



**MORKARAMAN IRKI KOYUNLARDA UZUN SÜRELİ
TRANSPORTTA OLUŞAN STRESİN NEDEN OLDUĞU
İMMUN SUPRESYON ÜZERİNE PARAPOXVİRUS OVİS,
CORYNEBACTERİUM CUTİS LİZATI VE
C VİTAMİNİNİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Kerim Emre YANAR

Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. M. Sinan AKTAŞ**

Doktora Tezi-2020

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MORKARAMAN IRKI KOYUNLARDA UZUN SÜRELİ
TRANSPORTTA OLUŞAN STRESİN NEDEN OLDUĞU İMMUN
SUPRESYON ÜZERİNE PARAPOXVİRUS OVİS,
CORYNEBACTERIUM CUTIS LİZATI VE C VİTAMİNİNİN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Kerim Emre YANAR

**Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. M. Sinan AKTAŞ**

ERZURUM

2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
TABLolar DİZİNİ.....	XIV
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Stres, Stres Fizyolojisi ve Mekanizması	3
2.1.1.Akut Stres Tepkisinin Sempatik Sinir Sistemi Yoluyla Kontrolü	4
2.1.2.Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı Yoluyla Kronik Stres Tepkisinin Kontrolü....	5
2.1.3.Diğer Hormonların Akut ve Kronik Stres Tepkisinin Kontrolündeki Rolü	6
2.2.Transport-Stres İlişkisi.....	7
2.2.1.Transport Stresine Neden Olan Etkenler	7
2.2.1.1.Hayvanların Genetiği	7
2.2.1.2.Yaş, Cinsiyet ve Fiziksel Durum	8
2.2.1.3.Araç Dizaynı	8
2.2.1.4.Stoklama Yoğunluğu	8
2.2.1.5.Sarsıntı	9
2.2.1.6.Yükleme, Transport ve Boşaltma	10

2.2.1.7.Havalandırma.....	11
2.3.Transport Stresinin Hayvanlar Üzerindeki Etkisi ve Bu Etkinin Belirlenmesi	11
2.3.1. Açlık	13
2.3.2.Dehidrasyon	13
2.3.3.Fiziksel Efor.....	14
2.3.4.Korku, Uyarılma ve Fiziksel Etki	14
2.4.İmmun Sistem	16
2.4.1.Doğal Bağışıklık	19
2.4.2.Edinsel Bağışıklık	20
2.5.Transport-İmmun Sistem İlişkisi	21
2.6.Adenozin Deaminaz.....	23
2.7.Akut Faz Yanıt.....	25
2.8.Haptoglobin	26
2.9.İmmunmodulatorler	29
2.9.1.İmmunmodulasyonun Amaçları	30
2.9.2.İmmunmodulatorlerin Sınıflandırılması ve Uygulamaları	30
2.9.2.1.Fizyolojik Ürünler.....	30
2.9.2.2.Mikrobiyal Ürünler	32
2.9.2.3.Sentetik Kimyasal Bileşikler	37
2.9.2.4.Adjuvanlar	38
2.9.2.5.Ek besinler	39
2.9.2.6.Vitaminler	39

2.9.2.7. İz Elementler	43
2.10. Çalışmanın Amacı.....	45
3.MATERYAL VE METOD	46
3.1.Hayvan Materyali	46
3.2.Gruplar	46
3.2.1. İnaktif Parapoxvirus Ovis grubu.....	46
3.2.2.Corynebacterium Cutis Grubu	47
3.2.3.Vitamin C Grubu	48
3.2.4.Kontrol Grubu.....	48
3.3.Klinik Bulguların Kaydedilmesi	49
3.4.Kan ve Örnek Alma	49
3.5.Transport Prosedürü.....	51
3.6.Hematolojik Analizler.....	52
3.7.Biyokimyasal Analizler	53
3.7.1.Stresin Belirlenmesi	53
3.7.1.1.Kortizol	53
3.7.1.2.Adrenalin	55
3.7.2.İmmunolojik Analizler.....	57
3.7.2.1.Adenozin Deaminaz.....	57
3.7.2.2.Haptoglobin	59
3.8.İstatistiksel Analizler	61
4.BULGULAR.....	62

4.1.Klinik Bulgular	62
4.1.1.Vücut Sıcaklığı	62
4.1.2.Nabız Sayısı	65
4.1.3.Solunum Sayısı	68
4.1.4.Öksürük, Burun Akıntısı, Gözyaşı Akıntısı, İshal ve Akciğerlerde Patolojik Sesler	71
4.2.Hematolojik Bulgular	71
4.2.1.Lökosit Sayısı	71
4.2.1.1.Lenfosit Sayısı	74
4.2.1.2.Nötrofil Sayısı	76
4.3.Biyokimyasal Bulgular	79
4.3.1.Stres Bulguları	79
4.3.1.1.Adrenalin Düzeyi	79
4.3.1.2.Kortizol Düzeyi	81
4.3.2.İmmunolojik Bulgular	83
4.3.2.1.ADA Aktivitesi	83
4.3.2.2.Haptoglobin Düzeyi	85
5.TARTIŞMA	89
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	113
KAYNAKLAR	116
EKLER	156
EK-1.ÖZGEÇMİŞ	156
EK-2.ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	157



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca yardım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten hocam Sayın Prof. Dr. M. Sinan AKTAŞ'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Doktora eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, sayın hocalarım anabilim dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Başak HANEDAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Nergis ULAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Şükrü DEĞİRMENÇAY'a ve Arş. Gör. Ömer AYDIN'a teşekkür ederim. Kürsümüze katıldıktan sonra desteklerin hiçbir zaman esirgemeyen kardeş ve arkadaşlarım Arş. Gör. Muhammed Sertaç EROĞLU ve Arş. Gör. Emre EREN'e teşekkür ederim. Yine kürsümüze katıldıktan sonra desteğini hiçbir zaman esirgemeyen abim, doktora öğrencisi Murat İLGÜN'e teşekkür ederim. Tez kapsamında biyokimyasal analizleri yapan Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih Mehmet KANDEMİR hocama teşekkür ederim. Morkaraman Irkı Koyunlarda Uzun Süreli Transportta Oluşan Stresin Neden Olduğu İmmün Supresyon Üzerine Parapoxvirus Ovis, Corynebacterium Cutis Lizatı ve C Vitamininin Etkisinin Araştırılması başlıklı, TDK-2019/7206 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren ve benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen aileme, ayrıca tezimin istatistiksel analizlerini yapan ve yorumlayan babam Prof. Dr. Mete YANAR'a çok teşekkür ederim. Son olarak bu süreç boyunca yanımda olup bana destek olan ve sürecin sonunda hayatımı birleştirmek istediğim Arş. Gör. Cansu GÜLLER'e çok teşekkür ederim.

Kerim Emre YANAR

ÖZET

Morkaraman ırkı Koyunlarda Uzun Süreli Transportta Oluşan Stresin Neden Olduğu İmmün Supresyon Üzerine Parapoxvirus Ovis, Corynebacterium Cutis lizati ve C Vitamininin Etkisinin Araştırılması

Amaç: Hayvan transportu dünyada ve ülkemizde çeşitli sebeplerle yapılmaktadır. Transport, hayvanlar üzerinde ciddi stres oluşturmakta ve oluşan stres immunsupresyona neden olmaktadır. İmmunsupresyon sonucu hayvanlar çeşitli olumsuz etkilere karşı savunmasız kalmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada Morkaraman ırkı koyunlarda uzun süreli transportta oluşan stresin neden olduğu immunsupresyon üzerine Parapoxvirus Ovis, Corynebacterium Cutis lizati ve C Vitamininin etkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Bu çalışmanın materyalini, aynı bakım ve besleme şartlarına tabi tutulan, 32 adet, 1-2 yaşlı Morkaraman ırkı koyun oluşturdu. Çalışma, 1 kontrol, 3 deneme grubu (İPPVO, CCL ve Vit-C) olmak üzere toplamda 4 gruptan oluştu ve her grupta 8 koyun kullanıldı. İPPVO grubunda, son uygulamanın yapıldığı günün ertesi günü transport gerçekleştirilecek şekilde, 3 gün arayla 2 kez 2 ml İPPVO intra muskuler yolla uygulandı. CCL grubunda, transport son uygulamanın yapıldığı günün ertesi günü gerçekleştirilecek şekilde 8 gün arayla 2 kez 2 ml CCL deri altı yolla uygulandı. Vit-C grubunda koyunlara transporttan hemen önce 200 mg/kg dozda C vitamini intra muskuler yolla uygulandı. Kontrol grubuna transporttan bir gün önce sadece 10 ml serum fizyolojik derialtı yolla uygulandı. Çalışma kapsamındaki tüm koyunların transport öncesi (TÖ), transport sonrası (TS), transport sonrası 1.gün (TS1) ve transport sonrası 7.günlerde (TS7) klinik bulgular (vücut sıcaklığı, nabız ve solunum sayısı), hematolojik (lökosit, lenfosit ve nötrofil sayısı) ve biyokimyasal parametreler [kortizol, adrenalin, adenoazin deaminaz (ADA) ve haptogloblin (Hp)] değerlendirildi. Hematolojik analizler için Veteriner hemogram cihazı kullanılırken, biyokimyasal analizler için koyun spesifik ELISA test kitleri kullanıldı.

Bulgular: Kontrol grubunda (Grup-IV) TÖ'ye göre TS'de hematolojik analizlerde istatistiksel olarak önemli bir fark görülmezken ($P>0.05$), kortizol (TÖ:1.67±0.03, TS:3.00±0.10), adrenalin (TÖ:6.30±0.17, TS:12.23±0.40) ve Hp (TÖ:22.26±0.80, TS:31.01±1.14) düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir artış ($P<0.05$); ADA aktivitesinde (TÖ:10.80±0.37, TS:9.45±0.28) istatistiksel olarak önemli bir azalma ($P<0.05$), İPPVO grubunda (Grup-I) TÖ'ye göre TS'de lökosit (TÖ:9.27±0.39, TS:11.23±0.52) ve lenfosit (TÖ:6.24±0.19, TS:7.46±0.29) sayılarında, adrenalin düzeyi (TÖ:6.09±0.32, TS:12.37±0.79), kortizol düzeyi (TÖ:1.58±0.08, TS:2.84±0.18) ve ADA aktivitesinde (TÖ:2.55±1.12, TS:16.72±1.94) istatistiksel olarak önemli bir artış ($P<0.05$), CCL grubunda (Grup-II) TÖ'ye göre TS'de nötrofil sayısı (TÖ:3.78±0.28, TS:5.10±0.52), adrenalin düzeyi (TÖ:6.43±0.29, TS:11.45±0.36), kortizol düzeyi (TÖ:1.61±0.13, TS:2.69±0.12), ADA aktivitesi (TÖ:6.55±1.10, TS:13.65±0.78) ve Hp düzeyinde (TÖ:21.31±0.84, TS:28.66±1.21) istatistiksel olarak önemli bir artış ($P<0.05$), Vit-C grubunda ise (Grup-III) TÖ'ye göre TS'de hematolojik analizlerde istatistiksel olarak önemli bir fark görülmezken ($P>0.05$), adrenalin düzeyi (TÖ:6.63±0.24, TS:8.44±0.24), kortizol düzeyi (TÖ:1.65±0.05, TS:1.96±0.04), ADA aktivitesi (TÖ:3.75±0.97, TS:8.31±0.56) ve Hp düzeylerinde (TÖ:20.69±1.22, TS:28.92±1.26) istatistiksel olarak önemli bir artış görüldü ($P<0.05$).

Sonuç: Morkaraman ırkı koyunlarda uzun süreli transport sonucu stres şekillendiği, transport öncesi C vitamini uygulamasının diğer gruplara göre daha çok stres önleyici etkisinin olduğu kanaatine varıldı. İPPVO uygulamasının lenfosit sayısı, ADA aktivitesi ve Hp düzeyine, CCL ve Vit-C uygulamasının da ADA aktivitesine olumlu etki ettiği, bu yönleriyle TS'de oluşan immunsupresyona karşı olumlu sonuçlarının olduğu, ayrıca ADA aktivitesi ile lenfosit sayısı arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: İmmunstimulan, Koyun, Stres, Uzun Süreli Transport

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Parapoxvirus Ovis, Corynebacterium Cutis lysate and Vitamin C on Immune Suppression Caused by Stress in Long-Term Transport in Morkaraman Sheep

Aim: Animal transport is done in the world and in our country for various reasons. Transport causes serious stress on animals and the resulting stress causes immunosuppression. As a result of immunosuppression, animals are vulnerable to various negative effects. For this reason, it was aimed to investigate the effect of Parapoxvirus Ovis, Corynebacterium Cutis Lysate and Vitamin C on immunosuppression caused by stress in long-term transport in Morkaraman sheep.

Material and method: The research material of this study was composed of 32, 1-2 aged Morkaraman sheep who were subjected to the same care and feeding conditions. The study consisted of 4 Groups: 1 Control, 3 trial groups (iPPVO, CCL and Vit-C) and 8 sheep were used in each group. In the iPPVO group, 2 ml iPPVO was administered intra-muscular 2 times with 3-day interval and the transport was performed the day after the last application. In the CCL group, 2 ml CCL was administered subcutaneously 2 times 8 days apart, and the transport was performed the day after the last application. In the Vit-C group, vitamin C was administered intra-muscular at a dose of 200 mg/kg just before transport to sheep. One day before transport, only 10 ml of saline was administered subcutaneously to the control group. Clinical findings (body temperature, pulse and respiratory rate), hematological (leukocyte, lymphocyte and neutrophil count) and biochemical parameters [cortisol, adrenaline, adenosine deaminase (ADA) and haptoglobin (Hp)] were evaluated in all sheep included in the study before transport (BT), post-transport (PT), post-transport 1 day (PT1) and post-transport 7 days (PT7). While a veterinary hemogram device was used for hematological analysis, sheep specific ELISA test kit was used for biochemical analysis.

Results: While there was no statistically significant difference in hematological analyzes in BT of the control group (Group-IV) compared to PT ($P>0.05$), a statistically significant increase in cortisol (BT: 1.67 ± 0.03 , PT: 3.00 ± 0.10), adrenaline (BT: 6.30 ± 0.17 , PT: 12.23 ± 0.40) and Hp levels (BT: 22.26 ± 0.80 , PT: 31.01 ± 1.14) ($P<0.05$); a statistically significant decrease in ADA activity (BT: 10.80 ± 0.37 , PT: 9.45 ± 0.28) ($P<0.05$); in the iPPVO group (Group-I), a statistically significant increases in leukocyte count (BT: 9.27 ± 0.39 , PT: 11.23 ± 0.52), lymphocyte count (BT: 6.24 ± 0.19 , PT: 7.46 ± 0.29), adrenaline level (BT: 6.09 ± 0.32 , PT: 12.37 ± 0.79), cortisol level (BT: 1.58 ± 0.08 , PT: 2.84 ± 0.18) and ADA activity (BT: 2.55 ± 1.12 , PT: 16.72 ± 1.94) ($P<0.05$); in the CCL group (Group-II), statistically significant increase in neutrophil count (BT: 3.78 ± 0.28 , PT: 5.10 ± 0.52), adrenaline level (BT: 6.43 ± 0.29 , PT: 11.45 ± 0.36), cortisol level (BT: 1.61 ± 0.13 , PT: 2.69 ± 0.12), ADA activity (BT: 6.55 ± 1.10 , PT: 13.65 ± 0.78) and Hp level (BT: 21.31 ± 0.84 , PT: 28.66 ± 1.21) in PT compared to BT ($P<0.05$); statistically significant increases in adrenaline level (BT: 6.63 ± 0.24 , PT: 8.44 ± 0.24), cortisol level (BT: 1.65 ± 0.05 , PT: 1.96 ± 0.04), ADA activity (BT: 3.75 ± 0.97 , PT: 8.31 ± 0.56) and Hp level (BT: 20.69 ± 1.22 , PT: 28.92 ± 1.26) in PT compared to BT ($P<0.05$) were observed, but in the Vit-C group (Group-III), there was no statistically significant difference in hematological analysis in PT compared to BT ($P>0.05$).

Conclusion: It was concluded that stress was formed as a result of long-term transport in sheep of the Morkaraman breed, and that vitamin C administration before transport had a more anti-stress effect than other groups. It was determined that iPPVO administration had a positive effect on lymphocyte count, ADA activity and Hp level, CCL and Vit-C administration also had a positive effect on ADA activity, in these aspects it had positive results against immunosuppression in PT, and there was a positive correlation between ADA activity and lymphocyte count.

Key Words: Long Term Transport, Sheep, Stress, Immunostimulant

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAT	:	Alfa-1 Antitripsin
ACTH	:	Adreno Kortikotropik Hormon
ADA	:	Adenozin Deaminaz Aktivitesi
AGP	:	Alfa-1-Asit Glikoprotein
ALT	:	Alanin Aminotransferaz
APCs	:	Antijen İçeren Hücreler
APP	:	Akut Faz Proteinleri
APR	:	Akut Faz Yanıt
AST	:	Aspartat Aminotransferaz
BCG	:	Bacillus Calmette-Guerin
β-OHB	:	Beta Hidroksi Bütirik Asit
CCL	:	Corynebacterium Cutis Lizatı
CK	:	Kreatin Kinaz
CMI	:	Hücre Aracılı İmmunite
CNS	:	Merkezi Sinir Sistemi
Cp	:	Seruloplazmin
CPK	:	Kreatin Fosfat Kinaz
CRH	:	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	:	C-Reaktif Protein
DC	:	Dendritik Hücreler
DHA	:	Dehidroascorbat
DTH	:	Gecikmiş Tip Aşırı Duyarlılık
Fb	:	Fibrinojen
FCA	:	Freund's Complete Adjuvant

FFA	:	Serbest Yağ Asitleri
GABA	:	G-Amino Bütirik Asit
G-CSF	:	Gronosit Koloni Sitümüle Faktörü
GLUT	:	Glikoz Taşıyıcıları
GM-CSF	:	Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GnRH	:	Gonadotropin Salgılayan Hormon
Hb	:	Hemoglobin
Hp	:	Haptoglobin
HPA	:	Hipotalamik-Pituitaryadrenal Aks
Hpx	:	Hemopeksin
IF	:	İnterferon
Ig	:	İmmunglobulin
IGF- I	:	İnsülin Benzeri Faktörü-1
IL	:	İnterlökin
İppvo	:	İnaktif Parapoxvirüs Ovis
LBP	:	Lipopolisakarit Bağlayıcı Protein
NAP-1	:	Nötrofil-Aktive Edici Peptit-1
NK	:	Doğal Öldürücü Hücreler
PCV	:	Hematokrit
PPR	:	Peste Des Petits Ruminant
PPVO	:	Parapoxvirüs Ovis
ROS	:	Reaktif Oksijen Türleri
SAA	:	Serum Amiloid A
SVCT	:	C Vitamini Taşıyıcıları
Tc	:	Sitotoksik Hücreler

Tf	:	Transferrin
T_H	:	Yardımcı T Hücreleri
TLR	:	Toll-Benzeri Reseptörler
TNF	:	Tümör Nekroz Faktörü
TÖ	:	Transport Öncesi
T_{reg}	:	Düzenleyici T Hücreleri
TRH	:	Tirotropin Salgılayan Hormon
TS	:	Transport Sonrası
TS1	:	Transport Sonrası 1.Gün
TS7	:	Transport Sonrası 7.Gün
TTR	:	Transtiretin
Vit-C	:	C Vitamini
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1.Akut ve kronik stres tepkisi.....	6
Şekil 2.2.Doğal ve edinsel bağışıklık sistemlerinde yer alan hücre tipleri ve tepkilerinin çeşitlilikleri.....	18
Şekil 3.1.İnaktif Parapoxvirus ovis grubundaki koyunlar (Grup I, iPPVO grubu)	47
Şekil 3.2.Corynebacterium cutis grubundaki koyunlar (Grup II, CCL grubu).....	47
Şekil 3.3.Vitamin C grubundaki koyunlar (Grup III, Vit-C grubu)	48
Şekil 3.4.Kontrol grubundaki koyunlar (Grup IV)	49
Şekil 3.5.Soğutmalı santrifüj cihazı.....	50
Şekil 3.6.-80 C derin dondurucu.....	50
Şekil 3.7.Koyunların transporttan hemen önce araçlara yüklenmesi	51
Şekil 3.8.Hemogram cihazı	53
Şekil 3.9.ELISA cihazı	54
Şekil 3.10.Durdurma solüsyonu eklenmesi	55
Şekil 3.11.Adrenalin düzeyinin ölçümünde kullanılan koyun spesifik ELISA test kiti .	56
Şekil 3.12.ADA ölçümünde kullanılan koyun spesifik ELISA test kiti	57
Şekil 3.13.Kromojen solüsyonu A ve B'nin eklenmesi.....	59
Şekil 3.14.Haptogloblin ölçümü koyun spesifik ELISA test kiti	60
Şekil 4.1.Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların vücut sıcaklığındaki değişimler	64
Şekil 4.2.Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların nabız sayısındaki değişimler ...	67
Şekil 4.3.Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların solunum sayısındaki değişimler	70
Şekil 4.4.Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama lökosit sayısındaki değişimler	73

Şekil 4.5. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama lenfosit sayısındaki değişimler.....	76
Şekil 4.6. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama nötrofil sayısındaki değişimler	78
Şekil 4.7. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama adrenalın düzeylerindeki değişimler	80
Şekil 4.8. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama kortizol düzeylerindeki değişimler	82
Şekil 4.9. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama ADA düzeylerindeki değişimler	85
Şekil 4.10. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların haptogloblin düzeylerindeki değişimler.....	87

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Hayvanların Nakilleri Sırasında Refahı ve Korunması Yönetmeliği, Ek-2, karayolu ile transportta küçükbaş hayvanlar için asgari yer tahsis kriterleri.	9
Tablo 2.2. Transport sırasında en çok kullanılan fizyolojik indikatörler	12
Tablo 2.3. İmmunmodulatorlerin kronolojik sıralaması	29
Tablo 2.4. Yaygın olarak kullanılan probiyotikler	37
Tablo 2.5. Yaygın olarak kullanılan önemli kimyasal bileşikler	38
Tablo 3.1. Kortizol düzeyinin belirlenmesi için test prosedürü	55
Tablo 3.2. Adrenalin düzeyinin belirlenmesi için test prosedürü	57
Tablo 3.3. ADA düzeyinin belirlenmesi için test prosedürü	58
Tablo 3.4. Haptogloblin düzeyinin belirlenmesi için test prosedürü	61
Tablo 4.1. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların, vücut sıcaklığının TÖ, TS, TS1 ve TS7'deki değerleri.	64
Tablo 4.2. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların, nabız sayılarının TÖ, TS, TS1 ve TS7'deki değerleri	67
Tablo 4.3. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların, solunum sayılarının TÖ, TS, TS1 ve TS7'deki değerleri	70
Tablo 4.4. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların, ortalama lökosit sayılarının TÖ, TS, TS1 ve TS7'deki değerleri.....	73
Tablo 4.5. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların, ortalama lenfosit sayılarının TÖ, TS, TS1 ve TS7'deki değerleri.....	75
Tablo 4.6. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların, ortalama nötrofil sayılarının TÖ, TS, TS1 ve TS7'deki değerleri.	78

Tablo 4.7. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların, ortalama adrenalin düzeylerinin TÖ ve TS'deki değerleri.....	80
Tablo 4.8. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama kortizol düzeyleri....	82
Tablo 4.9. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama ADA düzeyleri	84
Tablo 4.10. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama haptoglobin düzeyleri	87



