve serbest bıraktığı enflamatuar bölgelerde ortaya çıkar (Bochsler, & Slauson, 2002). Sistemik sitokin salınımının başlamasıyla hepatositlerden meydana gelen değişikliklere destek olmak için akut faz proteinleri olarak bilinen bazı plazma proteinlerinin dolaşımdaki yoğunluğunun arttığı bildirilmiştir (Eckersall, 2000; Hirvonen, 2000; Kushner, 1982).

Organizmanın akut yangıya cevaben salgıladığı en önemli yapılar; lökositler, sitokinler ve akut faz proteinlerinden oluşmaktadır. Proinflamuar sitokinler, yangıya ve enfeksiyöz hastalıklara karşı primer cevabı yöneterek sistemik reaksiyonları geniş bir yelpazede stimüle eder. Bu sitokinler karaciğerde, akut faz proteini (AFP) olarak adlandırılan glikoproteinlerin üretimini ve plazma salınımını uyarır (Guyton, & Hall, 1996; Kahyaoğlu, 2011). Akut yangı sırasında yükselen ateşi takiben, hidrokortizon ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyi artarak lökosit ve karaciğerde üretilen akut faz proteinlerinin sentezlerinin artırılmasını sağlarlar.

Akut faz yanıt sırasında meydana gelen sistemik reaksiyonlar, mediyatör olarak bilinen bazı sitokinler aracılığı ile plazma proteinlerinin konsantrasyonundaki artışlar ve azalışları kapsamaktadır. Mediyatör olarak rol oynayan sitokinler arasında interleukin-1 (IL-1 α, β), interleukin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör (TNF-α, β), Interferon-α, γ (IFN α, γ) ve platelet activating factor (PAF) bulunmakta olup bunlar makrofaj, monosit, endotelial hücre ve lökositler tarafından sentezi gerçekleşmektedir (Verhoeff ve ark.; 1984). Lokal reaksiyonlar ise yangı bölgesine lökositlerin infiltrasyonunu ve kapiller permeabilitedeki artışını içermektedir (Eckersall, & Conner, 1988). Sitokinlerin hızlı ve yoğun bir koruyucu ya da reaktif yanıt ortaya koymak için otonom sinir sistemi ya da adrenal bez gibi önemli yapıları etkilediği bildirilmiştir (Moshage, 1997). Akut faz yanıtın meydana gelmesindeki amaç enfektif mikroorganizmaların çoğalmasını kısıtlamak, başka organların daha fazla hasar görmesinin önüne geçmek, zararlı molekülleri vücuttan uzaklaştırarak organların normal işlevlerini yapabilmesini sağlamak için onarım süreçlerini başlatmaktır (Hirvonen, 2000).

Akut faz yanıtın sonlandırılması için glukokortikoidler, interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10) ve belirli proinflamatuar sitokinler için reseptör antagonistleri gibi birçok yangısal mediatörlere gereksinim duyulmaktadır. Akut faz yanıtın sonlanması ve organizmanın normal fonksiyonlarına dönebilmesi 1-2 günü bulabilmektedir. Akut yangı kronikleştiği taktirde akut faz yanıtın da uzayabildiği bildirilmiştir (Baumann, & Gauldie, 1994). Akut faz yanıtın sürecini fiziksel ya da fizyolojik stres ile beslenme bozuklukları gibi birçok fizyolojik veya patofizyolojik olay etkilediği bildirilmiştir (Jennings, & Elia 1996; Nukina ve ark., 2001).




**Şekil 1:** Akut faz yanıt (Ceciliani ve ark., 2012)

### 2.7.1. Akut Faz Reaksiyonlarının Sitokin İlişkisi

Temel yangısal sitokinler tümör nekrozis faktör α (TNF-α), interleukin 1 (IL-1) ve interleukin 6'dan (IL-6) oluşmaktadır (Murata, Shimada, & Yoshioka, 2004; Schjins, & Horzinek, 2009). Sitokinlerin ilk salındıkları yer hasarlı dokulardır, hasarlı dokularda makrofajlar ve monositler tarafından salınarak dolaşım aracılığıyla çeşitli organ ve dokulara giderek diğer organ ve dokulardan da salınıp sistemik sitokin salınımını meydana getirirler (Eckersall, 2000).

Akut faz yanıtın aracıları olan sitokinler, sinyallerini membrana bağlı reseptörlerin yollarıyla hücreye taşırlar. Farklı hücre içi sinyal yolları farklı sitokin reseptör etkileşimleri aracılığıyla aktivasyon gerçekleştirirler. Klinik olarak bir dizi olayı tetikleyen sitokinler, ateş, anoreksi ve zayıflamaya neden olurlar (Gabay, & Kushner, 1999). Bununla birlikte, farklı hedef hücrelerin reseptörlerini aktive ederek

metabolik ve hormonal sistem üzerinden de etkilerini gösterirler. Sistemik enflamatuvar reaksiyonlar ortaya çıkararak glikokortikoid ve adrenokortikoid hormonların artmasına, serum pıhtılaşma miktarının azalmasına ve bir dizi biyokimyasal olaylarda değişikliğe neden olurlar (Gruys ve ark., 2005b).

Akut faz yanıtın şekillenmesinde rol oynayan akut faz proteinleri karaciğer tarafından sentezlenir ve organizmada önemli metabolik değişikliklere neden olur (Gabay, & Kushner, 1999). Farklı patofizyolojik şartlar farklı modellerde spesifik sitokinlerin üretimini uyardığı için çeşitli AFP'lerinin konsantrasyonları genellikle birlikte azalış ve artış gösteriyor olsa da her hayvanda ya da her hastalıkta aynı şekilde değişim göstermediği bildirilmiştir (Ceciliani ve ark., 2012; Schjins, & Horzinek, 2009). Akut faz proteinlerinin yapımında rol oynayan başlıca mediatörler arasında interlökin 1β, TNF-α, sitokinler, IL-6, büyüme faktörü-β ve IL-8, interferon-γ doku makrofajlarınca uyarılarak görevlerini yerine getirirler. Sitokinler ve akut faz proteinleri arasındaki ilişki Tablo 6'da gösterilmiştir (Kahyaoğlu, 2011).

**Tablo 6:** Sitokinler ve akut faz proteinleri arasındaki ilişki (Kahyaoğlu, 2011)

| **Grup 1 sitokinler** | | **Tip 1 AFP'leri** |
|---|---|---|
| (TNF α, β, IL-1α) | + | α1-asit glikoproteinleri, SAA, CRP |
| Grup 2 sitokinler<br>(IL-6 ailesi) | - | Tip 2 AFP'leri<br>Fibrinojen, seruloplazmin, α1-antitripsin, α1-antikemotripsin haptoglobulin, hemopeksin |

### 2.7.1.1. Tümor Nekroz Faktor Alfa (TNF–α)

Tümor nekroz faktor alfa (TNF-α), enflamatuvar sitotoksik bir sitokindir. Monositler, nötrofiller, glia hücreleri, T ve B hücreleri ve düz kas hücreleri gibi birçok hücre tarafından salınmaktadır. Virüsler ve endotoksin bakteriler TNF-α üretimini arttırdığı bildirilmiştir (Kalfa, & Aksu, 2011). TNF-α, birçok reseptör üzerinden biyolojik aktivitesini gösterir.

TNF-α, karaciğer üzerinde akut faz proteinlerinin kolay bir şekilde üretilmesine ve salgılanmasına yol açmaktadır. Ayrıca, konak savunmasında, vasküler endotelyum geçirgenliğini ve MCHC Class I ekspresyonunu arttırarak rol oynamaktadır. TNF-α duyarlılığının Interleukin 1 ya da diğer sitokinlerin varlığında

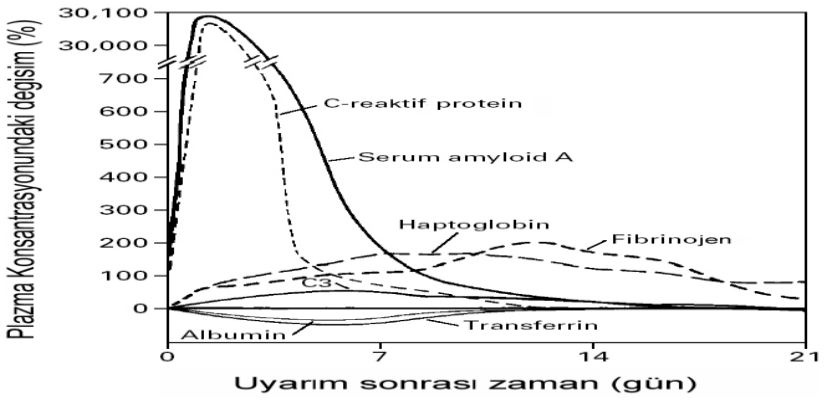
arttığı bildirilmiştir (Davies, & Hagen, 1997). TNF-α'nın duyarlılığının artmasıyla, endotelyumda beyaz kan hücreleri ve trombositlerde artmış adhezyon oluşumu ve buna bağlı bakteri yayılımının sınırlandığı belirtilmiştir. Bu durumun ise damar içi koagülasyon ve şok meydana getirebildiği ve ayrıca akciğerde hemorajik nekroz ile pulmoner kapiller damarlarda nötrofil tıkaçlarına neden olabileceği ve bu bağlamda TNF-α'nın tek başına doku ya da organda fonksiyon kaybına neden olabileceği bildirilmiştir (Olmos, & Llado, 2014).

TNF-α'nın sitokinler için kemokin üreterek makrofaj ve nötrofillerin enfeksiyon alanına göçüne yardımcı olduğu ve hedef hücreye bu sayede etkisini gösterdiği bildirilmiştir (Davires, & Hagen, 1997). Khalphallah ve ark., (2016)'nın bir çalışmasında doğal olarak *BRSV* enfeksiyonuna yakalanan düvelerde 0, 3, 7 (akut faz), 22. (iyileşme aşaması) ve 50. (iyileşme sonrası aşama) günlerinde elde edilen serumlarda TNF-α miktarının 50. güne kıyasla 7. günde daha yüksek konsantrasyona sahip olduğu görülmüştür. Buzağılarda deneysel olarak yapılan bir çalışmada ise *BVDV1b* ve/veya *M. haemolytica*'ya maruz bırakılarak oluşturulan deneysel enzootik pnömoni vakasında IL-1, IL-4, IL-6 ve TNF-α üretimlerinde artışlar olduğu gözlenmiştir (Burcıaga-Robles ve ark., 2010).

### 2.7.2. Akut Faz Proteinleri

Akut faz proteinleri, başlıca karaciğerde sentezlenen ve büyük bir kısmı glikoprotein yapısına sahip savunma sistemine ait önemli protein yapılarıdır (Ruminy ve ark., 2001). Yakın zamanda yapılan çalışmalara göre AFP'leri, savunma hücreleri ve patojenlerle iletişim halinde olan yangısal cevap düzenleyicileri olarak adlandırmaktadır (Ceciliani ve ark., 2012). Hayvanların yaş ve fizyolojik durumları akut faz proteinlerinin konstrasyonlarında değişim yarattığı gözlenmiştir (Orro ve ark., 2008). AFP'ler hastalıkların, enflamatuar süreçlerin ve çeşitli enfeksiyonların biyobelirteçleri olarak insan tıbbında sıklıkla kullanılmıştır (Jain, Gautam, & Naseem, 2011). Viral enfeksiyonlarda akut faz yanıt hafif düzeyde şekillenirken, bakteriyel enfeksiyonlarda ise genellikle güçlü bir sistemik akut faz reaksiyon şekillendiği (Alsemgeest ve ark., 1994), ayrıca AFP analizi, inflamasyonun akut veya kronik olup olmadığının tespitinde nötrofillere göre (%30-70 hassasiyet) daha özgül ve hassas olduğu bildirilmiştir (Horadagoda ve ark., 1999).

Akut faz proteinleri çoğu kaynağa göre farklı sınıflandırılmakla birlikte en genel sınıflandırma biçimi "pozitif" ve "negatif" akut faz proteinleri olarak sınıflandırılmıştır (Eckersall, & Bell, 2010). Pozitif akut faz proteinleri akut faz yanıt sırasında artış şekillenenleri ifade ederken, azalışları ise negatif akut faz proteinlerini temsil eder (Şekil 2). Pozitif ve negatif akut faz proteinleri dışında yangısal reaksiyonlarla ilişkili bulunmayan veya kanda miktarı ölçülemeyecek kadar az seviyelerde olan proteinler de olduğu bildirilmiştir (Ceciliani ve ark., 2012). Negatif AFP'lerinin azalmayla birlikte serum çinko ve demir konsantrasyonlarında da azalma belirlenmiştir (Gruys ve ark., 2005b; Liuzzi ve ark., 2005). Çinko ve demir miktarlarının azalması negatif AFP'ne bağlanan serbest hormonların geçici olarak artışını da göstermektedir. Bu yüzden bazı yazarlar tarafından negatif AFP'leri "akut güçlendirici reaktanlar" olarak tanımlanmaktadır (Gruys ve ark., 2005b). Bununla birlikte, akut faz proteinleri kandaki değişikliğin büyüklüğüne bağlı olarak da majör, orta ve minör şeklinde sınıflandırılır (Tablo 7; Petersen ve ark., 2004). Major akut faz proteinleri genellikle tetikleyici olayı takiben ilk 24-48 saat içinde belirgin bir şekilde artış gösterir ve genellikle çok kısa yarı ömürleri sebebiyle seviyelerinde hızlı bir düşüş olur. Orta ve minör akut faz proteinleri ise tetikleyici olayı takiben daha yavaş artış gösterirken daha uzun süre mevcut seviyelerini devam ettirdikleri bildirilmiştir (Niewold, Toussaint, & Gruys, 2003). Majör akut faz proteinleri 10-100 kat artarken, orta akut faz proteinleri 5-10 kat artar ve minör akut faz proteinlerinde ise 1-5 kat artış gözlenir (Ceron, Eckersall, & Martynez-Subiela, 2005; Eckersall, & Bell, 2010).




**Şekil 2:** İnflamatuvar uyaranı takiben bazı pozitif ve negatif akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonundaki değişiklikler (Claeys ve ark., 2002).

Hayvanlarda travmayı, enfeksiyonu ve enflamasyonun akabinde değişik konsantrasyonlarda seyreden akut faz proteinleri, tanının konması, prognoz ve hastalığın seyrinin izlenmesinde kullanılabilecek parametrelerdendir. AFP'lerinin tek tip doğasına sahip olmasına rağmen, hayvan türlerine göre akut faz proteinlerinin özelliklerinde çok sayıda farklılık gözlenmektedir (Eckersall , 2000; Eckersall, & Bell, 2010; Pyörälä, 2000). Bu nedenle hangi türde ve hastalıkta hangi akut faz proteininin spesifik olduğunu bilmek önemlidir. AFP'leri tanı ve prognozun yanında hayvan sağlığının ve refahının değerlendirilmesi anlamında da potansiyel bir kullanım alanı bulmaktadır (Cray ve ark., 2009; Ganheim, Alenius, & Persson Waller, 2007). Hayvanlarda en sık kullanılan glikoprotein yapısı akut faz proteinleri; serum amiloid A (SAA), haptoglobin (Hp), α1-asit glikoprotein, fibrinojen, α-1 antitripsin ve seruloplazminden oluşmaktadır (Eckersall ve ark., 1999; Eckersall, 2000). Buzağı ve sığırlarda tanı ve prognozun takibinde, Hp ve SAA en duyarlı akut faz glikoproteinleridir (Tablo 7; Cray ve ark., 2009). Deneysel olarak yapılan çalışmalarda buzağıların solunum sisteminde meydana gelen viral (Heegaard ve ark., 2000), bakteriyel (Dowling, Hodgson, Dagleish, Eckersall, & Sales, 2004; Ganheim ve ark., 2003) ya da mix enfeksiyonlarda (Ganheim ve ark., 2003) bazı akut faz proteinlerinin önemli olduğu görülmüştür.

**Tablo 7:** Türe özgü majör, orta ve minör akut faz proteinleri (Ceron ve ark., 2005; Chamanza, Van Veen, Cray & Toussaint, 2009; Eckersall, & Bell, 2010; French, 1989; Jacobsen, & Anderson, 2007; Murata ve ark., 2004; Paltrinieri, 2008; Petersen ve ark., 2004; Schreiber ve ark., 1989; Tivapasi & Toussaint, 1999).

| **Türler** | **Büyük AFP** | **Orta ve Minör AFP** |
|---|---|---|
| Kedi | AGP, SAA | FIB, HP |
| Tavuk | Yok | AGP, CP, FIB, HP, SAA, TN |
| İnek | HP, SAA | AGP, CP, CRP, FIB |
| Köpek | CRP, SAA | AGP, CP, FIB, HP |
| Keçi | HP, SAA | AGP, FIB |
| At | SAA | AGP, CP, FIB, HP |
| İnsan | CRP, SAA | AGP, FIB, HP |
| Fare | HP, SAA, SAP | CRP, FIB |
| İnsan olmayan primat | CRP | A2M, FIB, HP, SAA |
| Domuz | HP, MAP, SAA | AGP, CP, CRP, FIB |
| Tavşan | CRP, HP, SAA | AGP, CP, FIB, TN |
| Sıçan | AGP, A2M | CP, CRP, FIB, HP |
| Koyun | HP, SAA | AGP, CP, CRP, FIB |

* AGP: Alfa-1 asit glikoprotein, SAA: Serum amiloid A, FIB: Fibrinojen, CP: Serulopilazmin, HP: Haptoglobulin, CRP: C reaktif protein

Akut faz proteinlerinin kullanım alanları türlere göre değişmekle beraber, veteriner hekimlikte; pet hekimliğinde, çiftlik hayvan hekimliğinde, araştırma yapmak amacıyla deney hayvanlarında kullanılırlar. Türlere özgü temel AFP'lerinin ölçülmesiyle teşhiste, prognozda ve uygulanan tedavinin etkinliğinin gözlenmesinde önemli bilgiler sağlayacaktır. Fakat hastalığın dönemi (akut veya kronik) birden fazla AFP'lerinin ölçülmesiyle daha iyi değerlendirilebileceği vurgulanmaktadır (Eckersall, 2004). Son 10 yıldır yapılan araştırmalar plazma veya serumdaki AFP konsantrasyon seviyelerinin hastalığın gözlenmesinde, prognozunda ve tespitinde önemli diagnostik bilgiler sağladığı bildirilmiştir (Eckarsall, 2000; Pradeep, 2013). Akut faz cevabının büyüklüğü ve süresi, enfeksiyonun şiddeti ve altta yatan doku hasarının tespitinde önemlidir (Heegaard ve ark., 2000). Tanısal olarak, geviş getiren hayvanlardaki en önemli akut faz proteinleri haptoglobin (Hp) ve serum amiloid A (SAA)'dır (Eckersall, 2000; Eckersall, & Bell, 2010).

#### 2.7.2.1. C- Reaktif Protein (CRP)

C reaktif protein (CRP), 5 nonkovalent alt üniteden oluşan ve 115 kDa moleküler ağırlığında bir akut faz proteinidir. Pnömokokkal pnömoninin akut fazı sırasında bulunmuş olup; pnömokokkal C polisakkartine bağlanma özelliği göstermesinden ötürü "C reaktif protein" olarak adlandırılmıştır. CRP'nin bilinen fonksiyonlarından biri akut faz yanıt sırasında mikroorganizmaların membranında mevcut olan C polisakkaritine bağlanarak nükleer yapıyı bozmaktadır (Gökçe, & Bozukluhan, 2009). CRP'nin fonksiyonları, opsonizasyon ve komplement aktivasyonu olarak bilinmektedir. Sığır CRP'sinin doğal yollarla meydana gelen hastalıklar sırasında artışının sürünün sağlık durumu arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir fakat sığırlarda akut faz proteini olarak kabul görmemiştir (Ceciliani ve ark., 2012; Eckersall, & Conner, 1988; Petersen ve ark., 2004). Ancak günümüzde çok tercih edilmese de sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Akut faz proteini olarak bilinen CRP, akut yangı ve enfeksiyonlarda çok hızlı bir artış göstermektedir. Bu artış, enfeksiyonun etkilerinin eliminasyonu için makrofaj aktivasyonunun uyarılması ile ilişkilendirilmiştir. CRP, inflamatuvar süreçte en geç 18-24 saat içinde ortaya çıkmaktadır ve periton, perikardial ile sinovial sıvıda dramatik olarak yükselmektedir. Bununla beraber, 48 saatte maksimal seviyeye ulaştığı ve kısa sürede normal değerlerine geri döndüğü bildirilmiştir (Ishak, & Hassan, 1989).

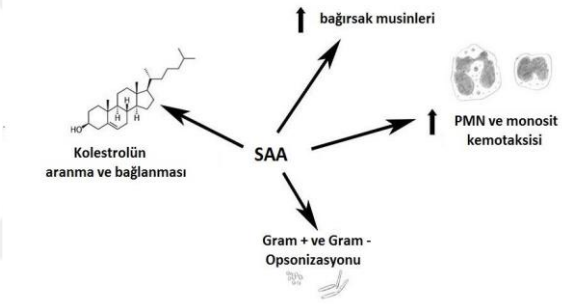
Karaciğerde IL-6'nın denetiminde hepatositler tarafından sentezlenen CRP, aktive olmuş lökositlerden, yağ hücrelerinden ve endotellerden salgılanmaktadır (Eckersal, & Bell, 2010). CRP, inflamasyonun nonspesifik bir göstergesi olmasının yanında, nötrofillerin yıkımlanmasını engelemede, yangı cevabının düzenlenmesinde, hasarlı dokunun temizlenmesinde ve toksik maddelerin detoksifiye olmasında görev yapmaktadır (Mold, Rogriguez, Rodic-Polic, & Du Clos, 2002). In vivo ve in vitro çalışmalarda CRP'nin hasarlı hücrelere bağlandığı, humoral ve hücresel savunma sistemini etkilediği ve bu sayede yabancı hücreleri yok ettiği bildirilmiştir (Ay, Gürbilek, & Vatansev, 1998).