1. GİRİŞ

Türkiye’de hayvancılığın daha çok nüfus yoğunluğunun düşük olduğu bölgelerde yapılması, nüfus yoğunluğunun fazla olduğu bölgelerin et ihtiyaçlarının bölgede yetiştirilen çiftlik hayvanlarından elde edilememesi canlı hayvan transportunu zorunlu kılmaktadır.¹ Ayrıca işletme, bölge ve ülke çapında canlı hayvan ihtiyaçlarının karşılanması gibi birçok sebepler de hayvan transportunun artışına/sürekliliğine katkı sağlamaktadır.² Son yıllarda yurt içi ve yurt dışı canlı hayvan satışının artması transport işlemini rutin hale getirmiş, işletmeler arası veya işletmeden kesimhaneye transportlar tüm dünya ülkelerinde yaygınlaşmıştır. Nüfusunun %99’u Müslüman olan ülkemizde Kurban Bayram’ı nedeniyle her yıl bayram öncesinde ülkenin doğusundan batısına ciddi anlamda hayvan transportu gerçekleştirilmektedir.³ Transportun tarihçesini incelediğimizde hayvan nakillerinin öncelikle gemi, sonra demiryolu, karayolu ve son olarak da hava yoluyla gerçekleştiği görülmektedir. 1607 yılında, Jamestownbound sömürgecilerini taşıyan bir İngiliz gemisi olan Susan Constant ile sığır ve daha küçük hayvanlar taşınmış ve böylece ilk hayvan transportu gerçekleştirilmiştir. Ancak hayvanların yeterli yem ihtiyaçlarının karşılanamaması, aşırı kalabalık ve olumsuz deniz şartları hayvan transportu sırasında ölüm oranını %50’ ye kadar çıkartmıştır.⁴ Amerika’da 1850 yılında 2.921 km'den fazla tren yolunun Chicago'nun merkezinden kuzey, güney, doğu ve batı noktalarına yayılmasıyla demir yolu ulaşımı cazip hale gelmiş ve canlı sığırların Chicago’ya trenle ilk transportu 5 Eylül 1867 yılında gerçekleşmiştir.^{4,5} Ancak demir yolu transportu seyahat süresinin uzunluğu ve maliyetin yüksekliğinden dolayı çok fazla tercih edilmemiştir.² Aynı zamanda ilerleyen süreçte yapılan çalışmalar kara yolu ile yapılan transportun deniz ve demiryolu ile yapılan çalışmalara göre daha az ölüm oranına neden olduğunu göstermiştir.⁶ Ayrıca, Avrupa Birliği’nde canlı hayvanların kara yolu ile tansportu ekonomik olarak en önemli transport biçimi olup, üye ülkelerde

transporta maruz kalan hayvanlarının sayısı kesin olarak bilinmemekle birlikte, bu sayının yılda 25 milyon sığır, 75 milyon koyun ve kuzu, 9 milyon keçi, 7 milyon buzağı ve 171 milyon domuz olduğu, yapılan transportların ise %90'ının karayolu ile gerçekleştiği belirtilmektedir.³ Ülkemizde ise, Avrupa Birliği ile uyum çalışmaları kapsamında hayvanların transportu sırasında hayvan refahı standartları ile ilgili olarak, hem mevzuat hem de uygulama anlamında düzenlemeler yapılmasını zorunlu kılan, 1/2005/EC sayılı Konsey Yönetmeliği hükümleri doğrultusunda, Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanununa (5996 sayılı kanun) dayanılarak, iki ayrı yönetmelik (28145 sayılı Yurt İçinde Canlı Hayvan ve Hayvansal Ürünlerin Nakilleri Hakkında Yönetmelik ve 24 Aralık 2011 tarihli ve 28152 sayılı Hayvanların Nakilleri Sırasında Refahı ve Korunması Yönetmelikleri) yayımlanmıştır.⁷ Bu yönetmeliklerle, çiftlik hayvanlarının yurt içi transportları sırasında sağlıklı, güvenli ve eziyet edilmeden gidecekleri yere varabilmeleri için gerekli şartlar ile ilgili usul ve esaslar belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Stres, Stres Fizyolojisi ve Mekanizması

Stres sözcüğünün kökeni, Latince "estricia" kelimesinden gelmektedir. Stres sözcüğü XVII. yüzyılda dert, felaket, keder, elem, bela gibi anlamlarda kullanılmış, XVIII ve XIX. yüzyıllarda ise stres kavramının anlamı değişmiş ve zor, baskı, güç gibi anlamlar yüklenmiştir. Bunun sonucu olarak da stres, organizmanın ve nesnelerin bu tür güçlerin etkisi ile biçiminin çarpıtılmasına, bozulmasına karşı gösterdiği bir direnç anlamında kullanılmaya başlanmıştır. Bu konuyla ilgilenen öncü bilim adamlarından Hans Selye, 1956 yılında, stresi "fizyolojik yapıya yüklenilen sıradan herhangi bir özel anlam taşımayan isteme karşı, vücudun tepkisi" şeklinde tanımlamıştır.⁸ Dantzer ve Mormede (1983) ise stresi, hayvan yetiştiriciliğinde rahatsızlıktan ölüme kadar çok sayıda istenmeyen sonuçlara yol açabilen zararlı çevre şartlarına, organizmanın verdiği refleks reaksiyon olarak bildirirken, Freeman (1987) stres etmenleri ile organizmanın savunma reaksiyonları arasındaki karşılıklı etkileşim olarak tanımlamıştır.⁹ Bozkurt (2016) da stresi, çevresel faktörler tarafından baskı altına alınan ve uyum sağlamada güçlük çeken bir canlıda oluşan reaksiyonların toplamı olarak tarif etmiştir.¹⁰ Bu tanımlar birleştirildiğinde stres yoğun üretim sistemine bağlı kısıtlama, açlık, susuzluk, yorgunluk, yaralanma, kötü hayvan idaresi, yeniliklerle karşılaşma ya da termal etkiler vs. gibi, canlının homeostasisini tehdit eden iç veya dış faktörlere karşı anatomik, fizyolojik ve davranış değişiklikleri şeklinde verilen biyolojik bir yanıt şekli olarak da ifade edilebilir. Bununla birlikte verilen yanıt hayvanın bağışıklık sisteminde değişim, sindirim problemleri, üreme ve büyüme fonksiyonlarında durma, daha ileri durumlarda yorgunluğa ve enfeksiyöz hastalıklara yatkınlığa bağlı ölümlere bile neden olabilmektedir.¹¹

Stres, tepki sürelerine ve yoğunluğuna bağlı olarak değişmektedir. Akut, kısa süreli stresin genel olarak organizma için faydalı olduğu düşünülürken, uzun süreli kronik stres zararlı sonuçlara neden olabilir. Kronik stres, hipotalamik-pituitaryadrenal aksın (HPA) etkileşimi ile ilişkilidir. Kateşolaminler, yani epinefrin ve norepinefrinde eşzamanlı yükselmeler, kortizol üretiminde artışa yol açar. Bunun dışında stres süresinin uzunluğu ile birlikte, stres etkeninin yoğunluğu da önemli bir faktördür.¹²

Canlılarda yaşamın devamını sağlamak amacıyla organizmanın iç ve dış ortamlardaki olumsuzluklara karşı geliştirdiği birçok savunma mekanizması mevcuttur. Hayvanlarda homeostazisin bozulmasına ve metabolizmanın değişmesine neden olan çeşitli çevresel faktörlere maruz kalınması farklı fizyolojik değişimlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Genel olarak bu değişimler iki ana başlık altında değerlendirilebilir. Bunlardan birincisi akut stres tepkisi olup ilk kez Cannon tarafından 1935 yılında tanımlanmıştır.¹³ Akut strese karşı verilen tepki sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenmektedir. İkincisi ise ilk defa 1936'da Selye tarafından tanımlanan kronik stres tepkisidir. Bu tip strese karşı organizmanın gösterdiği tepki ise hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı tarafından kontrol edilmektedir.^{14, 15}

2.1.1. Akut Stres Tepkisinin Sempatik Sinir Sistemi Yoluyla Kontrolü

Merkezi sinir sisteminden periferik bilgi taşıyan efferent motor nöronları somatik ve otonom sistem olmak üzere ikiye ayrılır. Somatik sistem iskelet kaslarının istemli hareketlerini kontrol ederken; otonom sistem kontrollerini düz kaslar, kalp kası ve farklı salgı bezleri üzerinde yapar. Otonom sinir sisteminin parasempatik iz yolunun nöronları hedef organlarla olan ilişkilerini kolinerjik reseptörler aracılığıyla sağlarlar. Bu reseptörler asetilkolini nörotransmitter olarak kullanmaktadırlar. Adrenerjik reseptörlere sahip olan sempatik nöronlar ise hedef organlarda noradrenalin hormonunu nörotransmitter olarak kullanırlar. Parasempatik ve sempatik iz yolları antagonistik olarak

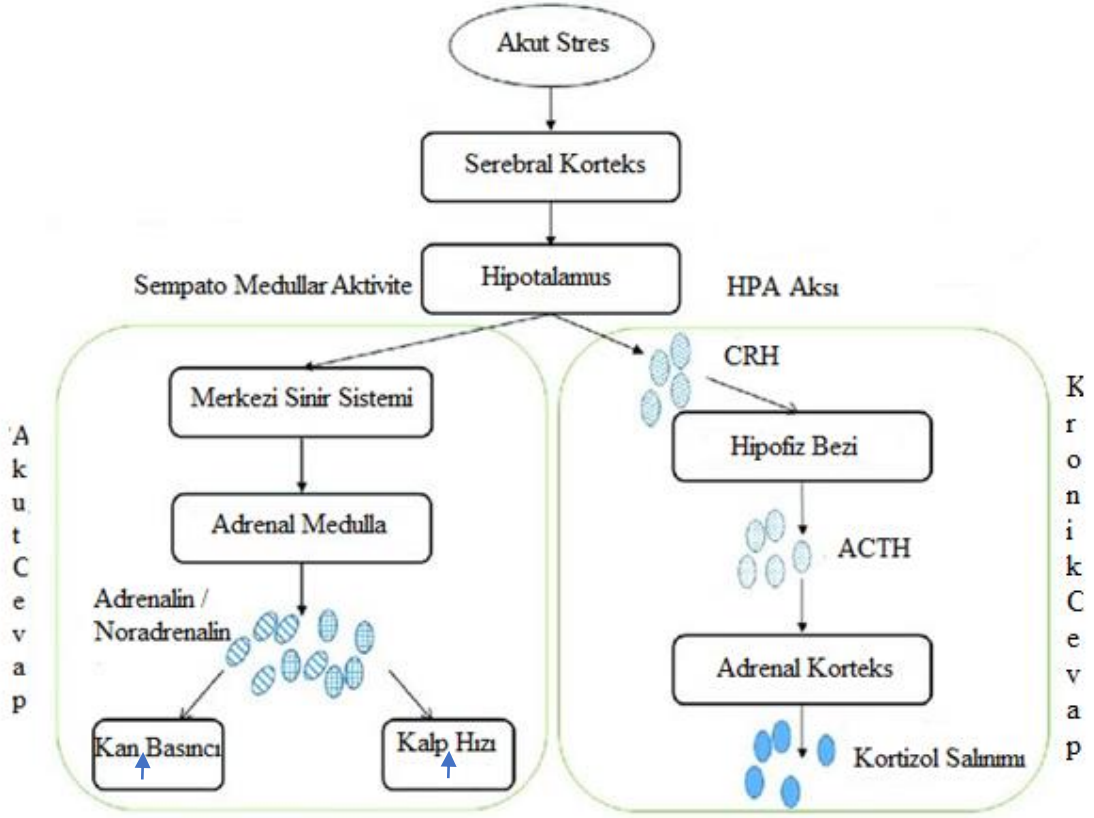
fonksiyon yaparlar ve aralarındaki denge ile vücut sistemlerini regule ederler.¹⁶ Kalp atış hızının düşürülmesi ve sindirim gibi fizyolojik olayların gerçekleştirilmesi için gerekli olan rahatlama devresinde parasempatik iz yolu görev yapar. Tehlike durumlarında ise sempatik iz yolu devreye girer ve adrenalin hormonunun adrenal bezden salgılanmasını uyarır.¹⁷ Aynı zamanda Turuncus Encephali'nin Locus Coeruleus bölgesinde bulunan sinir lifleri de stres faktörleri tarafından uyarıldıklarında nöradrenalin hormonu salgılamaktadırlar.¹⁶

Adrenalin ve noradrenalin hormonları akut stres periyodunda kas ve yağ dokularından ve karaciğerden glikoz serbest yağ asitleri ve aminoasitlerin salgılanmasını uyarmakta; glikoz ve yağ asitlerinin depolanması ile protein sentezini engellemektedir. Ayrıca sindirim, üreme, büyüme ve immun sistemin anabolik süreçleri yavaşlamakta, kalp ve iskelet kaslarına olan kan akımı yeniden düzenlenmekte ve kalp atış hızı artmaktadır. Söz konusu bu hormonal tepki çok kısa süre içerisinde görülmektedir.^{15, 18}

2.1.2. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı Yoluyla Kronik Stres Tepkisinin Kontrolü

Kronik stres sırasında hipotalamus tarafından salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) salınımı ile hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı tarafından oluşturulan tepkiler başlar. CRH'nın uyarımı ile hipofiz ön lobundan adreno kortikotropik hormon (ACTH) salınımı uyarılmakta, ACTH'da glikokortikoidlerin adrenal korteksten salgılanmasına neden olmaktadır. Kortizol ise CRH ve ACTH üretimini hipotalamus ve hipofiz üzerinde negatif geri bildirim yaparak azaltır. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın tepkisi sempatik sinir sistemi tepkisine göre hayvan üzerinde daha genel etki gösterir ve daha yavaş ortaya çıkar. Vazopresin hormonu da CRH'nın hipofiz üzerindeki etkilerini güçlendirerek ACTH salınımını uyarır ve glikokortikoidlerin (kortizol) salgılanmasını artırır. Aynı zamanda bu hormon beta-endorfin gibi pro-opiomelanokortin kökenli

peptitlerin salınımını uyarırlar. Analjezik etkiye sahip olan bu opioid peptitler CRH salınımını azaltarak stres tepkisinin azalmasına da yol açarlar.^{15, 18-20} Akut ve kronik stres tepkisi Şekil 2.1.'de sunulmuştur.²¹



Şekil 2.1. Akut ve kronik stres tepkisi²¹

2.1.3. Diğer Hormonların Akut ve Kronik Stres Tepkisinin Kontrolündeki Rolü

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı ve sempatik sinir sistemleriyle birlikte tiroid hormonları, rennin, prolaktin, büyüme hormonu ve insülin hormonları da akut ve kronik stres tepkisinin kontrolünde görev almaktadırlar. İnsülin benzeri faktörü-1 (IGF-I) akut stres durumunda salgılanması azalırken, hipofiz bezinden büyüme hormonu salınımına neden olur. Bu durum, enerjinin esas olarak yaşam fonksiyonlarının desteklenmesinde kullanımına neden olur. Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının devreye girmesiyle akut stres

hallerinde tiroid bezinden T3 ve T4 hormonlarının salgılanmaları uyarılarak organizmanın metabolizma hızı yükseltilmektedir. Kısa bir süre içerisinde prolaktin hormon düzeyi akut stres uyarımına tepki olarak artış göstermekte ve daha sonra düşmektedir. Kronik stres durumunda ise akut stresin tersine büyüme hormonu salınımı durmakta, tiroid hormonlarının etkinliği azalmakta ve yükselen glikokortikoid düzeyleri T4'ten T3'e dönüşümü azaltmaktadır. Farklı stres tiplerine tepki olarak böbrekten angiotensinogen olarak angiotensin hormonun üretimi için görev yapan rennin hormonu da salgılamaktadır. Angiotensin ise güçlü bir vazokonstriktördür.^{16, 22}

2.2. Transport-Stres İlişkisi

Ruminantların transportunda özellikle yükleme ve boşaltma anları, yolculuğun süresi, uygun olmayan araç kullanımı, kötü yol koşulları, sarsıntı ve araç hareketleri, çok sıcak veya çok soğuk iklim durumları, yetersiz havalandırma, yüksek stoklama yoğunlukları, su ve yem yetersizliği gibi birçok sebep transport sırasında hayvanları strese sokmakta ve hayvan refahını olumsuz yönde etkilemektedir.²³ Bu nedenle transport, çiftlik hayvanları için önemli bir stres unsuru olarak kabul edilmektedir.²⁴

2.2.1. Transport Stresine Neden Olan Etkenler

2.2.1.1. Hayvanların Genetiği

Bazı hayvanlar transport ve transport ile ilgili çevresel etkilere diğerlerinden daha fazla dayanabilir. Bu varyasyon, hayvanın ırkıyla veya üretim amacıyla yapılan seleksiyonla ilişkili olabilecek genetik farklılıklardan kaynaklanabilmektedir. Belirli yönetim koşullarına nasıl tepki gösterdikleri konusunda ırklar arasında farklılıklar olabilmektedir. Örneğin, Orkney ırkı koyunların, Clun Forest ırkına göre transport sırasında daha yüksek bir kalp atış hızı ve tükürük kortizol konsantrasyonu ürettiği bildirilmiştir.²⁵

2.2.1.2. Yaş, Cinsiyet ve Fiziksel Durum

Yaş, cinsiyet ve fiziksel durumlar hayvanların transport ve transport sırasındaki davranışlarını etkilemektedir. Genç sığır veya koyunların transport için kullanımı, genellikle yaşlı hayvanlara göre daha zor olabilmektedir. Ayrıca erkekler transport için dişilere göre daha fazla zorluk çıkartsalar da, bu fark yaşa bağlı da olabilmektedir. Bunun dışında yetiştirme ortamı ve daha önceki deneyimlerin de oldukça önemli olması beklenilmektedir.²⁶

2.2.1.3. Araç Dizaynı

Karayolu transportunda çiftlik hayvanlarının refahını belirleyen ana faktörler araç tasarımı, stoklama yoğunluğu, havalandırma, sürüş standardı ve yol kalitesidir. Bu amaç için özel olarak tasarlanmamış araçlarla hayvanlarının taşınması, hayvanlarda yaralanmalara ve strese neden olmaktadır.^{26, 27}

Bu nedenle kamyon, damperli kamyon, kamyonet ve zayıf rampalı tasarıma sahip diğer araçlar kullanılmalıdır. Gereksiz projeksiyonlara, özellikle hayvan transportu için uygun olmayan çok dar kapılara sahip araçlardan kaçınılmalıdır.²⁷

2.2.1.4. Stoklama Yoğunluğu

Çiftlik Hayvanları Refahı Konseyi karayolu transportu sırasında stoklama yoğunluğu için hayvan başına $A = 0.021 W^{0.67}$ formülüne dayanarak alanın belirlenmesi gerektiğini bildirmiştir.²⁸ Burada A, metrekare cinsinden alan, W ise kg cinsinden hayvanın ağırlığıdır. Koyunların taşınması sırasında oluşan stresin etkilerini azaltmak için, havalandırma panjurlu 3.5 tonluk standart bir sığır kamyonunun kullanılması önerilmiştir. Ayrıca koyunlar 1.8 x 2.3 metrelik bir alanın (her hayvan başına 0.23 m²) ayrılması ve zeminin talaşla kaplanması önerilmiştir.²⁹

Ülkemizde ise hayvanların transportunda kullanılacak araç/araçlar ‘Hayvanların Nakilleri Sırasında Refahı ve Korunması Yönetmeliği’nde belirtilen kriterlere göre

yapılmaktadır. Bu kriterlere göre hayvanların yaralanmalarını ve acı çekmelerini engelleyen ve güvenliğini sağlayan, hayvanları aşırı sıcak ve soğuğa, kötü hava koşullarına ve hava koşullarındaki olumsuz değişikliklere karşı koruyan, hayvanların kaçmasını ya da araçtan düşmesini önleyen ve hareketliliğin yarattığı zorlamalara dayanabilen, zemini kaygan olmayan bir malzeme ile kaplanmış olan, zemin döşemesi idrar ve dışkı sızıntısını asgariye indiren, nakliye sırasında hayvanların kontrol edilebilmesi ve bakımı için yeterli aydınlatma imkânı sağlayan bir araç ile transportun yapılması gerekmektedir.⁷ Ayrıca transport sırasında küçükbaş hayvanlar için ayrılacak minimum alanlar Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. Hayvanların Nakilleri Sırasında Refahı ve Korunması Yönetmeliği, Ek-2, karayolu ile transportta küçükbaş hayvanlar için asgari yer tahsis kriterleri⁷

Kategori	Canlı ağırlık (Kg)	Alan (m ² /hayvan)
Kırkılmış koyunlar ile 26 kg ve daha ağır olan kuzular	< 55	0.20 ile 0.30
	> 55	> 0.30
Kırılmamış koyunlar	< 55	0.30 ile 0.40
	> 55	> 0.40
Gebeliğin son dönemindeki dişi koyunlar	< 55	0.40 ile 0.50
	> 55	> 0.50
Keçiler	< 35	0.20 ile 0.30
	35 ila 55	0.30 ile 0.40
	> 55	0.40 ile 0.75
Gebeliğin son dönemindeki dişi keçiler	< 55	0.40 ile 0.50
	> 55	> 0.50

2.2.1.5. Sarsıntı

Sarsıntı doğrudan fizyolojik etkilere sahip güçlü bir stres etkenidir. Şimdiye kadar sarsıntı ile ilgili çoğu çalışma kümes hayvanlarında yapılmıştır. Sarsıntı frekanslarına göre belirli cevaplar oluşmaktadır. Örneğin insanlarda 0.2 Hz frekans rahatsızlığı en üst seviyeye çıkarmaktadır.³⁰ Henüz, koyunların farklı frekanslara verdiği tepkiler ayrıntılı

olarak bilinmemektedir. Forsling ve ark.³¹ sarsıntı ve gürültüye maruz kalmanın domuzlarda plazma lizin vasopressin konsantrasyonlarında artışa neden olduğunu bildirmiştir. Koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise transport sırasında dehidrasyonun da etkisiyle vasopressin konsantrasyonunun arttığı bunun da stresin bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür.³²

2.2.1.6. Yükleme, Transport ve Boşaltma

Taşınan hayvanların vücut parametrelerindeki değişikliklerin çoğu, transport, yükleme ve boşaltma işlemlerinin sonucunda meydana gelmektedir. Hayvanların özellikle araca yönlendirildikleri sırada ani yüklenmesi ve sınırlandırılması alışmadıkları bir egzersizdir. Hayvanlar genellikle aşırı gürültüye, sopa veya çubuk ile kovalamaya, itme ve tekmelemelere maruz kalabilirler. Yüklemeden hemen önce hayvanları sınırlamak için kullanılan halatlar, hayvanların kovalandığı engebeli yollar, aracı veya ayrılmayı beklerken hayvanın uzun süre ayakta durması hayvanlara etki eden diğer stres faktörleridir. Eş zamanlı olarak hareket eden tüm bu zararlı faktörler, transport başlangıcıyla birlikte, hayvanlar için transportu oldukça stresli hale getirir.^{33, 34} Tüm bu sebeplerden dolayı, yükleme sırasında ve seyahatin ilk aşamasında stresin yüksek olduğunu bildirmiştir.³⁵

Transport sırasında aracın içindeki fiziksel koşullar hayvanlardaki stresin derecesini etkileyebildiği için, transport için uygun bir taşıtın seçimi önemlidir. Benzer şekilde, yükleme ve boşaltma tesislerinin tasarımı da çok önemlidir.³⁶ Gelişmekte olan ülkelerde, hayvanları kamyonlardan yüklemek veya boşaltmak için ciddi rampa eksikliği mevcuttur. Bu durumda hayvanlar araçtan atlamak zorunda kalmaktadırlar. Bu durumlarda rampa kullanımı ve kullanılan rampaların kaymaz ayaklara sahip olması önemlidir. Rampalarda gözlenen en büyük sorunlardan biri, hayvanların düşmesine neden olan kaygan zeminlerdir. Sığırlar ve domuzlar için, 20° veya daha az açılı bir kaymaz

rampa önerilmektedir. Koyunlar ise kolayca daha dik rampalarda yukarı ve aşağı hareket edebilirler.³⁷

Araç veya ekipmanı kullanacağına karar veren kişi gibi, aracı tasarlayan kişi de önemli bir etkiye sahiptir. Transport başlamadan önce, araçtaki hayvanların stok yoğunluğu, hayvanların araçtaki gruplandırılması ve dağıtılması hakkında doğru kararlar verilmelidir. Tüm türler için, hareket halindeki bir araçta hayvanların bağlanması büyük sorunlara yol açabilmektedir.³⁶

2.2.1.7. Havalandırma

Transport sırasında 500 kg büyükbaş hayvan 560 watt, 100 kg domuz 160 watt, 30 kg koyun 78 watt ısı üretmektedir. Uzunluğu 13 m, genişliği 6 m olan ve tavsiye edilen stok yoğunluklarında stoklanan tipik bir canlı hayvan aracında, üretilen toplam ısı miktarı sığırlarda 13400 w, domuzlarda 11500 w, koyunlarda ise 8000 w olmaktadır. Bu esnada hayvanlar araç içinde büyük miktarda ısı ve su kaybeder. Sıcak koşullarda ise nefes almaları artar ve terleyerek daha fazla su kaybederler. Bu nedenle araç içerisinde hayvanlara yakın sıcaklık ve nem içeren bir mikro ortamın oluşturulması gerekmektedir. Aynı zamanda ideal mikro ortam optimal hassasiyette olmalı ve gizli ısı değişimlerini mümkün kılmalıdır. Bu nedenle minimum ısı kaybının ayarlanması gerekmektedir.³⁸ Havalandırma ve stoklama yoğunluğu, transport sırasında domuzlara ve koyunlara uygulanacak olan sıcaklık stresini modüle etmek için uygun bir yöntem olarak görülmesine rağmen, bu alanda çok faktörlü bir çalışma henüz yapılmamıştır.³⁵

2.3. Transport Stresinin Hayvanlar Üzerindeki Etkisi ve Bu Etkinin Belirlenmesi

Koyunlarda transport sırasında strese bağlı oluşan fizyolojik yanıt kalp atım sayısında ve plazma kortizol seviyesinde artış şeklinde olmaktadır.³⁹ Büyükbaş hayvanların aksine, hem kuzular hem de yetişkin koyunlar transport sırasında yatarlar.