CRP'nin insanlarda solunum yollarının salgılarında tanımlandığına dair çalışmalar mevcuttur (Gould, & Weiser, 2001). Ayrıca septisemide alveolar makrofajlar tarafından üretilerek pulmoner immun yanıtta rol oynadığı (Dong, & Wright, 1996) ve akciğer hastalıklarında arttığı gösterilmiştir (Agustí ve ark., 2004; Casals ve ark., 1998). Yapılan bir çalışmada hem solunum yollarının epitel hücrelerinde hem de böbreklerde renal epitel hücrelerinde CRP'nin sentezlendiği bildirilmiştir (Jabs ve ark., 2003). İnsanlarda sıklıkla karşılaşılan CRP, buzağılarda majör akut faz proteini olarak değerlendirilememiştir. Ancak kolostrum yoluyla transfer edildiğine inanılmaktadır (Schroedl, Jaekel, & Krueger, 2003). Sağlıklı hayvanlarda referans olarak 17,99 µg/ml olduğu bildirilmiştir (Şentürk, 2017). Bununla beraber gebelik ve kuru dönem gibi durumlarda değişiklik göstermekle birlikte stres, bakım-besleme ve refah göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca pnömoni, meningitis, mastitis ve septik artritis gibi durumlarda arttığı da belirtilmiştir (Şentürk, 2017). Lee ve ark., (2003)'nın sağlıklı hayvanlarda CRP düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada ahır şartları ve beslenme gibi yönetim sisteminin iyi olduğu çiftliklerde CRP düzeyi en alt sınırda tespit edilmekle birlikte ahır şartlarının kötü olduğu çiftliklerde ise CRP seviyelerinde artışlar olduğu belirlenmiştir.

#### 2.7.2.2. Serum Amiloid A (SAA)

Serum amiloid A (SAA), 11.700 dalton molekül ağırlığında olan bir α-1 glikoproteindir. Plazmada yüksek yoğunluklu lipoprotein fraksiyonu (HDL3) ile kompleks oluşturabilen akut fazlı bir apolipoprotein olarak değerlendirilmektedir (Kajikawa, Furuta, Onishi, Tajima, & Sugii., 1999; Murata ve ark., 2004; Nıewold

ve ark., 2003). SAA'nın IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinlerin uyarılmasının akabinde, akut faz sırasında karaciğer tarafından üretildiği bildirilmiştir (Uhlar, & Whitehead, 1999). SAA, enflamasyona yanıt olarak farklı izoform yapılarında üretilmektedir (Jensen, & Whitehead, 1998). Enflamasyon sırasında karaciğerden SAA1 ile SAA2 ve meme bezi dahil birçok farklı dokuda SAA3 üretilmektedir (Weber, Weber, McDonald, & Larson, 2006). Ana görevi kolesterolün dokudan hepatositlere geri taşınması, fagosit oksidatif patlamalarının önlenmesi ve trombosit aktivasyonudur (Murata ve ark., 2004; Petersen ve ark., 2004). SAA'nın etkileri arasında monosit, lökosit ve T hücrelerinde kemotaksis, nötrofillerin oksidatif parçalanmasının baskılanması, trombosit aktivasyonunun önlenmesi ve hepatositlerden kolesterolün transferi sayılmaktadır (Şekil 3; Ceciliani ve ark., 2012).




**Şekil 3:** Serum Amiloid A'nın görevleri (Ceciliani ve ark., 2012)

SAA, makrofajlardan salınan IL-1'e benzeyen SAA uyarıcı faktöre bir yanıt olarak karaciğer hücrelerinde üretilmektedir (Schultz, & Arnold, 1990). Bunun dışında, gastrointestinal sistem, böbrekler, meme bezi ve solunum yollarında da üretildiği belirtilmiştir (Ramadori, Sipe, & Colten, 1985; Vreugdenhil, Dentener, Snoek, Greve, & Buurman, 1999). Enfeksiyonun ilk 24 saati içinde 1.0 mg/ml seviyeye ulaştığı; antibiyotik tedavisinde başarılı olunmasıyla plazmadaki bu yüksek düzeyin hızla düştüğü bildirilmiştir (Lu, Yu, Zhu, Cheng, & Sun, 2014). SAA, sağlıklı hayvanlarda ölçülebilecek bir değerde değildir. Yangının nonspesifik bir markırı olmasının yanında, yangısal süreç başlamasını takiben 8 saat içinde agresif olarak artar. 36-48 saat içinde pike ulaşır ve eğer başka bir uyaran olmazsa 1-2 hafta içiden normale döner. Bakteriyel enfeksiyonlarda 2000 mg/l üzerinde gözlenen SAA, viral enfeksiyonlarda 7 mg/l

seviyesinin üzerinde görülmektedir. SAA'nın yangının belirlenmesinde lökosit, haptoglobulin ve fibrinojene göre daha spesifik bilgiler verdiği de bildirilmiştir (Şentürk, 2017).

SAA sığırlarda en önemli akut faz proteini olmakla birlikte sağlıklı hayvanlarda 24 µg/mL'den daha düşük düzeylerde olduğu ve bakteriyel ya da viral enfeksiyonlarda ise arttış gösterdiği bildirilmiştir (Ganheim ve ark., 2003; Heegaard ve ark., 2000). Yapılan bir çalışmada SAA düzeyinin akut hastalıklarda 74,3 mg/l ve kronik hastalıklarda 11,7 mg/l olarak saptanmıştır (Horadagoda ve ark., 1999). Persiste *BVDV* ile enfekte hayvanlarda haptoglobulin ve SAA düzeylerini araştırıldığı bir çalışmada SAA düzeyinin sağlıklı hayvanlarda diğerlerine göre 3,5 katı artış gösterdiği gözlenmiştir (Ulutaş, Tan, Alkım Ulutaş, & Bayramlı, 2011). Buzağılarda yapılan çalışmalarda SAA değerlerinin bir aylık hayvanlarda 9 mg/dl iken altı aylık olduklarında yaklaşık 1,9 mg/dl'ye düştüğü belirlenmiştir (Tothova, Nagy, Seidel, & Kovac, 2011b). Bunun nedeninin ise buzağıların büyüme aşamasında karşılaştığı fizyolojik ihtiyaçlar ve zorlukları olduğu saptanmıştır. SAA konsantrasyonunun belirlenmesi, hematolojik testlere kıyasla enfeksiyonların akut-kronik ayırımının daha iyi yapılması anlamında yararlı olduğu bilinmektedir (Horadagoda ve ark., 1999). Ancak, enzootik pnömonili besi buzağılarında serum amiloid A (SAA)'nın yararlı bir markır olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Berry ve ark., 2004; Carter ve ark., 2002).

Yangısal olaylarda en hızlı ve en fazla artış gösteren akut faz proteinleri SAA ve CRP olmakla birlikte; SAA'daki artış oranının CRP'den daha fazla artış gösterdiği bildirilmiştir (Orro ve ark., 2008). Bunun yanı sıra enfeksiyon ve yangı durumlarında CRP konsantrasyonunun arttığı da saptanmıştır (Petersen ve ark., 2004). Haptoglobulin ve SAA'nın da birlikte değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır (Ganheim, Hulten, & Waler, 2001; Petersen ve ark., 2004; Ulutaş ve ark., 2011). Ganheim ve ark., (2001)'nın çalışmasında haptoglobulin ve SAA'nın *BVD* ve *P. multocida* gibi viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda arttığı ve önemli olduğu bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar ise haptoglobulin ve SAA'nın değerlendirilmesinin hastalıkların akut ya da kronik fazının evrelerinin belirlenmesinde önemli olduğunu vurgulamışlardır (Petersen ve ark., 2004; Ulutaş

ve ark., 2011). Yapılan çalışmalara karşın SAA, veteriner sahada haptoglobulin kadar geniş bir uygulama alanı bulamadığı görülmüştür. Bunun nedeni olarak SAA değerinin ölçümünün zor oluşu olduğu düşünülmektedir ancak yine de araştırmalarda sıklıkla kullanılmaya çalışılmaktadır (Murata ve ark., 2004).

#### 2.7.2.3. Diğer Akut Faz Proteinleri

α1-Asit Glikoprotein (AGP): Hayvanların meme bezinden sentezlenen AGP, bir orosomukoid olarak bilinen bir akut faz proteinidir (Buitenhuis, Rontved, Edwards, Ingvartsen, & Sorensen, 2011; Ceciliani ve ark., 2005). Yükselen plazma α1-asit glikoprotein düzeyleri, piyojenik enfeksiyon, kanser, kollajen doku hastalıkları, romatizmal hastalıklar gibi çoğu hastalığın tespitinde kullanılmaktadır. Normal plazma konsantrasyonu 0,55- 1,44 g/dl olarak bildirilmiştir (Taşçene, 2017). AGP'in fonksiyonu, lenfosit transformasyonu ve immun sistem ile ilişkili gözükmenin yanı sıra apoptozisi azaltıcı, hücre koruyucu ve antibakteriyel özellikleri de vardır (Ceciliani ve ark., 2012).

Fibrinojen: Karaciğerde sentezlenen fibrinojen, molekül ağırlığı 340.000 dalton olmakla birlikte fibrinin ön maddesidir. Kanın pıhtılaşmasında önemli göreve sahip olan fibrinojen, inflamasyonda plazma düzeyinin artmasından dolayı akut faz yanıtta, hastalığın teşhisi ve takibinde sıklıkla değerlendirilmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızıyla inflamasyon ve doku hasarının izlenmesinde nonspesifik bir belirleyicidir (Karagül, Altıntaş, Fidancı, & Sel, 2000; Schultz, & Arnold, 1990). İnflamasyon sırasında miktarı 24 saat içerisinde 3-4 kat artış gözlenir ve inflamasyonu takip eden üç günün sonunda ise en yüksek konsantrasyona ulaşır (Doolittle, 1984; Nakano ve ark., 1998). Fibrinojen yangı ve travmayı takiben artış göstermekle birlikte, yangısal cevabın izlenmesinde önemli bir akut faz proteinidir (Kaneko, Harvey, & Bruss, 2008).

Haptoglobinler: Haptoglobinler α-2-globülin adıyla bilinen bir protein grubudur ve 68.000 dalton molekül ağırlığına sahiptir. Hemoglobin bağlama özelliğinden dolayı hemoglobin bağlayıcı protein olarak da anılmaktadır. En çok bilinen fonksiyonu, hemoliz olan kanda ortaya çıkan plazmadaki serbest hemoglobini bağlayarak hem vücudun demir kaybına engel olmak hem de serbest hemoglobinin böbrek tubuluslarında çökmesine engellemektir. Referans aralığı geniştir (34-215

mg/dl), bu yüzden plazma düzeyleri tek analiz yerine seri olarak değerlendirilmelidir. Serum haptoglobin düzeyi enfeksiyon, doku nekrozu, stres, akut inflamasyona cevaben konsantrasyonlarında artış gözlenir ve normal değerinin 2-3 kat düzeyine çıkabilir (Karagül ve ark., 2000; Langlois, & Delanghe, 1996). Haptoglobin, ruminantlar için en önemli akut faz proteini olarak bilinmektedir.

Proteaz İnhibitörleri: α1-proteinaz, α1-antitripsin ve α1-antikimotripsin lökosit ve lizozomal proteolitik enzimlerin inhibitörü olarak bilinmektedir (Gruys ve ark., 2005b). α1-antikimotripsin ve α2-makroglobulin geniş spektrumlu proteaz aktivitesine sahip olmakla birlikte yangısal olaylar sırasında temel olarak karaciğerden sentezlenerek yaralanma bölgesindeki proteazları yok etmek için üretilirler (Gruys ve ark., 2005b). α2-makroglobulin ise proteolitik enzimleri bağlayarak IL-6'nın serumda yıkımlanmadan taşınmasına olanak tanırken (Murata ve ark., 2004), histaminaz ve ferroksidaz aktivitesi mevcuttur, serbest radikalleri ve Fe+2 bağlarlar (Gruys ve ark., 2005b).

α-1-Antitripsin: α-1 antitripsin, α-1 proteinaz inhibitörü olarak bilinir, glikoprotein yapısında 53.000 dalton molekül ağırlığında bir akut faz proteinidir. α1-antitripsin, inflamatuvar bölgedeki nötrofillerden salınan öncelikle proteazları olmak üzere pankreatik tripsin, nötrofil elastaz ve kimotripsin, trombin, plazmin, nötrofil katepsin G, kallikrein ve kollajenazları inaktive eden bir akut faz proteinidir. α1-antitripsin 394 aminoasitten meydana gelir ve tek zincirli bir polipeptittir (Taşçene, 2017)

α2-Makroglobulin: Büyük bir α2-globülin olmakla birlikte plazma düzeyi ortalaması 2-5 g/L düzeylerindedir. Toplam molekül ağırlığı, 725.000 dalton olan bir glikoproteindir. Endopeptidazları bağlama özelliğine sahiptir, bunun yanı sıra transportta görevlidir. Plazma seviyesi, nefrotik sendromda, sirozda, diyabette, atopik dermatitte ve kollagen bozukluklarında çok fazla yükselir (James, 1990).

Seruloplazmin: Yaklaşık 160 kDa ağırlığında, bakır içeren ufak bir proteindir (Ametaj ve ark., 2011; Georgieva, Vlaykova, Dishlianova, Petrov, & Georgiev, 2012). Kandaki toksik demir iyonlarını toksik olmayan demir iyonuna oksitleyen bir ferroksidaz olmasıyla görevlidir (Gruys ve ark., 2005b). Dokuları demir içeren serbest radikallerin harabiyetlerinden korur, antioksidan ve hücre koruyucu aktiviteleri

mevcuttur (Ametaj ve ark., 2011). Seruloplazminin akciğerde asıl kaynağı havayolu epitelleridir. Endotel dokuya penetre olan nötrofillerin miktarını azaltarak antienflamatuar ve hücredışı peroksit toplayıcısı olarak görev yapar (Murata ve ark., 2004).

Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein: 50 kDa ağırlığında bir polipeptiddir ve posttranslasyonal süreçten sonra kan dolaşımına 60-65 kDa ağırlığında bir glikoprotein olarak salınarak bakterilere karşı verilen doğal immun yanıtı oluştururlar (Ceciliani ve ark., 2012). Ana görevi; bakteriyel enfeksiyonu fark ederek, enfektif etkeni savunma hücrelerinin membran yüzeyine lipopolisakkaritlerle membrana bağlı bulunan CD14'lere taşıyarak sinyali iletmekle görevlidir. Bunun yanı sıra, diğer bakteriyel bileşiklerle etkileşerek bağışıklık hücresinin biyolojik aktivitesinin düzenlenmesinden sorumludur (Gruys ve ark., 2005b).

Albumin: Albüminin ortalama ağırlığı 69 kDa' dur (Georgieva ve ark., 2011). Albümin plazma osmotik basıncının %75'inden sorumlu olmakla birlikte hayvan vücudunun kullanabileceği ana aminoasit kaynağıdır (Ceron ve ark., 2005). Albümin, en majör negatif akut faz proteinlerinden biridir. Akut faz reaksiyonu sırasında serum düzeyi düşer. Bu düşüş renal yada gastrointestinal değişikliklerden kaynaklı olarak albümin miktarındaki ve hepatik sentezindeki azalmayı göstermektedir (Cray ve ark., 2009). Fizyolojik rolü pozitif akut faz proteinlerinin etkili üretimi için aminoasitleri koruması olduğu bildirilmiştir (Ritchie ve ark., 1999).

Transferrin: Transferrin glikoprotein yapısında ve moleküler ağırlığı 79.550 daltondur. Demirin taşınmasında önemli bir yere sahiptir.

Transtiretin (Prealbumin): Prealbuminin plazmada yarılanma ömrü yaklaşık 2 gündür. Protein enerji durumundaki değişimlere albuminden daha hassas bir gösterge olduğu bildirilmiştir (Shenkin, 2006).

Retinol Bağlayıcı Protein: A vitamininin kandaki taşınımı, antienflematuar ve karaciğerdeki A vitamininin çevre dokulara taşınmasında görevli olduğu bildirilmiştir ( Schaefer, Kohn, Schweigert, & Raila, 2011; Van Hoek ve ark., 2009).

Bu çalışmada 2-6 aylık dönemdeki buzağıların Wisconsin Buzağı Solunum Skorlama Tablosuna göre skorlandırılarak, serum ve transtrakeal aspirat örneklerinde

tumor nekroz faktör alfa (TNF-α), C reaktif protein (CRP) ve serum amiloid a (SAA) düzeylerinin klinik bulgularla korelasyonunun araştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda değerlendirilen parametrelerin hastalığın prognozunda, tedavinin yönlendirilmesinde ve enzootik pnömoninin klinik ve hematolojik yansımalar şekillenmeden de değerlendirilecek hassas bir belirteç olabileceği ve hastalığın çeşitli evrelerinde erken teşhis aracı olarak etkinliğinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Hayvan Materyali ve Gruplandırma

Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 2020-10/05 numarası ile onaylanmıştır. Ayrıca bu çalışma Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Proje Birimi'nin (BAP) TDK-2022-1077 sayılı projesi ile desteklenmiştir.

Çalışma materyalini her iki cinsiyetten 2-6 aylık yaşta toplam 30 adet Holstein ırkı buzağı oluşturdu. Çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma Uygulama Merkezi'nde yapıldı. Hayvanlar aynı bakım ve besleme şartlarına tabi tutuldu. Wisconsin Buzağı Solunum Skorlama Tablosu (McGuirk, 2008) ve muayene bulguları temelinde kontrol grubuna (n:10) herhangi bir hastalığı olmayan buzağılar dahil edilirken, enzootik pnömoniyle enfekte gruba (n:20) ise eşlik eden herhangi bir hastalığı bulunmayan hasta buzağılar dahil edildi.

### 3.1.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışma materyalini oluşturan buzağılar çalışma (n:20) ve kontrol grubu (n: 10) olacak şekilde gruplandırıldı. Buzağıların gruplandırılmasında ilk olarak McGuirk (2008) tarafından yapılan ve yaygın olarak kullanılan Wisconsin Buzağı Solunum Skorlama Tablosu kullanılarak skorlandı (Tablo 1). Gruplar Wisconsin Buzağı Solunum Skorlama Tablosuna göre sağlıklı, hafif/orta ve şiddetli enzootik pnömoniye sahip olan buzağılar olarak 3 gruba ayrıldı. Wisconsin Buzağı Solunum Skorlama Tablosuna göre total skoru 4 olanlar 1. grubu (n:10; hafif/orta), 5≤ ise 2. grubu (n:10; şiddetli) ve total skoru <4 olanlar ise 3. gruba (n:10; kontrol) dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm buzağıların klinik muayeneleri yapılarak depresyon durumu, solunum sayıları, kalp frekansları, akciğer oskultasyon bulguları, beden ısıları, iştah durumları kontrol edildi ve dispne skorlandırılması yapıldı.

Buzağılarda klinik parametreler için referans değerleri; vücut sıcaklığı için 39,0–40,2˚C, respirasyon sayısı için 30–60 /dk ve kalp frekansı için 100–140 /dk olarak belirlendi (Smith, 2020). Dispne skorlandırılması yapıldı (Tablo 8; Şentürk, 2014). Rutin klinik muayenede, çalışma gruplarına eşlik eden başka hastalık mevcutsa, ilgili buzağı çalışmaya dahil edilmedi.

0. günde kontrol ve çalışma grubundaki tüm buzağıların (kontrol, hafif/orta ve şiddetli) ve 7. günde ise sadece çalışma gruplarındaki buzağıların (hafif/orta ve şiddetli) muayene bulguları, depresyon (0-3), iştah (0-1), beden sıcaklığı (˚C), dispne skoru (0-3), pulzasyon sayısı (dk) ve respirasyon sayısı (dk) olarak değerlendirildi.

**Tablo 8:** Dispne skorlandırması (Şentürk, 2014)

| Skor | Dispnenin Yorumlanması |
|---|---|
| 0 | Egzersiz sonrası dispne yok |
| 1 | Yokuş yukarı yürümede dispne varlığı |
| 2 | Düz yolda yürürken 15 dakika sonra oldukça yavaşlama, durma ve dispne varlığı |
| 3 | Birkaç dakika yürümeden sonra durma ve dispne varlığı |
| 4 | Minimal aktivite veya istirahat halindeyken dispne varlığı |

Çalışma grubuna dahil edilen tüm hayvanların 0. ile 7. günlerinde ve kontrol grubuna dahil edilen hayvanların ise 0. gününde genel muayenesi ve Wisconsin Buzağı Solunum Skorlama Tablosuna göre skorlandırması yapılarak verileri ilgili formlara kaydedildi. Wisconsin Buzağı Solunum Skorlama Tablosuna göre nazal akıntı (0-3), öksürük (0-3), beden sıcaklığı (0-3) ve oküler akıntı (0-3) yada kulak pozisyonu (0-3) skorlamasından maksimum skora sahip parametrenin skorlarının toplamı alındı. (Fotoğraf 1).



**Fotoğraf 1:** Total skoru 5 olan bir buzağı (S.Ertunç'un tez çalışmasından alınmıştır).

Çalışma esnasında farklı bir sisteme ait enfeksiyona dair klinik bulgu gösteren (enteritis, septisemi, omfaloflebitis vb.) buzağılar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubuna dahil edilen hayvanlar herhangi bir sağlık problemi olmayan hayvanlar arasından seçildi. Çalışma grubuna dahil edilen hayvanların tedavileri yapıldı. Antibakteriyel seçimi daha önceden yapılan antibiyoğram sonucuna göre duyarlı antibakteriyel seçilerek belirlendi. Çalışma grubuna etiyolojisi farketmeksizin 0. gün marbofloksasin 8 mg/kg dozda 72 saat arayla 2 doz olacak şekilde derialtı uygulandı. Bunun yanı sıra çalışma grubundaki hayvanlara 0. günde meloksikam 0,5 mg/kg dozda tek doz olacak şekilde derialtı uygulandı. Kontrol grubundaki (Grup 3) hayvanlara ise 0. gün uygulanan antibiyotik hacmine eşdeğer miktarda izotonik solüsyonu derialtı uygulandı. Çalışma dizaynı ve yapılan analizler Tablo 9'da gösterildi.