Buna rağmen, hem kuzu hem de koyunların yatma süresi transport sırasında normal yatma süresine göre daha azdır. Ruminasyon sayısı ise normal ruminasyon sayısına göre düşüktür. Bu durum transportun stresli olduğunu gösteren davranışlara işaretir.^{40, 41} Koyunlarda transport sırasında oluşan fizyolojik stres reaksiyonlarının başlangıcı olarak yükleme anı ve sürüşün başlangıcı kabul edilmektedir.²⁹ Yükleme anı ve transportun ilk saatlerinde kalp atış hızı, kas aktivitesi ve plazma hormon konsantrasyonunda keskin yükselişler meydana gelmektedir. Yirmi dört saat boyunca kuzuların taşındığı kontrollü bir çalışmada yükleme sırasındaki kalp atım hızının dinlenme sırasındaki kalp hızının 2 katından fazla olduğu ve bu yüksekliğin ancak transportun 9. saatinde düştüğü belirlenmiştir. Yine transportun ilk aşamalarında fiziksel ve psikolojik strese işaret eden plazma kortizol ve glukoz seviyelerinde de artışlar bildirilmiştir.⁴² Yüklemenin ve transport anının ilk etkisinden sonra, transport süresinin arttırılması, yorgunluk ve dehidrasyon hayvan refahını olumsuz etkilemektedir ve strese neden olabilmektedir.⁴³ Transport sırasında en çok kullanılan fizyolojik indikatörler Tablo 2.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Transport sırasında en çok kullanılan fizyolojik indikatörler³⁶

Stres Etkeni	Fizyolojik Değişken
Açlık	FFA ↑, β-OHB↑, Glikoz↓, Üre ↑
Dehidrasyon	Osmolarite ↑, Total Protein ↑, Albumin ↑, PCV ↑
Fiziksel Efor	Ck ↑, Laktat ↑
Korku/Uyarılma	Kortizol ↑, PCV ↑
Yol Hassasiyeti	Vazopressin ↑
Korku/Uyarılma ve Fiziksel Etki	Kalp atış hızı ↑, kalp atış hızı değişkenliği ↑, solunum hızı ↑
Hipotermi/Hipertermi	Vücut sıcaklığı, Deri sıcaklığı

FFA: Serbest yağ asitleri. β-OHB: Beta hidroksi bütirik asit. PCV: Hematokrit. Ck: Kreatin Kinaz.

2.3.1. Açlık

Çiftlik hayvanlarının çoğu düzenli olarak beslenmektedir. Açlık durumunda, özellikle transport sırasında metabolizma hız yükseldiğinde, hayvanlar bu durumda rahatsız olmaktadır. Yem tüketimi veya su içmeye izin verildiğinde göstermiş oldukları davranışsal tepkiler yaşadıkları yoksunluk hakkında önemli bilgiler vermektedir. Çiftlik hayvanlarının gıda rezervleri tükendiğinde, kanda bulunan metabolitlerde çeşitli değişiklikler görülmektedir. Bunlardan beta-hidroksi bütirat ölçülebilir ve gıda rezervi tükenmesinin hayvan için ne kadar ciddi olduğunu gösteren bir parametredir. Gıda yoksunluğunun çiftlik hayvanları için önemi hakkında bilgi veren bir diğer ölçüt ise son yem tüketimi üzerine geçen zamandır.⁴⁴

2.3.2. Dehidrasyon

Çiftlik hayvanlarının uzun mesafeli transportu yem, su, yeterli dinlenme süresi, potansiyel travma ve psikolojik strese maruz kalmaları konusunda endişe oluşturmaktadır. Transport sırasında hayvanların korunmasına ilişkin Avrupa Konseyi Direktifi, bazı hayvanlar için maksimum seyahat sürelerini, dinlenme, yiyecek ve su sağlamak için bekleme noktalarının aralık ve süresini belirlemiştir.

Transport sırasında hayvanlarda dehidrasyon ve sempatik sinir aktivitesi veya sempatik sinir aktivitesi tarafından indüklenen splenik kontraksiyonlar hematokrit değerinde artışa neden olmaktadır. Konuyla ilgili yapılan bir çalışmada hayvanların yüklenmesi sırasında hematokrit değerinin arttığı, transport sırasında strese maruz kalan hayvanlarda ise bu değer azaldığı gözlenmiştir.⁴⁵ Broom ve ark. hematokritin hayvanlar yüklendikten sonra aniden azaldığını (sıfır zaman) ve daha sonra yavaş yavaş azaldığını belirtmişlerdir.²⁹ Knowles ve ark. ise, 9 ila 14 saatlik yolculukların ardından hematokritte düşüş bildirmişlerdir. Ancak bu etkiye, yuvarlama ve transport işleminin neden olduğu düşünülmüştür.⁴⁶

Albümin, hücreleri koruyan, dolaşımdaki bir antioksidan olarak kabul edilmektedir. Transport sırasındaki artışı, karşılaşılan stresin derecesini de gösterebilmektedir.⁴⁷ Albümin ve total protein miktarı uzun süren transportun bir sonucu olarak hayvanlarda dehidrasyon şekillendiğinde arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.^{48, 49} Ancak Knowles ve ark. plazma albümin konsantrasyonunun yolculuk süresinden bağımsız olarak arttığını bildirmiştir.⁵⁰

2.3.3. Fiziksel Efor

Transport sırasında, özellikle sıcak günlerde ortaya çıkan stres faktörleri, homeostazı ve sonuç olarak hayvanlarda metabolizmayı bozan fiziksel ve psişik eforlara neden olmaktadır.⁵¹ Transport sonucunda fiziksel efora bağlı hormon ve enzimlerin aktiviteleri artmaktadır. Yapılan çalışmalarda transport sonrası Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Glutamik Fosfataz, Glikoz, Kreatin Fosfat Kinaz (CPK), Kortizol, Azot Üre, Laktik Asit, Ürik ve Serbest Yağ Asit düzeyleri arttığı bildirilmiştir.^{48, 52} AST, ALT ve CPK aktiviteleri, doku hasarı, kanın zayıf kas dokusuna reperfüzyonu, hipoksi ve yorgunluktan sonra kanda artmaktadır.⁵³ Transport sonrasındaki artışlar yakalama, yükleme ve transport stresinin neden olduğu kas zarının geçirgenliğinin artmasının sonucunda meydana gelmektedir. Hayvanların transport boyunca dengelerini sürdürme çabaları fiziksel bir temas gerektirir ve hayvanlar arasındaki bu temas, membranların geçirgenliğini artırarak enzimlerin kana salınmasına sebep olur ve bunun sonucunda yorgunluk ve deride morarmalar meydana gelmektedir.⁵¹

2.3.4. Korku, Uyarılma ve Fiziksel Etki

Transport öncesi, sırası ve sonrasında meydana gelen korku ve uyarılar hayvanlarda strese neden olan bir diğer etkidir. Stres unsurlarına yanıt olarak çiftlik hayvanlarının ve diğer memeli türlerinin merkezi sinir sistemi, HPA ve sempato adrenomedüller ekseninin aktivasyonuna yol açan fizyolojik tepkilere neden

olmaktadır.⁵⁴ HPA aktivasyonu sonucunda fizyolojik koşullarda hipotalamustan salgılanan CRF, hipofiz ön lobundan ACTH salınımını uyarır. Sürekli olarak az miktarda salgılanan ACTH'nın salınımı stres unsurlarının etkisi ile yaklaşık olarak 20 kat artar. Bu hormonun etkisiyle böbreküstü bezi korteksinden kortizol salınımında artış olur. HPA aktivasyonu sonucu artan kortizol, glikojenolizde artışa, karaciğer dışında protein yapımında azalmaya yıkımında ise artışa, karaciğere aminoasitlerin girişini kolaylaştırmaya, yağ depolarından yağ asitlerinin mobilize edilmesine, lökosit diapedezini azaltarak inflamasyonun bloke edilmesine, eosinofil, lenfosit sayısında azalmaya, eritrosit sayısında ise artışa, lenfoid dokuda atrofiye neden olarak, immunoglobulin miktarında azalmaya, kan basıncında artışa, gastrointestinal sistemde hipersekresyon ve hiperasiditeye ve mental aktivitede artışa neden olur. Ayrıca yüksek kortizol, hem T lenfosit hem de B lenfosit üretimini azaltarak total lenfosit düzeyinde azalmaya, dolayısıyla immun supresyon şekillenmesine neden olur.^{55, 56}

Sempatik Adrenomedüller Ekseninin Aktivasyonu: Stres unsurları ile uyarılan otonom sempatik sistem, böbrek üstü bezi medullasından özellikle adrenal salgılanmasını arttırır. Adrenalin ise kalp kasının kasılma gücü, kasılma ve iletim hızlarında artış, bronkodilatasyon, vasokonstriksiyon, glikojenolizde hızlanma, yağ dokularından yağ asitlerinin mobilizasyonunda, beden ısısında, solunum derinliği ve hızında, pupiller dilatasyon ve mental aktivitede artışlara neden olmaktadır.⁵⁷

Çiftlik hayvanlarında transport sırasında oluşan stresi ve/veya oluşan stresin neden olduğu negatif durumları azaltmak ya da ortadan kaldırmak amacıyla sığırlarda Acepromazine⁵⁸, Azaperone⁵⁹, keçilerde diazepam⁶⁰, deniz yosunu ekstratı⁶¹, pentobarbital⁶², propranolol^{63, 64}, domuzlarda L-carnitine⁶⁵, magnezyum⁶⁶, triptofan¹⁷ ve C vitamini^{67, 68}, koyunlarda ise ksilazin, sodyum betaine⁶⁹, C vitamini⁷⁰ uygulaması gibi birçok çalışma yapılmış ve değişik sonuçlar elde edilmiştir.

Hayvanlarda stresin belirlenmesinde, biyobelirteç olarak davranış değişiklikleri (hayvanların aç olmalarına rağmen görebildiği ve koklayabildiği otlardan uzak durma, dillerini yuvarlama, böğürme ve sık sık idrar ve dışkı yapmaları), hormonal değişiklikler (kortizol, kortikosteron ve aldosteron düzeyinde artış), oksidatif stres belirteçleri (oksidan ve antioksidanların değerlerinin belirlenmesi, antioksidan enzimlerin ve redoks moleküllerinin belirlenmesi, oksidatif hasarın belirlenmesi), immünolojik indikatörler (antijene karşı lökosit yanıtı, salyadaki immunglobulin A miktarı, nötrofil/lenfosit oranı ve CD4/CD8 oranı) genomik ve proteomik indikatörler kullanılmaktadır.^{71, 72} İmmunolojik indikatörlere bakıldığında transport sırasında aktifleşen HPA aktivasyonuna ruminantların immünolojik yanıtı toplam lökosit sayısında artma (nötrofil, eosinofil ve mononükleer hücreler), lenfosit sayısında ise azalma şeklinde olmaktadır.⁴

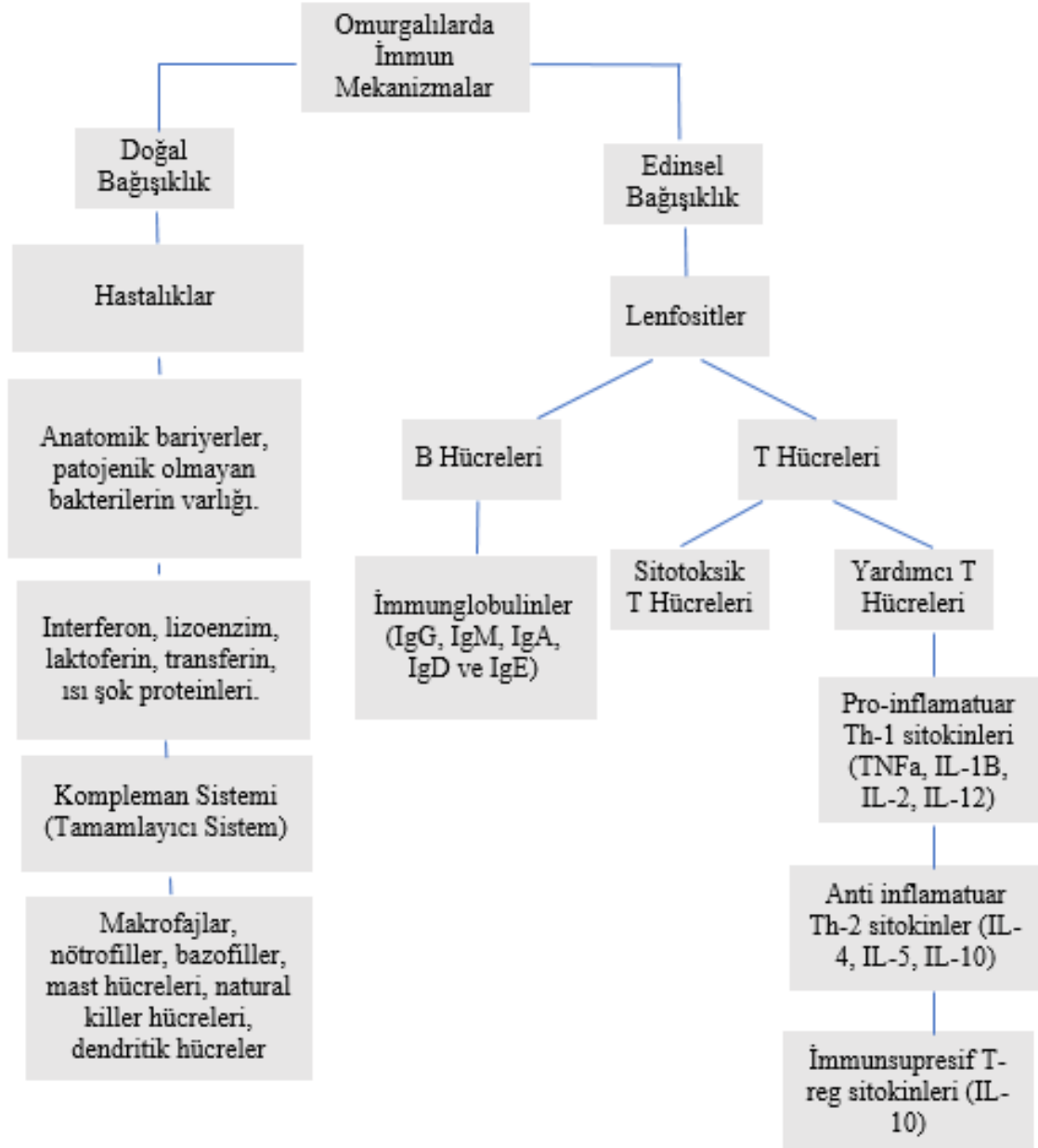
2.4. İmmun Sistem

Omurgalı canlılar hayatları boyunca mikroorganizmaların işgal tehdidi altındadırlar. Vücutlarındaki enfektif patojenleri ortadan kaldırmak için immün savunma sistemleri geliştirmişlerdir. Memelilerin bağışıklık sistemi doğuştan gelen bağışıklık ve edinsel (kazanılmış) bağışıklık olmak üzere iki şekilde oluşmaktadır.⁷³ Doğuştan gelen immün sistem, patojenlere karşı ilk konak savunma hattını oluşturmaktadır ve bu sisteme makrofajlar ve dendritik hücreler (DC) içeren fagositler aracılık etmektedir. Kazanılmış bağışıklık ise, enfeksiyonun geç safhasındaki patojenlerin yok edilmesinde ve ayrıca immünolojik hafızanın oluşmasında rol oynamaktadır. Kazanılmış bağışıklık, spesifiklik ile karakterize edilir ve genellikle yeniden gen düzenlemesi olarak bilinen bir mekanizma vasıtasıyla üretilen antijene spesifik reseptörleri taşıyan geniş bir lenfosit repertuarından klonal seçim ile gelişir.⁷⁴

İmmün sistem dört ana görevi yerine getirerek patojenlere ve enfeksiyonun zararlı etkilerine karşı hayati bir koruma sağlar. Bunlar immünolojik tanıma, immün efektör

fonksiyonlar, immun düzenleme ve immunolojik hafızadan oluşmaktadır.⁷⁵ Lökositler bağışıklık sisteminin temel hücreleridir ve iki kategoriye ayrılırlar. Makrofajlar doğal bağışıklık sisteminin hücrelerini oluştururken, lenfositler, edinsel bağışıklık sisteminin hücrelerini oluştururlar. Doğal bağışıklık sistemi hem fiziksel engellerden hem de biyokimyasal savunmadan oluşur ve edinsel bağışıklık tepkisine göre daha az spesifiktir. Omurgalı canlılarda bağışıklık sistemi, şekil 2.2.'de basitleştirilmiş bir şema ile gösterilmiştir.⁷⁶





IgG: İmmunglobulin G. IgM: İmmunglobulin M. IgA: İmmunglobulin A. IgD: İmmunglobulin D. IgE: İmmunglobulin E. TNFα: Tümör nekrozis faktör α. IL-1β: İnterlökin 1β. IL-2: İnterlökin 2. IL-12: İnterlökin 12. IL-4: İnterlökin 4. IL-5: İnterlökin 5. IL10: İnterlökin 10. Th-2: T- helper 2 hücreleri.

Şekil 2.2. Doğal ve edinsel bağışıklık sistemlerinde yer alan hücre tipleri ve tepkilerinin çeşitlilikleri⁷⁶

İmmun sistemin tepkisi, enfeksiyöz ajanın tanınması, işaretlenmesi, konakçıdan öldürülmesi ve çıkarılması ile başlayan bir dizi adımı içermektedir.⁷⁷ Çeşitli immün efektör fonksiyonlar sayesinde, bazı durumlarda enfeksiyon tamamen eradike edilebilir.

İmmun sistem kendine zarar vermemek, alerji riskini ve otoimmün bağışıklık hastalığını önlemek için kendi öz antijenleri öz olmayan antijenlerden doğru şekilde ayırmalıdır. İmmun sistem verilen yanıta bağlı olarak konakçıya hasar verebilir, bu nedenle yanıtın düzenleyici bağışıklık hücrelerinin etkisiyle düzenlenmesi de önemlidir. İmmun sistem enfeksiyöz bir ajana maruz kaldığında, anında tekrar enfeksiyon riskini azaltan, daha hızlı başlayan bir immunolojik hafıza kurar ve gelecekte ikincil bir enfeksiyon meydana gelirse daha güçlü bir tepki verir.⁷⁵

2.4.1. Doğal Bağışıklık

Gelişim sırasında, doğuştan gelen bağışıklık, edinsel bağışıklıktan önce ortaya çıkmaktadır ve muhtemelen tüm çok hücreli organizmalarda doğuştan gelen bağışıklık mevcuttur.⁷³ Doğal bağışıklık fagositik hücreler yoluyla patojenlerin ortak özelliklerini tespit edip bunları yok ederek enfeksiyona anında tepki verir. Makrofajlar, mikrobiyal yüzeylerin karakteristik patojene bağlı moleküler modellerini tanımak için patojen tanıma reseptörleri kullanarak bakteriyel enfeksiyonu tespit ederler.⁷⁵

Adaptif immunité ile zıt olarak, doğuştan gelen immün tanıma, germ-line kodlanmış reseptörler tarafından yönlendirilir. Bu durum her reseptörün spesifikliğinin, genetik olarak önceden belirlenmiş olduğu anlamına gelir. Bu germ hattı kodlu reseptörler enfeksiyöz mikroorganizma için tanımlanmış özelliklere sahip olacak şekilde doğal seleksiyonla gelişmişlerdir.⁷³

Monositler, doğal öldürücü hücreler (NK) ve dendritik hücrelerin tümü, yangısal bir tepkinin başlatılmasında hayati bir rol oynayan makrofajlar gibi bu cevaba katkıda bulunurlar. Doğal bağışıklık sisteminden gelen tepki anında olmakla beraber patojen istilasına karşı ilk savunma hattını oluşturur. Bununla birlikte, bu tepki patojenlerin üstesinden gelebilir fakat immün hafıza birikimine herhangi bir katkıda bulunmaz.⁷⁵

2.4.2. Edinsel Bağıklık

Edinsel bağıklık, timusta olgunlaşan T hücrelerinin etkilediği hücreler ve kemik iliğinde olgunlaşan B hücrelerinin etkilediği humoral bir tepkiden oluşur. Edinsel immun yanıtın başlaması günlerce sürmesine rağmen, antijene spesifik reseptörlerin sayesinde etkili bir cevap oluşabilir.⁷⁵ Edinsel immun yanıtın aktivasyonu, plazma hücrelerinin, B hücrelerinin, T hücrelerinin ve fonksiyonel efektör hücrelerinin varlığında antijen içeren hücreler (APCs) tarafından aktive edilerek lenfositlerin çoğalması ve farklılaşması sağlanır.⁷⁷ Her lenfosit yapısal olarak benzersiz tek tip bir reseptör sergilediğinden tüm lenfosit popülasyonundaki antijen reseptörlerinin repertuarı oldukça büyük ve çeşitlidir. Bu repertuarın büyüklüğü ve çeşitliliği bireysel bir lenfositin reseptörüne bağlanan bir antijenle karşılaşması olasılığını artırarak hücrelerin aktivasyonunu ve çoğalmasını tetiklemektedir. Klonal seleksiyon olarak adlandırılan bu işlem, selektif bağıklık sisteminin temel özelliklerinin çoğundan sorumludur. Enfeksiyona cevaben lenfositlerin klonal genişlemesi, etkin bir immun yanıtın oluşması için kesinlikle gereklidir. Bununla birlikte, yeterli sayıda klonun üretilmesi ve efektör hücrelere farklılaşması, üç ile beş gün arasında sürmektedir.⁷³ Bu süre çoğu patojenin konakçıya zarar vermesi için yeterlidir. Aktivasyon sonucunda B hücreleri, antikor üreten hücrelerde çoğalır ve olgunlaşır. Üretilen endojen antikorlar, hücre yüzeyinde spesifik antijen reseptörleri olarak etki eder.⁷⁵

Efektör hücreler ise üç hücre tipi oluştururlar. Bunlar patojenleri öldüren sitotoksik hücreler (T_c), daha etkili bir yanıt sağlamak için diğer hücre tiplerini etkileyen yardımcı T hücreleri (T_H) ve diğer lenfositlerin baskılandığı durumlarda immun cevabı kontrol eden düzenleyici T hücreleri (T_{reg}) aktive edilmiş lenfositlerin bir kısmı, aynı patojene ikinci kez maruz kaldıktan sonra spesifik efektör hücreler hızla farklılaşan hafıza

hücrelerine dönüşür. Bu durum canlıda yaşam süresi boyunca oluşturulan immunolojik bellek aracılığıyla uzun süreli bağışıklık sağlar.⁷⁵

2.5. Transport-İmmun Sistem İlişkisi

Transport stresi kompleks bir konudur. Transport yönetimi, iklim değişikliği, yükleme metotları, beslenme ve su ihtiyaçları gibi birçok faktör transport sırasında strese neden olmaktadır.⁷⁸ Hayvanların bu strese karşı verdikleri tepki nöronlar ve hormonlar arasındaki etkileşimle meydana gelmektedir. Bu etkileşim sonucunda vücutta fiziksel, hematolojik, biyokimyasal ve hormonal parametrelerde değişimler meydana gelmektedir.⁷⁹ Genel olarak transport stresine bağlı biyokimyasal değişimler glikoz konsantrasyonu, esterleşmemiş yağ asitleri ve kas enzimlerinde artışlar şeklinde olmaktadır.⁸⁰ Araştırmacılar HPA aksın aktivasyonuna bağlı olarak transportun farklı aşamalarında kortizol ve katekolaminlerin seviyelerinde değişimler olabileceğini bildirmişlerdir.^{81, 82} Adrenal korteksin aktivitesindeki artışlar hayvan refahını olumsuz etkilemekte ve immunsupresyona neden olabilmektedir.⁸³

Farklı stres kaynaklarının birleşimi, tek bir stres kaynağının etkisine göre çok daha büyük sonuçlar doğurmaktadır. Transport birçok stres kaynağının birleşimini içermektedir. Örneğin genç hayvanlar transporttan hemen önce sütten kesildiğinde, anne bakımı yokluğu ve süt yokluğu transport ile ilgili stres kaynaklarına eklenerek bu hayvanları hastalıklara açık hale getirmektedir. Ayrıca, bir patojen başka bir patojeni duyarlı hale getirebilir. Örneğin, subklinik seyreden viral enfeksiyonlar, sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırır ve bu durum ciddi hastalıklara yol açabilir.⁸⁴

Transport sırasında oluşan strese bağlı olarak hayvanlarda enfeksiyon eşliğinin düşmesi veya enfeksiyon başlatmak için gereken patojen miktarının azalması, enfeksiyonlara karşı duyarlılığa neden olur. Bununla birlikte, patojenlerin iletimi alıcı

hayvanda her zaman hastalığın tetiklendiği anlamına gelmemektedir. Bireylerin hastalığa duyarlılığı, vücut savunma sistemlerinin, özellikle de bağışıklık sisteminin etkilendiği durumlarda artar. Zayıf refah koşulları, bu sistemlerin verimliliğini düşürür, enfeksiyonlara yatkınlık meydana gelebilir ve immunsupresyon oluşabilmektedir.⁸⁵ Transport sonrası immunsupresyona bağlı olarak ruminantlarda buzağılarda bovine herpes virüs, buzağı ve koyunlarda pasteurellosis, koyunlarda ve atlarda salmonellosis gibi enfeksiyonlarda artışlar meydana gelmektedir.^{84, 86}

Transporta maruz kalan hayvanlar, karıştırıldıkları diğer hayvanlar tarafından kontamine olmuş bir ortamdan gelen patojenlerle enfekte olabilirler. Hayvanların transportundan hemen sonra oluşan bu enfeksiyonlar, hayvanların refahı ve hayvansal üretim maliyetleri ile ilgili olarak büyük önem taşımaktadır. Örneğin farklı çiftliklerden bireylerle karıştırılan ve taşınan genç hayvanlar, solunum ve gastrointestinal sistem hastalıklarıyla enfekte olma olasılığı daha yüksektir. Hastalık ayrıca transport sonucunda transport edilmemiş hayvanlara da bulaşabilir. Fakat uzun mesafeli transport sadece hayvanların hastalıklarla temas etme fırsatını arttırmakla kalmaz, aynı zamanda transport sırasındaki stresten kaynaklanan immunosüpresyon nedeniyle onları enfeksiyonlara daha duyarlı hale getirir.⁸⁷

Transport stresine maruz kalan hayvanlarda gelişen immunolojik yanıt ise toplam lökosit sayısında artış şeklinde olmaktadır. Özellikle nötrofil, eozinofil ve mononükleer hücrelerin artışı lökosit sayısının artışına neden olmaktadır. Ancak transport stresi bir diğer lökosit olan lenfosit sayısında azalmaya neden olmaktadır. Kan parametrelerindeki bu değişimler transport stresinin belirlenmesinde önemli görülmektedir.^{88, 89} Koyunlar üzerinde yapılan çalışmalarda da uzun süreli transport sonucunda lenfosit sayısında azalma gözlenirken, nötrofil sayısında ise artış meydana gelmiştir.⁴³ Yapılan çalışmalar transport sırasında lenfositlerden özellikle T lenfositlerin sayısının azaldığını bildirirken

B lenfositlerin sayısında belirgin bir değişiklik gör lmemiştir.^{90, 91} T lenfositlerin değerlendirilmesinde ise son zamanlarda Adenozin deaminaz aktivitesinin (ADA) ciddi pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir.^{92, 93}

2.6. Adenozin Deaminaz

Adenozin deaminaz (ADA), sadece lenfositlerde ve monositlerde bulunan adenozinin inosine ve 2'-deoksiadenozinin 2'-deoksinozinine deaminasyonunu katalize eden bir enzimdir.⁹⁴ ADA'nın kandaki lenfosit ve monositlerin fonksiyonları ve olgunlaşmaları için esansiyel olduğu düşünülmektedir.⁹⁵ ADA vücutta tüm dokularda bulunmasına rağmen, çoğunlukla T-lenfositlerde bulunmakta ve başlıca fizyolojik aktivitesi lenfositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlamaktır. ADA aktivitesindeki azalmanın lenfosit sayısı ve lenfosit proliferasyonunun ve farklılaşmasının baskılanması ile ilişkili olduğu ve bu durumun immun cevabın yetersizliğine neden olduğu bildirilmektedir.⁹⁶⁻⁹⁸ ADA'nın genetik eksikliği, hücresel ve humoral immun yanıtların yetersizliği ile karakterize ciddi kombine immun yetmezlik hastalıklarına neden olmaktadır.⁹⁹ ADA aynı zamanda tümör nekroz faktörü (TNF)  retimini baskılamakta ve Nitrik Oksit üretimini uyarmakta, böylece hem doku perfüzyonunun korunmasında önemli bir rol oynamakta hem de bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olmaktadır.^{100, 101}

Adenozin Deaminaz aktivitesi, hücresel bağışıklığın uyarıldığı birçok hastalıkta yükselmektedir.¹⁰² ADA aktivitesi karaciğer hastalıkları, hematolojik hastalıklar ve bulaşıcı birçok hastalıkta belirgin bir şekilde artmaktadır. ADA düzeyinin belirlenmesi, kolay tanınması, yüksek duyarlılığı ve düşük maliyeti nedeniyle otoimmun ve enflamatuvar hastalıkların tanısında ve izlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.¹⁰³

İnsanlarda ADA'nın üç izoenzimi izole edilmiştir. Bunlar ADA₁, ADA₂ ve ADA_{1+cp}'dir. ADA₁ dalakta, lenfositlerde, monositlerde ve nötrofillerde bol miktarda

bulunur. ADA₂ ise normal serumda baskın olan, sadece monositlerde saptanan baskın formdur. ADA_{1+cp} karaciğer, akciğer, kas ve pankreas dokusunda bulunurken böbreklerde sadece ADA_{1+cp} mevcuttur.¹⁰¹

Adenosin deaminazın temel biyolojik rolü, lenfositlerin proliferasyonu ve farklılaşmasını sağlamaktır.¹⁰¹ ADA'nın kalıtsal kusurları, pürin nükleotit metabolizmasında anormalliğe yol açarak lenfosit için seçici toksik olan maddelerin üretilmesine neden olur. Bu durum T ve B hücrelerinin disfonksiyonunu içeren ciddi kombine immun yetmezlikle sonuçlanır.¹⁰⁴ ADA aktivitesi, lenfositlerin antijenik ve mitojenik tepkileri sırasında artar ve hücre aracılı immunité (CMI) için bir belirteç olarak kabul edilir.¹⁰⁵

İnsanlarda yapılan bir çalışmada T lenfosit sayısının artışının ve timüs bezinin gelişiminin, ADA aktivitesine bağılı olarak arttığı görünmektedir.¹⁰⁶ Ayrıca yapılan başka bir çalışmada tip 2 diabetes mellitus hastalarında ADA seviyesi ile hbA1c seviyeleri arasında önemli pozitif korelasyon olduğu ortaya çıkmış, diabetes mellituslu insanlarda glisemik ve immunolojik durum hakkında önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁷ Yine insanlarda yapılan bir çalışmada Pleural ADA aktivitesinin, pleural tüberkülozun tanı prosedürlerine entegre olabileceğı bildirilmiştir.¹⁰⁸ İnsanlar üzerindeki bir diğér çalışmada ise Behçet hastalığında ADA düzeyi incelenmiş ve artmış plazma ADA aktivitesinin Behçet hastalığında T lenfosit aktivasyonunun potansiyel rolü ve yine bu aktivitenin aktif T hücreleri ile nötrofil hiperfonksiyonları arasında olası bir ilişki belirlenmiştir.¹⁰⁹ Farklı bir çalışmada, romatoid artritli insanlarda ADA aktivitesindeki artışın, pleural sıvıdaki T lenfositlerin uyarılmasına bağılı olarak meydana geldiğı belirtilmiştir.¹¹⁰ Akut lenfoblastik, akut miyeloid, kronik miyeloid ve kronik miyeloid patlama krizli lösemili 36 hastanın araştırıldığı bir çalışmada, blast hücrelerindeki ADA düzeyi ölçülmüş, Akut lenfoblastik ve kronik miyeloid patlama krizi hastalarında

özellikle yüksek seviyeler bulunmuş ve ADA ölçümünün, farklılaşmamış akut lösemilerde ve kronik miyeloid lösemide erken patlama krizinin başlangıcını tespit etmede tanı açısından yararlı olabileceği bildirilmiştir.¹¹¹ Tubercular Meningitisli hastalarda yapılan bir çalışmada, beyin omurilik sıvısından ADA aktivitesinin belirlenmesinin hızlı teşhis ve yönetim için daha iyi ve güvenilir bir yaklaşım olabileceği belirtilmiştir.¹¹² Konjenital hipoplastik anemilerde yapılan bir çalışmada, eritrosit ADA aktivitesinin belirlenmesinin tanı açısında çok önemli olduğu gösterilmiştir.¹¹³ Başka bir çalışmada ise Tifo hastalığında lenfositler ADA düzeyi incelenmiş ve bu seviyenin immun cevap ile ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir.¹¹⁴

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında koyunlarda şap hastalığında ADA aktivitesi incelenmiş, ADA seviyesi ile kandaki lenfosit ve monosit düzeyleri arasında önemli bir ilişki olduğu ve düzeydeki artışın, uyarılmış hücre aracılı bağışıklık sistemi ile alakalı olduğu bildirilmiştir.¹¹⁵ Diğer bir çalışmada ise *Tropikal Theileriosis*'li sığırlarda yine artan serum ADA aktivitesi hücresel yanıt ile ilişkilendirilmiştir.¹¹⁶ Sığırlar üzerinde yapılan bir çalışmada da *Eurytrema Coelomaticum* ile enfekte sığırlarda serum çinko seviyesi ile ADA aktivitesi arasında negatif korelasyon olduğu, çinkonun ADA aktivitesini katalize ettiği bildirilmiştir.¹¹⁷

2.7. Akut Faz Yanıt

Akut faz yanıt (APR) veya akut faz reaksiyonu, spesifik bir immun yanıt alınmadan önce ortaya çıkan, kompleks, erken ve antijene spesifik olmayan savunma sistemi reaksiyonudur.¹¹⁸ Akut faz reaksiyonları stres, travma, neoplastik büyüme, bakteriyel, paraziter ve viral enfeksiyonlar, yanıklar, cerrahi, immunolojik bozukluklar tarafından aktive edilmektedir.^{119, 120} APR'nin asıl amacı, zararlı maddeyi izole edip, yok ederek homeostazı yeniden sağlamak ve onarım sürecini aktif hale getirmektir.¹²¹ Hasarlı doku APR'yi başlatan birincil kaynaktır. İlk aşamada doğal başıklık sistemi sayesinde

makrofaj ve monositlere ait hücrelerin aktivasyonu sonucunda interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve bazı proinflamatuvar sitokinler sentezlenir.¹²²

Bu mediatörler, fibroblastların, lökositlerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonunda rol oynarlar. Son olarak daha fazla sitokin üretilerek (IL-6, IL-8, IL-11, nitrik oksit), kan damarlarının geçirgenliği ve lökosit göçü artırılır ve yangısal değişiklikler meydana gelir.¹²³ APR'ye eşlik eden en önemli metabolik değişikliklerden biri, başta karaciğer olmak üzere diğer organlarda da meydana gelen ve akut faz proteinleri olarak bilinen bir grup proteinlerin sentezidir.¹²³

Çiftlik hayvanlarında akut faz proteinleri (APP) olarak birkaç protein kabul edilmiştir. Bunlardan bir kısmı yangı sırasında konsantrasyonları artan pozitif APP'ler: Bunlar serum amiloid A (SAA), haptoglobin (Hp), seruloplazmin (Cp), fibrinojen (Fb), C-reaktif protein (CRP), alfa-1-asit glikoprotein (AGP), alfa-1 antitripsin (AAT), hemopeksin (Hpx) ve lipopolisakarit bağlayıcı protein (LBP)'dir. Diğerleri ise yangı sırasında konsantrasyonları azalan negatif APP'ler: Bunlar ise albümin, transferrin (Tf) ve transtiretin (TTR)'dir.^{120, 124} Pozitif APP'ler ayrıca enfeksiyondan sonraki zamana bağlı olarak konsantrasyonlarındaki artışa göre üç alt gruba ayrılır:

- 1-) Major- konsantrasyon enfeksiyondan sonraki ilk 48 saatte 10-100 kat artar,
- 2-) Orta - konsantrasyon enfeksiyondan sonraki ilk 3-4 günde 2-10 kat artar,
- 3-) Minör- konsantrasyon yalnızca biraz artar ve değişim daha yavaş gerçekleşir.¹²⁵

2.8. Haptoglobin

Haptoglobin (Hp) koyun ve keçilerde önemli bir akut faz proteini olarak kabul edilir. Hp, APR sırasında artan taşıyıcı (metal bağlayıcı) plazma proteinini ifade eder.¹²⁴ Esas olarak karaciğerde sentezlenirken, kodlama geninin, akciğer, dalak, böbrek, deri ve

adipoz doku gibi diğer dokularda olduğu bildirilmektedir.¹²⁶ Hp sentezinde ve düzenlenmesinde büyüme hormonu, insülin, bakteriyel endotoksinler, prostaglandinler, proinflatuar sitokinler, IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü aracılık eder.¹²⁴ Hp'nin birçok önemli özellikleri bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi serbest hemoglobini (Hb) eş molar oranda çok yüksek afinite ile bağlamaktır. Kompleks Hp-Hb molekülü çok büyük olup böbrek glomerülünden geçemez. Sadece retiküloendotelial sistem tarafından çıkarılabilir. Bu durum makrofaj ve monosit yüzeylerinde bulunan CD163 reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirilir. Kan dolaşımındaki serbest Hb toksik ve oksidatif aktiviteye sahiptir.¹²⁷ Hp, Hb'yi bağlar ve böylece oksijen radikallerinin oluşumunu önler (demir tarafından uyarılarak), hemolizle ilişkili oksidatif hasarları azaltır ve antioksidan olarak rolünü tamamlar.¹²² Hb, bakteri üremesi için gerekli temel elementlerden biri olan demiri içerir. Hp-Hb kompleksi oluşturulduktan sonra, bakteri için demir kullanılamaz hale gelir.¹²⁸

Ek olarak Hp mast hücre proliferasyonunu inhibe eder ve CD11/CD18 reseptörüne bağlanarak efektör hücreleri ile doğrudan etkileşime girer. Ayrıca immunmodülatör ve antiinflatuar rolünü eksprese eden T hücre proliferasyonunu (Th2, CD4⁺ ve CD8⁺ inhibisyonu) baskılamaktadır.^{129, 130}

Bir hayvanın strese karşı tepkisi, homeostaziye eski haline getirmek için tasarlanmış çeşitli adaptif fizyolojik mekanizmaları içermektedir. Bunlar arasında APR; enfeksiyonlar, doku hasarı, neoplastik büyüme, immunolojik bozukluklar veya stres gibi birçok farklı uyarana cevap olarak meydana gelen spesifik olmayan bir immun yanıtıdır.¹²²

Veteriner Hekimlikte Hp üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde sığırlarda solunum sistemi hastalıkları ve laminitis, yangısal hastalıklar, metrit, buzağılarda salmonella enfeksiyonları domuzlarda solunum sistemi hastalıkları ile kilo alımının kontrolü, köpeklerde stres durumu gibi bir çok durumda Hp düzeyi incelenmiş ve

hastalıkların erken tanı ve prognozunun belirlenmesinde artan Hp düzeyinin önemli bir indikatör olduğu bildirilmiştir.¹³¹⁻¹³⁸

Hayvanlar transport durumunda hem fizyolojik (yer kısıtlaması, stoklama vb.) hem de fiziksel strese (açlık, susuzluk, yorgunluk, yaralanma veya ısı artışı) maruz kalmaktadır.¹³⁹ Serum Hp seviyesi ise doku hasarı, yangısal veya enfeksiyonel durumlarda arttığı bildirilmiştir. Ayrıca Hp, ruminantlarda uzun süreli transport gibi fiziksel stres oluşturan durumlarda özellikle interlökin 1 ve 6, tümör nekroz faktör (TNF- α) gibi sitokinlerin, reseptörleri aktive etmesi sonucunda karaciğer hepatositlerindeki monosit ve makrofajlardan üretilip kana salınmaktadır.^{140, 141}

Yapılan bir çalışmada akut faz proteini olarak bilinen Hp, 2 gün boyunca transport edilen buzağların serumlarından, 33 k + 20 k Dalton fraksiyonu olarak tespit edilmiş, bu fraksiyonun serum konkanavalin A'ya karşı lenfosit proliferatif tepkisi üzerinde baskılayıcı aktiviteye sahip olduğunu ve Hp konsantrasyonu ile serumdaki lenfosit supresyonu arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon bulunduğunu bildirilmiştir. Ayrıca, akut faz serumlarından elde edilen Hp fraksiyonunun (33 k+20 k Dalton), lenfosit blastogenezinde doza bağımlı şekilde baskılamaya neden olduğu da belirtilmiştir.¹⁴⁰

Koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 6 saatlik transport sonrasında koyunlarda Serum Amiloid A (SAA), Hp ve lökosit sayılarının transport sonrasında ciddi şekilde yükseldiği ve SAA, Hp ve lökosit sayılarının hayvan sağlığı ve refahı açısından yararlı indikatörler olduğu rapor edilmiştir.¹⁴²

Domuzlar üzerinde yapılan bir çalışmada, hayvanlar uzun süreli transporta maruz bırakılmış ve Hp seviyeleri ölçülmüştür. Yapılan çalışmanın sonucunda stres kaynağı olan transport, APP'lerde yükselme meydana getirmiş ve APP'nin hayvanların transport sırasındaki refah göstergesi için önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir.¹⁴³

Kolacz ve ark. domuzlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hayvanlar uzun süreli iki transport arasında dinlenme periyoduna alınmış ve Hp düzeyleri incelenmiştir. Yapılan çalışmada hem transport sırasında hem de dinlenme anında serum Hp düzeyinin yükseldiğini, domuzlarda transport stresinin görüntülenmesinde Hp düzeyinin önemli bir belirteç olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁴

2.9. İmmunmodulatorler

İmmünmodülasyon kavramı ilk kez 1796'da ortaya atılmış ve ilk aşılama Edward Jenner tarafından çiçek virüsüne karşı yapılmıştır. Ardından bağışıklık sisteminin hem iç hem de dış patojenlere karşı mücadele etmesi için çalışmalar yapılmıştır. Tablo 2.3'te immunomodulatorlerin kısa bir geçmişi özetlenmiştir.¹⁴⁵

Tablo 2.3. İmmunmodulatorlerin kronolojik sıralaması¹⁴⁵

Ürünler	Kaynaklar
Endotokin (LPS)	Billroth (1865)
Erisipel Toksin	Coley (1894)
Mycobacterim Adjuvanları	Freund ve ark. (1937)
Zymosan	Pillemer ve Eckert (1941)
FCA	Freund ve McDermott (1942)
İnterferon	Isaacs ve Lindenmann (1957)
Liposomes	Bangham ve Home (1964)
Corynebacterium Parvum	Prevot ve ark. (1963)
Timik Hormonlar	Maisin (1964)
Çift Sarmallı Polinükleotidler	Vilcek ve ark. (1968)
Maya Glukan	DiLuzio ve Riggi (1970)
Lentinan	Chihara ve ark. (1969)
Levamisol	Renoux ve Renoux (1971)
Muramyl Dipeptit	Lederer ve ark. (1975)
IL1 ve IL2	Robb ve ark. (1981)
IL8 ve NAP-1	Baggiolini ve ark. (1989)
CD25	Sakaguchi ve ark. (1995)
GITR (Glukokortikoid TNF reseptör)	McHugh ve ark. (2002)
Antibadi stokin füzyon protein	Ortiz-Sanchez ve ark. (2008)
Biogenik Selenyum Nanopartikülleri	Yazdı ve ark. (2012)

FCA: Freund's complete adjuvant. IL 1: İnterlökin 1. IL 2: İnterlökin 2. IL 8: İnterlökin 8. NAP-1: Neutrophil-activating peptide-1.

2.9.1. İmmunomodulasyonun Amaçları

İmmunomodulasyonun amaçları, mikroorganizmaların neden olduğu hastalıklara karşı güçlü ve uzun süreli bağışıklık tepkisini aktive etmek; yenidoğan dönemde ve genç hayvanlarda spesifik ve spesifik olmayan bağışıklığın olgunlaşmasını hızlandırmak; süt sığırlarında meme bezi veya neonatal ruminantlarda gastrointestinal sistem gibi hassas bölgelerde lokal koruyucu immün reaksiyonlar geliştirmek; stres ve çevre kirliliğinin immünsupresif etkilerini azaltmak ve aşılama sonrası bağışıklık süresini artırmak olarak sıralanabilir.¹⁴⁵

2.9.2. İmmunomodulatorlerin Sınıflandırılması ve Uygulamaları

2.9.2.1. Fizyolojik Ürünler

Nöroendokrin Hormonlar: Kapsamlı bir şekilde çalışan bağışıklık sistemi ve sinir sistemi arasında yakın bir etkileşim vardır.¹⁴⁶ İmmünkompetan hücreler sadece nöroendokrin mediatörlerin reseptörlerine etki ederek salgılama işlevini başlatırlar. Nöroendokrin sistem ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim, vücudun homeostazını korumak için çok önemlidir.¹⁴⁷ Bu etkileşimdeki herhangi bir değişiklik, vücudun çeşitli bulaşıcı, yangısal veya otoimmün hastalıklara karşı duyarlılığının artmasına yol açabilir.¹⁴⁸

Merkezi Sinir Sisteminin (CNS) bağışıklık sistemini kontrol etmesi iki ana mekanizma ile olmaktadır. İlk mekanizma HPA eksen aracılı hormonal cevaptır. İkincisi ise sempatik ve immün organların çoğunda (kemik iliği, timus, lenf düğümleri, dalak vb.) bulunan parasempatik sinir sisteminden salgılanan asetilkoline bağlı norepinefrin (noradrenalin) salınımıdır.¹⁴⁹ Bunlara ek olarak immün cevabın düzenlenmesinde, Tirotropin salgılayan hormon (TRH), CRH, Gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) ve önemli stres hormonları Kortizol ve Dehidroepiron ve büyüme hormonu gibi hormonlarında etkisi fazladır.¹⁴⁵

Timus Ürünleri: Timus, doğum öncesi ve doğum sonrası yaşamda lenfoid yapıların oluşumunda ve yaşam boyunca lenfoid sistemin uyumlu çalışmasında önemli bir rol oynamaktadır. Timosin-a 1, timopoietin, timulin, timosin fraksiyon 5, Timik Humoral Faktör, THF-gama 2, splenopentin ve timopentin, immun sistemin düzenlenmesinde özellikle önemlidir. Bu major timik hormonlar arasında timopoietin temel olarak sığır timüsünden izole edilmiştir. Molekül ağırlığı 5 kDa ve 49 amino asitten oluşmaktadır. Bu protein esas olarak nöromusküler sisteme etki eder ve T hücre farklılaşmasında ve fizyolojik fonksiyonunda rol oynar.¹⁵⁰

Sitokinler: Sitokinler, bağışıklık sisteminin düzgün çalışması için gerekli olan düşük moleküler ağırlıklı ve glikoproteinlere benzer yapılardır.¹⁵¹ Çeşitli immun hücreler, bağışıklık ataklarını iletmek ve düzenlemek için sitokinleri üretir. Sitokinlerin immunmodülatör olarak rolü, gelecekte tedaviler için önemli kabul edilmektedir. Bunlar otokrin, parakrin ve endokrin etki şekillerine sahiptir. Kendi üretimleri üzerinde sinerjik veya antagonistik etki gösterebilirler. Sitokinler, ortaya çıkan patojenlere karşı geliştirilmiş alternatif bir tedavi stratejisini temsil etmektedirler. Sitokinler bağışıklığı arttırmak, hastalıklı veya bağışıklık sistemi zayıflamış bireyleri tedavi etmek ve aşılarla karşı istenen bağışıklık tepkilerini arttırmak için kullanılabilir.¹⁵

Glikokortikoidler: Glikokortikoidler daha çok lenfositlerin dahil olduğu kronik yangılarda kullanılmaktadırlar. Makrofajlarla alakalı hastalıklarda daha az etkilidirler.¹⁵³ Glukokortikoidlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi, kortikosteronun salınımını bifazik olarak inhibe etmektir. Ancak uzun süreli glukokortikoid salınımı artan fagositoza ve nötrofiliye neden olarak bağışıklık sisteminin uyarılmasına neden olur.¹⁵⁴ İmmun fonksiyonun baskılanması ve HPA eksenini glukokortikoidler tarafından negatif feed back baskılanması, IL-1, IL-2, IL-3 IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 ve IFN- γ gibi çeşitli sitokinlerin sentezinin inhibe edilmesi sonucunda gen transkripsiyonunun baskılanmasıyla meydana

gelmektedir.¹⁵⁵ Ek olarak, glukokortikoidler, anti-enflamatuar mekanizmalarını lipokortin-1 sentezleyerek uygularlar. Lipokortin-1, fosfolipaz-A2'yi bloke eder. Bu bloke eikosanoid sentezini ve birçok lökosit enflamatuar olayını (örneğin, epitel yapışma, göç ve kemotaksi) baskılar.¹⁵⁶

2.9.2.2. Mikrobiyal Ürünler

Louis Pasteur ilk olarak 1885'te bağışıklık sisteminin mikroorganizmalardan etkilenebileceğini bildirmiştir. Bakteriyel immunmodülatörler, genellikle standartlaştırılmış lizatlardan veya immun sistemin spesifik olmayan bir aktivasyonu için kullanılan farklı bakteri suşlarından oluşan heterojen bir ilaç grubudur. Mukozal bağışıklığı artırmak ve solunum yollarının tekrarlayan enfeksiyonlarını önlemek için uygulanırlar.¹⁵⁷

Gram pozitif ve gram negatif bakterilere (veya bu mikroorganizmaların biyolojik olarak aktif bileşenlerine) maruz kaldıktan sonra, lenfositlerin ve makrofajların çalışması önemli ölçüde değişebilmektedir. Bakterilerle ilgili immunmodüle edici maddeler ile immun hücrelerin işleyişinde geliştirici veya inhibe edici etkiler vardır. Bu durum konağın enfeksiyona karşı spesifik bağışıklık direncini etkileme olasılığını artırır. Bu tür bakterilerden türetilen maddeler, bakterilerin sürekli maruz kalması ve kolonileşmesi nedeniyle hem spesifik hem de spesifik olmayan mekanizmaların immun tepkisi üzerinde sürekli bir etki gösterebilir.¹⁵⁸

Mikrobiyal ürünler, makrofajların spesifik olmayan aktivasyonu ve NK hücre aktivitesinin uyarma potansiyelleriyle bilinirler. Hücresel bileşenlerinin çoğu farklı Toll-Benzeri Reseptörler (TLR'ler) için ligandlar olarak hareket ettiğinden immun uyarıcı olarak çok çeşitli bakteriler kullanılmıştır. Sonuç olarak bunlar, sitokinlerin salınımını uyaran makrofajları ve dendritik hücreleri aktive ederler. En güçlü sitokin sentezi arttırıcı, Mycobacterium'dan türetilen Bacillus Calmette-Guerin'dir (BCG)'dir. BCG genellikle B

ve T hücre aracılı tepkileri, fagositoz, greft reddini ve enfeksiyona karşı direnci artırır.¹⁵⁹

160

Parapoxvirus Ovis: Virüsler immun sistemi baskılayarak, herhangi bir değişiklik meydana getirmeden veya aktive ederek etki edebilirler.¹⁶¹ Poxviridae familyasının bir üyesi olan Parapoxvirüs ovis (PPVO veya Orf virüsü), dünya çapında koyun ve keçilerde aynı zamanda insanları da enfekte edebilen akut deri hastalıklarına neden olmaktadır.¹⁶² Ancak virüs tekrar tekrar konakçıyı enfekte ettikçe konakta her defasında şiddetli bir enflamatuvar immun yanıt oluşturur ve diğer virüsler gibi, PPVO da doğal bağışıklık sistemini uyarabilir. PPVO, fagositozu, NK hücre aktivitesini, IFN- α , TNF α , IL-2 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörün (GM-CSF) salınımını indüklemektedir.^{163, 164}

Parapoxvirüs ovis tanımlanmış immun modüle edici fonksiyonları olan gen ürünleri arasında, IL-10 virüs ortologları ve bir interferon-direnç faktörü kodlayan E3L geni bulunmaktadır.¹⁶⁴ Son zamanlarda GM-CSF ve IL-2'yi bağlayan ve inhibe eden proteinler tarif edilmiştir.¹⁶⁵ İmmun kaçış mekanizmaları ve immun uyarıcı aktivitenin kombinasyonu PPVO için çok etkili bir hayatta kalma stratejisidir.