**Tablo 9:** Çalışma dizaynı

| **Günler** | **1. grup - Hafif/orta (Total skoru 4) (n:10)** | **2. grup - Şiddetli (Total skoru 5≤) (n:10)** | **3. grup - Kontrol (Total skoru<4) (n:10)** |
|---|---|---|---|
| **0. gün** | -Buzağı solunum skorlandırması<br>-Klinik muayene<br>-Transtrakeal aspirat (TTA)<br>-Kan örnekleri (EDTA ve antikoagulansız tüp)<br>-Derin nazal swap<br><br>Yapılan analizler;<br><br>*EDTA'lı tüpe alınan kan örneğinden rutin hemogram (total lökosit, förmül lökosit, trombosit, eritrosit) değerlendirildi.<br>*Transtrakeal aspirattan (TTA) ve derin nazal swaptan bakteriyolojik ekim ve virolojik antijen tespiti yapıldı. Ayrıca TTA'tan antibiyogram bakıldı.<br>*Transtakeal aspirat ve antikoagulansız tüpe alınmış kan örneğinden, mikroplyet okuyucu ile sandviç veya kompetatif ELISA metoduna uygun ticari kitler kullanılarak Bovine CRP, Bovine SAA ve Bovine TNF alfa analizleri yapıldı. | -Buzağı solunum skorlandırması<br>-Klinik muayene<br>-Transtrakeal aspirat (TTA)<br>-Kan örnekleri (EDTA ve antikoagulansız tüp)<br>-Derin nazal swap<br><br>Yapılacak analizler;<br><br>*EDTA'lı tüpe alınan kan örneğinden rutin hemogram (total lökosit, förmül lökosit, trombosit, eritrosit) değerlendirildi.<br>*Transtrakeal aspirattan (TTA) ve derin nazal swaptan bakteriyolojik ekim ve virolojik antijen tespiti yapıldı. Ayrıca TTA'tan antibiyogram bakıldı.<br>*Transtakeal aspirat ve antikoagulansız tüpe alınmış kan örneğinden, mikroplyet okuyucu ile sandviç veya kompetatif ELISA metoduna uygun ticari kitler kullanılarak Bovine CRP, Bovine SAA ve Bovine TNF alfa analizleri yapıldı. | -Buzağı solunum skorlandırması<br>-Klinik muayene<br>-Transtrakeal aspirat (TTA)<br>-Kan örnekleri (EDTA ve antikoagulansız tüp)<br><br>Yapılacak analizler;<br><br>*EDTA'lı tüpe alınan kan örneğinden rutin hemogram (total lökosit, förmül lökosit, trombosit, eritrosit) değerlendirildi.<br>*Transtakeal aspirattan ve antikoagulansız tüpe alınmış kan örneğinden, mikroplyet okuyucu ile sandviç veya kompetatif ELISA metoduna uygun ticari kitler kullanılarak Bovine CRP, Bovine SAA ve Bovine TNF alfa analizleri yapıldı. |
| **0. gün** | Marbofloksasin (8 mg/kg, sc); 72 saat arayla 2 doz<br>Meloksikam (0,5 mg/kg, sc); tek doz | Marbofloksasin (8 mg/kg, sc); 72 saat arayla 2 doz<br>Meloksikam (0,5 mg/kg, sc); tek doz | Çalışma buzağılarına yapılan antibakteriyel ortalama hacmine eşit izotonik NaCl s.c uygulandı. |
| **7. gün** | -Buzağı solunum skorlandırması<br>-Klinik muayene<br>-Transtrakeal aspirat (TTA)<br>-Kan örnekleri (antikoagulansız tüp)<br><br>Yapılacak analizler;<br><br>*Transtakeal aspirat ve antikoagulansız tüpe alınmış kan örneğinden, mikroplyet okuyucu ile sandviç veya kompetatif ELISA metoduna uygun ticari kitler kullanılarak Bovine CRP, Bovine SAA ve Bovine TNF alfa analizleri yapıldı. | -Buzağı solunum skorlandırması<br>-Klinik muayene<br>-Transtrakeal aspirat (TTA)<br>-Kan örnekleri (antikoagulansız tüp)<br><br>Yapılacak analizler;<br><br>*Transtakeal aspirat ve antikoagulansız tüpe alınmış kan örneğinden, mikroplyet okuyucu ile sandviç veya kompetatif ELISA metoduna uygun ticari kitler kullanılarak Bovine CRP, Bovine SAA ve Bovine TNF alfa analizleri yapıldı. | |

### 3.2. Örneklerin Alınması

#### 3.2.1. Transtrakeal Aspirat Alınması

Transtrakeal aspirat 0. günde tüm gruplardaki buzağılardan (n:30), 7. günde ise hafif/orta ve şiddetli gruptaki tüm buzağılardan (n:20) örnekleme yapıldı. Transtrakeal aspirat (TTA) yöntemi, Espinasse, Alzieu, Papageorgiou, Beguin, & Van Gool, (1991)'un yaptığı yöntemden modifiye edilerek hazırlandı. Trakeanın orta üçte birlik bölümünün ventral yönünü kaplayan bölge traş edilip, alkol ve batikonla asepsi ve antisepsi koşullarına uygun olarak dekontamine edildi. Buzağı yere yatmaya uygunsa baş ve boyun kısmı hafif meyilli olacak şekilde tutularak aspirat alınmaya başlandı. Hayvanın zaptı raptı zor ya da yatırılmaya uygun değilse bu teknik hayvan ayakta durur vaziyetteyken uygulandı. Trakea elle tespit edilerek TTA katater (Jorvet Transtraheal Wash Kite, Jorgensan Laboratories, J0283) iki trahea halkası arasından sokuldu ve 50 ml izotonik solusyonu trakea içine verilip hemen aspirasyon yapıldı. Alınan örnekler (1-3 ml) antikoagulansız tüplere dolduruldu. Örnekleme sonrası TTA katater çıkarılarak bölge batikonla temizlendi. Alınan örnekler hızlı bir şekilde ilgili laboratuvara gönderilerek bakteriyojik ekim, virolojik antijen ve antibiyogram analizleri yaptırıldı. Ayrıca TTA örnekleri, TNF-α, CRP ve SAA analizleri yapılana kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

Çalışmanın yapıldığı işletmede antibiyogram sonuçları çıkana kadar yakın zamanda elde edilen antibiyogram sonuçlarına göre duyarlılığı en yüksek olan antibakteriyel olan marbofloksasin kullanıldı. Çalışmamızın anibiyogram sonucunda Marbofloksasine karşı direnç gözlenirse mevcut antibiyotiğin duyarlı antibiyotikle değiştirilmesi kararlaştırıldı.

#### 3.2.2. Kan Örneklerinin Alınması

Kan örnekleri, 0. günde tüm hayvanlardan (n:30), gerekli asepsi ve antisepsi koşulları altında vacutainer iğnesiyle, hayvanların vena jugularislerinden 10cc antikoagulansız tüpe ve EDTA'lı tüpe alındı. 7. günde ise hafif/orta ve şiddetli gruptaki hayvanlardan (n:20) antikoagulansız tüpe örnekler toplandı. EDTA'lı tüpe alınan örneklerden hızlı bir şekilde rutin hemogram (total lökosit, förmül lökosit, trombosit, eritrosit) bakıldı. Antikoagulansız tüpe alınan serum örnekleri ise santrifüj edilerek TNF-α, CRP ve SAA analizleri yapılana kadar -20°C'de muhafaza edilmesi için ependorf tüplerine aktarıldı.

### 3.2.3. Derin Nazal Swap Örneklerinin Alınması

Hafif/orta enzootik pnömoniye (grup 1; n:10) ve şiddetli enzootik pnömoniye sahip (grup 2; n:10) buzağılardan 0. günde bilateral olmak üzere ikişer adet derin nazal swap örneği alındı (Fotoğraf 2). Bu örnekler ilgili laboratuvara gönderilerek bakteriyolojik ekim ve virolojik antijen tespiti yönünden değerlendirildi.



**Fotoğraf 2**: Derin nazal swap alınması (S.Ertunç'un tez çalışmasından alınmıştır).

## 3.3. Laboratuar Analizleri

### 3.3.1. Kan Analizleri

Kontrol ve çalışma grubundaki tüm buzağılardan (n:30) 0. günde EDTA'lı tüpe alınan kan örneklerinden aynı gün içinde Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Merkez Laboratuvarında otomatik kan sayım cihazı (VH3, Hasvet, Türkiye) ile rutin hemogram bakıldı. 0. ve 7. günlerde antikoagulansız tüpe alınan örnekler 3000 rpm devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrılarak mikrotüplere (4 adet) aktarıldı ve 20 °C'de analiz gününe kadar saklandı. Serum örneklerinden TNF-α, CRP ve SAA parametreleri, mikroplyet okuyucu ile sandviç veya kompetatif ELISA metoduna uygun ticari kitler kullanılarak analizleri yapıldı.

### 3.3.2. Bakteriyolojik Ekim ve Antibiyogram

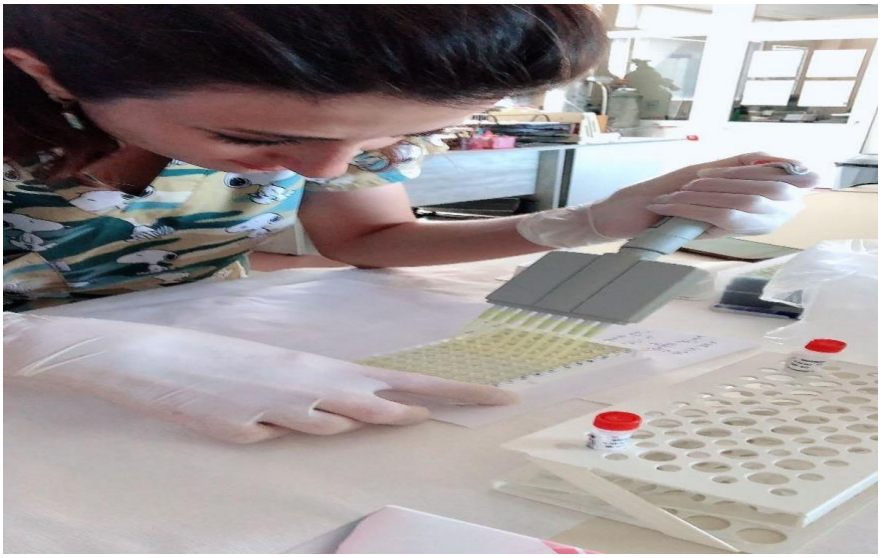
Klinik muayenelerinde eşlik eden bir hastalık görülmeyen ve Wisconsin Buzağı Solunum Skorlama Tablosuna göre hafif/orta (1. grup, n:10) ve şiddetli düzeyde (2. grup, n:10) enzootik pnömonili buzağılarda 0. günde alınan transtrakeal ve derin nazal swap örneklerinden bakteriyolojik ekim yapıldı. Uzmanlar tarafından prosedüre uygun yapılan bakteriyolojik ekimde *P. multocida, M. haemolytica, M. bovis, A. pyogenes* ve *H. somni* baz alındı. Bunun yanı sıra transtrakeal aspirat örneklerinden antibiyogram testleri yapıldı. Analizler akredite bir laboratuvarda (MG İnstitute, Konya) değerlendirildi.

### 3.3.3. Virolojik Antijen Tespiti

Klinik muayene ve Wisconsin Buzağı Solunum Skorlandırma Tablosuna göre enzootik pnömoni tanısı konulan ve eşlik eden herhangi bir hastalık bulunmayan hafif /orta derecede (1. grup, n:10) ve şiddetli düzeyde (2. grup, n:10) enzootik pnömonili buzağıların transtrakeal örneklerinden 0. günde *PI-3, BHV-1, BRSV, BVDV* ajanlarına ait antijenlerin tespiti uzmanlar tarafından prosedürlere uygun olarak gerçekleştirildi. Transtrakeal aspirat örneklerinden *BHV-1, BVDV, BRSV ve PI-3* antijen ELISA testleri, Multiscreen Antigen ELISA Bovine Respiratory kiti (BIO K 340, Bio-X Diagnostics) kullanılarak, kit prosedürüne uygun olarak yapıldı. Analizler akredite bir laboratuvarda (MG İnstitute, Konya) değerlendirildi.

### 3.3.4. Elisa

0.günde tüm gruplardaki (n:30) buzağılardan, 7. günde ise çalışma gruplarından (hafif/orta ve şiddetli; n:20) transtrakeal ve serum örnekleri alınarak SAA, CRP ve TNF-α mikroplyet okuyucu ile sandviç veya kompetatif ELISA metoduna uygun ticari kitler (BT LAB) kullanılarak analizleri yapıldı. Tüm bu işlemlerden sonra ölçümler, Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya A.B.D. Laboratuvarında bulunan Biotek ELİSA Reader (BioTek Instruments, VT 05404-0998, Winooski-USA) ile değerlendirildi (Fotoğraf 3).



**Fotoğraf 3:** TNF alfa, CRP,ve SAA düzeylerinin ELİSA yöntemiyle yapılan analizleri (S.Ertunç'un tez çalışmasından alınmıştır).

### 3.4 . Sonuçların İstatiksel Analizi

Verilerin istatiksel analizi Sigma plot 14 programı ile yapıldı. Normalite testleri için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Gruplar arası ölçümlerde One Way Anova testi uygulandı. Farklılıklar, $p<0.05$'te önemli kabul edildi. Eğer gruplar arasındaki fark anlamlıysa ($p<0.05$), farklılıklar daha sonra Tukey testiyle değerlendirildi. Homojen olmayan gruplarda ise gruplar arasında tek tek ortalamalar arasındaki farklılıklar Kruskal Wallis ve ardından Mann Whitney U testi ile incelendi. Parametreler arasındaki ilişkilerin saptanması amacı ile Pearson korelasyon testi kullanıldı. Tüm değerler gruplandı; ortalamalar ve standart hatalar hesaplandı.

# 4. BULGULAR

## 4.1. Klinik Parametreler

*Wisconsin Buzağı Solunum Skorlandırma Bulguları*

Çalışmadaki kontrol (n:10), hafif/orta (n:10) ve şiddetli (n:10) gruplarını oluşturan toplam 30 adet Holstein ırkı buzağıların yaşları ve cinsiyet dağılımları Tablo 10'de gösterildi. Şiddetli enzootik pnömonili buzağıların 0. gündeki ortalama yaşları 119,10±11,81 gün, hafif/orta enzootik pnömonili buzağıların ortalama yaşları 121,70±3,29 gün iken kontrol grubunu oluşturan buzağıların ortalama yaşları ise 124,40±2,66 gün olarak tespit edildi. Yaş bakımından, kontrol ve çalışma grupları (hafif/orta ve şiddetli grup) arasında istatiksel fark bulunmadı. Ayrıca çalışmaya katılan buzağıların cinsiyet dağılımları; şiddetli enzootik pnömonili buzağılarda 4 dişi (%40) ve 6 erkek (%60); hafif/orta şiddetli enzootik pnömoniye sahip buzağılarda 8 dişi (%80) ve 2 erkek (%20); kontrol grubunu oluşturan buzağılarda ise cinsiyet dağılımı 8 dişi (%80) ve 2 erkek (%20) olarak saptandı.

**Tablo 10**: 0. gündeki enzootik pnömonili (n:20) ve kontrol grubundaki (n:10) buzağıların ortalama yaşları ve cinsiyetleri (Mean±SE)

| | **Gruplar** | | |
|---|---|---|---|
| **Parametreler** | **Kontrol** | **Hafif/Orta Grup** | **Şiddetli Grup** |
| Yaş (gün) | 124,40±2,66 | 121,70±3,29 | 119,10±11,81 |
| Cinsiyet | 8 dişi (%80)<br>2 erkek (%20) | 8 dişi (%80)<br>2 erkek (%20) | 4 dişi (%40)<br>6 erkek (%60) |

Çalışmada Wisconsin Buzağı Solunum Skorlandırma Tablosuna göre nazal akıntı, oküler akıntı, kulak pozisyonu, oküler ve kulak pozisyonun maksimum değeri, öksürük, beden sıcaklığı ve total skor sonuçları Tablo 11'de gösterildi.

Wisconsin Buzağı Solunum Skorlandırma Tablosuna göre çalışmanın 0. gününde tüm hayvanların nazal akıntıları değerlendirildi. Çalışmanın 0. gününde kontrol grubundaki buzağılarda nazal akıntı gözlenmedi. Şiddetli gruptaki buzağıların nazal akıntılarının hafif serömükoz, müköz ve mukoprulent yapıda olduğu gözlenirken, hafif/orta gruptaki beş adet buzağıda nazal akıntının olmadığı ve beş adet buzağıda ise hafif düzeyde serömüköz yapıda nazal akıntı olduğu saptandı. Çalışmanın 7. gününde şiddetli enzootik pnömoniye sahip buzağıların tedavi sonrası nazal akıntılarının azaldığı ve normale döndüğü gözlendi. Hafif/orta gruptaki buzağıların

tümünde tedavi sonrası nazal akıntının olmadığı ve iyileştikleri görüldü. Çalışmada 0. gündeki kontrol (0±0) ve çalışma grupları ($p<0,05$; şiddetli ve hafif/orta grup sırasıyla; 1,10±0,23 ve 0,50±0,16) arasında nazal akıntı skorlandırılmasında istatistiksel olarak bir artış görüldü. Ayrıca, şiddetli gruptaki değerin hafif/orta gruptakilere kıyasla istatistiksel olmasa da daha fazla olduğu gözlendi. Tedavi sonrası 7. gündeki nazal akıntı değerine bakıldığında; hafif orta grupta şiddetli gruba göre istatistiksel olarak daha fazla azalma olduğu belirlendi ($p<0,05$; şiddetli ve hafif/orta grup sırasıyla; 0,55±0,24 ve 0±0). Bununla birlikte, tedavi sonrası 7. günde, hafif/orta grubun nazal akıntı değerinin 0. güne göre istatisiksel olarak azaldığı (0. ve 7. gün sırasıyla; 0,50±0,16 ve 0±0); şiddetli grupta ise istatistiksel olmasa da yine bir azalma olduğu belirlendi (0. ve 7. gün sırasıyla; 1,10±0,23 ve 0,55±0,24).

Çalışmanın 0. gününde skorlama sonuçlarına göre, kontrol grubundaki buzağılarda çoğunlukla oküler akıntı saptanmazken, 3 adet buzağıda hafif düzeyde seröz oküler akıntıya rastlanıldı. Şiddetli gruptaki buzağılarda 0. günde çoğunlukla orta derecede serömüköz, müköz ve seröz oküler akıntı saptanırken; tedavi sonrası 7. günde bazı buzağılarda hafif düzeyde seröz oküler akıntının devam ettiği ve bazılarında ise oküler akıntının kaybolduğu belirlendi. Bunun yanı sıra 0. günde hafif/orta gruptaki buzağıların yarısında oküler akıntı gözlenmez iken diğer yarısında hafif düzeyde seröz oküler akıntının olduğu saptandı. Tedavi sonrası 7. günde hafif/orta gruptaki 9 buzağıda oküler akıntının kaybolduğu, 1 adet buzağıda ise hafif düzeyde seröz oküler akıntının devam ettiği görüldü. Çalışmada 0. gündeki kontrol ve şiddetli grup arasında oküler akıntı bakımından istatistiksel olarak bir artış ($p<0,05$; kontrol ve şiddetli grup sırasıyla, 0,3±0,15 ve 1,50±0,22) görülürken; hafif/orta grup (0,50±0,16) ve kontrol grubu arasında bir fark saptanmadı. Ayrıca şiddetli gruptaki oküler akıntı değerinin, hafif/orta gruba göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0,05$; hafif/orta ve şiddetli grup sırasıyla; 0,50±0,16 ve 1,50±0,2). Tedavi sonrası 7. gündeki şiddetli (0,44±0,17) ve hafif/orta grubu (0,10±0,10) arasında oküler akıntı değerinde herhangi bir fark gözlenmedi. Ayrıca, tedavi sonrası 7. günde şiddetli grubun oküler akıntı değerinin 0. gündeki değerine göre istatistiksel olarak azaldığı belirlendi ($p<0,05$; 0. ve 7. gün sırasıyla; 1,50±0,22 ve 0,44±0,17). Hafif/orta gruptaki hayvanların 7. gününde ise oküler akıntı değerinde 0. güne göre bir fark saptanmadı.

Çalışmada hayvanların kulak pozisyonu skorlaması, kulağın aşağı/yukarı hareketi ve baş ile kulağın duruş pozisyonu incelenerek değerlendirildi. Kulak poziyonu skorlamasına göre, 0. günde hafif/orta gruptaki değer kontrol grubuna göre istatistiksel olarak azalmasına karşın ($p<0,05$; kontrol ve hafif/orta grup sırasıyla; 0,6±0,16 ve 0,20±0,13), şiddetli (1,10±0,10) ve kontrol grup arasında herhangi bir fark gözlenmedi. Ancak şiddetli gruptaki kulak pozisyon değeri hafif/orta gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$; hafif/orta ve şiddetli grup sırasıyla; 0,20±0,13 ve 1,10±0,10). Tedavi sonrası hafif/orta ve şiddetli gruptaki 7. gündeki kulak pozisyon değerlerinde 0. güne göre herhangi bir farkın olmadığı görüldü. Ancak 7. günde şiddetli grubun kulak skor değerinin hafif/orta gruba göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptandı ($p<0,05$; şiddetli ve hafif/orta grup sırasıyla; 1.0±0,28 ve 0,10±0,10).

Oküler-kulak skoru, hayvanların 0. ve 7. günlerde skorlandırmaları yapılan ve en yüksek değere (maksimum) sahip olan oküler akıntı ya da kulak pozisyonu parametrelerinden biri alınarak hesaplandı. Çalışmanın 0. gündeki "oküler-kulak (maksimum)" değerinde kontrol ve şiddetli grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlendi ($p<0,05$; kontrol ve şiddetli grup sırasıyla; 0,70±0,15 ve 1,70±0,15). Ancak kontrol ile hafif/orta grup (0,50±0,16) arasında herhangi bir fark saptanmadı. Çalışmanın 7. gününde ise şiddetli grupta 0. güne göre istatiksel olarak düşüş saptandı ($p<0,05$; 0. ve 7. gün sırasıyla; 1,70±0,15 ve 1.0±0,28). Ayrıca, hafif/orta gruptaki 7. gündeki değerinin 0. güne göre anlamlı olmasa da azaldığı gözlendi (0. ve 7. gün sırasıyla; 0,50±0,16 ve 0,42±0,13). Bununla beraber, 7. günde hafif/orta gruptaki değer şiddetli gruba göre istatistiksel olarak daha düşük saptandı ($p<0,05$; hafif/orta ve şiddetli grup sırasıyla; 0,42±0,13 ve 1.0±0,28).

Hayvanların öksürük muayenelerinde 0. günde kontrol ve şiddetli grup arasında istatistiksel olarak öksürük değerinin arttığı ($p<0,05$; kontrol ve şiddetli grup sırasıyla; 0,6±0,16 ve 1,70±0,21); hafif/orta grupta (1,20±0,20) da kontrole göre istatistiksel olmasa da hafif bir artış olduğu belirlendi. 7. günde gruplar arasında ve ayrıca 0. güne göre herhangi bir fark gözlenmedi.