İnaktif Parapoxvirüs ovis (iPPVO) ise çeşitli hastalık modellerinde (kobaylarda genital herpes virüs hastalığı, transgenik farelerde insan hepatit B virüsü enfeksiyonu, kobaylarda yalancı kuduz hastalığı, Aujeszky hastalığı ve sığırların bulaşıcı rinotracheitis) immunmodülatör aktiviteye neden olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ Etki mekanizmasında IFN gama senteziyle T lenfositleri ve / veya NK hücreleri tarafından iPPVO aktivitesinin temel bir bileşeni olduğu düşünülmektedir. iPPVO aracılı sitokin yanıtı, IL-4 (Th2 sitokin, Th1-sitokin antagonisti), IL-10 (düzenleyici sitokin) ve IL-1R antagonisti (IL-1 beta'nın doğal inhibitörü) tarafından rutin olarak düzenlendiği düşünülmektedir.¹⁶⁹ Bu karmaşık sitokin yanıtı, birkaç hücre popülasyonunun aktivasyonu ile de ilişkilidir. iPPVO uyarıcı bir sinyal (örn. Concanavalin A, ConA; bir poliklonal T hücreli mitojen)

ile kombinasyon halinde, tamamlayıcı proteinler gibi çözünebilir faktörleri içeren monositleri ve Th1 benzeri hücreleri uyarma yeteneğine sahiptir.¹⁶⁸ iPPVO uygulaması insan nötrofillerinde ve köpek monositlerinde fagositoz ve oksidatif patlamayı artmıştır, ancak bu aktivite domuz lökositlerinde gözlenmemiştir.^{170, 171} iPPVO, IFNalpha / beta, IL-12 ve TNF alfa ekspresyonu ve MHC sınıf I ve II ve in vitro CD86 up-regülasyon ile karakterize edilen kemirgen kemik iliği kaynaklı dendritik hücre aktivasyonunu uyarmıştır.¹⁷² Sonuç olarak domuz ve köpek T CD4 + lenfositlerin oligoklonal süperantijen benzeri uyarıldığı bildirilmiştir. Bu T-hücresi aktivasyonu antijenden bağımsız ve köpek monositlerinde gösterildiği gibi arttırılmış MHC sınıf II ekspresyonu gerektirmektedir.¹⁷⁰

İnaktif Parapoxvirüs ovis D1701 suşu büyükbaş hayvanlar, köpek, kedi, at ve domuzlarda spesifik olmayan bağışıklık sistemini uyarak enfeksiyon ve/veya stres kaynaklı hastalıkların önlenmesine katkı sağlamak amacıyla kullanıldığı ticari ürünün prospektüs bilgisinde verilmektedir.

Prospektüs bilgisinde, uygulanan türlerde lenfosit proliferasyonunu stimüle ettiği ve lenfositlerden interleukinlerin ve antiviral interferonların salınımını artırdığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda İnfeksiyöz bovine rhinotracheitis'li sığırlara iPPVO uygulanmasıyla interferon salınımının hızlandığı, klinik semptomların azaldığı, hastalık salgınlarının düştüğü ayrıca enzootik pnömoni sığırlarda da salgınları azaltmak ve tedavi şansını yükseltmek amacıyla anti bakteriyel tedaviye ek olarak iPPVO kullanımının klinik iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir.^{173, 174} Ayrıca iPPVO koruyucu amaçla uygulanmasının hastalık insidensini düşürdüğü de yine aynı çalışmalarda belirtilmektedir. Bir başka çalışmada ise domuzlarda transport stresine bağlı oluşan üreme performansını düzeltmek amacıyla iPPVO uygulanmış ve transport sonrasında hayatta kalma oranıyla birlikte doğum ağırlıklarında artışlar saptanmıştır.¹⁷⁴ Parvoviral

enteritisli köpeklerde ise iPPVO uygulamasının lenfosit sayısını artırdığı bildirilmiştir.¹⁷⁵ iPPVO uygulamasının transport stresi sonucu meydana gelen immunsupresyon üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışma tarafımızca yapılan makale taramasında görülmemiştir.

Corynebacterium Cutis Lizatı: *Corynebacterium Cutis* lizatı, hayvanlarda spesifik olmayan bağışıklık tepkisini arttıran ticari bir üründür. Sığırlarda, yeni doğan buzağılarda, koyunlarda ve kümes hayvanlarında enfeksiyonlara karşı immunstimülan olarak kullanılmakta ve strese maruz kalındığında vücut direncini arttırdığı ticari ürünün prospektüs bilgisinde verilmektedir. CCL canlıda fagositik aktiviteyi uyarmaktadır.¹⁷⁶ Ölü *Corynebacterium Cutis* bakterileri, organizmaya uygulandığında makrofajlar tarafından kolayca fagosit edilmekte ve daha sonra makrofajlardan TNF, IL-1 ve IL-6 salınımı uyarılmaktadır.¹⁷⁷ Bu sitokinler, lenfosit fonksiyonu üzerinde ikincil bir etki oluşturarak IL-2 ve IFN- γ salınımını sağlarlar. Bu yolla bağışıklık sisteminin reaktivasyonu sağlanmış olur.¹⁷⁸ CCL üzerine yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, subklinik mastitli ineklerde CCL uygulamasının, sütteki immunglobulin G konstrasyonunu önemli düzeyde artırdığını ve ineklerde subklinik mastite karşı direnci arttırmak için destekleyici bir tedavi olarak etkili olabileceği bildirilmiştir.¹⁷⁹ Gebe inekler üzerinde yapılan başka bir araştırmada ise, gebeliğin son ayındaki ineklere CCL uygulandığında, doğan yavruların daha yüksek doğum ağırlığına sahip olduğu, daha iyi kilo aldığı ve daha düşük morbiditeye sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁷⁷ Koyunlar üzerinde yürütülen çalışmalarda ise, Peste des petits ruminant (PPR) aşısının CCL ile kombine kullanımı, sitokin cevabının artmasına neden olarak PPR virüsüne karşı antikor seviyesinin artmasına neden olmuştur.¹⁸⁰ Koyunlar üzerinde yapılan diğer bir denemede ise CCL'nin sağlıklı hayvanlarda sitokinler üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.¹⁸¹ Yine koyunlar üzerinde yapılan başka bir araştırmada ise gebe koyunlara

uygulanan CCL'nin doğum sonrası dönemde koyunların ve kuzularının toplam IgG düzeylerini arttırdığını göstermiş, kuzuların doğum ağırlığı ve 1 aylık vücut ağırlıkları üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir.¹⁸² CCL'nin transport stresi sonucu meydana gelen immunsupresyon üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmaya literatür taramasında rastlanılmamıştır.

Probiyotikler: Mikroorganizmalar, memeli gastro-intestinal yolunun önemli bir işleyen bileşeni olarak görev yapar. Antibiyotik ve immunsüpresif tedavi gastrointestinal sistemin normal florasını değiştirebilir. Faydalı floranın sisteme dahil edilmesi sadece normal floranın yeniden kurulmasına yardımcı olmakla kalmayacak, aynı zamanda hastalığın önlenmesine de yardımcı olacaktır. "Probiyotik" kelimesi ilk olarak 1965 yılında Lilly ve Stilwell tarafından bir organizmanın ürettiği, diğer organizmanın ise büyümesini artıran maddeleri tanımlamak için kullanılmıştır.¹⁸³ "Probiyotik" kelimesi Yunancadan "yaşam" anlamına gelen bir kelimeden elde edilmiştir. FAO / WHO'nun tanımına göre probiyotikler "yeterli miktarda takviye edildiklerinde konağa sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanmaktadır. Probiyotikler bakteri, mantar ve mayaları içermektedirler. Genel olarak, Enterococcus, Streptococcus ve Lactobacillus cinsinden oluşan apatojenik canlı bakteri suşları çoğunlukla kanatlı hayvanlarında ve büyükbaş hayvancılıkta kullanılır. Büyüme destekleyicileri olarak, probiyotiklerin yem verimliliğini arttırdığı, büyüme performansını iyileştirdiği ve kümes hayvanlarında ve büyükbaş hayvancılıkta bağışıklık tepkilerini iyileştirdiği bulunmuştur.^{184, 185} Probiyotikler hücre aracılı immunitiyi uyarak, immunoglobulin ve interferon üretimini artırarak, makrofajları, lenfositleri, NK hücrelerini aktive ederek, oksidatif patlama ve heterofillerin degranülasyonunu düzenleyerek immunostimülatör etki gösterirler.^{184, 186} Yaygın olarak kullanılan probiyotikler Tablo 2.4.'te verilmiştir.

Tablo 2.4. Yaygın olarak kullanılan probiyotikler¹⁴⁵

Probiyotik bakteri	Tür	Etki
<i>Lactobacillus casei</i> , Oral (ölü)	Rodent	İn vitro ve serum IgE inhibisyonu.
<i>Lactobacillus casei</i> , Oral (canlı)	Rodent	Salmonella kaynaklı enteritlerde azalma ve Serum IgA düzeyinde artış.
<i>L.acidophilus</i> ve <i>Peptostreotococcus</i> , Oral (canlı)	Rodent	Anti E.coli IgM ve IgE düzeyinde artış.
<i>Bifidobacterium bifidus</i> , Oral (canlı)	İnsan	Serum IgA düzeyinde artış.
<i>Bacillus subtilis natto</i>	Buzağı	Serum IgG, IgM ve IgA düzeyinde artış.
<i>Lactobacillus plantanum</i>	Rodent	Dentrik hücre, makrofaj ve sitokin üretiminde artış.

IgE: İmmunglobulin E. IgA: İmmunglobulin A. IgM: İmmunglobulin M. IgG: İmmunglobulin G.

2.9.2.3. Sentetik Kimyasal Bileşikler

Literatürde immunomodülatör özelliklere sahip çeşitli kimyasallar bildirilmiştir.¹⁸⁷ Bu bileşikler oral uygulama avantajını sunarlar. Bu bakımdan, glikokonjugatlar ve oligosakaritler gibi hücre yüzeyi karbonhidratlarının yaşamsal işlemde sorumlu olduğunu not etmek önemlidir. Bunlar arasında; bağışıklık tepkisi, hücre-hücre etkileşimleri, hücre büyümesi ve çoğalması ve sayısız bakteriyel ve viral enfeksiyonla mücadele yer almaktadır. Yapısal olarak iyi karakterize edilmiş ve kimyasal olarak saf karbonhidrat antijenlerinin tanınması, moleküler mekanizmaları anlamak ve immunomodülasyonu incelemek için gereklidir.¹⁸⁸ Yaygın olarak kullanılan önemli kimyasal bileşikler Tablo 2.5.'te verilmiştir.

Tablo 2.5. Yaygın olarak kullanılan önemli kimyasal bileşikler¹⁴⁵

Ürünler	İmmunmodulatör Etkisi
Levamisol	T hücreleri ve makrofaj aktivitesinde artış
Tiyabendazol	Mitojenlere karşı balstogenik cevabta artış
İmuthiol	Lenfosit blastogeni ve IL-2 üretiminde artış
Avridine	Nötrofillerin bakteriyel aktivitesinde artış
İzopronozin	Yardımcı T hücreleri ve NK hücre sitotoksitesinde artış
Glukan	Nötrofil şemotaksisinde artış
İndometazin	T hücrelerine karşı blastogenik cevabı artırır
Askorbik asit	T lenfosit proliferasyonu, lenfokin üretimi ve antibody üretiminde artış
Biostim	DTH reaksiyonunda artış
Dihidroheptaptenol	Nötrofil sayısında artış
Siklosporin	Calcineurin inhibisyonu
Glatiramer asetat	Multi sklerozda Th1'in Th2'ye dönüşümünü sağlar
Dapsone	Folik asit inhibisyonu

IL 2: İnterlökin 2. NK: Natural killer. DTH: Gecikmiş tip aşırı duyarlılık. Th1: T- helper 1 hücreleri. Th-2: T- helper 2 hücreleri.

2.9.2.4. Adjuvanlar

Adjuvan, Latince Adjuvare kelimesinden türetilmiş bir terimdir. Yardım etmek ya da arttırmak anlamına gelmektedir.¹⁸⁹ Jolles ve Paraff (1973) adjuvanları, antijenik özellikleri geliştiren bir haptten veya antijene etki eden veya immun tepkimeye katılan hücreler üzerinde etki yapan herhangi bir madde olarak tanımlamıştır.¹⁹⁰ Aşı adjuvanları, bağışıklık sistemini uyarabilen ya da modüle edebilen yapısal olarak heterojen bileşikler grubudur. Böylece herhangi bir spesifik antijenik etkiye sahip olmadan ortak olarak uygulanan antijenlere karşı spesifik bağışıklık tepkilerini artırır.^{191, 192} Konakçı savunmaların güçlendirilmesi, bulaşıcı hastalıkların önlenmesi aşılama yoluyla veya terapötik olarak immunmodülatörlerin kullanımıyla giderilmesi oldukça etkili bir yaklaşımdır. Hali hazırda kullanımda olan farklı aşılar kısmen kendi başlarına düşük immunojenik etkiye sahip olmalarına rağmen adjuvanlar karakteristik özelliği olan bir antijene karşı immun tepkinin arttırılmasına ve modüle edilmesine yardımcı olabilecek

moleküller olması nedeniyle daha etkilidir.¹⁴⁵ Çeşitli kaynaklardan geliştirilen ve kullanılan çok çeşitli adjuvanlar vardır.¹⁹³ Çok sayıda seçenek olmasına rağmen, yalnızca alüminyum tuzları insan ve veteriner aşı adjuvanları olarak kabul görmüştür.¹⁹⁴ Yardımcı maddeler, antijen sunumunu artırarak, dendritik hücreleri aktive ederek, yangısal sitokin üretimini artırarak ve T hücresi aracılığı ile immun tepkileri artırır.¹⁹⁵

2.9.2.5. Ek besinler

Beslenmenin immunmodülasyonda önemli bir rol oynadığı ve yetersiz beslenmenin dünyadaki en yaygın immun yetmezlik nedeni olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, bağışıklık sisteminin düzgün çalışması için, yeterli miktarda besinlerle beslenmek zorunludur. Hem yetersizlikler hem de gıda maddelerinin aşırı alımı bağışıklık sisteminin çeşitli bileşenlerini olumsuz etkilemektedir. Bunun nedeni, bağışıklık sisteminin optimum şekilde çalışmasının hücre büyümesini, enerji metabolizmasını, proteinlerin ve antioksidanların üretimini içeren çeşitli biyolojik aktivitelere bağlı olmasıdır.^{196, 197} Normal beslenmenin yanı sıra tavuk yumurtasından elde edilen çeşitli proteinler ve peptitler vücudun farklı fonksiyonel sistemlerini düzenleyen antimikrobiyal, antioksidan ve immunomodülatör gibi biyolojik özelliklere sahiptir.¹⁹⁸ Fagositik hücrelerde, mikropların oksijene bağlı öldürülmesi için amino asitlerin rolüyle ilgili olarak, arginin (nitrik oksidin doğrudan bir prekürsörü ve etkili bir katil) önemlidir.¹⁹⁹ Glutamin ise lenfositlerin ve makrofajların uygun şekilde çalışması ve yangı sırasında bağışıklık sisteminin uyarılması için esastır. Yangı sırasında makrofaj ve lenfositlerin glutamin kullanımının yüksek olduğu da bildirilmiştir. Glutamin ayrıca hücre bölünmesinin yanı sıra sitokinlerin ve antikorların salgılanması için de gereklidir.²⁰⁰

2.9.2.6. Vitaminler

Vitaminler hayati aminlerdir ve besin maddesi olarak önemli rol oynarlar. Bunun dışında, konakçı immun savunmasının düzenlenmesiyle fizyolojik ve patolojik

durumların dengelenmesinde önemli rol oynarlar.²⁰¹ A vitamini, solunum ve gastrointestinal kanallardaki mukozal yüzeylerin bütünlüğünün korunmasında ve doğal ve adaptif immun yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.²⁰¹ D vitamini, özellikle 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25 (OH) 2D3) biyolojik olarak aktif ve kalsiyum metabolizmasındaki rolünün yanı sıra önemli bir immunoregülatör olarak kabul edilir. T lenfositler ve makrofajlar (B hücreleri hariç) gibi immun sistemdeki hücrelerin çoğu, önemli konsantrasyonlarda D vitamini reseptörlerini eksprese eder.²⁰¹ D vitamini, aşırı inflamatuvar sitokin üretimini inhibe ederek ve makrofajların oksidatif patlama aktivitesini artırarak immunomodülatör etkisini gerçekleştirir. Ek olarak, immun sistem hücrelerinin çoğunda güçlü anti-mikrobiyal peptidlerin salgılanmasını da indükler.²⁰²

E vitamini, serbest radikalleri temizleyen ve T hücrelerinden hem hücre bölünmesini hem de sitokin salgılanmasını artırabilen (bellek T hücreleri hariç), antioksidan aktiviteye sahip bir vitamindir. E vitamini ayrıca birçok proteinin, özellikle de pro-enflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonu için gerekli olan transkripsiyon faktörü NFkB'nin aktivitesini bloke ederek çeşitli enflamatuvar prosesleri baskılayabilir. E vitamini ayrıca Th1 bağışıklığına karşı eğilimli immun yanıtı da desteklemektedir.²⁰³

Lökositler, hücrelerde ve plazmada suda çözünebilir ana bir antioksidan olan C vitamini ile zenginleştirilmiştir. C vitamini, antioksidan aktivitesini, fagositoz sürecinde aktive edilmiş bağışıklık hücreleri tarafından üretilen Reaktif Oksijen Türlerini (ROS) temizleyerek gerçekleştirir.²⁰⁴ C vitamini takviyesi, çeşitli immun yanıt bileşenlerinin artmasına neden olur. Bu nedenle metabolik fonksiyonlarının yanı sıra, immun homeostazdaki önemli rolü göz ardı edilemez.^{205, 206} C vitamini konakçı hücreyi, oksidatif stres sırasında üretilen serbest radikalleri fagositlerden korumak için esastır. Bu vitaminin diyetle yeterli miktarda bulunmaması, fagositozun değişmesine ve konakçı hücrelere serbest radikallerin daha fazla açığa çıkmasıyla sonuçlanır. C vitamini uygulanmasından

sonra B hücrelerinin mitojene karşı artan duyarlılıkta artış olmaktadır. Bunun yanı sıra DTH ve T hücresi apoptozinin önlenmesinden sorumludur.^{207, 208} C vitamini ayrıca Pasteurella monodonun neden olduğu enfeksiyon durumunda immunomodulator olarak da önemli bir etkiye sahiptir.²⁰⁹

İmmun sistem, konağı bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler gibi bir dizi patojenden korumak için gelişmiş organlar, dokular, hücreler, proteinler ve kimyasalların oluşturduğu çok yönlü bir ağdır. Epitelyal engeller doğuştan (özüml olmayan) ve kazanılmış (özüml) bağışıklığın hücresel ve humoral bileşenleri oluşturmaktadır.²¹⁰ Bu bileşenler çok karmaşık şekillerde etkileşime girerler. Yarım asırdan fazla süren araştırmalar, C vitamininin bağışıklık sisteminin çeşitli yönlerinde, özellikle de immün hücre fonksiyonunda önemli bir rol oynadığını göstermiştir.^{211, 212}

C vitamini bağışıklık sistemini düzenleyici bir dizi aktiviteye sahiptir. Elektron dağıtım kapasitesinden dolayı güçlü antioksidan etkiye sahiptir. Bu sayede önemli molekülleri (proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve nükleik asitler) normal hücre metabolizmasında ve/veya toksinlere maruz kalındığında oluşan oksidantlara karşı korumuş olur.²¹³ C vitamini aynı zamanda biyosentetik ve gen düzenleyici monooksijenaz ve dioksijenaz enzim aileleri için bir kofaktördür.^{214, 215} C vitamini uzun zamandan beri kollajenin üçüncül yapısının stabilizasyonu için gerekli olan lizil ve prolin hidroksilazlar için bir kofaktör olarak bilinmektedir ve yağ asitlerinin mitokondriya taşınması için gerekli bir molekül olan karnitin biyosentezinde yer alan iki hidroksilaz için bir kofaktördür.²¹⁵ C vitamini ayrıca katekolamin hormonların (adrenalin, noradrenalin, dopamin) ve amidatlı peptid hormonların (vazopressin vb.) sentezinde sorumlu hidroksilaz enziminin kofaktörüdür.²¹⁶ Ayrıca son 15 yıl boyunca yapılan araştırmalar transkripsiyon faktörü aktivitesinin ve epigenetik işaretlerin düzenlenmesi yoluyla gen transkripsiyonunun ve hücre sinyalleme yollarının düzenlenmesinde C

vitamini için yeni roller ortaya çıkarmıştır.^{217, 218} Son araştırmalar aynı zamanda epigenetik izleri hidroksilasyona sokan enzimler için kofaktör olarak hareket ederek DNA ve histon metilasyonunun düzenlenmesinde C vitamininin önemli bir rolü olduğunu göstermiştir.²¹⁸

C vitamininin organizmadaki en önemli görevlerinden biri bariyer bütünlüğünün sağlanması ve yara iyileşmesidir. Deri, birincil olarak patojenler de dahil olmak üzere dış etkenlere karşı bir engel görevi görecektir çok sayıda temel fonksiyona sahiptir. Epidermal katman özellikle keratinositleri içeren hücrelerden oluşurken dermal katman, dermisin ana bileşeni olan kolajen liflerini salgılayan fibroblastları içerir.²¹⁹ Deri, epidermiste dermisten çok daha yüksek seviyelerde C vitamini konsantrasyonlarını içerir.²²⁰ C vitamini aktif olarak epidermal ve dermal hücrelerde iki sodyuma bağımlı C vitamini taşıyıcı (SVCT) izoform 1 ve 2 yoluyla biriktirilir ve bu da vitaminlerin deri içinde çok önemli fonksiyonlara sahip olduğunu gösterir.²²¹ C vitamininin derideki rolüne ilişkin ipuçları, diş eti kanaması, morarma ve bozulmuş yara iyileşmesi ile karakterize C vitamini eksikliği hastalığına bakılarak anlaşılabilir.²²² Bu semptomlara göre C vitaminin, kollajenin üçüncül yapısını stabilize eden prolin ve lisil hidroksilaz enzimleri için bir yardımcı faktör olarak rol oynadığı düşünülmektedir.²²³

C vitamini aynı zamanda nötrofil ve monosit lökositlerde aktif olarak birikerek plazma konsantrasyonlarının 50 ila 100 kat üzerine çıkarlar. Bu hücreler 100 mg / gün diyet alımlarında maksimal C vitamini konsantrasyonlarına ulaşırlar, ancak diğer vücut dokularının doygunluğu için daha yüksek alımlar gerektirebilir.^{224, 225} Nötrofiller C vitaminini SVCT2 yoluyla alırlar ve hücre içi seviyeleri en az 1 mM'dir. Oksidatif patlamaların uyarılmasının ardından nötrofiller, glikoz taşıyıcılar (GLUT) yoluyla okside edilmiş form olan dehidroascorbatın (DHA) spesifik olmayan alımıyla hücre içi C vitamini konsantrasyonlarını daha da artırabilir DHA daha sonra, yaklaşık 10 mM'lik

seviyeler verecek şekilde hücre içi askorbat yapmak için hızla azalır.^{226, 227} Bu gibi yüksek C vitamini konsantrasyonlarının birikmesinin, bu hücrelerde önemli fonksiyonlara işaret ettiğine inanılmaktadır. Özellikle oksidatif patlamalarının aktivasyonunu takiben, millimolar C vitamini konsantrasyonlarının nötrofillerde birikmesinin, bu hücreleri oksidatif hasardan koruduğu düşünülmektedir.²²⁷