Hayvanların beden ısıları ortalamaları çalışmanın 0. gününde kontrol grubunda 38,51±0,03˚C, şiddetli grupta 39,27±0,15˚C ve hafif/orta grupta ise 39,08±0,24˚C

olarak ölçüldü. 7. günde, şiddetli grupta 39,54±0,21˚C ve hafif/orta grupta ise 39,18±0,15˚C olarak saptandı. Beden ısıları skorlama sonuçlarına göre 0. günde şiddetli gruptaki hayvanlardaki değerin kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$; sırasıyla kontrol ve şiddetli grup; 1.0±0 ve 2,20±0,20). Hafif/orta grupta ise artış olmasına rağmen anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla kontrol ve hafif/orta grup; 1.0±0 ve 1,80±0,24). 7. günde ise gruplar arasında ve ayrıca 0. güne göre herhangi bir fark gözlenmedi.

Çalışmada Wisconsin Buzağı Solunum Skorlandırma Tablosuna göre total skor değeri, nazal akıntı, oküler-kulak (maksimum), beden sıcaklığı ve öksürük skorları değerlerinin toplamı alınarak hesaplandı. Total skor değeri 0. günde, şiddetli (6,70±0,33) grupta hafif/orta (4.0±0) ve kontrole (2,5±0,16) göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). 7. gündeki hafif/orta grup total skor değerinin 0. gün değerine göre istatistiksel olarak düştüğü ($p<0,05$; 0. ve 7. gün sırasıyla; 4.0±0 ve 3,30±0,26); şiddetli gruptaki değerin ise istatistiksel olmasa da azalma seyri gösterdiği belirlendi (0. ve 7. gün sırasıyla; 6,70±0,33 ve 5,66±0,74). Ayrıca 7. günde hafif/orta grubun total skor değeri şiddetli gruba göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$; hafif/orta ve şiddetli grup sırasıyla; 3,30±0,26 ve 5,66±0,74).

**Tablo 11:** 0. gün tüm grupların, 7. gün ise şiddetli ve hafif/orta gruptaki enzootik pnömonili buzağıların Wisconsin Buzağı Solunum Skorlandırmasına göre skorlamaları (Mean±SE)

| | **0. GÜN** | | | **7.GÜN** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Şiddetli (grup 2)** | **Hafif/orta (grup 1)** | **Kontrol (grup 3)** | **Şiddetli (grup 2)** | **Hafif/orta (grup 1)** |
| **Nazal akıntı** | 1,10±0,23$^{a}$ | 0,50±0,16$^{ad}$ | 0±0$^{b}$ | 0,55±0,24$^{a}$ | 0±0$^{bd}$ |
| **Oküler akıntı** | 1,50±0,22$^{ad}$ | 0,50±0,16$^{b}$ | 0,3±0,15$^{b}$ | 0,44±0,17$^{ad}$ | 0,10±0,10$^{a}$ |
| **Kulak pozisyonu** | 1,10±0,10$^{a}$ | 0,20±0,13$^{b}$ | 0,6±0,16$^{a}$ | 1.0±0,28$^{a}$ | 0,10±0,10$^{b}$ |
| **Oküler-Kulak (Maksimum)** | 1,70±0,15$^{ad}$ | 0,50±0,16$^{b}$ | 0,70±0,15$^{b}$ | 1.0±0,28$^{ad}$ | 0,42±0,13$^{b}$ |
| **Öksürük** | 1,70±0,21$^{a}$ | 1,20±0,20$^{ab}$ | 0,6±0,16$^{b}$ | 1,77±0,27$^{a}$ | 1,10±0,18$^{a}$ |
| **Beden sıcaklığı skorlama** | 2,20±0,20$^{a}$ | 1,80±0,24$^{ab}$ | 1.0±0$^{b}$ | 2,33±0,28$^{a}$ | 2.0±0,21$^{a}$ |
| **Total skor** | 6,70±0,33$^{a}$ | 4.0±0$^{bd}$ | 2,5±0,16$^{c}$ | 5,66±0,74$^{a}$ | 3,30±0,26$^{bd}$ |

a,b,c: $p<0.05$; Aynı gün içerisinde farklı grupların karşılaştırılması
d: $p<0,05$; İlgili grubun 0. ve 7. günleri arası karşılaştırması

*Muayene Bulguları*

Çalışmanın 0. gününde tüm grupların ve 7. günde ise hafif/orta ve şiddetli grupların klinik muayenelerinde pulzasyon sayısı, respirasyon sayısı ve beden sıcaklığı ölçümleri yapıldı. Ayrıca depresyon, iştah ve dispne skorlanarak veriler

değerlendirildi (Tablo 12). Bununla beraber, çalışmada akciğer muayenesinde 0. günde oskültasyonda kontrol grubunda herhangi bir patolojik sese rastlanılmadı. Şiddetli grupta sürtünme, çıtırtı, hırıltı, harhara ve ıslık sesleri oskülte edilirken; hafif/orta gruptaki buzağılarda ise sürtünme, çıtırtı ve harhara sesleri oskülte edildi. Tedavi sonrası 7. günde şiddetli ve hafif/orta grupta akciğer oskültasyonunda 0. güne göre alınan ilk patolojik seslerin düzelmeye başladığı gözlendi.

Çalışmanın 0. gününde şiddetli gruptaki buzağıların beden sıcaklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0,05$; kontrol ve şiddetli grup sırasıyla; 38,51±0,03 ve 39,27±0,15). Hafif/orta grupta (39,08±0,24) ise istatistiksel olmasa da kontrol grubuna göre hafif bir artış seyri gözlendi. Tedavi sonrası, 7. günde, beden sıcaklığı gruplar arasında ve 0. güne göre herhangi bir değişiklik gözlenmedi (7. gün şiddetli ve hafif/orta grup sırasıyla; 39,54±0,21˚C ve 39,18±0,15˚C).

Çalışmada, şiddetli (126,40±9,56) ve hafif/orta (116,40±4,59) gruptaki pulzasyon sayılarında, 0. günde kontrol (107,20±4,98) grubuna göre istatistiksel olmasa da hafif bir artış gözlendi. 7. günde ise şiddetli gruptaki dakikadaki pulzasyon sayısı hafif/orta gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek belirlendi ($p<0,05$; şiddetli ve hafif/orta grup sırasıyla; 121,77±7,27 ve 109,60±4,52). Ancak tedavi sonrası 7. günde, grupların pulzasyon değerleri 0. gündeki değerlerine göre farklı bulunmadı.

Şiddetli grubun (55,60±3,88) 0. gündeki respirasyon sayısı kontrol (24,40±1,51) ve hafif/orta (42,80±4,58) gruba göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Ayrıca hafif/orta grupta da kontrol grubuna göre anlamlı bir artış saptandı ($p<0,05$). Bununla beraber, tedaviden sonra 7. günde şiddetli gruptaki respirasyon değeri 0. gündeki değerine göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$; 0. ve 7. gün sırasıyla; 55,60±3,88 ve 40,77±4,99). 7. günde şiddetli ve hafif/orta grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark gözlenmedi.

Muayene bulgularına göre 0. günde, şiddetli gruptaki buzağılarda depresyon yansıması belirgin gözlenirken; hafif/orta ve kontrol grubunda ise depresyon gözlenmedi. Depresyon skoru, şiddetli (1) grupta kontrol (0) ve hafif/orta (0) grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Tedavi sonrası 7. günde şiddetli gruptaki değerin 0. güne göre istatistiksel olarak azaldığı saptandı (0. ve 7. gün sırasıyla; 1.0±0 ve 0,44±0,17). Ayrıca hafif/orta gruptaki buzağılarda depresyon olmadığı gözlendi.

Çalışmanın 0. ve tedavi sonrası 7. gününde tüm buzağıların iştahlarının normal düzeyde olduğu gözlendi. Bu nedenle skor verileri aynı olarak değerlendirildi. Bununla beraber, 0. ve 7. gün olmak üzere hiçbir buzağıda çalışma süresince dispne yansıması gözlenmedi.

**Tablo 12:** 0. gün tüm grupların ve 7. günde ise şiddetli ve hafif/orta gruptaki enzootik pnömoniye sahip buzağıların muayene bulguları (Mean±SE)

| | 0. GÜN | | | 7.GÜN | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Şiddetli** | **Hafif/orta** | **Kontrol** | **Şiddetli** | **Hafif/orta** |
| **Beden sıcaklığı (˚C)** | 39,27±0,15$^{a}$ | 39,08±0,24$^{ab}$ | 38,51±0,03$^{b}$ | 39,54±0,21$^{a}$ | 39,18±0,15$^{a}$ |
| **Pulzasyon sayısı (dk)** | 126,40±9,56$^{a}$ | 116,40±4,59$^{a}$ | 107,20±4,98$^{a}$ | 121,77±7,27$^{a}$ | 109,60±4,52$^{b}$ |
| **Respirasyon sayısı (dk)** | 55,60±3,88$^{ad}$ | 42,80±4,58$^{c}$ | 24,40±1,51$^{b}$ | 40,77±4,99$^{ad}$ | 40,60±5,56$^{a}$ |
| **Depresyon** | 1.0±0$^{bd}$ | 0±0$^{a}$ | 0±0$^{a}$ | 0,44±0,17$^{ad}$ | 0±0$^{b}$ |
| **İştah** | 1.0±0$^{a}$ | 1.0±0$^{a}$ | 1.0±0$^{a}$ | 1.0±0$^{a}$ | 1.0±0$^{a}$ |
| **Dispne** | 0±0$^{a}$ | 0±0$^{a}$ | 0±0$^{a}$ | 0±0$^{a}$ | 0±0$^{a}$ |

a,b,c: $p<0.05$; Aynı gün içerisinde farklı grupların karşılaştırılması
d: $p<0,05$; İlgili grubun 0. ve 7. günleri arası karşılaştırması

## 4.2. Laboratuvar Analizleri

### 4.2.1. Kan Analiz Bulguları

Tam kan sayımı değerlendirilmesine önemli eritrogram parametrelerinden biri olan eritrosit konsantrasyonunun, şiddetli grupta (12,05±0,35) kontrol (9,07±0,29) ve hafif/orta (10,93±0,33) gruba göre istatistiksel olarak yüksek olduğu ($p<0,05$) saptandı. Hafif/orta gruptaki buzağılarda sağlıklı buzağılar karşılaştırıldığında eritrosit sayısında anlamlı bir artış olduğu ($p<0,05$) belirlendi. Ayrıca, her üç grup arasında hemoglobin ve hemotokrit parametrelerinde istatiksel olarak önemli bir fark bulunmadı (Tablo 13).

Lökogram parametrelerinden total lökosit sayısında, gruplar arasında önemli bir fark görülmemekle beraber, şiddetli gruptaki (13,27±1,09) buzağılarda total lökosit sayısının kontrol (10,63±0,43) grubuna göre arttığı ve hafif/orta (11,12±0,83) gruba göre de daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca bulunan değerlerin referans değerlerinin de üstünde olduğu saptandı. Çalışmada nötrofil sayısının şiddetli grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak arttığı ($p<0,05$; kontrol ve şiddetli grup sırasıyla; 2,93±0,30 ve 6,08±0,87) belirlendi. Hafif/orta grubun nötrofil sayısının (3,68±0,62) kontrol grubuna göre artmış olmakla beraber istatiksel fark gözlenmediği ve ayrıca şiddetli gruptaki nötrofil sayısının ise hafif/orta gruba göre istatiksel olmasa da arttığı saptandı. Bunun yanı sıra monosit sayısının, şiddetli grupta kontrol grubuna göre

istatistiksel düzeyde olmamakla birlikte daha yüksek olduğu belirlendi. Hafif/orta grupta ise monosit sayısının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu ($p<0,05$; kontrol ve hafif/orta grup sırasıyla; 1,01±0,12 ve 0,49±0,17). Ayrıca, şiddetli gruba göre hafif/orta grubun monosit değerlerinin ise istatiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$; hafif/orta ve şiddetli grup sırasıyla; 0,49±0,17 ve 1,20±0,08). Her üç grubun karşılaştırılmasında lenfosit, eozinofil ve bazofil parametrelerinde önemli bir istatiksel fark belirlenmedi.

Trombosit sayısının değerlendirmesinde ise şiddetli gruptaki değer normal limitler arasında bulunmasına rağmen kontrol grubuna göre önemli düzeyde artış ($p<0,05$; kontrol ve şiddetli grup sırasıyla; 269,90±20,10 ve 451,10±21,73) göstermediği belirlendi. Hafif/orta grupla şiddetli grubun trombosit sayısı arasında istatiksel fark gözlenmezken; hafif/orta gruptaki trombosit sayısının da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$; hafif/orta ve kontrol grubu sırasıyla; 408,40±30,74 ve 269,90±20,10).

**Tablo 13**: 0. günde tüm grupların (şiddetli, hafif/orta, kontrol) tam kan sayımı (Mean±SE; Referans değerler: Tam kan sayımı; Şentürk, 2017)

| | **Gruplar** | | | **Referans Değerler** |
|---|---|---|---|---|
| ***Parametreler*** | **Kontrol** | **Hafif/Orta** | **Şiddetli** | |
| **Total lökosit ($10^9$/L)** | 10,63 ± 0,43 | 11,12 ± 0,83 | 13,27 ± 1,09 | 4-10 * $10^9$/L |
| **Lenfosit ($10^9$/L)** | 6,74±0,42 | 6,94±0,42 | 5,98±0,46 | 1,8-7,5 *$10^9$/L |
| **Monosit ($10^9$/L)** | 1,01±0,12$^a$ | 0,49±0,17$^b$ | 1,20±0,08$^a$ | 0,08-0,7 * $10^9$/L |
| **Nötrofil ($10^9$/L)** | 2,93±0,30$^a$ | 3,68±0,62$^{ba}$ | 6,08±0,87$^b$ | 0,6-4,6 * $10^9$/L |
| **Eosinofil ($10^9$/L)** | 0±0 | 0±0 | 0±0 | 0-2 * $10^9$/L |
| **Basofil ($10^9$/L)** | 0±0 | 0±0 | 0±0 | 0-0,2 * $10^9$/L |
| **Eritrosit sayısı ($10^{12}$/L)** | 9,07±0,29$^b$ | 10,93±0,33$^c$ | 12,05±0,35$^a$ | 5-10 * $10^{12}$/L |
| **Hemoglobin (g/dL)** | 11,29±0,23 | 10,33±0,28 | 10,96±0,31 | 8-14 * g/dL |
| **Hemotokrit (%)** | 29,97±1,05 | 29,26±0,71 | 30,76±0,70 | 24-38% |
| **Trombosit sayısı($10^9$/L)** | 269,90±20,10$^a$ | 408,40±30,74$^b$ | 451,10±21,73$^b$ | 200-600 * $10^9$/L |

*Aynı satırdaki harfler ($p<0,05$) ile belirtilen değerler arasında istatiksel fark belirlenmiştir (a,b,c; $p<0.05$).

### 4.2.2. Bakteriyolojik Ekim ve Antibiyogram Değerleri

0. günde alınan transtrakeal aspirat (TTA) ve derin nazal swap örneklerinden, prosedüre uygun yapılan bakteriyolojik ekim sonuçlarına göre *P. multocida*, *M. bovis* ve *A. pyogenes* üremeleri gözlendi. Çalışma gruplarından (şiddetli ve hafif/orta) alınan örneklerden yapılan bakteriyolojik ekim tespitinin etiyolojik dağılımı Tablo 14'te gösterildi.

Şiddetli grubun TTA örneklerinin etiyolojik kategorizasyonu *P. multocida* (n:1), *M. bovis* (n:1), *M. bovis+T. pyogenes* (n:1), *P. multocida+T. pyogenes* (n:1), *P.multocida+M. bovis* (n:2), *P. multocida+M. bovis+T. pyogenes* (n:3) olarak belirlenirken bir buzağıda üreme olmadığı tespit edildi. Hafif/orta gruptaki buzağıların TTA örneklerinin etiyolojik kategorizasyonuna bakıldığında ise *M. bovis* (n:3), *P. multocida+M. bovis* (n:2) olarak tespit edilirken beş buzağıda üreme olmadığı gözlendi.

Derin nazal swap örneklerinin 0. gün değerlendirmesinde şiddetli grupta *P. multocida* (n:2), *M. bovis* (n:1), *P. multocida+M. bovis* (n:4), *P. multocida+M. bovis+T. pyogenes* (n:1) üremesi gözlenirken iki buzağıda herhangi bir üreme tespit edilmedi. Hafif/orta grupta ise *P. multocida* (n:1), *P. multocida+M. bovis* (n:3), *P. multocida+M. bovis+T. pyogenes* (n:2) üremeleri saptanırken dört buzağıda herhangi bir üreme saptanmadı.

Transtrakeal aspirat örneklerinden yapılan antibiyogram sonucunda tespit edilen *M. bovis* ve bakteriyel patojenlere karşı marbofloksasin etken maddesinin etkili olduğu tespit edildi.

### 4.2.3. Virolojik Antijen Tespiti Sonuçları

Çalışmada 0. günde, şiddetli ve hafif/orta enzootik pnömonili hayvanlardan alınan transtrakeal aspirat (TTA) ve derin nazal swap örneklerinden, prosedüre uygun yapılan virolojik antijen tespitinde, *BHV-1, BVDV* ve *PI-3* ajanlarına ait antijenlere rastlanılmadı. Sadece TTA örneklerinden şiddetli gruptaki bir buzağıda *BRSV* antijenine rastlanıldı. Çalışma gruplarından (şiddetli ve hafif/orta) alınan örneklerden yapılan virolojik antijenlerin etiyolojik dağılımı Tablo 14'te gösterildi.

**Tablo 14**: 0. Gün şiddetli ve hafif/orta gruptaki enzootik pnömonili buzağıların transtrakeal aspirat ve nazal swap örneklerinin bakteriyel ve viral etiyolojik dağılımı

| | Transtrakeal aspirat | | Nazal swap | |
|---|---|---|---|---|
| **Parametreler** | **Şiddetli** | **Hafif/Orta** | **Şiddetli** | **Hafif/Orta** |
| **Bakteriler** | | | | |
| *Pasteurella multocida* | 1 | | 2 | 1 |
| *Mycoplasma bovis* | 1 | 3 | 1 | |
| *Mycoplasma bovis + Trupenalla pyogenes* | 1 | | | |
| *Pasteurella multocida + Trupenalla pyogenes* | 1 | | | |
| *Pasteurella multocida + Mycoplasma bovis* | 2 | 2 | 4 | 3 |
| *Pasteurella multocida + Mycoplasma bovis + Trupenalla pyogenes* | 3 | | 1 | 2 |
| Üreme yok | 1 | 5 | 2 | 4 |
| **Virüsler** | | | | |
| *BRSV* | 1 | | | |
| Üreme yok | 9 | 10 | 10 | 10 |

### 4.2.4. Elisa Bulguları

#### 4.2.4.1. Serum SAA, CRP ve TNF-α Düzeyleri

Çalışmada 0. günde tüm hayvanlardan (n:30; kontrol, hafif/orta ve şiddetli) ve 7. günde ise çalışma gruplarından (n:20; hafif/orta ve şiddetli) alınan serum örneklerinden bakılan SAA, CRP ve TNF alfa düzeyleri Tablo 15'da verildi.

Çalışmanın önemli bir temelini oluşturan SAA, CRP, TNF alfa düzeyleri 0. ve 7. günlerde grup içi ve gruplar arasında karşılaştırıldığında istatiksel bir fark olmadığı belirlendi. Ancak 7. gündeki TNF-α (şiddetli grup; sırasıyla 0. ve 7. gün; 47,40±3,43 ve 38,49±4,21 / hafif/orta grup; sırasıyla 0. ve 7. gün; 45,82±1,95 ve 33,85±3,74), CRP (şiddetli grup; sırasıyla 0. ve 7. gün; 144,74±6,69 ve 140,19±6,90 / hafif/orta grup; sırasıyla 0. ve 7. gün; 140,84±4,18 ve 133,89±3,43) ve SAA (şiddetli grup; sırasıyla 0. ve 7. gün; 2,76±0,52 ve 2,58±0,20 / hafif/orta grup; sırasıyla 0. ve 7. gün; 2,79±0,24 ve 2,69±0,25) değerlerinin 0. güne göre istatistiksel olmasa da düştüğü saptandı.

**Tablo 15:** 0. gün tüm gruplardan, 7. gün ise şiddetli ve hafif/orta gruptaki enzootik pnömonili buzağılardan alınan serum örneklerinden SAA, CRP ve TNF alfa değerlendirmesi (Mean±SE)

| | 0. GÜN | | | 7.GÜN | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Şiddetli** | **Hafif/orta** | **Kontrol** | **Şiddetli** | **Hafif/orta** |
| **TNF- α ng/ml** | 47,40±3,43 | 45,82±1,95 | 46,40±5,54 | 38,49±4,21 | 33,85±3,74 |
| **CRP ng/ml** | 144,74±6,69 | 140,84±4,18 | 140,54±4,04 | 140,19±6,90 | 133,89±3,43 |
| **SAA ng/ml** | 2,76±0,52 | 2,79±0,24 | 2,65±0,17 | 2,58±0,20 | 2,69±0,25 |

a,b,c: p<0.05; Aynı gün içerisinde farklı grupların karşılaştırılması
d: p<0,05; İlgili grubun 0. ve 7. günleri arası karşılaştırması

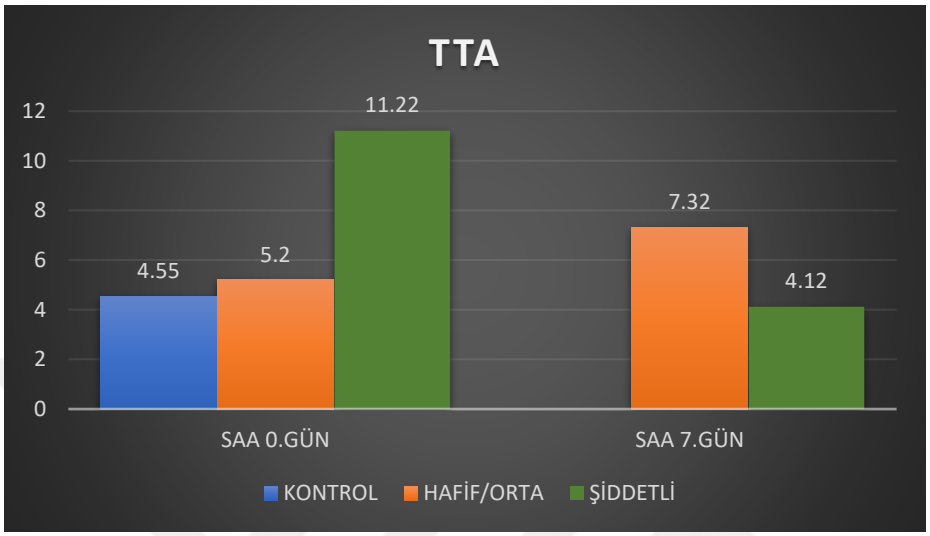
Yapılan korelasyon analizlerinde, şiddetli gruptaki hayvanların serum örneklerinden 0. günde bakılan TNF-α ve CRP parametreleri arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon (r:0,741, p<0,05), yine 0. gün bakılan CRP ve SAA düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon (r:0,707, p<0,05) saptandı. Bununla beraber şiddetli gruptaki hayvanların serum örneklerinden 7. günde bakılan CRP ile 0. gününde bakılan CRP arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon (r:0,834, p<0,05), 7. gün CRP ile 0. gün bakılan SAA arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon (r:0,862, p<0,05) ve 7. gün CRP ve TNF-α arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon (r:0,803, p<0,05) belirlendi. Hafif/orta grupta ise hayvanların 0. gününde serum örneklerinden bakılan TNF-α ve CRP arasında ise pozitif ve anlamlı bir korelasyon saptandı (r:0,69, p<0,05). Kontrol grubunda ise 0. günde CRP, SAA, TNF-α düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon görülmedi.

### 4.2.4.2. Transtrakeal Aspiratta (TTA) SAA, CRP ve TNF-α Düzeyleri

Çalışmada 0. günde tüm buzağılardan (n:30; kontrol, hafif/orta ve şiddetli) ve 7. günde ise çalışma gruplarından (n:20; hafif/orta ve şiddetli) alınan transtrakeal aspirat örneklerinden bakılan SAA, CRP ve TNF alfa düzeyleri Tablo 16'da ve SAA seviyelerinin değişimleri ise Grafik 1'de verildi.

Transtrakeal aspirat (TTA) örneklerine bakıldığında 0. günde SAA düzeyleri arasında şiddetli grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak artış gözlendi (p<0,05; kontrol ve şiddetli grup sırasıyla; 4,55±0,20 ve 11,22±3,01). Ayrıca hafif/orta (5,20±0,38) gruptaki SAA düzeyinde istatistiksel olmasa da kontrole (4,55±0,20) göre hafif bir artış olduğu saptandı. Bununla beraber, 7. günde SAA değerinin şiddetli grupta (4,12±0,39) 0. güne göre (11,22±3,01) istatistiksel düzeyde azaldığı gözlendi

(p<0,05). 7. günde SAA değerinin ise şiddetli grupta hafif/orta gruba göre istatistiksel olarak azaldığı belirlendi (p<0,05; hafif/orta grup ve şiddetli sırasıyla; 7,32±1,44 ve 4,12±0,39).




**Grafik 1:** 0. gün tüm gruplardan, 7. günde ise şiddetli ve hafif/orta gruptaki enzootik pnömonili buzağılardan alınan transtrakeal aspiratta SAA değerlerinin değişimi (Mean±SE)

Çalışmada TNF-α ve CRP değerlerinde ise 0. günde tüm gruplarda istatiksel bir fark görülmedi. 7. günde ise TNF-α (şiddetli grup; sırasıyla 0. ve 7. gün; 3,78±1,43 ve 4,14±0,88 / hafif/orta grup; sırasıyla 0. ve 7. gün; 4,47±1,21 ve 4,63±0,37) ve CRP (şiddetli grup; 0. ve 7. gün sırasıyla; 44,07±6,11 ve 46,10±5,48 / hafif/orta grup; sırasıyla 0. ve 7. gün; 49,30±7,99 ve 55,06±4,65) değerlerinde istatistiksel olmasa da artışlar saptandı.

**Tablo 16:** 0. gün tüm gruplardan, 7. gün ise şiddetli ve hafif/orta gruptaki enzootik pnömonili buzağılardan alınan transtrakeal aspiratlarda SAA, CRP ve TNF alfa değerleri (Mean±SE)

| | **0. GÜN** | | | **7.GÜN** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Şiddetli** | **Hafif/orta** | **Kontrol** | **Şiddetli** | **Hafif/orta** |
| **TNF- α ng/ml** | 3,78±1,43 | 4,47±1,21 | 2,69±0,52 | 4,14±0,88 | 4,63±0,37 |
| **CRP ng/ml** | 44,07±6,11 | 49,30±7,99 | 50,10±3,11 | 46,10±5,48 | 55,06±4,65 |
| **SAA ng/ml** | 11,22±3,01$^{ad}$ | 5,20±0,38$^{ab}$ | 4,55±0,20$^{b}$ | 4,12±0,39$^{ad}$ | 7,32±1,44$^{b}$ |

a,b,c: p<0.05; Aynı gün içerisinde farklı grupların karşılaştırılması
d: p<0,05; İlgili grubun 0. ve 7. günleri arası karşılaştırması

TTA örnekleri SAA, CRP ve TNF-α korelasyon analizinde, şiddetli gruptaki 0. gün CRP ve TNF-α değerleri arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon (r:0,782, p<0,05) mevcut iken tedavi sonrası 7. gün CRP ve SAA düzeyleri arasında ise anlamlı

ve negatif bir korelasyon (r:-0,741, p<0,05) saptandı. Hafif/orta gruptaki 0. gün ve 7. gün CRP değerleri arasında negatif ve anlamlı bir korelasyon (r:-0,752, p<0,05) ve 7. gün CRP ve SAA düzeyleri arasında da yine negatif ve anlamlı bir korelasyon (r:-0,698, p<0,05) belirlendi. Bunun yanı sıra 0. gün CRP ve 7. gün SAA düzeyleri arasında ise pozitif ve anlamlı bir korelasyon (r:0,753, p<0,05) saptandı. Ayrıca kontrol grubu 0. günü CRP ve TNF-α düzeyleri arasında negatif ve anlamlı bir korelasyon (r:-0,643, p<0,05) tespit edildi.

# 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Solunum sistemini etkileyen hastalıklar dünya ve ülkemiz genelinde özellikle buzağılarda meydana getirdiği ciddi verim kayıplarına ve akabinde ölümlere neden olmasından ötürü büyük önem arz etmektedir (Cockroft, 2015; Joshi ve ark., 2016; Kale ve ark., 2013). Bu hastalıklar arasında oldukça önemli olan enzootik pnömoni, genellikle 2-6 aylık buzağıları etkileyen; özellikle hayvan sayısının fazla ve yeterli hijyen şartlarının olmadığı ahırlarda gözlenen; enzootik tarzda, tanısı anamnez ve fiziksel muayene bulgularına dayanan bir solunum sistemi hastalığıdır (Gül, 2012). Bu çalışmada 2-6 aylık enzootik pnömonili buzağılarda akut faz proteinlerinin klinik bulgularla korelasyonunun belirlenmesi ile prognoz ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Enzootik pnömonili buzağılarda hızlı ve yüzlek solunum, yüksek vücut sıcaklığı, öksürük, depresyon, kaba-karışık kıl örtüsü, pulzasyon sayısında artış, anemik veya hiperemik yapıda mukozalar, iştahsızlık, palpe edilebilir lenf yumrularında şişkinlik, burun ve gözyaşı akıntısı gibi çeşitli klinik bulgular gözlendiği ve akciğer oskültasyonunda çeşitli patolojik seslerin olduğu bildirilmiştir (Cockroft, 2015; İmren, & Şahal, 1991; Radostits ve ark., 2007; Griffin ve ark., 2010; Gül, 2012). Çalışmada 0. günde şiddetli grupta akciğerin oskültasyonunda sürtünme, çıtırtı, hırıltı, harhara ve ıslık sesleri oskulte edilmiştir. Hafif/orta grupta ise sürtünme, çıtırtı ve harhara sesleri tespit edilmiş olup; tedavi sonrasında ise enzootik pnömonili buzağılarda görülen bu ilk patolojik seslerin düzelmeye başladığı saptanmıştır. Ayrıca beden sıcaklığı şiddetli grupta 0. günde istatistiksel olarak yükselmesine karşın ($p<0,05$; kontrol ve şiddetli grup sırasıyla; 38,51±0,03 ve 39,27±0,15); tedavi sonrasında ise herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Hayvanlardaki pulzasyon sayıları 0. günde, şiddetli ve hafif/orta gruptaki hayvanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olmasa da hafif bir artış saptanmıştır. Respirasyon değerleri ise şiddetli (55,60±3,88) ve hafif/orta (42,80±4,58) grupta kontrole (24,40±1,51) göre istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Ayrıca, Wisconsin Buzağı Solunum Skorlandırmasına göre nazal akıntı, beden sıcaklığı, öksürük, oküler akıntı ya da kulak pozisyonu 0-3 puan üzerinden skorlandırılarak toplam skoru 0-3 arası sağlıklı (kontrol), 4 hafif/orta ile 5 ve üzeri skora sahip olanlara (şiddetli) enzootik pnömoni açısından pozitif olarak tanı konulmuştur (McGuirk, 2008). Çalışmanın 0. gününde

kontrol grubunun total skoru 2,5±0,16 iken, hafif/orta grubun total skoru 4.0±0 bulunmuştur. Bunun yanı sıra şiddetli grubun total skoru ise 6,70±0,33'tür. Buna göre toplam skorlandırmamız Wisconsin solunum skorlandırmasına uygun olarak yapıldığı görülmektedir. Bu verilere dayanarak, skorlama ve muayene bulgularının enzootik pnömonide gözlenen verilerle uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır.

Enzootik pnömoni patojen etkenleri, konakçıyı ve çevresel faktörler gibi etkenleri kapsayan multifaktöriyel bir hastalıktır (Mosier, 2014). Bunun dışında, ekstrem boyutlardaki hava şartları, yüksek seviyelere ulaşan hava sıcaklığı, yoğun yağış ya da az yağış gibi durumlar da enzootik pnömoniye neden olan çevresel faktörler arasında sayılabilir (Coumou, & Rahmstorf, 2012). Enzootik pnömoniye neden olan viral etkenler *BRSV, BHV-1, BVDV* ile *PI-3* ve bakteriyel etkenler ise *M. bovis, P. multocida, M. haemolytica* ve *H. somni* (Grissett, White, & Larson, 2015; Martin, & Lumsden, 1987; Panciera, & Confer, 2010) olarak bilinmektedir.

Enzootik pnömonide yaygın olarak *Mycoplasmalar* ve *M. haemolytica* gibi bakteriyel etmenlerin çoğunluğunun sığırların nazofarengeal mukozasında hastalık oluşturmadan yer aldığı bildirilmiştir (McMullen, Alexander, Leguillette, Workentine, & Timsit, 2020). Sağlıklı buzağının denge halinde olan nazofarengeal mukozası, stres faktörleri tarafından bozulursa üst solunum yolundaki hastalıklar alt solunum yoluna yani akciğerlere inerek hastalık meydana getirdiği bilinmektedir (Ackermann ve ark., 2010). Bu kapsamda TTA örneklerinin bakteriyolojik değerlendirmesi bize daha değerli veriler sunacağı düşünüldüğünden, çalışmada gruplar arasında pnömoniye sahip olan buzağılarda, derin nazal swap ve TTA örnekleri değerlendirilmiştir. Ayrıca, *Mycoplasma* ve *Pasteurella* etkenleri sağlıklı hayvanların nazofarengeal mukozasında bulunabilmesi hastalığın tanısında önem arz etmektedir. TTA örneklerinde şiddetli seyreden buzağılarda enzootik pnömoninin önemli patojenleri olan *P. multocida, T. pyogenes, M. bovis* etkenleri genellikle bir ya da iki etkenin kombinasyonu şeklinde çıktığı görülmektedir (Şentürk, 2014). Bu durum enzootik pnomönili buzağılarda meydana gelen bakteriyel pnömonin daha şiddetli seyretmesine neden olmaktadır. Çalışmada, TTA örnekleri alınan şiddetli grupta *P. multocida (n:1), M. bovis* (n:1), *M. bovis+T. pyogenes* (n:1), *P. multocida+T. pyogenes* (n:1), *P. multocida+M. bovis* (n:2), *P. multocida+M. bovis+T. pyogenes* (n:3) bakterilerinde üremeler saptanmıştır. Hafif/orta gruptaki ise sadece *M. bovis* (n:3) ve *P. multocida+M. bovis* (n:2) tespit

edilmiştir. Bu da literatürlere uyumlu olarak şiddetli grupta enzootik pnömoninin daha şiddetli seyrettiğini ifade etmektedir. Ayrıca hafif/orta grupta daha az bakteriyel üremenin olması klinik yansımaların daha hafif seyretmesine neden olduğunu göstermiştir. Her ne kadar derin nazal swaplardan bakteriyel kültürün enzootik pnömoninin tanısında çok önemli yeri olmasa da bakıldığında TTA'ya benzer şekilde şiddetli enfeksiyona sahip buzağılarda TTA örneklerinden tespit edilen patojenler aynı yoğunlukta belirlenmiştir. Ama iki buzağıda herhangi bir üremenin olmadığı tespit edilmiştir. Her iki grubun TTA örneklerinden viral antijen testleri yapıldığında yalnızca şiddetli gruptaki bir hayvanda BRSV antijeni pozitif saptanmıştır. Ancak derin nazal swap örneklerinde ise herhangi bir viral antijene rastlanmamıştır. Genellikle viral enzootik pnömonide derin nazal swapların değerlendirilmesi viral patojenlerin tespitinde ön plandadır fakat sunulan çalışmada herhangi bir viral etkene rastlanılmaması düşündürücüdür. Bunun olası nedenleri derin nazal bölgedeki viral yükün az olması, yetersiz örnek alımı ya da viral enfeksiyöz yükün azalmasına takiben bakteriyel etkenlerin komplikasyonuyla açıklanabilir.

Enzootik pnömoninin tanısında tam kan sayımlarının tanıya destek olabileceği, hematolojik parametrelerin farklı seviyelerde değişiklik gösterebileceği, fakat bu parametrelerin yine de hastalığın kesin tanısı için spesifik olmadığı bildirilmiştir (Gül, 2012; İmren, & Şahal, 1991; Youssef, El-Khodery, & Abdo, 2015). Enzootik pnömoninin tam kan sayımı değerlendirilmesinde enfeksiyonun şiddetine ve primer patojen etkene bağlı olarak değişen hemogram sonuçları elde edilebilir. Bu sonuçların tanı, tedavi ve prognozda yardımcı olduğu bildirilmiştir (Şentürk, 2017; Youssef ve ark., 2015). Çalışmada eritrosit sayısı şiddetli (12,05±0,35) grupta kontrol (9,07±0,29) ve hafif/orta (10,93±0,33) gruba göre ve hafif/orta grupta ise kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ismael, El-Sayed, Metwally, Ibrahim, & El-Saman, (2017)'ın yaptığı çalışmanın aksine çalışmamızda hafif/orta grup ve şiddetli grupta eritrosit sayısında artış gözlenmiştir. Çalışmamızdaki eritrosit sayısındaki artışın enzootik pnömonili gruplarda görülmesi ve hemotokrit düzeyiyle paralel bir hafif artışın şekillenmiş olması hafif düzeyde dehidrasyon durumunun mevcudiyetiyle ilgi olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber, çalışmada hafif/orta ve şiddetli enzootik pnömonili buzağılarda değişen lökositozis tablosu mevcuttur. Lökositozis tablosu enfeksiyon kaynaklı gelişen akut bakteriyel solunum

yolu enfeksiyonunu gösteren çalışmaların bulgularıyla uyumludur (Al-Qudah, 2009; Martin, & Lumsden, 1987). Bunun yanı sıra, şiddetli gruptaki buzağıların nötrofil sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$; kontrol ve şiddetli grup sırasıyla; 2,93±0,30 ve 6,08±0,87). Hafif/orta grupta ise kontrole göre anlamlı olmasa da arttığı ve şiddetli gruptaki nötrofil sayısının ise hafif/orta gruptaki buzağılara göre artış seyrinde olduğu saptanmıştır ($p>0,05$). Sonuçlardaki nötrofilik lökositozis tablosu önceki enzootik pnömonili çalışmalarıyla paralellik göstermektedir (Richeson ve ark., 2013). Bu bağlamda, çalışmada total lökosit düzeyinde şekillenen artışın, mevcut bakteriyel etkenlerin ortadan kaldırılması amacıyla meydana geldiği düşünülmektedir. Ayrıca eozinofil ve basofil düzeyleri şiddetli ve hafif/orta grupta kontrol grubuna göre azalmış olmakla birlikte normal referans sınırları içindedir. Bununla beraber, çalışmada tüm gruplar arasında hemoglobin ve hemotokrit parametrelerinde istatiksel olarak önemli bir fark bulunamamıştır.

Bunun yanı sıra çalışmada monosit sayıları değerlendirildiğinde şiddetli grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olmasa da artış, hafif/orta (0,49±0,17) grupta ise şiddetli (1,20±0,08) ve kontrol (1,01±0,12) gruplarına göre azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$). Enzootik pnömonide monosit sayısındaki değişiklik ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Yapılan bir çalışmada insanlarda önemli bir solunum sistemi hastalığı olan Covid19'lu kritik hastalarda, CD16+ monositlerin arttığı ve buna bağlı olarak bu hastalarda CD16- monositlerin azalması bildirilmiştir (Qin ve ark., 2021). Ayrıca CD16+ monositler akciğerlerin sirkülasyonuna girerek sitokin fırtınasının artmasına ve akciğerlerde yangıya neden olabildiği de belirtilmiştir (Qin ve ark., 2021). Çalışmadaki şiddetli enzootik pnömonili grupta monosit sayısının yüksek oluşu buzağılarda sitokin üretiminin arttığını ve enfeksiyonu şiddetlendirdiğini düşündürmektedir.

Çalışmada trombosit değerinde hafif/orta gruptaki buzağılarla kontrol grubunu oluşturan buzağılar arasında istatiksel fark gözlemlenmiştir ($p<0,05$; kontrol ve hafif/orta grup sırasıyla; 269,90±20,10 ve 408,40±30,74), kontrol grubundaki buzağılardaki trombosit sayısının hafif/orta gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte şiddetli grubu oluşturan buzağılardaki trombosit sayıları hafif/orta gruba göre istatiksel düzeyde olmasa da yüksek değerlerde bulunmuştur ($0,05<p$). Fakat bu değerler normal referans değerleri içinde yer almaktadır.

Trombositozis durumlarının inflamasyon süreçlerinin bir belirteci olarak zayıf da olsa değerlendirilebileceği bildiren çalışmalar mevcuttur (Mandell ve ark., 2007).

Birçok hastalıkta serum akut faz proteinlerinde artış ve azalışlar görülebilmektedir (Murata ve ark., 2004). Akut faz proteinlerinin uyaranlara karşı hassasiyetleri, sentez hızları, molekül büyüklükleri, serum konsantrasyonları ve katabolizmaları arasında büyük farklılıklar gözlenmektedir (Eckersall, & Bell, 2010). Akut olaylarda serum düzeylerindeki artışlar genellikle inflamasyonun şiddetine ve yaygınlığına paralellik gösterirken; kronik inflamasyonlarda sentezde baskılanma veya tüketimlerindeki artışa bağlı olarak değişen dengeler oluşur ve akut faz cevabı, inflamasyon aktivitesini ve yaygınlığını tam olarak yansıtmayabilir (Koyuer, 2005). Çalışmamızda serumda TNF-α, CRP ve SAA düzeylerine bakılmıştır. TNF-α doğal immuniteye aracılık eden ve proinflamatuar sitokinler arasında olduğu bilinmektedir (Chung, 2009; Fries, 2009). Proinflamatuar sitokinler enflamasyonun erken cevabından sorumludur. Proinflamatuar sitokininler içinde TNF-α ve IL-1 beta sitokini yangı ve enfeksiyon durumunun yönetilmesindeki çok önemli rolleri nedeniyle proinflamatuar orkestra şefleri olarak tanımlanmıştır (Dinarello, 2007). Yapılan bir çalışmada pnömoni gözlenen buzağıların kan serumlarında sitokinlerin (IL-6, IL-8, TNF-α) ve akut faz proteinlerinin (Hp, CRP, SAA, AGP ve LF) konsantrasyonlarının sağlıklı buzağılara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Akgül, Kozat, Özkan, Kaya, & Akgül, 2019). Buzağılarda *BVDV1b* ve/veya *M. haemolytica* ile oluşturulan deneysel enzootik pnömoni olgularında sonra İFN γ, IL-1, IL-4, IL-6 ve TNF-α üretiminde artışlar olduğu gözlenmiştir (Burcıaga-Robles ve ark., 2010). Çalışmada ise tüm gruplardan 0. günde serum örneklerinden bakılan TNF-α, CRP ve SAA düzeyleri arasında istatistiksel fark görülmemiştir. Bunun yanı sıra 7. günde de tüm parametrelerde herhangi bir farka rastlanılmamıştır. Tüm parametrelerin çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olmasa da 7. gündeki değerlerin 0. güne göre düştüğü saptanmıştır. Ancak, TNF-α, CRP ve SAA'nın 0. ve 7. günlerde grup içi ve gruplar arasında karşılaştırılmasında istatiksel bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda enzootik pnömonili buzağıların 0. günde transtrakeal aspirat örneklerinden değerlendirilen SAA'nın şiddetli grupta kontrole göre istatistiksel olarak arttığı ($p<0,05$; kontrol ve şiddetli grup sırasıyla; 4,55±0,20 ve 11,22±3,01) bulunmuştur. Bu artışın SAA'nın akciğer dokularında da üretilmesinden dolayı

olabileceği düşünülmektedir (Vreugdenhil ve ark., 1999). Bunun yanı sıra şiddetli gruptaki buzağıların 0. gündeki TTA örneklerindeki SAA konsantrasyonu hafif/orta grubun yaklaşık 2 katı olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$; hafif/orta ve şiddetli grup sırasıyla; 5,20±0,38 ve 11,22±3,01). Tedavi sonrası 7. günde ise şiddetli grupta hafif/orta gruba göre SAA konsantrasyonlarının azaldığı ($p<0,05$; şiddetli ve hafif/orta grup sırasıyla; 4,12±0,39 ve 7,32±1,44) saptanmıştır. Bununla beraber, 7. günde SAA değerinin şiddetli grupta (4,12±0,39) 0. güne göre (11,22±3,01) istatistiksel düzeyde bir azalma gözlenmiştir ($p<0,05$). Bu durumun şiddetli grupta akciğer ve solunum yolundaki enfeksiyöz kaynaklı patolojilerin baskılandığını göstermektedir. Bunun yanı sıra 7. günde hafif/orta grupta SAA düzeylerinde hafif düzeyde artışlar görülmektedir. Bu artışların stres kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber TTA örneklerinden bakılan TNF-α ve CRP değerlerinin 0. gününde bir farklılık gözlenmemiştir. Tedavi sonrası 7. günde ise TNF-α ve CRP değerlerinin istatistiksel olmasa da arttığı saptanmıştır. Muhtemelen bu yansıma başlangıçta viral bir etkenle ilgili solunum yolu enfeksiyonunun oluştuğunu ve 7. günde ise olası bakteriyel komplikasyonun olaya katılmaya başladığına işaret edebilir.