C vitamini aynı zamanda B ve T lenfositlerde de yüksek seviyelerde birikmektedir.^{228, 229} İn vitro çalışmalar, C vitamininin lenfositlerle inkübasyonun lenfosit proliferasyonunu arttırdığını^{230, 231}, antikor üretiminde artışa neden olduğunu²³² ve çeşitli hücre ölümü uyaranlarına direnç sağladığını göstermiştir.²³³ Ayrıca, C vitamini gelişimsel farklılaşma ve olgunlaşmamış T hücrelerinin olgunlaşmasında önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir.²³⁰ Benzer proliferatif ve farklılaşma / olgunlaşma etkileri, sırasıyla olgun ve olgunlaşmamış doğal öldürücü hücrelerde gözlenmiştir.²³⁴ C vitamininin transport stresi üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde koyunlar üzerinde yapılan bir araştırmada askorbik asit uygulamasının transport sırasında yükselen kortizol salınımına azaltıcı etki yaptığı bildirilmiştir.²³⁵ Benzer çalışma keçiler üzerinde de yapılmış ve 10 saatlik yolculuk sonrası stres belirteci kortizol seviyesinde kontrol grubunda daha az yükseliş görülmüştür.²³⁶ Yapılan başka bir çalışmada ise koyunlara C vitamini uygulanıp 225 km transport edilmiş ve transport sonrasında C vitamini uygulanmayan gruba göre lenfosit sayısında yükselme tespit edilmiştir.²³⁷

2.9.2.7. İz Elementler

İz elementler bir organizmanın hücrel fonksiyonlarını desteklemek için küçük miktarlarda gerekli olan besinlerdir.²³⁸ Bağışıklık sistemi, besin elementlerinin eser elementler açısından hassas bir göstergesidir.²³⁹ Bağışıklık fonksiyonu üzerinde önemli etkiye sahip olan mikro besinlerin listesi giderek artmaktadır. Esas olarak çinko, bakır,

demir, selenyum vs. içerir. İz elementlerin eksikliği, çeşitli enfeksiyonlara karşı duyarlılığı da artırır.²⁴⁰

Selenyum, maksimum bağışıklık tepkisi için çok önemlidir. Güçlü bir besin antioksidanı olduğundan bağışıklık kollarının her ikisini de modüle eder.^{241, 242} Selenyum bağımlı enzim veya selenoproteinler ve glutatyon peroksidaz ile biyolojik etkisini gerçekleştirir.^{243, 244} Ayrıca hücrel membranları ve organelleri peroksidatif hasardan ve anti-enflamatuvar etkilerine katkıda bulunabilecek makrofajların mikrobiyal etkisinden kaynaklanan oksidatif stresi korur.^{245, 246}

Çinko, çeşitli metabolik işlemlere dahil olmasının yanı sıra 300'den fazla enzimin aktivitesi için kofaktör olarak ihtiyaç duyulan eser bir mineraldir.²⁴⁷ Çinko, bağışıklık sisteminin yüksek oranda çoğalan hücreleri için çok önemlidir ve bağışıklık sisteminin iki kolunu da güçlendirir. Süperoksit dismutaz aktivitesi oksidatif strese karşı koruyucu etki ile sonuçlanır ve sitokin salgılanmasını düzenleyen ve proliferasyonu artıran timulin üretimi için çok önemli bir kofaktördür. Yeterli miktarda çinko alımı Th1 tipi bağışıklığı desteklemektedir.²⁴⁸⁻²⁵⁰

Bakır, bağışıklık sisteminin oluşumunda ve korunmasında önemli bir rol oynar ve bireyin refahı için çok az miktarda gereklidir.²⁵¹ Katalaz ve glutatyon peroksidaz, önemli sitozolik antioksidan ajanlardır ve ROS'a karşı sinerjik savunma aktivitesine sahiptir. Bakır, süperoksit anyonunun H_2O_2 ve oksijene ayrışması için gereklidir. Dahası, proteinlerin ve DNA'nın yanı sıra lipidlere verilen zararı da minimuma indirir. Hem eksikliği hem de kronik aşırı bakır alımı, immun tepkinin çeşitli bileşenlerini değiştirebilir.^{252, 253} Bakır eksikliği, timus ağırlığında ve seruloplazmin aktivitesinde azalmaya neden olur. Yardımcı T hücreleri ve immunglobulinler; lenfositlerin mitojenlere (T ve B hücreli mitojenler) duyarlılığı artırır. Enfeksiyon ve sitokin üretimine

duyarlılığı artmış antikor yanıtı sağlarlar.²⁵⁴ NK hücreleri ve fagositlerin antimikrobiyal aktivitesi de bakır eksikliğinde azalmıştır.

Demir, gen regülasyonu ve elektron transfer reaksiyonlarında çok önemli bir rol oynar ve nitrik oksit ve peroksit üreten enzimlerin önemli bir bileşenidir. Demir, sitokin üretiminin kontrolünde de önemlidir. Hücre proliferasyonunu düzenlemekten sorumlu faktörlerin fosforilasyonu için gerekli olan protein kinaz C'yi aktive eder. Ayrıca demir, yüksek oranda toksik hidroksil radikallerinin üretilmesi yoluyla bakterilerin nötrofiller tarafından öldürülmesinden sorumlu olan miyeloperoksidaz aktivitesi için esastır.^{255, 256} Hücresel demirin homeostazındaki eksiklik veya fazlalığının bağışıklık sistemi üzerinde zararlı etkileri vardır. Patojenler çoğalmaları ve hayatta kalmaları için demir ve diğer mikro besin maddelerine ihtiyaç duyduklarından, demirin enfekte olan mikroorganizmaya erişimini önlemek esastır. Ayrıca, konakçının optimal bağışıklık tepkisini sürdürmesi ve konakçı hücrelerde serbest radikal aracılı yaralanmalara neden olabilecek aşırı demir yükünü önleyebilmesi için uygun bir demir konsantrasyonunun korunması da gereklidir.²⁵⁷⁻²⁵⁹

2.10. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada, Doğu Anadolu Bölgesi'nde Erzurum ili koşullarında yetiştirilen, 1-2 yaşlı Morkaraman ırkı koyunlarda, karayolu ile uzun süreli transportta meydana gelen strese bağlı şekillenen immunsupresyon üzerine, çeşitli immunsitumulanların (İnaktif Parapoxvirus Ovis, Corynebacterium Cutis lizati ve C vitamini) etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hayvan Materyali

Çalışmanın hayvan materyalini Atatürk Üniversitesi, Gıda ve Hayvancılık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü bünyesinde bulunan, aynı bakım ve besleme şartlarına tabi tutulan, 32 adet, 1-2 yaşlı Morkaraman ırkı koyunlar oluşturdu. Çalışma, 1 kontrol, 3 deneme grubu (iPPVO, CCL ve Vit-C) olmak üzere toplamda 4 gruptan oluştu ve her grupta 8 koyun bulunduruldu.

Çalışmaya başlamadan 1 hafta önce tüm gruplarda sağlık kontrolü yapıp (vücut sıcaklığı, nabız, solunum, lenf yumrusu muayenesi yapıldı. Ayrıca dışkı ishal, kan ve konstipasyon yönünden değerlendirildi), sağlıklı olan koyunlar çalışmaya dahil edildi. Çalışma kapsamına alınan tüm koyunlara çalışma öncesinde 1ml/50 kg tek doz antiparaziter ilaç (1 ml’de 10 mg İvermektin içeren) ile beraber yine 1ml/20 kg tek doz uzun etkili bir antibiyotik (her 1 ml’de 200.000 IU Benzilpenisilinprokain ve 200 mg Dihidrostreptomisin sülfat içeren) uygulandı. Bu uygulamalardan bir hafta sonra, çalışmaya başlandı.

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Veteriner Fakültesi Birim Etik Kurulu tarafından 2018/78 no’lu karar ile etik kurallara uygunluk yönünden onaylanmıştır.

3.2. Gruplar

3.2.1. İnaktif Parapoxvirus Ovis grubu

Bu gruptaki koyunların (n=8) kulak küpe numaraları/işletme numaraları kaydedilerek, koyunlara 3 gün arayla 2 kez 2 ml iPPVO (1 ml’inde minimum 230 ünite IFN inaktif parapoxvirus ovis D 1701 suşu içeren ticari bir ürün) intra muskuler yolla uygulandı.²⁶⁰ Transport, son uygulamanın yapıldığı günün ertesi günü gerçekleştirildi. (Şekil 3.1.)



Şekil 3.1. İnaktif Parapoxvirus ovis grubundaki koyunlar (Grup I, iPPVO grubu)

3.2.2. Corynebacterium Cutis Grubu

Bu gruptaki koyunların (n=8) kulak küpe numaraları/işletme numaraları kaydedilerek koyunlara prospektüs bilgisine uygun olarak 8 gün arayla 2 kez 2 ml CCL (1 ml'de 20 mg Corynebacterium cutis lisatı içeren ticari bir preparat) deri altı yolla uygulandı. Transport, son uygulamanın yapıldığı günün ertesi günü gerçekleştirildi. (Şekil 3.2.)



Şekil 3.2. Corynebacterium cutis grubundaki koyunlar (Grup II, CCL grubu)

3.2.3. Vitamin C Grubu

Bu gruptaki koyunların (n=8) kulak küpe numaraları/işletme numaraları kaydedildi ve koyunlara transporttan hemen önce 200 mg/kg dozunda C vitamini (her ml'sinde 200 mg askorbik asit ihtiva eden ticari bir ürün) intra muskuler yolla uygulandı.²⁶¹ (Şekil 3.3.)



Şekil 3.3. Vitamin C grubundaki koyunlar (Grup III, Vit-C grubu)

3.2.4. Kontrol Grubu

Bu gruptaki koyunların (n=8) kulak küpe numaraları/işletme numaraları kaydedilerek transporttan bir gün önce sadece 10 ml serum fizyolojik derialtı yolla uygulandı.(Şekil 3.4.)



Şekil 3.4. Kontrol grubundaki koyunlar (Grup IV)

3.3. Klinik Bulguların Kaydedilmesi

Çalışma kapsamında kullanılan tüm gruplardaki koyunların transport başlamadan hemen önce (TÖ), transport tamamlandıktan hemen sonra (TS), transport tamamlandıktan sonraki 1. (TS1) ve 7. günlerdeki (TS7) vücut sıcaklığı, nabız ve solunum sayıları, öksürük, burun/gözyaşı akıntısı, ishal ve akciğerlerde patolojik seslerin olup olmadığı bulguları kaydedildi.

3.4. Kan Alma

Tüm gruplardaki koyunların *Vena Jugularis*'lerinden TÖ, TS, TS1. ve TS7. günlerde 10 ml'lik hem serum tüplerine, hem de EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı. Serum tüplerine alınan kan örnekleri pıhtılaşmak üzere 30 dakika süre ile oda sıcaklığında bekletildi ve daha sonra Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan Bechman Coulter marka soğutmalı santrifüj cihazında 10 dak/3000 rpm'de santrifüj edildi. (Şekil 3.5.) Elde edilen serumlar endorf tüplere alındıktan sonra Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Laboratuvarında bulunan Esco Lexicon® ULT freezer marka -80 °C’de analizler yapılınca kadar muhafaza edildi. (Şekil 3.6.) 10 ml’lik EDTA’lı tüplere alınan kan örnekleri ise hemen analiz edildi.



Şekil 3.5 Soğutmalı santrifüj cihazı



Şekil 3.6. -80 °C derin dondurucu

3.5. Transport Prosedürü

Çalışma kapsamında kullanılan koyunlarda transport için araçlara bindirilme, transport süreci, transport tamamlandıktan sonra hayvanların araçlardan indirilme işlemleri, 24 Aralık 2011 tarih ve 28152 nolu resmi gazetede yayımlanan “Hayvanların Nakilleri Sırasında Refahı ve Korunması Yönetmeliği” ne uygun olarak gerçekleştirildi. Bu bağlamda, hayvanların araca/araçlara bindirme ve indirme işlemleri, hayvanların herhangi bir riske ve zorluğa maruz kalmayacak şekilde yapıldı. (Şekil 3.7.)



Şekil 3.7. Koyunların transporttan hemen önce araçlara yüklenmesi

Bindirme ve indirme işlemleri sırasında hayvanlara vurma ya da tekmeleme, gereksiz yere acı çekmelerine neden olacak şekilde vücutlarının herhangi bir hassas yerine baskı uygulanması, mekanik araçlarla askıda tutulması, kafalarından, gözlerinden, kulaklarından, boynuzlarından, kuyruklarından, yünlerinden/derilerinden tutarak kaldırılması ya da sürüklenmesi, gereksiz yere acı verecek biçimde muamele edilmesi, sivri uçları olan değnek ya da diğer aletlerin kullanılması ve sevk ve idarelerinde bilerek hareketlerinin kısıtlanması gibi uygulamalar yapılmadı / yapılmasına müsaade edilmedi.

Araca/araçlara yüklenecek hayvan sayılarının belirlenmesi, vücut ağırlıklarına göre Tablo 2.1.'de belirtilen kriterler dikkate alınarak (Hayvanların Nakilleri Sırasında Refahı ve Korunması Yönetmeliği Ek-2'de belirtilen kriterler) yapıldı. Hayvanların transportunda kullanılacak araç/araçlar 'Hayvanların Nakilleri Sırasında Refahı ve Korunması Yönetmeliği'nde belirtilen kriterlere uygun olacak şekilde seçildi. Bu araç hayvanların yaralanmalarını ve acı çekmelerini engelleyen ve güvenliğini sağlayan, hayvanları aşırı sıcak ve soğuğa, kötü hava koşullarına ve hava koşullarındaki olumsuz değişikliklere karşı koruyan, hayvanların kaçmasını ya da araçtan düşmesini önleyen ve hareketliliğin yarattığı zorlamalara dayanabilen, zemini kaygan olmayan bir malzeme ile kaplanmış olan, zemin döşemesi idrar ve dışkı sızıntısını asgariye indiren, transport sırasında hayvanların kontrol edilebilmesi ve bakımı için yeterli aydınlatma imkânı sağlayan özelliklere sahipti.

Koyunlar, Atatürk Üniversitesi Gıda ve Hayvancılık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden transport için kullanılacak araca bindirildi. Koyunlar, ilgili merkeze geri getirildiğinde uzun süreli transport olarak kabul edilen 400 km'nin üzerinde mesafeyi (510 km) 6 saatte tamamlamış oldular. Transport esnasında araç hiç durmadı, yem ve su ihtiyacı için mola verilmedi. Transport tamamlandıktan sonra koyunlar Atatürk Üniversitesi Gıda ve Hayvancılık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde ayrılan ilgili ağıllara alınarak yem ve su verilmesi ve en az 24 saat süre ile dinlendirilmeleri sağlandı.

3.6. Hematolojik Analizler

Tüm guruplardaki koyunlardan TÖ, TS, TS1 ve TS7'de EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde hematolojik analiz yapıldı. Bu analiz için Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan Abacus Junior Vet marka hemogram cihazı kullanıldı. (Şekil 3.8.) Yapılan analizde lökosit, lenfosit ve nötrofil değerleri belirlenerek kayıt altına alındı.



Şekil 3.8. Hemogram cihazı

3.7. Biyokimyasal Analizler

3.7.1. Stresin Belirlenmesi

3.7.1.1. Kortizol

Serum kortizol düzeyinin belirlenmesi için, tüm guruplardaki koyunlardan TÖ ve TS’de alınan serum örnekleri kullanılıp, kortizol ölçümü koyun spesifik ELISA test kiti (Sheep Cortisol (COR) ELISA Kit, Shanghai YL Biotech Co.,Ltd) kullanılarak yapıldı. Bu analiz için Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan BIOTEK marka ELISA cihazı kullanıldı. (Şekil 3.9.)



Şekil 3.9. ELISA cihazı

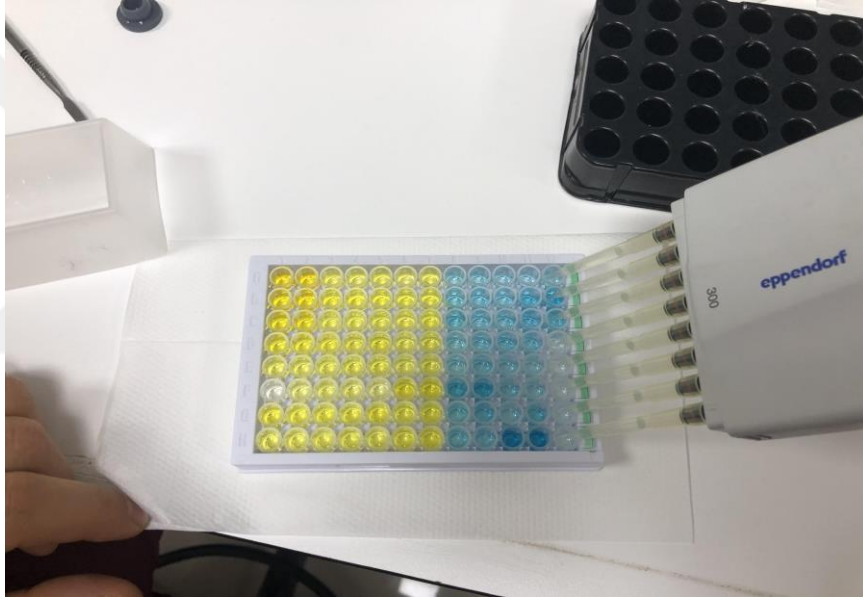
Test Prensipleri: Çalışmada çift antikor sandiviç ELISA kitleri kullanılmıştır. Spesifik monoklonal antibadi ile kaplı pleyt kuyucuklarına standart ya da numune eklenir, daha sonra Biotin ile işaretli ikinci antibadiler ilave edilir. Son olarak Streptavidin-HRP solüsyonu eklenen pleyt, inkübasyona bırakılarak kompleks oluşumu sağlanır. İnkübasyon sonunda kompleks oluşumuna katılmayan enzimlerin ortamdan uzaklaştırılması için pleyt yıkanır. Renk oluşumunu sağlamak amacıyla kromojen A ve B eklenerek tekrar inkübasyona bırakılan kitlerdeki reaksiyon sonucunda mavi renk oluşumu gözlenir. Reaksiyon sonlandırıcı solüsyon eklenmesiyle mavi renk sarıya dönüşür ve bu sarı rengin şiddeti ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okunur.

Ölçüm Prosedürü:

Kortizol düzeyinin ölçümü için yapılan prosedür Tablo 3.1’de verilmiştir. Durdurma Solüsyonu eklendikten sonra o andaki mavi rengin sarıya dönüşümü Şekil 3.10.’da verilmiştir.

Tablo 3.1. Kortizol düzeyinin belirlenmesi için test prosedürü

	Kör (µl)	Std (µl)	Örnek (µl)
Standard	-	50	-
Örnek	-	-	40
Antibadi	-	-	10
Streptavidin HRP	-	50	50
37°C'de 1 saat inkübasyon ve sonra 3 kez yıkama			
Kromojen A	50	50	50
Kromojen B	50	50	50
37°C'de 10 dakika inkübasyon			
Reaksiyon Sonlandırıcı	50	50	50
450 nm'de okuma ve standart grafiğe göre hesaplama			



Şekil 3.10. Durdurma solüsyonu eklenmesi

3.7.1.2. Adrenalin

Serum adrenalin düzeyinin belirlenmesi için, tüm guruplardaki koyunlardan TÖ ve TS'de alınan serum örneklerinde, adrenalin düzeyinin ölçümü koyun spesifik ELISA test kiti (Sheep Epinephrine/Adrenaline, EPI ELISA Kit, Shanghai YL Biotech Co.,Ltd.) kullanılarak yapıldı. (Şekil 3.11.) Bu analiz için Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan BIOTEK marka ELISA cihazı kullanıldı.



Şekil 3.11. Adrenalin düzeyinin ölçümünde kullanılan koyun spesifik ELISA test kiti

Test Prensipleri: Çalışmada çift antikor sandiviç ELISA kitleri kullanılmıştır. Spesifik monoklonal antibadi ile kaplı pleyt kuyucuklarına standart ya da numune eklenir, daha sonra Biotin ile işaretli ikinci antibadiler ilave edilir. Son olarak Streptavidin-HRP solüsyonu eklenen pleyt, inkübasyona bırakılarak kompleks oluşumu sağlanır. İnkübasyon sonunda kompleks oluşumuna katılmayan enzimlerin ortamdan uzaklaştırılması için pleyt yıkanır. Renk oluşumunu sağlamak amacıyla kromojen A ve B eklenerek tekrar inkübasyona bırakılan kitlerdeki reaksiyon sonucunda mavi renk oluşumu gözlenir. Reaksiyon sonlandırıcı solüsyon eklenmesiyle mavi renk sarıya dönüşür ve bu sarı rengin şiddeti ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okunur.

Ölçüm Prosedürü:

Adrenalin düzeyinin ölçümü için yapılan prosedür Tablo 3.2.'de verilmiştir.

Tablo 3.2. Adrenalin düzeyinin belirlenmesi için test prosedürü

	Kör (µl)	Std (µl)	Örnek (µl)
Standard	-	50	-
Örnek	-	-	40
Antibadi	-	-	10
Streptavidin HRP	-	50	50
37°C'de 1 saat inkübasyon ve sonra 3 kez yıkama			
Kromojen A	50	50	50
Kromojen B	50	50	50
37°C'de 10 dakika inkübasyon			
Reaksiyon Sonlandırıcı	50	50	50
450 nm'de okuma ve standart grafiğe göre hesaplama			

3.7.2. İmmunolojik Analizler

3.7.2.1. Adenozin Deaminaz

Serum adenozin deaminaz düzeyinin belirlenmesi için, tüm gruplardaki koyunlardan TÖ, TS, TS1 ve TS7'de alınan serum örnekleri kullanılıp, ADA ölçümü koyun spesifik ELISA test kiti (Sheep adenosine deaminase, ADA ELISA Kit, Shanghai YL Biotech Co.,Ltd.) kullanılarak yapıldı. (Şekil 3.12.) Bu analiz için Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan BIOTEK marka ELISA cihazı kullanıldı.



Şekil 3.12. ADA ölçümünde kullanılan koyun spesifik ELISA test kiti

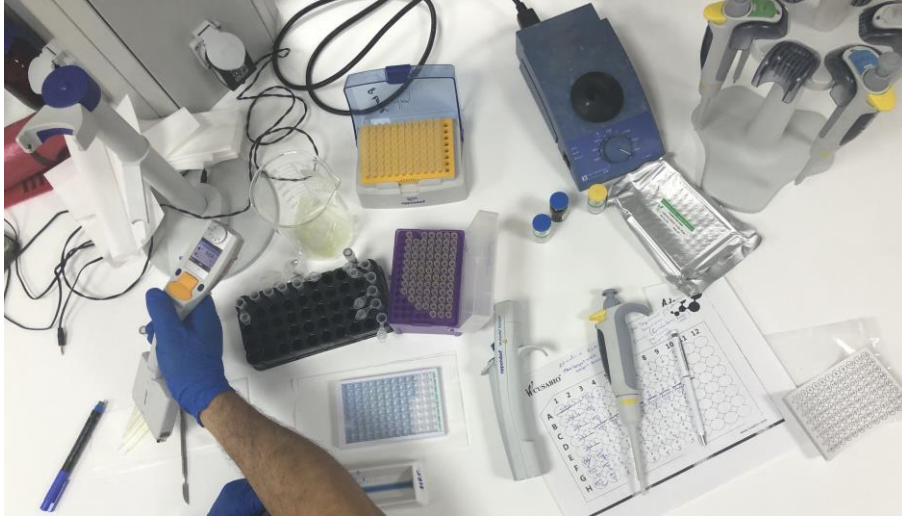
Test Prensipleri: Çalışmada çift antikor sandviç ELISA kitleri kullanılmıştır. Spesifik monoklonal antipadi ile kaplı pleyt kuyucuklarına standart ya da numune eklenir, daha sonra Biotin ile işaretli ikinci antipadiler ilave edilir. Son olarak Streptavidin-HRP solüsyonu eklenen pleyt, inkübasyona bırakılarak kompleks oluşumu sağlanır. Inkübasyon sonunda kompleks oluşumuna katılmayan enzimlerin ortamdan uzaklaştırılması için pleyt yıkanır. Renk oluşumunu sağlamak amacıyla kromojen A ve B eklenerek tekrar inkübasyona bırakılan kitlerdeki reaksiyon sonucunda mavi renk oluşumu gözlenir. Reaksiyon sonlandırıcı solüsyon eklenmesiyle mavi renk sarıya dönüşür ve bu sarı rengin şiddeti ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okunur.

Ölçüm Prosedürü:

Adenozin Deaminaz aktivitesinin ölçümü için yapılan prosedür Tablo 3.3.'de verilmiştir. Kromojen solüsyonu A ve B'nin eklenmesi Şekil 3.13.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.3. ADA düzeyinin belirlenmesi için test prosedürü

	Kör (µl)	Std (µl)	Örnek (µl)
Standard	-	50	-
Örnek	-	-	40
Antipadi	-	-	10
Streptavidin HRP	-	50	50
	37°C'de 1 saat inkübasyon ve sonra 3 kez yıkama		
Kromojen A	50	50	50
Kromojen B	50	50	50
	37°C'de 10 dakika inkübasyon		
Reaksiyon Sonlandırıcı	50	50	50
	450 nm'de okuma ve standart grafiğe göre hesaplama		



Şekil 3.13. Kromojen solüsyonu A ve B'nin eklenmesi

3.7.2.2. Haptoglobin

Serum Hp düzeyinin belirlenmesi için, tüm guruplardaki koyunlardan TÖ, TS, TS1 ve TS7'de alınan serum örnekleri kullanılıp, Hp ölçümü koyun spesifik ELISA test kiti (Sheep Haptoglobin, Hpt/Hp ELISA Kit, Shanghai YL Biotech Co.,Ltd.) kullanılarak yapıldı. (Şekil 3.14.) Bu analiz için Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan BIOTEK marka ELISA cihazı kullanıldı.