Akut faz yanıtta en hızlı ve en fazla yükselen proteinlerden olan SAA ve CRP arasında bir kıyaslama yapıldığında SAA'daki artışın şiddetinin CRP'den fazla olduğu görülmüştür. SAA'nın fizyolojik düzeyleri CRP'den daha yüksek olduğu için hafif düzeydeki artışları saptamakta mümkün olmaktadır. Ayrıca SAA düzeyindeki artış CRP'den daha uzun sürmektedir (Orro ve ark., 2008). SAA sığırlarda önemli akut faz proteinlerinden biridir ve sağlıklı buzağılarda düzeyleri ortalama 14 mg/l olarak bildirilmiştir (Lomborg, Nielsen, Heegaard, & Jacobsen, 2008). Ganheim ve ark., (2007), buzağılarda yaptıkları bir çalışmada çeşitli hastalıklara sahip hayvanlardan SAA düzeylerini ölçmüşler ve hasta buzağılarda SAA düzeylerinin hastalığın şiddetine göre 21,1 ile 177,9 mg/l arasında olduğunu bulmuşlardır. Horadogada ve ark., (1999), sığırlarda yaptıkları bir çalışmada akut hastalıklarda SAA düzeyinin 74,3 mg/l, kronik hastalıklarda ise 11,7 mg/l olarak bildirmişlerdir. Sonuç olarak hastalığın şiddeti ve SAA düzeyi arasında ilişki olduğu ve SAA düzeyinin hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve prognozu hakkında bilgi verici olabileceği kanısına varılmıştır. Sunulan çalışmada özellikle transtrakeal SAA düzeyi hastalığın şiddetiyle daha doğrusal oranda ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Akut faz yanıtın meydana gelmesindeki amaç enfektif mikroorganizmaların çoğalmasını kısıtlamak, başka organların daha fazla hasar görmesinin önüne geçmek, zararlı molekülleri vücuttan uzaklaştırarak organların normal işlevlerini yapabilmesini sağlamak için onarım süreçlerini başlatmaktır. Organizmanın akut yangıya yanıt olarak salgılanan bu yapılar hayvanların yaş ve fizyolojik durumlarıyla birlikte değişiklik göstermektedir. Buna dayanarak akut faz proteinlerinin hastalıkların, enflamatuar süreçlerin ve çeşitli enfeksiyonların biyobelirteçleri olarak kullanılabilirliği açıktır. Bu bağlamda, çalışmada, kompleks bir hastalık olan enzootik pnömoninin erken ve doğru tanısının konulmasının önemliliğini göz önüne alınarak, buzağılardan alınan serum ve transtrakeal örneklerden TNF-α sitokin değerinin ve akut faz proteinlerinden CRP ve SAA düzeylerinin klinik bulgularla korelasyonu değerlendirilmiştir. Uygulanan tedavinin ilgili sitokin ve akut faz proteinlerindeki değişimine bakarak, tedavinin etkinliği ve prognoz hakkında bilgi alınması sağlanmıştır. Böylece, ülkemizde ve dünyada büyük morbidite ve mortalite ile seyreden enzootik pnömoni olgularının prognozunun değerlendirilmesi ve bu doğrultuda tedavi yöntemlerinin belirlenmesi ile ilerleyen aşamalarda yeni tedavi protokollerini amaçlayan araştırma geliştirme çalışmalarının yapılabilirliği araştırılmıştır. Sonuç olarak, bu çalışmada kullanılan buzağılar klinik bulgulara göre skorlandırılıp üç gruba (n:30; kontrol, hafif/orta ve şiddetli) ayrılmıştır. Şiddetli grubun transtrakeal aspiratlarından değerlendirilen SAA parametresinde artış gözlenirken TNF-α ve CRP‘de istenilen önemin bulunamaması, benzer şekilde hafif/orta ve şiddetli grubun serum örneklerinde sitokin ve akut faz örneklerinde önemin olmaması enzootik pnömonili buzağılarda akut yangısal durumun değerlendirilmesinde TTA’daki SAA oranın artışından kaynaklanmaktadır. Bu konuda daha çok sayıda materyalle yapılacak çalışmalardan daha somut veriler elde edilebilir. Sunulan çalışmanın bu yönde temel bir çalışma olduğu değerlendirilmelidir.

## 6. KAYNAKLAR


Ackermann, M. R., Derscheid, R., & Roth, J. A. (2010). Innate immunology of bovine respiratory disease. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26(2), 215-228. doi: 10.1016/j.cvfa.2010.03.001.

Adams, E. A., & Buczinski, S. (2016). Ultrasonographic assessment of lung consolidation postweaning and survival to the first lactation in dairy heifers. *Journal of Dairy Science*, 99(2), 1465-1470. doi: 10.3168/jds.2015-10260.

Akgül, Ö., Kozat, S., Özkan, C., Kaya, A., & Akgül, Y. (2019). Evaluation of acute phase protein levels and some cytokine levels in pneumonic calves. *Medycyna Weterynaryjna-Veterınary Medıcıne-Scıence And Practıce*, Vol.75(3), 152-157. doi: dx.doi.org/10.21521/mw.6184

Alberti, A., Addis, M. F., Chessa, B., Cubeddu, T., Profiti, M., Rosati, S., ... & Pittau, M. (2006). Molecular and antigenic characterization of a Mycoplasma bovis strain causing an outbreak of infectious keratoconjunctivitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18(1), 41-51. doi: 10.1177/104063870601800106.

Alsemgeest, S. P. M., Kalsbeek, H. C., Wensing, T., Koeman, J. P., Van Ederen, A. M., & Gruys, E. (1994). Concentrations of serum Amyloid-a (SAA) and haptoglobin (HP) as parameters of inflammatory diseases in cattle. *Veterinary Quarterly*, 16(1), 21-23. doi: 10.1080/01652176.1994.9694410.

Al-Qudah, K. M. (2009). Oxidative stress in calves with acute or chronic bronchopneumonia. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 160, 231-236. https://www.researchgate.net/publication/200524663_Oxidative_Stress_in_Calves_with_Acute_or_Chronic_Bronchopneumonia

Agusti, C., Rano, A., Rovira, M., Filella, X., Benito, N., Moreno, A., & Torres, A. (2004). Inflammatory response associated with pulmonary complications in non-HIV immunocompromised patients. *Thorax*, 59(12), 1081-1088. doi: 10.1136/thx.2004.030551.

Ametaj, B. N., Hosseini, A., Odhiambo, J. F., Iqbal, S., Deng, Q., Lam, T. H., ... & Dunn, S. M. (2011). Application of acute phase proteins for monitoring inflammatory states in cattle. *Acute Phase Proteins as Early non-specific Biomarkers of Human and Veterinary Diseases.* Rijeka, Croatia: InTech, 299-354. doi:10.5772/19492

Ammari, M., McCarthy, F. M., Nanduri, B., & Pinchuk, L. M. (2010, October). Analysis of Bovine Viral Diarrhea Viruses-infected monocytes: identification of cytopathic and non-cytopathic biotype differences. In *BMC bioinformatics* (Vol. 11, No. 6, pp. 1-13). BioMed Central. doi:10.1186/1471-2105-11-S6-S9

Andrews, A.H. (2008). Calf Respiratory Diseases. In: Andrews AH, Blowey RW, Boyd H, Eddy RG editors. *Bovine Medicine: Diseases and Husbandry of Cattle* (Edition 2), Oxford, Blackwell Science, s. 239-248.

Angen, Ø., Ahrens, P., Kuhnert, P., Christensen, H., & Mutters, R. (2003). Proposal of Histophilus somni gen. nov., sp. nov. for the three species incertae sedis 'Haemophilus somnus','Haemophilus agni'and 'Histophilus ovis'. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 53(5), 1449-1456. doi: 10.1099/ijs.0.02637-0.

Aslan, M. E., Azkur, A. K., & Gazyagci, S. (2015). Epidemiology and genetic characterization of BVDV, BHV-1, BHV-4, BHV-5 and Brucella spp. infections in cattle in Turkey. *Journal of Veterinary Medical Science*, 77(11), 1371-1377. doi: 10.1292/jvms.14-0657.

Aslım, H. P., & Bulut, O. (2020). Bovine Herpesvirus-1 (BHV-1) ve Subtipleri. *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 9(2), 133-147. https://dergipark.org.tr/tr/pub/bdhad/issue/58644/847116

Autio, T., Pohjanvirta, T., Holopainen, R., Rikula, U., Pentikäinen, J., Huovilainen, A., ... & Pelkonen, S. (2007). Etiology of respiratory disease in non-vaccinated, non-medicated calves in rearing herds. *Veterinary Microbiology*, 119(2-4), 256-265. doi: 10.1016/j.vetmic.2006.10.001.

Ay, M., Gürbilek, M., & Vatansev, H. (1998). Akut faz proteinleri. *Genel Tıp Dergisi*, 8(3), 125-132. https://asosindex.com.tr/index.jsp?modul=articles-page&journal-id=1691&article-id=399007

Aydin, N. (2006). Pasteurella, Mannheimia, Haemophilus ve Actinobacillus İnfeksiyonları. In: *Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastalıklar),* Ed: Aydin N, Paraciklioglu J. Ankara: İlke Emek yayınları, 171-193.

Baker, J. C., Ellis, J. A., & Clark, E. G. (1997). Bovine respiratory syncytial virus. *Veterinary clinics of North America: food animal practice*, 13(3), 425-454. https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30307-8

Baumann, H., & Gauldie, J. (1994). The acute phase response. *Immunology today*, 15(2), 74-80. doi: 10.1016/0167-5699(94)90137-6.

Beker, M., Rose, S., Lykkebo, C. A., & Douthwaite, S. (2018). Integrative and conjugative elements (ICEs) in Pasteurellaceae species and their detection by multiplex PCR. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1329. doi: 10.3389/fmicb.2018.01329.

Benchaoui, H. A., Nowakowski, M., Sherington, J., Rowan, T. G., & Sunderland, S. J. (2004). Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin in swine. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 27(4), 203-210. doi: 10.1111/j.1365-2885.2004.00586.x.

Berry, B. A., Confer, A. W., Krehbiel, C. R., Gill, D. R., Smith, R. A., & Montelongo, M. (2004). Effects of dietary energy and starch concentrations for newly received feedlot calves: II. Acute-phase protein response. *Journal of Animal Science*, 82(3), 845-850. https://doi.org/10.2527/2004.823845x.

Bochsler, P. N., & Slauson, D. O. (2002). Inflammation and repair of tissue. *Mechanisms of disease: a textbook of comparative general pathology* (3rd ed.), St. Louis, *MO: Mosby*,140-245. https://scirp.org/reference/referencespapers.aspx?referenceid=794205

Bojkovski, J., Milanov, D., Savic, S., Vasic, A., Zdravkovic, N., Rogozarski, D., … Korıca, S. (2014). Respiratory diseases of calves on dairy cow farm. *Bulletin of the University of Agricultural Sciences & Veterinary Medicine Cluj-Napoca*, 71(2), 313-20. doi: https://doi.org/10.15835/buasvmcn-vm:10325

Braun, U. (2009). Traumatic pericarditis in cattle: clinical, radiographic and ultrasonographic findings. *The Veterinary Journal*, 182(2), 176-186. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.06.021.

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. doi: 10.1111/jvim.12251.

Buitenhuis, B., Røntved, C. M., Edwards, S. M., Ingvartsen, K. L., & Sørensen, P. (2011). In depth analysis of genes and pathways of the mammary gland involved in the pathogenesis of bovine Escherichia coli-mastitis. *BMC genomics*, 12, 130. doi: 10.1186/1471-2164-12-130.

Burciaga-Robles, L. O., Step, D. L., Krehbiel, C. R., Holland, B. P., Richards, C. J., Montelongo, M. A., ... & Fulton, R. W. (2010). Effects of exposure to calves persistently infected with bovine viral diarrhea virus type 1b and subsequent infection with Mannheima 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. doi: 10.2527/jas.2009-2005.

Capik, S. F., White, B. J., Lubbers, B. V., Apley, M. D., DeDonder, K. D., Larson, R. L., ... & Clawson, M. L. (2017). Comparison of the diagnostic performance of bacterial culture of nasopharyngeal swab and bronchoalveolar lavage fluid samples obtained from calves with bovine respiratory disease. *American journal of veterinary research*, 78(3), 350-358. doi: 10.2460/ajvr.78.3.350.

Carter, J. N., Meredith, G. L., Montelongo, M., Gill, D. R., Krehbiel, C. R., Payton, M. E., & Confer, A. W. (2002). Relationship of vitamin E supplementation and antimicrobial treatment with acute-phase protein responses in cattle affected by naturally acquired respiratory tract disease. *American Journal of Veterinary Research*, 63(8), 1111-1117. doi: 10.2460/ajvr.2002.63.1111.

Casals, C., Varela, A., Ruano, M. L., Valıño, F. E. R. N. A. N. D. O., Pérez-Gıl, J., Torre, N., ... & Castıllo-Olıvares, J. L. (1998). Increase of C-reactive protein and decrease of surfactant protein A in surfactant after lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 157(1), 43-49. doi: 10.1164/ajrccm.157.1.9611106.

Ceciliani, F., Pocacqua, V., Provasi, E., Comunian, C., Bertolini, A., Bronzo, V., ... & Sartorelli, P. (2005). Identification of the bovine $\alpha $1-acid glycoprotein in colostrum and milk. *Veterinary Research*, 36(5-6), 735-746. doi: 10.1051/vetres:2005029.

Ceciliani, F., Ceron, J. J., Eckersall, P. D., & Sauerwein, H. (2012). Acute phase proteins in ruminants. *Journal of proteomics*, 75(14), 4207-4231. doi: 10.1016/j.jprot.2012.04.004.

Cerón, J. J., Eckersall, P. D., & Martínez-Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary clinical pathology*, 34(2), 85-99. doi: 10.1111/j.1939-165x.2005.tb00019.x.

Chamanza, R., van Veenm, L., Tivapasi, M. T., & Toussaint, M. J. M. (1999). Acute phase proteins in the domestic fowl. *World's Poultry Science Journal*, 55(1), 61-71.

Chamorro, M. F., & Palomares, R. A. (2020). Bovine respiratory disease vaccination against viral pathogens: modified-live versus inactivated antigen vaccines, intranasal versus parenteral, what is the evidence?. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 36(2), 461-472. doi: 10.1016/j.cvfa.2020.03.006.

Chase, C. C., Thakur, N., Darweesh, M. F., Morarie-Kane, S. E., & Rajput, M. K. (2015). Immune response to bovine viral diarrhea virus—looking at newly defined targets. *Animal health research reviews*, 16(1), 4-14. doi: 10.1017/S1466252315000110.

Chung, K.F. (2009). Cytokines. In *Asthma and COPD* (Second Edition), Eds:Barnes PJ, FRCP, Drazen JM, Rennard SI,, MD, Thomson NC, sf.313-325.

Claeys, R., Vinken, S., Spapen, H., ver Elst, K., Decochez, K., Huyghens, L., & Gorus, F.K. (2002). Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Critical Care Medicine*, 30(4), 757-62. doi: 10.1097/00003246-200204000-00006.

Cockroft, P. (2015). *Bovine Medicine* (3rd ed.), Chichester: John Wiley & Sons.

Coumou, D., & Rahmstorf, S. (2012). A decade of weather extremes. *Nature climate change*, 2(7), 491-496. https://doi.org/10.1038/nclimate1452.

Cray, C., Zaias, J., & Altman, N. H. (2009). Acute phase response in animals: a review. *Comparative medicine*, 59(6), 517-526. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20034426/

Davies, M. G., & Hagen, P. O. (1997). Systemic inflammatory response syndrome. *British Journal of Surgery*, 84(7), 920-935. doi: 10.1002/bjs.1800840707.

Dinarello, C. A. (2007). Historical insights into cytokines. *European journal of immunology*, 37(S1), S34-S45. doi: 10.1002/eji.200737772.

Doolittle, R. F. (1984). Fibrinogen and fibrin. *Annual review of biochemistry*, 53(1), 195-229. doi: 10.1146/annurev.bi.53.070184.001211.

Dong, Q., & Wright, J. R. (1996). Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *Journal of immunology* (Baltimore, Md.: 1950), 156(12), 4815-4820. https://doi.org/10.4049/jimmunol.156.12.4815.

Dowling, A., Hodgson, J. C., Dagleish, M. P., Eckersall, P. D., & Sales, J. (2004). Pathophysiological and immune cell responses in calves prior to and following lung challenge with formalin-killed Pasteurella multocida biotype A: 3 and protection studies involving subsequent homologous live challenge. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 100(3-4), 197-207. doi: 10.1016/j.vetimm.2004.04.008.

Dyer, N. W. (2001). Haemophilus somnus bronchopneumonia in American bison (Bison bison). *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 13(5), 419-421. doi: 10.1177/104063870101300510.

Eckersall, P. D. (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.
https://www.researchgate.net/publication/279894678_Recent_advances_and_future_prospects_for_the_use_of_acute_phase_proteins_as_markers_of_disease_in_animals

Eckersall, P. D. (2004). The time is right for acute phase protein assays. *Veterinary journal* (London, England: 1997), 168(1), 3-5. doi: 10.1016/j.tvjl.2003.09.003.

Eckersall, P. D., & Bell, R. (2010). Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The veterinary journal*, 185(1), 23-27. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.04.009.

Eckersall, P. D., & Conner, J. G. (1988). Bovine and canine acute phase proteins. *Veterinary research communications*, 12, 169-178. doi: 10.1007/BF00362798.

Eckersall, P. D., Safi, S., Weber, A., McDonald, T., Young, F., Fitzpatrick, J., ... & Nolan, A. (1999). The acute phase protein response of haptoglobin serum amyloid A and α1-acid glycoprotein in dairy cows with mastitis. In *The 4th European Comparative Clinical Pathology Meeting*, Verona, İtalya 1999.

Edwards, T. A. (2010). Control methods for bovine respiratory disease for feedlot cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 26, 273-284. doi: 10.1016/j.cvfa.2010.03.005.

Ellis, J. A. (2010). Bovine parainfluenza-3 virus. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26(3), 575-593. doi: 10.1016/j.cvfa.2010.08.002.

Espinasse, J., Alzieu, J. P., Papageorgiou, C., Beguin, J. C., & Van Gool, F. (1991). Use of transtracheal aspiration to identify pathogens in pneumonic calves. *The Veterinary record*, 129(15), 339. doi: 10.1136/vr.129.15.339-a.

French, T. (1989). Acute phase proteins. W.F. Loeb, F.W. Quimby (Eds.), *The clinical chemistry of laboratory animals*, Pergamon Press, Oxford pp. 201-235

Fries, J. (2009). Growth Factors and Cytokines: Classification and Nomenclature. *BioFiles*, 4(5), 4.

Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England journal of medicine*, 340(6), 448-454. doi: 10.1056/NEJM199902113400607.

Gagea, M. I., Bateman, K. G., Van Dreumel, T., McEwen, B. J., Carman, S., Archambault, M., ... & Caswell, J. L. (2006). Diseases and pathogens associated with mortality in Ontario beef feedlots. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18(1), 18-28. doi: 10.1177/104063870601800104.

Ganheim, C., Hulten, C., & Waler, K.P. (2001). The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A in calves experimentally infected with bovine virus diarrhoea virus, Pasteurella Haemolytica or both. *The Second Europenan Colloquium on Acute Phase Proteins.* University of Bonn, Germany, Abstract of Oral Presentation.

Gånheim, C., Hulten, C., Carlsson, U., Kindahl, H., Niskanen, R., & Waller, K. P. (2003). The acute phase response in calves experimentally infected with bovine viral diarrhoea virus and/or Mannheimia haemolytica. *Journal of Veterinary Medicine,* Series B, 50(4), 183-190. doi: 10.1046/j.1439-0450.2003.00658.x.

Gånheim, C., Alenius, S., & Persson Waller, K. P. (2007). Acute phase proteins as indicators of calf herd health. *The Veterinary Journal*, 173(3), 645-651. doi: 10.1016/j.tvjl.2006.01.011.

Georgieva, T. M., Andonova, M. J., Slavov, E. P., Dzhelebov, P. V., Zapryanova, D. S., & Georgiev, I. P. (2011). Blood serum protein profiles and lysozyme activity in dogs during experimental infection with Staphylococcus intermedius. *Revue de Médecine Vétérinaire, 162(12), 580-585.* https://www.researchgate.net/publication/286099118_Blood_serum_protein_profiles_and_lysozyme_activity_in_dogs_during_experimental_infection_with_Staphylococcus_intermedius

Georgieva, T. M., Vlaykova, T., Dishlianova, E., Petrov, V., & Georgiev, I. P. (2012). The behaviour of ceruloplasmin as an acute phase protein in obese and infected rabbits. In *Farm animal proteomics: Proceedings of the 3rd Managing Committee Meeting and 2nd Meeting of Working Groups 1, 2 & 3 of COST Action FA1002* (pp. 67-70). Wageningen Academic Publishers. doi: 10.3920/978-90-8686-751-6_15

Givens, M. D., Marley, M. S. D., Jones, C. A., Ensley, D. T., Galik, P. K., Zhang, Y., ... & Rodning, S. P. (2012). Protective effects against abortion and fetal infection following exposure to bovine viral diarrhea virus and bovine herpesvirus 1 during pregnancy in beef heifers that received two doses of a multivalent modified-live virus vaccine prior to breeding. *Journal of the American Veterinary Medical Association, 241(*4), 484-495. doi: 10.2460/javma.241.4.484.

Godson, D. L., Campos, M., Attah-Poku, S. K., Redmond, M. J., Cordeiro, D. M., Sethi, M. S., ... & Babiuk, L. A. (1996). Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 51(3-4), 277-292. doi: 10.1016/0165-2427(95)05520-7.

Gondaira, S., Nishi, K., Tanaka, T., Yamamoto, T., Nebu, T., Watanabe, R., ... & Higuchi, H. (2020). Immunosuppression in cows following intramammary infusion of Mycoplasma bovis. *Infection and immunity*, 88(3), e00521-19. doi: 10.1128/IAI.00521-19.

Gorden, P. J., & Plummer, P. (2010). Control, management, and prevention of bovine respiratory disease in dairy calves and cows. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26(2), 243-259. doi: 10.1016/j.cvfa.2010.03.004.

Gould, J. M., & Weiser, J. N. (2001). Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract. *Infection and immunity*, 69(3), 1747-1754. doi: 10.1128/IAI.69.3.1747-1754.2001.

Gökce, H. İ., & Bozukluhan, K. (2009). Çiftlik hayvanlarında önemli akut faz proteinleri ve bunların veteriner hekimlik alanındaki kullanımı. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (1), 1-14. https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/308136

Griffin, D., Chengappa, M. M., Kuszak, J., & McVey, D. S. (2010). Bacterial pathogens of the bovine respiratory disease complex. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26(2), 381-394. doi: 10.1016/j.cvfa.2010.04.004.

Grissett, G. P., White, B. J., & Larson, R. L. (2015). Structured literature review of responses of cattle to viral and bacterial pathogens causing bovine respiratory disease complex. *Journal of veterinary internal medicine*, 29(3), 770-780. doi: 10.1111/jvim.12597.

Gruys, E., Obwolo, M.J., & Toussaint, M.J.M. (1994). Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review. *Vet Bulle.*, 64, 1009–1018.

Gruys, E., Toussaint, M. J., Upragarin, N., Van Ederen, A. M., Adewuyi, A. A., Candiani, D., ... & Sabeckiene, J. (2005a). Acute phase reactants, challenge in the near future of animal production and veterinary medicine. *Journal of Zhejiang University Science B*, 6, 941-947. doi: 10.1631/jzus.2005.B0941.

Gruys, E., Toussaint, M. J. M., Niewold, T. A., & Koopmans, S. J. (2005b). Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 6(11), 1045-1056. doi: 10.1631/jzus.2005.B1045.

Guterbock, W. M. (2014). The impact of BRD: the current dairy experience. *Animal health research reviews*, 15(2), 130-134. doi: 10.1017/S1466252314000140.

Guyton, A.C., & Hall, J.E. (1996). *Text book of medical phhysiology*. Guyton&Hall, W.B. Saunders Company, USA.440.

Gül, Y. (2012). *Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları (Sığır, Koyun-Keçi)* (3. Baskı). Malatya: 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. doi: 10.1016/s0165-2427(00)00226-9.

Hilton, W. M. (2014). BRD in 2014: where have we been, where are we now, and where do we want to go?. *Animal health research reviews*, 15(2), 120-122. doi: 10.1017/S1466252314000115.

Hirvonen, J. (2000). Hirvonen's thesis on acute phase response in dairy cattle Ed: Pyörälä S. *University of Helsinki Faculty of Veterinary Medicine Publications, Helsinki*, 1, 7-67.

Horadagoda, N. U., Knox, K. M. G., Gibbs, H. A., Reid, S. W. J., Horadagoda, A., Edwards, S. E. R., & Eckersall, P. D. (1999). Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation. *Veterinary Record*, 144(16), 437-441. doi: 10.1136/vr.144.16.437.

Hu, Y., Zhang, W., Bao, J., Wu, Y., Yan, M., Xiao, Y., ... & Wang, J. (2016). A chimeric protein composed of the binding domains of Clostridium perfringens phospholipase C and Trueperella pyogenes pyolysin induces partial immunoprotection in a mouse model. *Research in Veterinary Science*, 107, 106-115. doi: 10.1016/j.rvsc.2016.04.011.

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. doi: 10.1016/j.rvsc.2004.02.009.

Irsik, M., Langemeier, M., Schroeder, T., Spire, M., & Roder, J. D. (2006). Estimating the effects of animal health on the performance of feedlot cattle. *The Bovine Practitioner*, 65-74. https://doi.org/10.21423/bovine-vol40no2p65-74

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), 40-4. doi: 10.5455/ajvs.246119

Jabs, W. J., Theissing, E., Nitschke, M., Bechtel, J. M., Duchrow, M., Mohamed, S., ... & Bartels, C. (2003). Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation*, 108(12), 1428-1431. doi: 10.1161/01.CIR.0000092184.43176.91.

Jacobsen, S., & Andersen, P. H. (2007). The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as a marker of inflammation in horses. *Equine Veterinary Education*, 19(1), 38-46. https://doi.org/10.1111/j.2042-3292.2007.tb00550.x

Jain, S., Gautam, V., & Naseem, S. (2011). Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Journal of pharmacy and bioallied sciences*, 3(1), 118-27. doi: 10.4103/0975-7406.76489.

Jamali, H., Rezagholipour, M., Fallah, S., Dadrasnia, A., Chelliah, S., Velappan, R. D., ... & Ismail, S. (2014). Prevalence, characterization and antibiotic resistance of Pasteurella multocida isolated from bovine respiratory infection. *The Veterinary Journal*, 202(2), 381-383. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.07.024.

James, K. (1990). Interactions between cytokines and α2-macroglobulin. *Immunology today*, 11, 163-166. doi: 10.1016/0167-5699(90)90067-j.

Jennings, G., & Elia, M. (1996). Changes in protein distribution in normal and protein-deficient rats during an acute-phase 'injury'response. *British journal of nutrition*, 76(1), 123-132. doi: 10.1079/bjn19960014.

Jensen, L. E., & Whıtehead, A. S. (1998). Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochemical Journal*, 334(3), 489-503. doi: 10.1042/bj3340489.

Jim, K. (2009). Impact of bovine respiratory disease (BRD) from the perspective of the Canadian beef producer. *Animal Health Research Reviews*, 10(2), 109-110. doi: 10.1017/S1466252309990119.

Jones, C., & Chowdhury, S. (2007). A review of the biology of bovine herpesvirus type 1 (BHV-1), its role as a cofactor in the bovine respiratory disease complex and development of improved vaccines. *Animal Health Research Reviews*, 8(2), 187-205. doi: 10.1017/S146625230700134X.

Joshi, V., Gupta, V.K., Vinodh Kumar, O.R., Pruthvishree, B.S., Dimri, U., & Alam, S. (2016). Bovine respiratory disease-An updated review. *Journal of immunology and immunopathology*, Vol 18 (2), 86-93. doi: 10.5958/0973-9149.2016.00014.9

Kahn, C. M., & Line, S. (2010). *The Merck Veterinary Manual*1(10th ed.). New Jersey: Merck and Co. Inc.

Kahyaoğlu, A. (2011). *Deneysel diyabet oluşturulan ratlarda bazı akut faz proteinleri ve iz elementler arasındaki ilişkiler* (Master's thesis, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).http://adudspace.adu.edu.tr:8080/jspui/bitstream/11607/1060/1/Ay%C5%9Fenur%20KAHYAO%C4%9ELU.pdf

Kajikawa, T., Furuta, A., Onishi, T., Tajima, T., & Sugii, S. (1999). Changes in concentrations of serum amyloid A protein, α1-acid glycoprotein, haptoglobin, and C-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Veterinary immunology and immunopathology*, 68(1), 91-98. doi: 10.1016/s0165-2427(99)00012-4.

Kalfa, M., & Aksu, K. (2011). Anti-tümör nekrozis faktör-α tedavisi ve enfeksiyon. *RAED Dergisi*, 3(3-4), 49-56. https://cms.raeddergisi.org/Uploads/Article_36381/jtsc-3-49.pdf

Kanda, T., Tanaka, S., Suwanruengsri, M., Sukmawinata, E., Uemura, R., Yamaguchi, R., & Sueyoshi, M. (2019). Bovine endocarditis associated with Mycoplasma bovis. *Journal of comparative pathology*, 171, 53-58. doi: 10.1016/j.jcpa.2019.07.003.

Kaneko, J. J., Harvey, J. W., & Bruss, M. L. (Eds.). (2008). *Clinical biochemistry of domestic animals*. Academic press. London; pp 117-157.

Karagül, H., Altıntaş, A., Fidancı, U.R., & Sel, T. (2000). *Klinik Biyokimya*. Medisan Yayınevi, Ankara. 161,162,189.

Khalphallah, A., Oikawa, S., Motokawa, M., Nakada, K., Hagiwara, K., Aamer, A. A., ... & Elmeligy, E. (2016). Nutritional Indicators in Holstein Dairy Heifers Infected with Respiratory Syncytial Virus with Referring to Changes in Lipid Profile, Tumor Necrosis Factor-a and Acute Phase Proteins. *Scholar's Advances in Animal and Veterinary Research*, 3, 2-28.

Klima, C. L., Zaheer, R., Cook, S. R., Booker, C. W., Hendrick, S., Alexander, T. W., & McAllister, T. A. (2014). Pathogens of bovine respiratory disease in North American feedlots conferring multidrug resistance via integrative conjugative elements. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(2), 438-448. doi: 10.1128/JCM.02485-13.

Koyuer, E. (2005). Obez, tip-2 diyabetli hastalarda insülin direnci ile Il-6, CRP ve fibrinojen ilişkisi. Uzmanlık tezi. *Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biokimya ve Klinik Biokimya Laboratuarı,* İstanbul. http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/biyokimya/dr_emel_yorganci_koyuer.pdf

Kushner, I. (1982). The phenomenon of the acute phase response. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 389(1), 39-48. doi: 10.1111/j.1749-6632.1982.tb22124.x.

Ishak, R., & Hassan, K. (1989). The erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, plasma fibrinogen and viscosity in chronic renal disease patients with infection. *The Malaysian Journal of Pathology*, 11, 29-31. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2632997/

Ives, S. E., & Richeson, J. T. (2015). Use of antimicrobial metaphylaxis for the control of bovine respiratory disease in high-risk cattle. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 31(3), 341-350. doi: 10.1016/j.cvfa.2015.05.008.

İmren, H.Y., & Şahal, M. (1991). *Veteriner İç Hastalıkları* (2. Baskı). Ankara: Medisan Yayınevi.

Langlois, M. R., & Delanghe, J. R. (1996). Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clinical chemistry*, 42(10), 1589-1600. https://doi.org/10.1093/clinchem/42.10.1589.

Lanyon, S. R., Hill, F. I., Reichel, M. P., & Brownlie, J. (2014). Bovine viral diarrhoea: pathogenesis and diagnosis. *The Veterinary Journal*, 199(2), 201-209. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.07.024.

Leal, É., Liu, C., Zhao, Z., Deng, Y., Villanova, F., Liang, L., … Cui, S. (2019). Isolation of a Divergent Strain of Bovine Parainfluenza Virus Type 3 (BPIV3) Infecting Cattle in China. *Viruses,* 11(6), 489. doi: 10.3390/v11060489.

Lebedev, M., McEligot, H. A., Mutua, V. N., Walsh, P., Carvallo Chaigneau, F. R., & Gershwin, L. J. (2021). Analysis of lung transcriptome in calves infected with Bovine Respiratory Syncytial Virus and treated with antiviral and/or cyclooxygenase inhibitor. *Plos one,* 16(2), e0246695. doi: 10.1371/journal.pone.0246695.

LeBlanc, S. J., Lissemore, K. D., Kelton, D. F., Duffield, T. F., & Leslie, K. E. (2006). Major advances in disease prevention in dairy cattle. *Journal of dairy science*, 89(4), 1267-1279. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(06)72195-6.

Lee, W. C., Hsiao, H. C., Wu, Y. L., Lin, J. H., Lee, Y. P., Fung, H. P., ... & Chu, R. M. (2003). Serum C-reactive protein in dairy herds. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 67(2), 102-7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC227036/

Lee, C. R., Kim, K. Y., Kim, C. N., Park, D. U., & Roh, J. (2005). Investigation on concentrations and correlations of airborne microbes and environmental factors in the general hospital. *Journal of Korean Society of Occupational and Environmental Hygiene*, 15(1), 45-51.

Liuzzi, J. P., Lichten, L. A., Rivera, S., Blanchard, R. K., Aydemir, T. B., Knutson, M. D., ... & Cousins, R. J. (2005). Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(19), 6843-6848. doi: 10.1073/pnas.0502257102.

Lomborg, S. R., Nielsen, L. R., Heegaard, P. M., & Jacobsen, S. J. V. R. C. (2008). Acute phase proteins in cattle after exposure to complex stress. *Veterinary research communications*, 32, 575-582.doi: 10.1007/s11259-008-9057-7.

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. doi: 10.7717/peerj.238.

Lu, J., Yu, Y., Zhu, I., Cheng, Y., & Sun, P. D. (2014). Structural mechanism of serum amyloid A-mediated inflammatory amyloidosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(14), 5189-5194. doi: 10.1073/pnas.1322357111.

Maidana, S. S., Lomonaco, P. M., Combessies, G., Craig, M. I., Diodati, J., Rodriguez, D., ... & Romera, S. A. (2012). Isolation and characterization of bovine parainfluenza virus type 3 from water buffaloes (Bubalus bubalis) in Argentina. *BMC veterinary research*, 8, 83. doi: 10.1186/1746-6148-8-83.

Mandell, L. A., Wunderink, R. G., Anzueto, A., Bartlett, J. G., Campbell, G. D., Dean, N. C., ... & Whitney, C. G. (2007). Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases*, 44(Supplement_2), S27-S72. doi: 10.1086/511159.

Martin, S. W., & Lumsden, J. H. (1987). The relationship of hematology and serum chemistry parameters to treatment for respiratory disease and weight gain in Ontario feedlot calves. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 51(4), 499-505. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1255373/

Masot, A. J., Kelling, C. L., Lopez, O., Sur, J. H., & Redondo, E. (2000). In situ hybridization detection of bovine respiratory syncytial virus in the lung of experimentally infected lambs. *Veterinary pathology*, 37(6), 618-625. doi: 10.1354/vp.37-6-618.

Maunsell, F. P., & Donovan, G. A. (2009). Mycoplasma bovis infections in young calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25(1), 139-177. doi: 10.1016/j.cvfa.2008.10.011.

Maunsell, F. P., & Chase, C. (2019). Mycoplasma bovis: interactions with the immune system and failure to generate an effective immune response. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 35(3), 471-483. doi: 10.1016/j.cvfa.2019.08.003.

McGill, J. L., & Sacco, R. E. (2020). The immunology of bovine respiratory disease: recent advancements. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 36(2), 333-348. doi: 10.1016/j.cvfa.2020.03.002.

McGuirk, S. M. (2008). Disease management of dairy calves and heifers. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 24(1), 139-153. doi: 10.1016/j.cvfa.2007.10.003.

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. doi: 10.1017/S1466252314000267.

McMullen, C., Alexander, T. W., Léguillette, R., Workentine, M., & Timsit, E. (2020). Topography of the respiratory tract bacterial microbiota in cattle. *Microbiome*, 8, 91. doi: 10.1186/s40168-020-00869-y.

Mishra, N., Rajukumar, K., Pateriya, A., Kumar, M., Dubey, P., Behera, S. P., ... & Reddy, N. D. (2014). Identification and molecular characterization of novel and divergent HoBi-like pestiviruses from naturally infected cattle in India. *Veterinary Microbiology*, 174(1-2), 239-246. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.09.017.

Mold, C., Rodriguez, W., Rodic-Polic, B., & Du Clos, T. W. (2002). C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with FcγR. *The Journal of Immunology*, 169(12), 7019-7025. doi: 10.4049/jimmunol.169.12.7019.

Moshage, H. (1997). Cytokines and the hepatic acute phase response. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 181(3), 257-266. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199703)181:3<257::AID-PATH756>3.0.CO;2-U.

Mosier, D. (2014). Review of BRD pathogenesis: the old and the new. Animal Health Research Review, 15(2), 166-8. doi: 10.1017/S1466252314000176.

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. doi: 10.1016/S1090-0233(03)00119-9.

Murphy, F. A., Gibbs, E. P. J., Horzinek, M. C., & Studdert, M. J. (1999). Herpesviridae. *Veterinary virology*, 3, Academic Press, San Dieg; pp 301-326, 426-428.

Nakano, T., Chahinian, A. P., Shinjo, M., Tonomura, A., Miyake, M., Togawa, N., ... & Higashino, K. (1998). Interleukin 6 and its relationship to clinical parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *British journal of cancer*, 77(6), 907-912. doi: 10.1038/bjc.1998.150.

Nandi, S., Kumar, M., Manohar, M., & Chauhan, R. S. (2009). Bovine herpes virus infections in cattle. *Animal Health Research Reviews*, 10(1), 85-98. doi: 10.1017/S1466252309990028.

Neill, J. D., Ridpath, J. F., & Valayudhan, B. T. (2015). Identification and genome characterization of genotype B and genotype C bovine parainfluenza type 3 viruses isolated in the United States. *BMC veterinary Research*, 11, 112. doi: 10.1186/s12917-015-0431-8.

Nettleton, P., & Russell, G. (2017). Update on infectious bovine rhinotracheitis. In *Practice*, 39(6), 255-272. https://doi.org/10.1136/inp.j2226.

Nicholas, R. A. J., & Ayling, R. D. (2003). Mycoplasma bovis: disease, diagnosis, and control. *Research in veterinary science*, 74(2), 105-112. doi: 10.1016/s0034-5288(02)00155-8.

Niewold, T. A., Toussaint, M. J. M., & Gruys, E. (2003, September). Monitoring health by acute phase proteins. In *Proceedings, 4th European Colloquium on Acute Phase Proteins.* Segovia, Spain, 57-67.

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. doi: 10.1016/s0165-5728(01)00260-0.

Ohlson, A., Emanuelson, U., Tråvén, M., & Alenius, S. (2010). The relationship between antibody status to bovine corona virus and bovine respiratory syncytial virus and disease incidence, reproduction and herd characteristics in dairy herds. *Acta Vet Scand.*, 52(1), 37. doi: 10.1186/1751-0147-52-37.

Ollivett, T. L., & Buczinski, S. (2016). On-farm use of ultrasonography for bovine respiratory disease. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 32(1), 19-35. doi: 10.1016/j.cvfa.2015.09.001.

Olmos, G., & Lladó, J. (2014). Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators of inflammation*, 2014, 861231. doi: 10.1155/2014/861231.

Orro, T., Jacobsen, S., LePage, J. P., Niewold, T., Alasuutari, S., & Soveri, T. (2008). Temporal changes in serum concentrations of acute phase proteins in newborn dairy calves. *The Veterinary Journal*, 176(2), 182-187. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.02.010.

Orro, T., Pohjanvirta, T., Rikula, U., Huovilainen, A., Alasuutari, S., Sihvonen, L., ... & 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. doi: 10.1016/j.cimid.2009.10.005.

Paller, T., Hostnik, P., Pogačnik, M., & Toplak, I. (2017). The prevalence of ten pathogens detected by a real-time PCR method in nasal swab samples collected from live cattle with respiratory disease. *Slovenian Veterinary Research*, 54(3), 101-107. https://www.researchgate.net/publication/320432959_The_prevalence_of_ten_pathogens_detected_by_a_realtime_PCR_method_in_nasal_swab_samples_collected_from_live_cattle_with_respiratory_disease

Panciera, R. J., & Confer, A. W. (2010). Pathogenesis and pathology of bovine pneumonia. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26(2), 191-214. doi: 10.1016/j.cvfa.2010.04.001.

Paltrinieri, S. (2008). The feline acute phase reaction. *The Veterinary Journal*, 177(1), 26-35. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.06.005.

Petersen, H. H., Nielsen, J. P., & Heegaard, P. M. (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary research*, 35(2), 136-87. doi: 10.1051/vetres:2004002.

Poulsen, K. P., & McGuirk, S. M. (2009). Respiratory disease of the bovine neonate. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25(1), 121-137. doi: 10.1016/j.cvfa.2008.10.007.

Pradeep, M. (2013). Application of acute phase proteins a biomarkers in modern veterinary practice *İndian Journal of Veterinary and Animal Sciences Research,*43(1), 1-13. https://www.researchgate.net/publication/333380792_applıcatıon_of_acute_phase_proteıns_as_bıomarkers_ın_modern_veterınary_practıce

Pyörälä, S. (2000). *Hirvonen's thesis on acute phase response in dairy cattle*. University of Helsinki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Veterinary Sciences. Helsinki, Finnland. http://hdl.handle.net/1975/55

Raaperi, K., Orro, T., & Viltrop, A. (2014). Epidemiology and control of bovine herpesvirus 1 infection in Europe. *The Veterinary Journal*, 201(3), 249-256. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.05.040.

Radostits, O.M., Gay, C.C., Hinchcliff, K.W., & Constable, P.D. (2007). Veterinary Medicine. *A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats, and horses.* ISBN 13:978 0702 07772. (10th ed.) London, England: WB Saunders Company, p.508-15.

Ramadori, G., Sipe, J. D., & Colten, H. R. (1985). Expression and regulation of the murine serum amyloid A (SAA) gene in extrahepatic sites. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950), 135(6), 3645-3647. https://doi.org/10.4049/jimmunol.135.6.3645.

Ribeiro, M. G., Risseti, R. M., Bolaños, C. A. D., Caffaro, K. A., De Morais, A. C. B., Lara, G. H. B., ... & Franco, M. M. J. (2015). Trueperella pyogenes multispecies infections in domestic animals: a retrospective study of 144 cases (2002 to 2012). *Veterinary Quarterly*, 35(2), 82-87. doi: 10.1080/01652176.2015.1022667.

Richeson, J. T., Pinedo, P. J., Kegley, E. B., Powell, J. G., Gadberry, M. S., Beck, P. A., & Falkenberg, S. M. (2013). Association of hematologic variables and castration status at the time of arrival at a research facility with the risk of bovine respiratory disease in beef calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(7), 1035-1041. doi: 10.2460/javma.243.7.1035.

Richter, V., Lebl, K., Baumgartner, W., Obritzhauser, W., Käsbohrer, A., & Pinior, B. (2017). A systematic worldwide review of the direct monetary losses in cattle due to bovine viral diarrhoea virus infection. *The Veterinary Journal*, 220, 80-87. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.01.005.

Ritchie, R. F., Palomaki, G. E., Neveux, L. M., Navolotskaia, O., Ledue, T. B., & Craig, W. Y. (1999). Reference distributions for the negative acute-phase serum proteins, albumin, transferrin and transthyretin: a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort. *Journal of clinical laboratory analysis*, 13(6), 273-279. doi: 10.1002/(sici)1098-2825(1999)13:6<273::aid-jcla4>3.0.co;2-x.

Rodríguez-Castıllo, J. L., Valencıa, G. L., Navarro, F. J. M., Basulto, G. E. M., Hori-Oshima, S., Cueto-González, S. A., ... & Rentería-Evangelısta, T. B. (2017). Detection and economic impact related to bovine respiratory disease, shrink, andtraveling distance in feedlot cattle in Northwest Mexico. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 41(2), 294-301. https://doi.org/10.3906/vet-1603-9.