Şekil 3.14. Haptoglobin ölçümü koyun spesifik ELISA test kiti

Test Prensipleri: Çalışmada çift antikor sandviç ELISA kitleri kullanılmıştır. Spesifik monoklonal antipadi ile kaplı pleyt kuyucuklarına standart ya da numune eklenir, daha sonra Biotin ile işaretli ikinci antipadiler ilave edilir. Son olarak Streptavidin-HRP solüsyonu eklenen pleyt, inkübasyona bırakılarak kompleks oluşumu sağlanır. İnkübasyon sonunda kompleks oluşumuna katılmayan enzimlerin ortamdan uzaklaştırılması için pleyt yıkanır. Renk oluşumunu sağlamak amacıyla kromojen A ve B eklenerek tekrar inkübasyona bırakılan kitlerdeki reaksiyon sonucunda mavi renk oluşumu gözlenir. Reaksiyon sonlandırıcı solüsyon eklenmesiyle mavi renk sarıya dönüşür ve bu sarı rengin şiddeti ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okunur.

Ölçüm Prosedürü:

Haptoglobin düzeyi ölçümü için yapılan prosedür Tablo 3.4.'de verilmiştir.

Tablo 3.4. Haptogloblin düzeyinin belirlenmesi için test prosedürü

	Kör (µl)	Std (µl)	Örnek (µl)
Standard	-	50	-
Örnek	-	-	40
Antibadi	-	-	10
Streptividin HRP	-	50	50
37°C'de 1 saat inkübasyon ve sonra 3 kez yıkama			
Kromojen A	50	50	50
Kromojen B	50	50	50
37°C'de 10 dakika inkübasyon			
Reaksiyon Sonlandırıcı	50	50	50
450 nm'de okuma ve standart grafiğe göre hesaplama			

3.8. İstatistiksel Analizler

Araştırmada TÖ, TS, TS1 ve TS7'de elde edilen verilerin normal dağılışı gösterdikleri yapılan normalite testi sonucu belirlendikten sonra varyans analizi uygulandı. Bu amaçla Tam Şansa Bağlı deneme planına göre (One Way ANOVA) SPSS version 20 istatistik bilgisayar paket programı kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı.

Veriler iki ayrı matematiksel modele göre istatistiksel analizlere tabi tutuldu. Birinci istatistiksel modelde, grupların (Grup I, Grup II, Grup III ve Grup IV), ikinci istatistiksel modelde ise grup içi olarak belirtilen TÖ, TS, TS1 ve TS7'nin ana etkileri analiz edildi. Varyans analizi sonucunda istatistiksel olarak önemli bulunan ana faktörlerin alt grupların ait ortalamaların karşılaştırılmasında “Duncan Çoklu Karşılaştırma Testi” kullanıldı. Lenfosit ve ADA değişkenleri arasındaki birlikte değişimi analiz etmek üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplandı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

4.1.1. Vücut Sıcaklığı

Gruplardaki koyunlarının, vücut sıcaklığının TÖ (39.41 ± 0.07), TS (39.96 ± 0.09), TS1 (38.96 ± 0.24) ve TS7 (39.58 ± 0.15)’deki değerleri Tablo 4.1. ve Şekil 4.1.’de verildi. İPPVO uygulanan grupta (Grup I) TÖ (39.41 ± 0.07)’ye göre TS (39.96 ± 0.09)’de vücut sıcaklığının yükseldiği ve bu yükselişin önemli olduğu tespit edildi ($P < 0.01$). TS1 (38.96 ± 0.24)’de ise TÖ (39.41 ± 0.07)’ye göre vücut sıcaklığının düştüğü, TS7 (39.58 ± 0.15)’de ise TÖ (39.41 ± 0.07)’ye göre vücut sıcaklığının yükseldiği belirlendi. Ancak bu yükseliş ve düşüşler önemli bulunmadı ($P > 0.05$). TS1 (38.96 ± 0.24)’de ise TS (39.96 ± 0.09)’ye göre vücut sıcaklığının düştüğü ve bu düşüklüğün önemli olduğu ($P < 0.01$) tespit edildi. TS7 (39.58 ± 0.15)’de TS (39.96 ± 0.09)’ye göre yine koyunların vücut sıcaklığının düştüğü ve bu düşüşün önemli olduğu ($P < 0.01$) saptandı. TS7 (39.58 ± 0.15)’de ise TS1 (38.96 ± 0.24)’e göre vücut sıcaklığının düştüğü ve bu düşüşün önemli olduğu ($P < 0.01$) görüldü.

Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grupta (Grup II) TÖ’ye (39.52 ± 0.11) göre TS’de (39.97 ± 0.12) vücut sıcaklığının yükseldiği ve bu yükselişin önemli ($P < 0.05$) olduğu görüldü. TS1 (39.42 ± 0.15) ve TS7’de (39.50 ± 0.16), TÖ (39.52 ± 0.11)’ye göre vücut sıcaklığının düştüğü, ancak bu düşüşün önemli olmadığı belirlendi ($P > 0.05$). TS1 (39.42 ± 0.15)’de, TS (39.97 ± 0.12)’ye göre vücut sıcaklığının önemli derecede düşük olduğu belirlendi ($P < 0.05$). TS7 (39.50 ± 0.16)’de, TS (39.97 ± 0.12)’e göre yine vücut sıcaklığının azaldığı ve bu azalışın önemli olduğu ($P < 0.05$) tespit edildi. TS7 (39.50 ± 0.16)’de ise TS1 (39.42 ± 0.15)’e göre vücut sıcaklığının yükseldiği, ancak bu yükselişin önemli olmadığı ($P > 0.05$) saptandı.

C vitamini uygulanan grupta ise (Grup III) TÖ'ye (39.55 ± 0.12) göre TS (39.82 ± 0.16)'de vücut sıcaklığının yükseldiği, ancak bu yükselişin önemli olmadığı ($P > 0.05$) saptandı. TS1 (39.33 ± 0.09) ve TS7 (39.42 ± 0.16) dönemlerinde TÖ (39.55 ± 0.12)'ye göre vücut sıcaklığının düşük olduğu, ancak farkın önemli olmadığı ($P > 0.05$) tespit edildi. TS1 (39.33 ± 0.09)'de, TS'ye göre vücut sıcaklığının önemli derecede ($P < 0.05$) azaldığı görüldü. TS7 (39.42 ± 0.16)'de TS (39.82 ± 0.16)'ye göre yine vücut sıcaklığının önemsiz derecede düştüğü ($P > 0.05$) saptandı. TS7 (39.42 ± 0.16)'de ise TS1 (39.33 ± 0.09)'e göre vücut sıcaklığının yükseldiği, ancak bu yükselişin önemli olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi.

Kontrol gurubundaki koyunların (Grup IV) TÖ (39.61 ± 0.1)'ye göre TS (40.11 ± 0.06)'de vücut sıcaklığının yükseldiği ve bu yükselişin önemli olduğu ($P < 0.05$) belirlendi. Tablo. 4.1. ve Şekil 4.1.'de TS1 (39.47 ± 0.17)'de TÖ (39.61 ± 0.1)'ye göre vücut sıcaklığının düştüğü, TS7 (39.73 ± 0.1)'de ise TÖ (39.61 ± 0.1)'ye göre vücut sıcaklığının yükseldiği ve bu değişimlerin önemli olmadığı ($P > 0.05$) tespit edildi. TS1 (39.47 ± 0.17)'de TS (40.11 ± 0.06)'ye göre vücut sıcaklığının azaldığı ve bu farkın önemli olduğu ($P < 0.05$) görüldü. TS7 (39.73 ± 0.1) döneminde TS (40.11 ± 0.06)'e göre yine vücut sıcaklığının düştüğü, ancak bu azalışın önemli olmadığı ($P > 0.05$) saptandı. TS7 (39.73 ± 0.1)'de ise TS1 (39.47 ± 0.17)'e göre vücut sıcaklığının biraz yükseldiği ve bu artışın önemli olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi.

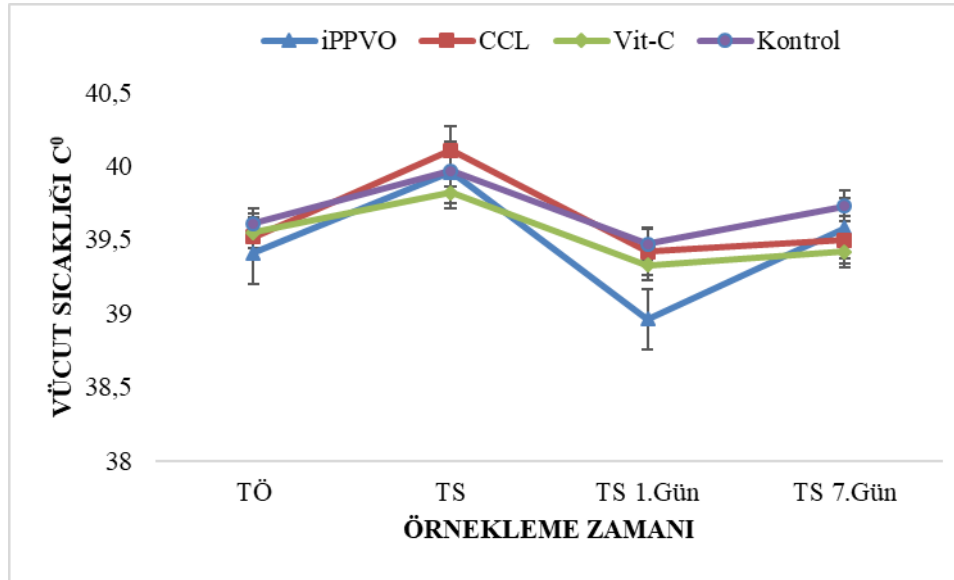
Tablo 4.1. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların, vücut sıcaklığının TÖ, TS, TS1 ve TS7'deki değerleri

Gruplar						
Parametre	Gün	iPPVO	CCL	Vit-C	Kontrol	P
		(Grup I)	(Grup II)	(Grup III)	(Grup IV)	
		$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	
Vücut sıcaklığı °C	TÖ	39.41±0.07 ^{AB}	39.52±0.11 ^A	39.55±0.12 ^{AB}	39.61±0.1 ^A	P>0.05
	TS	39.96±0.09 ^C	39.97±0.12 ^B	39.82±0.16 ^B	40.11±0.06 ^B	P>0.05
	TS1	38.96±0.24 ^A	39.42±0.15 ^A	39.33±0.09 ^A	39.47±0.17 ^A	P>0.05
	TS7	39.58±0.15 ^B	39.50±0.16 ^A	39.42±0.16 ^{AB}	39.73±0.1 ^{AB}	P>0.05
	P	P<0.01	P<0.05	P<0.05	P<0.05	

iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

A, B, C Grup içerisinde (sütunda) farklı büyük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.

^a ve ^b Gruplar arasında (satırda) farklı küçük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.



iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

Şekil 4.1. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların vücut sıcaklığındaki değişimler

Gruplar arası vücut sıcaklığındaki değişimler Tablo 4.1. ve Şekil 4.1.'de gösterildi. TÖ'deki vücut sıcaklıkları, gruplar arası karşılaştırıldığında önemli bir fark olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. TS, TS1 ve TS7'deki vücut sıcaklıkları gruplar arası karşılaştırıldığında önemli bir fark olmadığı ($P>0.05$), rakamsal olarak ise TS, TS1 ve TS7'de en yüksek değerlerin kontrol grubunda (TS: 40.11 ± 0.06 TS1: 39.47 ± 0.17 TS7: 39.73 ± 0.1) en düşük değerlerin ise TS'de Vit-C (39.82 ± 0.16)'de, TS1'de iPPVO (38.96 ± 0.24)'da, TS7'de ise yine Vit-C grubunda (39.42 ± 0.16) olduğu belirlendi.

4.1.2. Nabız Sayısı

Gruplardaki koyunların TÖ, TS, TS1 ve TS7'deki nabız sayısındaki değişimler Tablo 4.2. ve Şekil 4.2.'de verildi. İPPVO uygulanan grupta (Grup I) TÖ (94.12 ± 3.89)'ye göre TS (119.5 ± 2.44)'de nabız sayısının yükseldiği ve bu yüksekliğin önemli olduğu ($P<0.01$) belirlendi. TS1 (100.5 ± 4.04) ve TS7'de (99.75 ± 4.41), TÖ (94.12 ± 3.89)'ye göre nabız sayısının yükseldiği, ancak bu yükselişin önemli olmadığı ($P>0.05$) tespit edildi. TS1 (100.5 ± 4.04) ve TS7 (99.75 ± 4.41)'de TS (119.5 ± 2.44)'ye göre nabız sayısının düştüğü ve bu düşüklüğün önemli ($P<0.01$) olduğu belirlendi. TS7 (99.75 ± 4.41)'de ise TS1 (100.5 ± 4.04)'e göre nabız sayısının azaldığı ancak bu azalışın önemli olmadığı ($P>0.05$) saptandı.

Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grupta (Grup II) hayvanların TÖ (94.12 ± 3.19)'ye göre TS (117.50 ± 3.01)'de nabız sayısının arttığı ve bu artışın önemli olduğu ($P<0.01$) tespit edildi. TS1 (96 ± 2.59) ve TS7 (96.75 ± 4.27)'de TÖ'ye göre nabız sayısının daha yüksek olduğu, ancak bu farkların önemli olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Yine TS1 (96 ± 2.59) ve TS7 (96.75 ± 4.27)'de TS (117.50 ± 3.01)'ye göre nabız sayısının önemli derecede düştüğü ($P<0.01$) saptandı. TS7 (96.75 ± 4.27)'de ise TS1 (96 ± 2.59)'e göre nabız sayısının önemsiz derecede yükseldiği ($P>0.05$) belirlendi.

C vitamini uygulanan grupta (Grup III) TÖ (107.12±4.24)'ye göre TS (125.50±4.06)'de nabız sayısının arttığı ve bu artışın önemli olduğu ($P<0.05$) bulundu. TS1 (106.25±3.53)'de TÖ (107.12±4.24)'ye göre nabız sayısının düştüğü, TS7'de (112.75±7.2) TÖ (107.12±4.24)'ye göre nabız sayısının yükseldiği görüldü. Ancak bu değişimler önemli bulunmadı ($P>0.05$). TS1 (106.25±3.53) ve TS7 (112.75±7.2)'de TS (125.50±4.06)'ye göre nabız sayısının düştüğü görüldü. TS (125.50±4.06)-TS1 (106.25±3.53) arası düşüş önemli bulunurken ($P<0.05$), TS (125.50±4.06)-TS7 (112.75±7.2) arası düşüş önemli bulunmadı ($P>0.05$). TS7 (112.75±7.2)'de ise TS1 (106.25±3.53)'e göre nabız sayısının yükseldiği ancak bu yükselişin önemli olmadığı ($P>0.05$) saptandı.

Kontrol gurubundaki koyunların (Grup IV) TÖ (99.5±4.08)'ye göre TS (117.75±3.05)'de nabız sayısının arttığı ve bu artışın önemli olduğu ($P<0.05$) saptandı. TS1 (97.25±4.86)'de TÖ (99.5±4.08)'ye göre nabız sayısının azaldığı, TS7 (110±7.86)'de TÖ (99.5±4.08)'ye göre nabız sayısının arttığı belirlendi. Ancak bu artış ve azalışlar önemli bulunmadı ($P>0.05$). TS1 (97.25±4.86) ve TS7 (110±7.86)'de ise TS (117.75±3.05)'ye göre nabız sayısının azaldığı tespit edildi. TS (117.75±3.05)-TS1 (97.25±4.86)'deki azalma önemli iken ($P<0.05$), TS (117.75±3.05)-TS7 (110±7.86) arası azalma önemli bulunmadı ($P>0.05$). TS7 (110±7.86)'de ise TS1 (97.25±4.86)'e göre nabız sayısının biraz arttığı ancak bu artışın önemli olmadığı ($P>0.05$) saptandı.

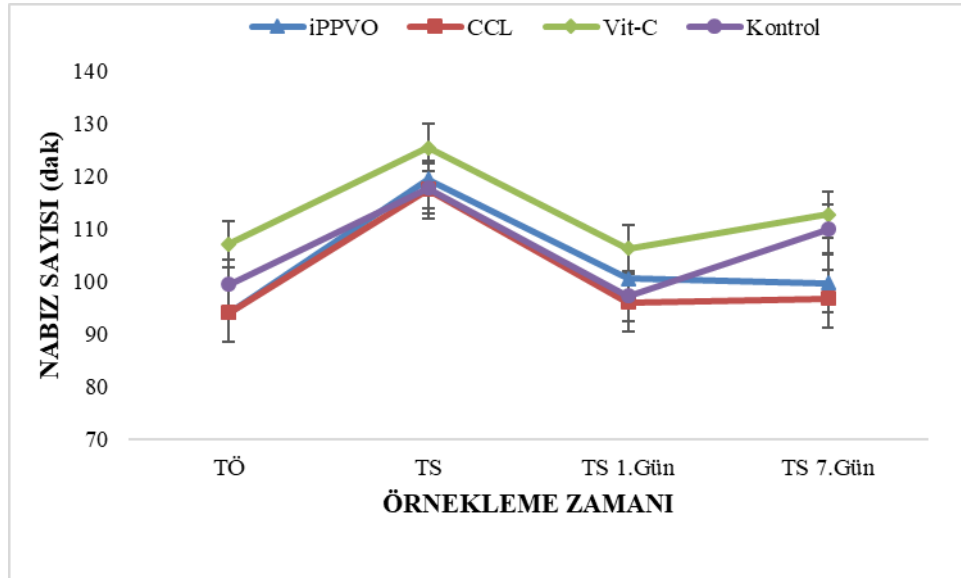
Tablo 4.2. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların, nabız sayılarının TÖ, TS, TS1 ve TS7'deki değerleri

Parametre	Gün	Gruplar				P
		iPPVO (Grup I) $\bar{X} \pm SE$	CCL (Grup II) $\bar{X} \pm SE$	Vit-C (Grup III) $\bar{X} \pm SE$	Kontrol (Grup IV) $\bar{X} \pm SE$	
Nabız Sayı/Dak.	TÖ	94.12 $\pm$ 3.89 ^{Aab}	94.12 $\pm$ 3.19 ^{Aa}	107.12 $\pm$ 4.24 ^{Ab}	99.5 $\pm$ 4.08 ^{Aa} _b	P<0.05
	TS	119.5 $\pm$ 2.44 ^B	117.50 $\pm$ 3.01 ^B	125.50 $\pm$ 4.06 ^B	117.75 $\pm$ 3.0 ^B	P>0.05
	TS1	100.5 $\pm$ 4.04 ^A	96 $\pm$ 2.59 ^A	106.25 $\pm$ 3.53 ^A	97.25 $\pm$ 4.86 ^A	P>0.05
	TS7	99.75 $\pm$ 4.41 ^A	96.75 $\pm$ 4.27 ^A	112.75 $\pm$ 7.2 ^{AB}	110 $\pm$ 7.86 ^{AB}	P>0.05
	P	P<0.01	P<0.01	P<0.05	P<0.05	

iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

^{A ve B} Grup içerisinde (sütunda) farklı büyük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.

^{a ve b} Gruplar arasında (satırda) farklı küçük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.



iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

Şekil 4.2. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların nabız sayısındaki değişimler

TÖ'de nabız sayıları gruplar arası karşılaştırıldığında en yüksek değer Vit-C grubunda (107.12 ± 4.24) belirlenmiş olup, bu yüksekliğin İPPVO (94.12 ± 3.89) ve CCL (94.12 ± 3.19) gruplarına göre önemli olduğu ($P < 0.05$) belirlenirken, kontrol grubu (99.5 ± 4.08) ile kıyaslandığında ise önemsiz olduğu ($P > 0.05$) belirlendi. TS, TS1 ve TS7'deki değerler gruplar arası karşılaştırıldığında önemli bir fark bulunmazken, bu günlerin tamamında rakamsal olarak en yüksek artışın ise CCL (TS: 117.50 ± 3.01 TS1: 96 ± 2.59 TS7: 96.75 ± 4.27) grubunda olduğu belirlendi.

4.1.3. Solunum Sayısı

Gruplardaki koyunların TÖ, TS, TS1 ve TS7'deki solunum sayısındaki değişimler Tablo 4.3. ve Şekil 4.3.'te sunuldu. İPPVO uygulanan grupta (Grup I) TÖ (44.12 ± 2.42)'ye göre TS (65.50 ± 3.14)'de solunum sayısının arttığı ve bu artışın önemli olduğu ($P < 0.05$) görüldü. TS1 (48.75 ± 2.78) ve TS7 (53 ± 3.29)'de, TÖ (44.12 ± 2.42)'ye göre solunum sayısının daha yüksek olduğu belirlendi. TÖ (44.12 ± 2.42)-TS1 (48.75 ± 2.78) arasındaki artış önemsizken ($P > 0.05$), TÖ (44.12 ± 2.42)-TS7 (53 ± 3.29) arası artış önemli bulundu ($P < 0.05$). TS1 (48.75 ± 2.78) ve TS7 (53 ± 3.29) günlerinde TS (65.50 ± 3.14)'ye göre solunum sayısının düştüğü tespit edildi, ancak bu azalma önemli bulunmadı ($P > 0.05$). TS7 (53 ± 3.29)'de ise, TS1 (48.75 ± 2.78)'e göre solunum sayısının arttığı, ancak bu artışın önemsiz düzeyde olduğu ($P > 0.05$) görüldü.

Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grupta (Grup II) TÖ (51.62 ± 2.92)'ye göre TS (65.50 ± 5.44)'de solunum sayısının önemli derecede arttığı ($P < 0.01$) saptandı. TS1 (48.25 ± 1.75)'de, TÖ (51.62 ± 2.92)'ye göre solunum sayısının düştüğü, TS7 (60 ± 2.26)'de TÖ (51.62 ± 2.92)'ye göre solunum sayısında azalma olduğu görüldü. Söz konusu bu azalma ve artışlar önemsiz bulundu ($P > 0.05$). TS1 (48.25 ± 1.75) ve TS7 (60 ± 2.26)'de ise TS (65.50 ± 5.44)'ye göre solunum sayısının azaldığı belirlendi. TS1 (48.25 ± 1.75)-TS (65.50 ± 5.44) arasındaki azalma önemli bulunurken ($P < 0.01$), TS7

(60±2.26)-TS (65.50±5.44) arasındaki azalmanın önemli olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. TS7 (60±2.26)'de ise TS1 (48.25±1.75)'e göre solunum sayısının arttığı ve bu artışın önemli olduğu ($P<0.01$) tespit edildi.

C vitamini uygulanan grupta (Grup III) solunum sayısına ait veriler Tablo 4.3. ve Şekil 4.3.'te gösterildi. Bu gruptaki hayvanların TÖ (44.5±2.57)'ye göre, TS (55.5±3.81)'de solunum sayısının arttığı ve bu artışın önemli olduğu ($P<0.05$) saptandı. TS1 (51.75±3.57) ve TS7 (53.75±2.65)'de, TÖ (44.5±2.57)'ye göre solunum sayısının daha yüksek olduğu ancak farkların önemli olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. TS1 (51.75±3.57) ve TS7. (53.75±2.65)'de, TS (55.5±3.81)'ye göre solunum sayısının azaldığı, ancak söz konusu farkların önemli olmadığı ($P>0.05$) tespit edildi. TS7 (53.75±2.65)'de ise TS1 (51.75±3.57)'e göre solunum sayısının önemsiz düzeyde arttığı ($P>0.05$) belirlendi.