Ruminy, P., Gangneux, C., Claeyssens, S., Scotte, M., Daveau, M., & Salier, J. P. (2001). Gene transcription in hepatocytes during the acute phase of a systemic inflammation: from transcription factors to target genes. *Inflammation Research*, 50, 383-390. doi: 10.1007/PL00000260.

Rzewuska, M., Kwiecień, E., Chrobak-Chmiel, D., Kizerwetter-Świda, M., Stefańska, I., & Gieryńska, M. (2019). Pathogenicity and virulence of Trueperella pyogenes: a review. *International journal of molecular sciences*, 20(11), 2737. doi: 10.3390/ijms20112737.

Saa, L. R., Perea, A., Jara, D. V., Arenas, A. J., Garcia-Bocanegra, I., Borge, C., & Carbonero, A. (2012). Prevalence of and risk factors for bovine respiratory syncytial virus (BRSV) infection in non-vaccinated dairy and dual-purpose cattle herds in Ecuador. *Tropical animal health and production*, 44, 1423-1427. doi: 10.1007/s11250-012-0082-8.

Sacco, R. E., McGill, J. L., Pillatzki, A. E., Palmer, M. V., & Ackermann, M. R. (2014). Respiratory syncytial virus infection in cattle. *Veterinary pathology*, 51(2), 427-436. doi: 10.1177/0300985813501341.

Sajiki, Y., Konnai, S., Goto, S., Okagawa, T., Ohira, K., Shimakura, H., ... & Ohashi, K. (2020). The suppression of Th1 response by inducing TGF-β1 from regulatory T Cells in bovine mycoplasmosis. *Frontiers in veterinary science*, 7, 609443. doi: 10.3389/fvets.2020.609443.

Schaefer, H., Kohn, B., Schweigert, F. J., & Raila, J. (2011). Quantitative and qualitative urine protein excretion in dogs with severe inflammatory response syndrome. *Journal of veterinary internal medicine*, 25(6), 1292-1297. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00829.x.

Schjins, V. E. C. J., & Horzinek, M. C. (2009). *Cytokines in veterinary medicine (Veteriner hekimliğinde sitokinler).* (Çeviren: Türütoğlu H, Avki S.). Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Burdur, Türkiye, 1-7.

Schreiber, G., Tsykin, A., Aldred, A. R., Thomas, T., Fung, W. P., Dickson, P. W., ... & Milland, J. (1989). The acute phase response in the rodent. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 557, 61-85. doi: 10.1111/j.1749-6632.1989.tb24000.x.

Schroedl, W., Jaekel, L., & Krueger, M. (2003). C-reactive protein and antibacterial activity in blood plasma of colostrum-fed calves and the effect of lactulose. *Journal of dairy science*, 86(10), 3313-3320. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(03)73933-2.

Schultz, D. R., & Arnold, P. I. (1990). Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. In *Seminars in arthritis and rheumatism*, 20(3), 129-47. doi: 10.1016/0049-0172(90)90055-k.

Shenkin, A. (2006). Serum prealbumin: Is it a marker of nutritional status or of risk of malnutrition?. *Clinical chemistry*, 52(12), 2177-2179. https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.077412

Smith, B. (2020). *Large animal internal medicine*. Elsevier, USA.

Smith, R. A. (2009). North American cattle marketing and bovine respiratory disease (BRD). *Animal health research reviews*, 10(2), 105-108. doi: 10.1017/S1466252309990107.

Snowder, G. (2009). Genetics, environment and bovine respiratory disease. *Animal health research reviews*, 10(2), 117-119. doi: 10.1017/S1466252309990144.

Sobhy, N. M., Mor, S. K., Bastawecy, I. M., Fakhry, H. M., Youssef, C. R., & Goyal, S. M. (2017). Surveillance, isolation and complete genome sequence of bovine parainfluenza virus type 3 in Egyptian cattle. *International journal of veterinary science and medicine*, 5(1), 8-13. https://doi.org/10.1016/j.ijvsm.2017.02.004.

Soltesova, H., Nagy, O., Tothova, C., Paulıkova, I., & Seıdel, H. (2015). Blood Gases, Acid-Base Status And Plasma Lactate Concentrations In Calves With Respiratory Diseases. *Acta Veterinaria*, 65 (1), 111-124. https://doi.org/10.1515/acve-2015-0009.

Srikumaran, S., Kelling, C. L., & Ambagala, A. (2007). Immune evasion by pathogens of bovine respiratory disease complex. *Animal health research reviews*, 8(2), 215-229. doi: 10.1017/S1466252307001326.

Stilwell, G., Matos, M., Carolino, N., & Lima, M. S. (2008). Effect of a quadrivalent vaccine against respiratory virus on the incidence of respiratory disease in weaned beef calves. *Preventive Veterinary Medicine*, 85(3-4), 151-157. doi: 10.1016/j.prevetmed.2008.02.002.

Studer, E., Schönecker, L., Meylan, M., Stucki, D., Dijkman, R., Holwerda, M., ... & Becker, J. (2021). Prevalence of BRD-related viral pathogens in the upper respiratory tract of Swiss veal calves. *Animals*, 11(7), 1940. doi: 10.3390/ani11071940.

Sweeney, R. W., Sweeney, C. R., & Weiher, J. (1991). Clinical use of metronidazole in horses: 200 cases (1984-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 198(6), 1045-1048.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2032913/

Şentürk, S. (2018). *Olgu tartışmalı buzağıların iç hastalıkları* (genişletilmiş 3. baskı), 3gen ofset matbaacılık

Şentürk, S. (2017). *Sığırlar için pratik laboratuvar* (genişletilmiş 2. baskı), Bursa: Dora Basım-Yayın Dağıtım

Şentürk, S. (2014). *Sığırların solunum sistemi hastalıkları* (revize edilmiş 2. baskı), Bursa: F. Özsan Matbaacılık.

Taşçene, N. (2017). Akut Faz Proteinlerinin Hayvanlarda Önemi. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, *57*(1), 52-60. https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/544605

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), 1095-102. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21197200/

TerHune, T. N., Skogerboe, T. L., Shostrom, V. K., & Weigel, D. J. (2005). Comparison of pharmacokinetics of danofloxacin and enrofloxacin in calves challenged with Mannheimia haemolytica. *American journal of veterinary research*, 66(2), 342-349. doi: 10.2460/ajvr.2005.66.342.

Theurer, M. E., Larson, R. L., & White, B. J. (2015). Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of commercially available vaccines against bovine herpesvirus, bovine viral diarrhea virus, bovine respiratory syncytial virus, and parainfluenza type 3 virus for mitigation of bovine respiratory disease complex in cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(1), 126-142. doi: 10.2460/javma.246.1.126.

Thomas, L. H., Stott, E. J., Collins, A. P., Jebbett, N. J., & Stark, A. J. (1977). Evaluation of respiratory disease in calves: comparison of disease response to different viruses. *Research in Veterinary Science*, 23(2), 157-164. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/200998/

Tothova, C. S., Nagy, O., Seidel, H. & Kovac, G. (2011b). Age-related changes in the concentrations of acute phase proteins and some variables of protein metabolism in calves. *Wiener Tierarztliche Monatschrift – Veterinary Medicine Austria*, 98, 33-44. https://www.researchgate.net/publication/233946375_Age_related_changes_in_the_concentrations_of_acute_phase_proteins_and_some_variables_of_protein_metabolism_in_calves

Uhlar, C. M., & Whitehead, A. S. (1999). Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *European journal of biochemistry*, 265(2), 501-523. doi: 10.1046/j.1432-1327.1999.00657.x.

Ulutaş, B., Tan, T., Alkım Ulutaş, P., & Bayramlı, G. (2011). Haptaglobulin and serum amiloid A responses in cattle persistenly infected with bovine viral diarrhea virus. *Acta Scientiae Veterinariae*, 39(3), 973.

Van Hoek, I., Meyer, E., Duchateau, L., Peremans, K., Smets, P., & Daminet, S. (2009). Retinol-binding protein in serum and urine of hyperthyroid cats before and after treatment with radioiodine. *Journal of veterinary internal medicine*, 23(5), 1031-1037. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0364.x.

Van Schaik, G., Schukken, Y. H., Nielen, M., Dijkhuizen, A. A., Barkema, H. W., & Benedictus, G. (2002). Probability of and risk factors for introduction of infectious diseases into Dutch SPF dairy farms: a cohort study. *Preventive veterinary medicine*, 54(3), 279-289. doi: 10.1016/s0167-5877(02)00004-1.

Verhoeff, J., Van der Ban, M., & Van Nieuwstadt, A. P. (1984). Bovine respiratory syncytial virus infections in young dairy cattle: clinical and haematological findings. *The Veterinary Record*, 114(1), 9-12. doi: 10.1136/vr.114.1.9.

Visser, H. (2016). *Bacterial and viral pathogens of bovine respiratory disease in veal calves during the first 12 weeks of the fattening period* (Master's thesis). Utrecht: Utrecht University.

Vreugdenhil, A. C., Dentener, M. A., Snoek, A. M., Greve, J. W. M., & Buurman, W. A. (1999). Lipopolysaccharide binding protein and serum amyloid A secretion by human intestinal epithelial cells during the acute phase response. *The Journal of Immunology*, 163(5), 2792-2798. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10453023/

Yates, W.D. (1982). A review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia and viral-bacterial synergism in respiratory disease of cattle. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 46(3), 225-63. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6290011/

Yeşilbağ, K., Alpay, G., & Becher, P. (2017). Variability and Global Distribution of Subgenotypes of Bovine Viral Diarrhea Virus. *Viruses*, 9(6), 128. doi: 10.3390/v9060128.

Youssef, M. A., El-khodery, S. A., & Abdo, M. (2015). A comparative study on selected acute-phase proteins (APPs) and immunoglobulins in buffalo and bovine calves with respiratory disease. *Comparative Clinical Pathology*, 24, 515-520. https://doi.org/10.1007/s00580-014-1933-7.

Zhang, W., Wang, H., Wang, B., Zhang, Y., Hu, Y., Ma, B., & Wang, J. (2018). Replacing the 238th aspartic acid with an arginine impaired the oligomerization activity and inflammation-inducing property of pyolysin. *Virulence*, 9(1), 1112-1125. doi: 10.1080/21505594.2018.1491256.

Ward, A. C., Weiser, G. C., Anderson, B. C., Cummings, P. J., Arnold, K. F., & Corbeil, L. B. (2006). Haemophilus somnus (Histophilus somni) in bighorn sheep. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 70(1), 34-42. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1325092/

Weber, A., Weber, A. T., McDonald, T. L., & Larson, M. A. (2006). Staphylococcus aureus lipotechoic acid induces differential expression of bovine serum amyloid A3 (SAA3) by mammary epithelial cells: Implications for early diagnosis of mastitis. *Veterinary immunology and immunopathology*, 109(1-2), 79-83. doi: 10.1016/j.vetimm.2005.07.023.

Welsh, R. D., Dye, L. B., Payton, M. E., & Confer, A. W. (2004). Isolation and antimicrobial susceptibilities of bacterial pathogens from bovine pneumonia: 1994–2002. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 16(5), 426-431. doi: 10.1177/104063870401600510.

White, B. J., & Renter, D. G. (2009). Bayesian estimation of the performance of using clinical observations and harvest lung lesions for diagnosing bovine respiratory disease in post-weaned beef calves. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 21(4), 446-453. doi: 10.1177/104063870902100405.

Wildman, B. K., Perrett, T., Abutarbush, S. M., Guichon, P. T., Pittman, T. J., Booker, C. W., ... & Jim, G. K. (2008). A comparison of 2 vaccination programs in feedlot calves at ultra-high risk of developing undifferentiated fever/bovine respiratory disease. *The Canadian Veterinary Journal*, 49(5), 463-72. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2359490/

Wilson, B. A., & Ho, M. (2013). Pasteurella multocida: from zoonosis to cellular microbiology. *Clinical microbiology reviews*, 26(3), 631-655. doi: 10.1128/CMR.00024-13.

Wikse, S. E. (1985). Feedlot cattle pneumonias. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 1(2), 289-310. https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)31328-1

Qin, S., Jiang, Y., Wei, X., Liu, X., Guan, J., Chen, Y., ... & Lin, X. (2021). Dynamic changes in monocytes subsets in COVID-19 patients. *Human Immunology*, 82(3), 170-176. doi: 10.1016/j.humimm.2020.12.010.

## 7. SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| ACTH: | Adenokortikotropik hormon |
| AFP: | Akut faz proteinleri |
| AGP: | Alfa 1- asit glikoprotein |
| BHV-1: | Bovine herpes virüs 1 |
| BRSV: | Bovine respiratorik sinsityal virüs |
| BVDV: | Bovine viral diare virüs |
| CP: | Serulopilazmin |
| CRP: | C reaktif protein |
| ELİSA: | Enzyme-Linked Immunosorbent Assay |
| FIB: | Fibrinojen |
| g/dL: | Gram/ desilitre |
| Hp: | Haptoglobulin |
| İBR: | İnfeksyöz bovine rhinotrahitis |
| İFN: | İnterferon |
| İL-1,4,6: | İnterlökin 1,4,6 |
| L: | Litre |
| MLV: | Modifiye edilmiş canlı aşı |
| ng/ml: | Nanogram / mililitre |
| NSAİD: | Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar |
| PAF: | Platelet activating factör |
| PCR: | Polymerase Chain Reaction |
| PI-3: | Parainfluenza 3 |
| SAA: | Serum Amyloid A |
| SE: | Standart error |
| TNF-alfa: | Tümör nekroz faktör alfa |
| TTA: | Transtrakeal aspirat |
| U/L: | Ünite/litre |

# 8. EKLER

**EK-1**

T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ
HAYVAN SAĞLIĞI VE HAYVANSAL ÜRETİM
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ

ÇİFTLİK ÜRETİM VE SAĞLIK KURULU KARARI

| Oturum Tarihi | Oturum Sayısı |
|---|---|
| 15 Ocak 2020 | 2020 - 09 |

Karar No: 2

Fakültemiz Klinikler Bölümü Başkanlığının 06.10.2020 tarih ve 5284 sayılı Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK' ün yürütücüsü olduğu ve yardımcı araştırmacı (lar) Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dokt. Öğr. Seviye ERTEN' in sorumluluğunda yürütülmesi planlanan **"Enzootik Pnömonili Buzağılarda TNF Alfa, CRP ve SAA Düzeylerinin Klinik Bulgularla Korelasyonu, Prognoz ve Tedavi Üzerindeki Etkinliğinin Değerlendirilmesi"** isimli çalışmanın Fakültemiz Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılmasına; Araştırma başlamadan önce Etik Kurul Onay belgesinin Fakültemiz Hayvan Sağlığı ve Hayvansal Üretim ve Araştırma Merkezi'ne sunulmasına oy birliği ile karar verildi.

| | | |
|---|---|---|
| BAŞKAN | : | Prof. Dr. Ergun ÇELENKAYA |
| ÜYE | : | Prof. Dr. Ş.Şule ÇENGİZ |
| ÜYE | : | Prof. Dr. Özgür ÖZYİĞİT |
| ÜYE | : | Doç. Dr. Selim ALÇAY |
| ÜYE | : | Doç. Dr. Göksen AYALP |
| ÜYE | : | Doç. Dr. Esra BÜYÜKCANGAZ |
| ÜYE | : | Doç. Dr. Hadi GENÇOĞLU |
| ÜYE | : | Doç. Dr. Gülnaz MEÇİTOĞLU |
| ÜYE | : | Doç. Dr. Zafer MEÇİTOĞLU |
| ÜYE | : | Doç. Dr. Artun YİĞİT |

DİREKTÖR Doç. Dr. Hakan ÜSTÜNER
Merkez Yöneticisi

**EK-2**

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)

Sayı: B.30.2.ULU.0.8Z.00.00/ 191 06.10.2020

Konu: Araştırma Projeniz

Sayın Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK

Yürütücüsü olduğunuz "*Enzootik pnömonili buzağılarda TNF alfa, CRP ve SAA düzeylerinin klinik bulgularla korelasyonu, prognoz ve tedavi üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi*" isimli çalışmanız Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 06.10.2020 tarihli toplantısında görüşülmüş olup kurul kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY
HADYEK Başkanı

**EK-3**

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)

Sayı: B.30.2.ULU.0.62.00.00 /
Konu: Dilekçeniz

22.03.2022

Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK

İLGİ: 11.02.2022 Tarihli Dilekçeniz

Dilekçeniz Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 22.03.2022 tarihli toplantısında görüşülmüştür "*Enzootik pnömonili buzoğularda TNF alfa, CRP ve SAA düzeylerinin klinik bulgularla korelasyonu, prognoz ve tedavi üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi*" başlıklı araştırma projenizin süresinin Aralık 2023 tarihine kadar uzatılması ve Doç. Dr. Duygu UDUM'un projeye yardımcı araştırıcı olarak eklenmesi talebinizin uygun olduğuna karar verilmiştir.

Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY
HADYEK Başkanı

CamScanner ile tarandı

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

| | | |
|---|---|---|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | ARAŞTIRMANIN ADI | *Enzootik pnomonili buzağılarda TNF alfa, CRP ve SAA düzeylerinin klinik bulgularla korelasyonu, prognoz ve tedavi üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi* |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU | Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK<br>BUU Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları AD |
| | YARDIMCI ARAŞTIRICILAR | Doktora Öğrencisi Seviye ERTUNÇ |
| | ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ | Seviye ERTUNÇ'un Doktora Tez Projesi |
| | ARAŞTIRMANIN SÜRESİ | 15.10.2020 – 01.01.2021 |
| | KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI | 30 Adet Erkek – Dişi Sığır |

| DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER | Belge Adı | Tarihi |
|---|---|---|
| | ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU | 22.09.2020 |

**KARAR BİLGİLERİ**

Karar No : 2020 - 10 / 05 Tarih : 06.10.2020

Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırıcıya iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi

1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması,
2) Projede çalışacağı bildirilen araştırıcılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması,
3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi,
4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek sure talebinde bulunulması,
5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.

**ETİK KURUL BİLGİLERİ**

**ÜYELER**

| Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği | Uzmanlık Dalı | Kurumu | İlişki (*) | İmza | Ret | Düşünceler |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY Başkan | Tıp- Farmakoloji | Tıp Fakültesi | ☐ E ■ H | | | |
| Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye | Tıp- Anatomi | Tıp Fakültesi | ☐ E ■ H | | | |
| Dr. Öğr. Üyesi Sezer ERER KAFA Üye | Tıp - Tıp Tarihi ve Etik | Tıp Fakültesi | ☐ E ■ H | | | |
| Prof. Dr. Murat YALÇIN Üye | Veteriner-Fizyoloji | Veteriner Fakültesi | ☐ E ■ H | | | |
| Prof. Dr. Özgür ÖZYİĞİT Üye | Veteriner-Patoloji | Veteriner Fakültesi | ☐ E ■ H | | | |
| Prof. Dr. Aydın İPEK Üye | Ziraat- Zootekni | Ziraat Fakültesi | ☐ E ■ H | | | |
| Prof. Dr. Nilüfer ÇINKILIÇ Üye | Fen Edebiyat - Biyoloji | Fen Edebiyat Fakültesi | ☐ E ■ H | | | |
| Asiye Işıl SEZER Üye | Sivil Toplum Kuruluş Üyesi | Diş Hekimi | ☐ E ■ H | | | |
| Filiz KUNT AK Üye | Sivil Üye | Emekli | ☐ E ■ H | | | |
| Cafak KUÇUKYILDIZ Üye | Veteriner Hekim | BUU-DEHYUAM | ☐ E ■ H | | | |

CS CamScanner ile tarandı

SCHOOL OF VETERINARY MEDICINE
University of Wisconsin-Madison

*Calf Respiratory Scoring Chart*

**Farm Name:** _____

**Date:** _____

| **Calf Scores** | (Total respiratory score: 4 – watch, 5 or more – treat.) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Animal ID | Age | Nasal discharge | Eye or ear (highest number) | Cough – spontaneous or induced | Temperature | Total respiratory score |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

http://www.vetmed.wisc.edu/dms/fapm/fapmtools/8calf/calf_respiratory_scoring_chart.pdf

CamScanner ile tarandı

**EK-6**

| Tarih | No | Kulak No | Depresyon | İştah | Pulzasyon Sayısı | Respirasyon Sayısı | Dispne Skoru | Oskultasyon Bulguları | Total Respiratorik Skor | Uygulanan İlaç (Marbof/Mel) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

CamScanner ile tarandı

## 9. TEŞEKKÜR

Bu tezin yapılmasında büyük paya sahip olan ve akademik gelişimimde bana yol gösterip bilgi birikimlerini esirgemeyen değerli danışmanım ve meslek büyüğüm Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK hocam başta olmak üzere, Prof. Dr. Engin KENNERMAN, Prof. Dr. Ethem Mutlu TEMİZEL, Prof. Dr. Bayram ŞENLİK'e, Doç. Dr. Zafer MECİTOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim. Tezin laboratuvar çalışmalarının sorunsuz ve oldukça başarılı geçmesini sağlayan değerli Doç. Dr. Duygu UDUM'a da teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tezin saha çalışmasında bana büyük destek sağlamış olan öğrenci arkadaşlarıma minnettarım. Bununla beraber hep yanımda olan, desteğini hiç esirgemeyen aileme, sevdiklerime, kedime, ailemden biri olarak gördüğüm sevgili hocam ve ablam Doç. Dr. Nilay SEYİDOĞLU'na bana güç verdikleri ve destek oldukları için sonsuz teşekkürleri ve minneti borç bilirim. Bu tez çalışmasına maddi kaynak sağlayan Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Proje Birimine teşekkürlerimi sunarım.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

Bu doktora tezini hazırlayan Vet. Hek. Seviye ERTUNÇ, [redacted] yılında, [redacted] doğdu. İlköğretimini Kocaeli/Darıca'da 60. Yıl İlköğretim Okulu'nda tamamladı. Lise öğrenimini 2003-2006 yılları arasında Fatih Süleyman Demirel Lisesi'nde okudu. Önlisans öğrenimini Çanakkale 18 Mart Üniversitesi'nde Hayvan Yetiştiriciliği ve Sağlığı'nı 2006-2008 yıllarında tamamlayarak lisans öğrenimine 2011 yılında geçiş yaptı. Lisans öğreimini 2017 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde tamamlayıp veteriner hekim unvanını kazandı. Doktora öğrenimini 2018-2023 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner İç Hastalıkları Bölümü'nde başarı ile tamamlayarak Dr. unvanını almaya hak kazandı. Doktora sürecinde başta çiftlik hayvanları olmak üzere çeşitli hayvan türlerini kapsayan akademik çalışmalarda bulundu.