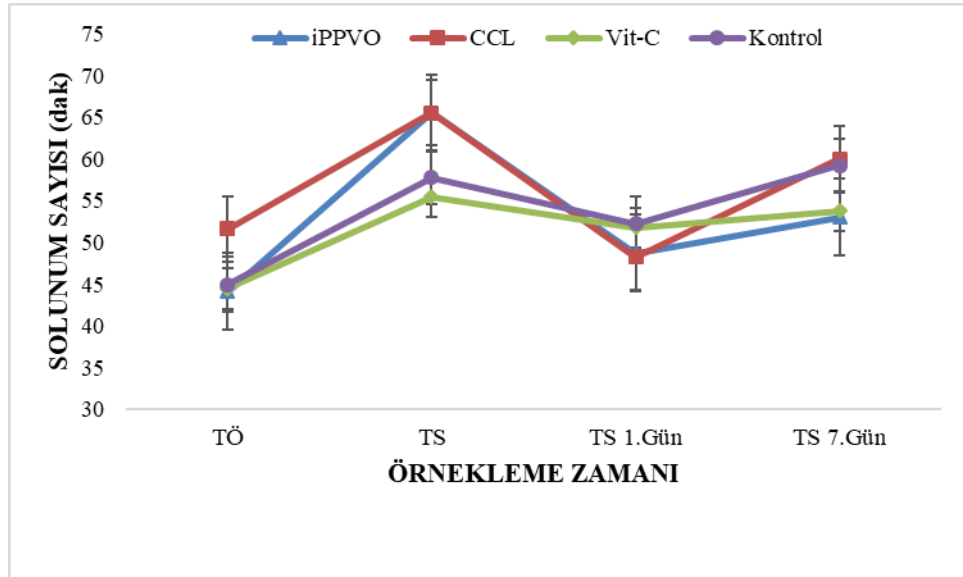
Kontrol gurubundaki koyunların (Grup IV) solunum sayılarına ait veriler Tablo 4.3. ve Şekil 4.3'te sunuldu. Bu gruptaki hayvanların TÖ (45±3.27)'ye göre TS (57.75±3.53)'de solunum sayısının önemli derecede yükseldiği ($P<0.05$) tespit edildi. TS1 (52.25±4.58) ve TS7 (59.25±4.86)'de, TÖ (45±3.27)'ye göre solunum sayısının arttığı belirlendi. TÖ (45±3.27)-TS1 (52.25±4.58) arasındaki artış önemsizken ($P>0.05$), TÖ (45±3.27)-TS7 (59.25±4.86) arası dönemdeki yükseliş önemli bulundu ($P<0.05$). TS1 (52.25±4.58) ve TS7 (59.25±4.86)'de TS (57.75±3.53)'ye göre solunum sayısının azaldığı, ancak bu azalışın önemli olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Aynı şekilde TS7 (59.25±4.86)'de ise TS1 (52.25±4.58)'e göre solunum sayısının önemsiz düzeyde yükseldiği belirlendi ($P>0.05$).

Tablo 4.3. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların, solunum sayılarının TÖ, TS, TS1 ve TS7'deki değerleri

Gruplar						P
Parametre	Gün	iPPVO (Grup I) $\bar{X} \pm SE$	CCL (Grup II) $\bar{X} \pm SE$	Vit-C (Grup III) $\bar{X} \pm SE$	Kontrol (Grup IV) $\bar{X} \pm SE$	
Solunum Sayı/Dak.	TÖ	44.12 $\pm$ 2.42 ^A	51.62 $\pm$ 2.92 ^{AB}	44.5 $\pm$ 2.57 ^A	45 $\pm$ 3.27 ^A	P>0.05
	TS	65.50 $\pm$ 3.14 ^B	65.50 $\pm$ 5.44 ^C	55.5 $\pm$ 3.81 ^B	57.75 $\pm$ 3.53 ^B	P>0.05
	TS1	48.75 $\pm$ 2.78 ^{AB}	48.25 $\pm$ 1.75 ^A	51.75 $\pm$ 3.57 ^{AB}	52.25 $\pm$ 4.58 ^{AB}	P>0.05
	TS7	53 $\pm$ 3.29 ^B	60 $\pm$ 2.26 ^{BC}	53.75 $\pm$ 2.65 ^{AB}	59.25 $\pm$ 4.86 ^B	P>0.05
	P	P<0.05	P<0.01	P<0.05	P<0.05	

iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

^{A, B, C} Grup içerisinde (sütunda) farklı büyük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.



iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

Şekil 4.3. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların solunum sayısındaki değişimler

Gruplar arası solunum sayılarına ait veriler Tablo 4.3. ve Şekil 4.3.'te verildi. Solunum sayıları gruplar arası karşılaştırıldığında tüm günlerde önemli bir fark olmadığı ($P>0.05$), rakamsal olarak en yüksek değerin TÖ'de CCL grubunda (51.62 ± 2.92), TS'de iPPVO (65.50 ± 3.14) ve CCL (65.50 ± 5.44) gruplarında, TS1'de kontrol grubunda (52.25 ± 4.58) ve TS7'de CCL grubunda (60 ± 2.26) olduğu belirlendi.

4.1.4. Öksürük, Burun Akıntısı, Gözyaşı Akıntısı, İshal ve Akciğerlerde Patolojik Sesler

Gruplardaki hayvanların TÖ, TS, TS1 ve TS7'de öksürük, burun akıntısı, gözyaşı akıntısı, ishal ve akciğerlerde patolojik sesleri incelenerek veriler kaydedildi. TÖ, TS ve TS7'de hiçbir hayvanda öksürük, burun akıntısı, gözyaşı akıntısı, ishal ve akciğerlerde patolojik sesler alınmazken, TS1'de iPPVO grubunda 2 hayvanda, CCL grubunda 3 hayvanda hafif seröz, Vit-C grubunda 4 hayvanda ve kontrol grubunda 7 hayvanda seröz ve mukopurulent burun akıntısının olduğu görüldü. Yine TS1'de iPPVO grubunda 2 hayvanda ve CCL grubunda 1 hayvanda akciğer seslerinin hafif belirginleştiği kaydedilirken, Vit-C grubunda 3 hayvanda ve kontrol grubunda 7 hayvanda akciğerlerde sert veziküler sesler alındı. Hayvanların hiçbirinde ishal görülmedi.

4.2. Hematolojik Bulgular

4.2.1. Lökosit Sayısı

Gruplardaki koyunların TÖ, TS, TS1 ve TS7'deki ortalama lökosit sayıları Tablo 4.4. ve Şekil 4.4.'te gösterildi. İPPVO uygulanan grupta (Grup I) ortalama lökosit değeri günler arası karşılaştırıldığında en yüksek değer TS (11.23 ± 0.52)'de saptandı ve TÖ (9.27 ± 0.39)'ye göre bu artış önemli bulundu ($P<0.05$). TÖ (9.27 ± 0.39)-TS1 (10.48 ± 0.24) ve TÖ (9.27 ± 0.39)- TS7 (10.41 ± 0.41)'de lökosit değerlerinde yükselme görülürken, TS (11.23 ± 0.52)- TS1 (10.48 ± 0.24) ve TS (11.23 ± 0.52)-TS7 (10.41 ± 0.41)'de lökosit değerlerinde azalma görüldü. TS1 (10.48 ± 0.24)-TS7 (10.41 ± 0.41) arasında ise az

miktarda bir azalma olduğu tespit edildi. Söz konusu bu artış ve azalmaların önemli olmadığı ($P>0.05$) bulundu.

Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grupta (Grup II) ortalama lökosit değerleri günler arası karşılaştırıldığında, en yüksek değer TS (12.48 ± 2.49)’de tespit edildi. TÖ (10.09 ± 0.70)-TS (12.48 ± 2.49), TÖ (10.09 ± 0.70)-TS1 (10.60 ± 1.88) ve TÖ (10.09 ± 0.70)-TS7 (11.25 ± 2.82)’de lökosit değerlerinde artış görülürken, TS (12.48 ± 2.49)-TS1 (10.60 ± 1.88) ve TS (12.48 ± 2.49)-TS7 (11.25 ± 2.82)’de azalma olduğu saptandı. TS1 (10.60 ± 1.88)-TS7 (11.25 ± 2.82) günlerdeki lökosit değeri kıyaslandığında ise, az miktarda artış olduğu görüldü. Ancak tespit edilen bu farklar önemli bulunmadı ($P>0.05$).

C vitamini uygulanan grupta (Grup III) ortalama lökosit değerleri günler bazında karşılaştırıldığında en yüksek değer TS1 (12.34 ± 0.59)’de saptandı ve TÖ (10.11 ± 0.37)’ye göre bu artış önemli bulundu ($P<0.05$). TÖ (10.11 ± 0.37)-TS (11.31 ± 0.86), TÖ (10.11 ± 0.37)-TS1 (12.34 ± 0.59), TÖ (10.11 ± 0.37)-TS7 (10.84 ± 0.61) ve TS (11.31 ± 0.86)-TS1 (12.34 ± 0.59) arasında lökosit değerlerinde artış gözlemlendi, TS (11.31 ± 0.86)-TS7 (10.84 ± 0.61) ve TS1 (12.34 ± 0.59)-TS7 (10.84 ± 0.61)’de ise azalma belirlendi. Ancak bu artış ve azalmaların önemli olmadığı tespit edildi ($P>0.05$).

Kontrol gurubundaki koyunların (Grup IV) ortalama lökosit değerleri günler arası karşılaştırıldığında en yüksek değer TS1 (12.27 ± 0.96)’de ölçüldü. TÖ (11.82 ± 0.81)-TS (12.08 ± 0.77), TÖ (11.82 ± 0.81)-TS1 (12.27 ± 0.96) ve TÖ (11.82 ± 0.81)-TS7 (10.86 ± 0.54)’de lökosit değerlerinde artış gösterirken, TÖ (11.82 ± 0.81)-TS7 (10.86 ± 0.54)’de lökosit değerinde azalma tespit edildi. TS (12.08 ± 0.77)-TS1 (12.27 ± 0.96)’de artış, TS (12.08 ± 0.77)-TS7 (10.86 ± 0.54)’de ise azalma görüldü. Benzer şekilde TS1 (12.27 ± 0.96)-TS7 (10.86 ± 0.54) arasındaki dönemde lökosit değeri azalma saptandı. Ancak bu artış ve azalmalar önemli bulunmadı ($P>0.05$).

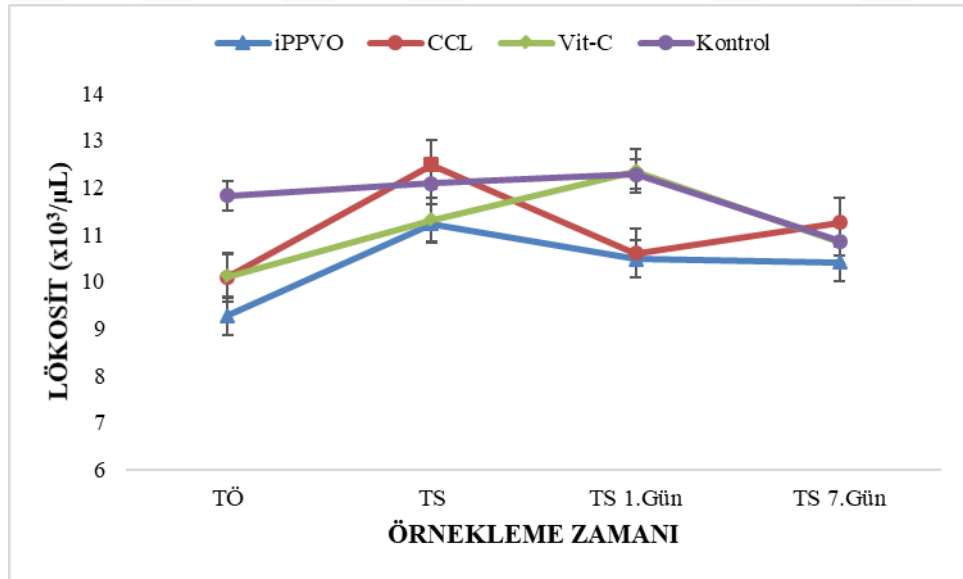
Tablo 4.4. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların, ortalama lökosit sayılarının TÖ, TS, TS1 ve TS7'deki değerleri

		Gruplar				
Parametre	Gün	iPPVO (Grup I) $\bar{X} \pm SE$	CCL (Grup II) $\bar{X} \pm SE$	Vit-C (Grup III) $\bar{X} \pm SE$	Kontrol (Grup IV) $\bar{X} \pm SE$	P
Lökosit ($\times 10^3/\mu L$)	TÖ	9.27 $\pm$ 0.39 ^{Aa}	10.09 $\pm$ 0.70 ^{ab}	10.11 $\pm$ 0.37 ^{Ab}	11.82 $\pm$ 0.81 ^b	P<0.05
	TS	11.23 $\pm$ 0.52 ^B	12.48 $\pm$ 2.49	11.31 $\pm$ 0.86 ^{AB}	12.08 $\pm$ 0.77	P>0.05
	TS1	10.48 $\pm$ 0.24 ^{AB}	10.60 $\pm$ 1.88	12.34 $\pm$ 0.59 ^B	12.27 $\pm$ 0.96	P>0.05
	TS7	10.41 $\pm$ 0.41 ^{AB}	11.25 $\pm$ 2.82	10.84 $\pm$ 0.61 ^{AB}	10.86 $\pm$ 0.54	P>0.05
	P	P<0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05	

iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

^{A ve B} Grup içerisinde (sütunda) farklı büyük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.

^{a ve b} Gruplar arasında (satırda) farklı küçük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.



iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

Şekil 4.4. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama lökosit sayısındaki değişimler

Lökosit sayıları gruplar arası karşılaştırıldığında TÖ'de en düşük değer iPPVO grubunda (9.27 ± 0.39) belirlendi. Bu düşüklük Vit-C (10.11 ± 0.37) ve kontrol grubuna (11.82 ± 0.81) göre önemli ($P < 0.05$), CCL (10.09 ± 0.70) grubuna göre ise önemsiz olduğu belirlendi. TS, TS1 ve TS7'de lökosit sayıları gruplar arası karşılaştırıldığında önemli bir fark olmadığı, değerler rakamsal olarak karşılaştırıldığında TS'de en yüksek değer CCL grubunda (12.48 ± 2.49) ve en düşük değer iPPVO (11.23 ± 0.52) grubunda olduğu, TS1'de en yüksek değer Vit-C grubunda (12.34 ± 0.59) ve en düşük değer iPPVO (10.48 ± 0.24) grubunda olduğu, TS7'de en yüksek değer CCL (11.25 ± 2.82) grubunda ve en düşük değer iPPVO grubunda (10.41 ± 0.41) olduğu belirlendi.

4.2.1.1. Lenfosit Sayısı

Gruplardaki ortalama lenfosit sayıları Tablo 4.5. ve Şekil 4.5.'te sunuldu. İPPVO uygulanan grupta (Grup I) TÖ (6.24 ± 0.19), TS (7.46 ± 0.29), TS1 (6.96 ± 0.18) ve TS7 (7.48 ± 0.94)'de lenfosit değerleri karşılaştırıldığında en yüksek değer TS7 (7.48 ± 0.94)'de saptandı ve TÖ (6.24 ± 0.19)'ye göre bu artış önemli bulundu ($P < 0.01$). TÖ (6.24 ± 0.19) – TS (7.46 ± 0.29) arası lenfosit sayısı yine önemli derecede artış gösterdi. ($P < 0.01$) TÖ (6.24 ± 0.19)-TS1 (6.96 ± 0.18), TÖ (6.24 ± 0.19)-TS7 (7.48 ± 0.94), TS (7.46 ± 0.29)-TS1 (6.96 ± 0.18), TS (7.46 ± 0.29)-TS7 (7.48 ± 0.94) ve TS1 (6.96 ± 0.18)-TS7 (7.48 ± 0.94)'de lenfosit değerlerinde artış görülürken, bu artışlar önemli bulunmadı ($P > 0.05$)

Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grupta (Grup II) ortalama lenfosit değerleri, TÖ (6.26 ± 0.52), TS (7.31 ± 0.54), TS1 (6.70 ± 0.46) ve TS7 (7.63 ± 0.79)'de karşılaştırıldığında en yüksek değer TS7 (7.63 ± 0.79)'de saptandı. TÖ (6.26 ± 0.52)-TS (7.31 ± 0.54), TÖ (6.26 ± 0.52)-TS1 (6.70 ± 0.46), TÖ (6.26 ± 0.52)-TS7 (7.63 ± 0.79), TS (7.31 ± 0.54)-TS7 (7.63 ± 0.79) ve TS1 (6.70 ± 0.46)-TS7 (7.63 ± 0.79)'de lenfosit değerlerinde artış görülürken, TS (7.31 ± 0.54)-TS1 (6.70 ± 0.46) arasında azalma olduğu tespit edildi. Ancak bu değişimler önemli bulunmadı ($P > 0.05$).

C vitamini uygulanan grupta (Grup III) en yüksek lenfosit değeri TS1 (7.79±0.59)'de ulaştığı belirlendi. TÖ (6.59±0.38)-TS (6.93±0.49), TÖ (6.59±0.38)-TS1 (7.79±0.59), TÖ (6.59±0.38)-TS7 (7.55±0.56), TS (6.93±0.49)-TS1 (7.79±0.59) ve TS (6.93±0.49)-TS7 (7.55±0.56) arasındaki lenfosit değerlerinde artış tespit edilirken, TS1 (7.79±0.59)-TS7 (7.55±0.56) arasında azalma belirlendi. Ancak bu artış ve azalışlar önemli bulunmadı (P>0.05).

Kontrol gurubundaki koyunların (Grup IV) en yüksek lenfosit değeri TÖ (8.79±0.50)'de saptandı. TÖ (8.79±0.50)-TS (7.61±0.48), TÖ (8.79±0.50)-TS1 (8.61±0.62), TÖ (8.79±0.50)-TS7 (8.49±0.38) arasındaki dönemlerde lenfosit değerlerinde azalma görülürken, TS (7.61±0.48)-TS1 (8.61±0.62) ve TS (7.61±0.48) - TS7 (8.49±0.38)'de artış belirlendi. TS1 (8.61±0.62)-TS7 (8.49±0.38)'de ise azalma tespit edildi, ancak bu değişimler önemli bulunmadı (P>0.05).

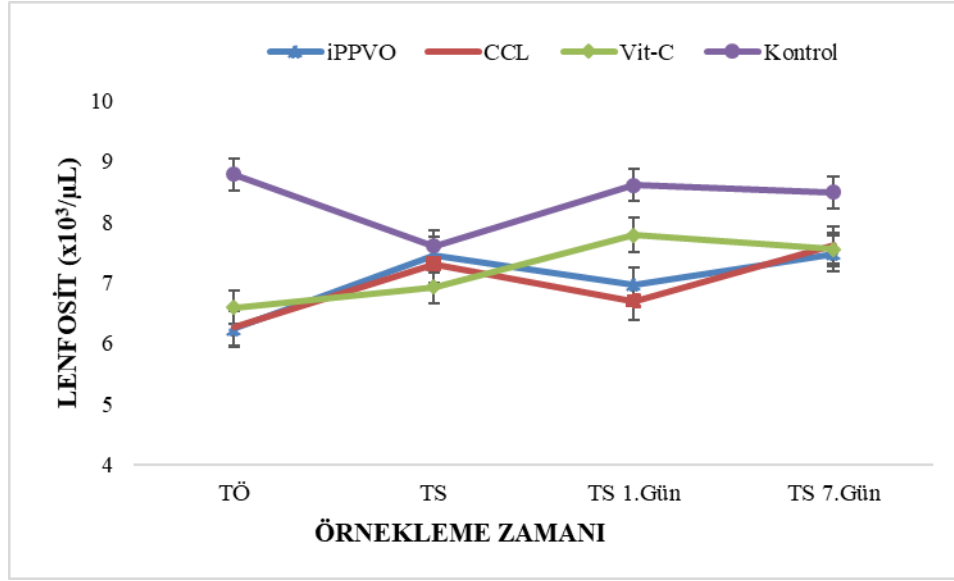
Tablo 4.5. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların, ortalama lenfosit sayılarının TÖ, TS, TS1 ve TS7'deki değerleri

Gruplar						
Parametre	Gün	iPPVO (Grup I) $\bar{X} \pm SE$	CCL (Grup II) $\bar{X} \pm SE$	Vit-C (Grup III) $\bar{X} \pm SE$	Kontrol (Grup IV) $\bar{X} \pm SE$	P
Lenfosit ($\times 10^3/\mu L$)	TÖ	6.24±0.19 ^{Aa}	6.26±0.52 ^a	6.59±0.38 ^a	8.79±0.50 ^b	P<0.01
	TS	7.46±0.29 ^B	7.31±0.54	6.93±0.49	7.61±0.48	P>0.05
	TS1	6.96±0.18 ^{ABa}	6.70±0.46 ^a	7.79±0.59 ^{ab}	8.61±0.62 ^b	P<0.05
	TS7	7.48±0.94 ^B	7.63±0.79	7.55±0.56	8.49±0.38	P>0.05
	P	P<0.01	P>0.05	P>0.05	P>0.05	

iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizati uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

^{A ve B} Grup içerisinde (sütunda) farklı büyük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.

^{a ve b} Gruplar arasında (satırda) farklı küçük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.



iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

Şekil 4.5. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama lenfosit sayısındaki değişimler

Lenfosit sayıları gruplar arası karşılaştırıldığında TÖ’de en düşük değer iPPVO grubunda (6.24 ± 0.19), en yüksek değer ise kontrol grubunda (8.79 ± 0.50) belirlendi. Kontrol grubundaki bu değer iPPVO (6.24 ± 0.19), CCL (6.26 ± 0.52) ve Vit-C (6.59 ± 0.38) gruplarına göre önemli bulundu ($P < 0.01$). TS ve TS7’de ise gruplar arası fark bulunmadı ($P > 0.05$). TS1’de ise Vit-C (7.79 ± 0.59) ve kontrol grubunun (8.61 ± 0.62) lenfosit değerinin iPPVO (6.96 ± 0.18) ve CCL (6.70 ± 0.46) gruplarına göre önemli düzeyde yüksek olduğu ($P < 0.05$) belirlendi.

4.2.1.2. Nötrofil Sayısı

Grupların ortalama nötrofil sayıları Tablo 4.6. ve Şekil 4.6.’da gösterildi. İPPVO uygulanan grupta (Grup I) TÖ (2.98 ± 0.25), TS (3.71 ± 0.27), TS1 (3.47 ± 0.19) ve TS7 (2.88 ± 0.30)’de nötrofil değerleri incelendiğinde, en yüksek değer TS (3.71 ± 0.27)’de saptandı. TÖ (2.98 ± 0.25)-TS (3.71 ± 0.27) ve TÖ (2.98 ± 0.25)-TS1 (3.47 ± 0.19)’de nötrofil değerlerinde artış görülürken, TÖ (2.98 ± 0.25)-TS7 (2.88 ± 0.30), TS (3.71 ± 0.27)-TS1

(3.47 ± 0.19), TS (3.71 ± 0.27)-TS7 (2.88 ± 0.30), TS1 (3.47 ± 0.19)-TS7 (2.88 ± 0.30)’de azalma saptandı. TS (3.71 ± 0.27)-TS7 (2.88 ± 0.30)’deki azalma önemli bulundu ($P < 0.05$). TÖ (2.98 ± 0.25)-TS7 (2.88 ± 0.30), TS (3.71 ± 0.27)-TS1 (3.47 ± 0.19), TS1 (3.47 ± 0.19)-TS7 (2.88 ± 0.30)’deki azalmalar önemsiz bulundu ($P > 0.05$).

Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grupta (Grup II) ortalama nötrofil değerleri, TÖ (3.78 ± 0.28), TS (5.10 ± 0.52), TS1 (3.84 ± 0.32) ve TS7 (3.56 ± 0.28)’de incelendiğinde en yüksek değerin TS (5.10 ± 0.52)’de olduğu saptandı. TÖ (3.78 ± 0.28)-TS (5.10 ± 0.52) ve TÖ (3.78 ± 0.28)-TS1’de nötrofil değerlerinde artış görülürken, TÖ (3.78 ± 0.28)-TS7, TS (5.10 ± 0.52)-TS1 (3.84 ± 0.32), TS (5.10 ± 0.52)-TS7 (3.56 ± 0.28), TS1 (3.84 ± 0.32)-TS7 (3.56 ± 0.28)’de nötrofil değerlerinde arasında azalma belirlendi. TÖ (3.78 ± 0.28)-TS (5.10 ± 0.52) arasında önemli bir artış olduğu ($P < 0.01$) tespit edilirken diğer zamanlarda fark tespit edilmedi ($P > 0.05$).

C vitamini uygulanan grupta (Grup III) en yüksek nötrofil değeri TS1 (4.48 ± 0.44)’de saptandı. TÖ (3.46 ± 0.47)-TS (4.33 ± 0.73) ve TÖ (3.46 ± 0.47)-TS1 (4.48 ± 0.44) ve TS (4.33 ± 0.73)-TS1 (4.48 ± 0.44) arasındaki nötrofil değerlerinde artış görülürken, TÖ (3.46 ± 0.47)-TS7 (3.22 ± 0.50), TS (4.33 ± 0.73)-TS7 (3.22 ± 0.50), TS1 (4.48 ± 0.44)-TS7 (3.22 ± 0.50) arasındaki nötrofil değerlerinde arasında azalma görüldü. Belirlenen artış ve azalışlar arasında önemli fark bulunamadı ($P > 0.05$).

Kontrol gurubundaki koyunların (Grup IV), TÖ (3.32 ± 0.59), TS (4.12 ± 0.57), TS1 (3.81 ± 0.62) ve TS7 (2.32 ± 0.27)’de nötrofil değerleri incelendiğinde en yüksek değeri TS (4.12 ± 0.57)’de saptandı. TÖ (3.32 ± 0.59)-TS (4.12 ± 0.57) ve TÖ (3.32 ± 0.59)-TS1 (3.81 ± 0.62)’de artış görülürken, TÖ (3.32 ± 0.59)-TS7 (2.32 ± 0.27), TS (4.12 ± 0.57)-TS1 (3.81 ± 0.62), TS (4.12 ± 0.57)-TS7 (2.32 ± 0.27), TS1 (3.81 ± 0.62)-TS7 (2.32 ± 0.27)’de azalış belirlendi. TS7 (2.32 ± 0.27)’ye göre, TS (4.12 ± 0.57)’de yükseklik önemli bulundu ($P < 0.05$). Diğer zamanlarda istatistik olarak fark bulunmadı ($P > 0.05$).

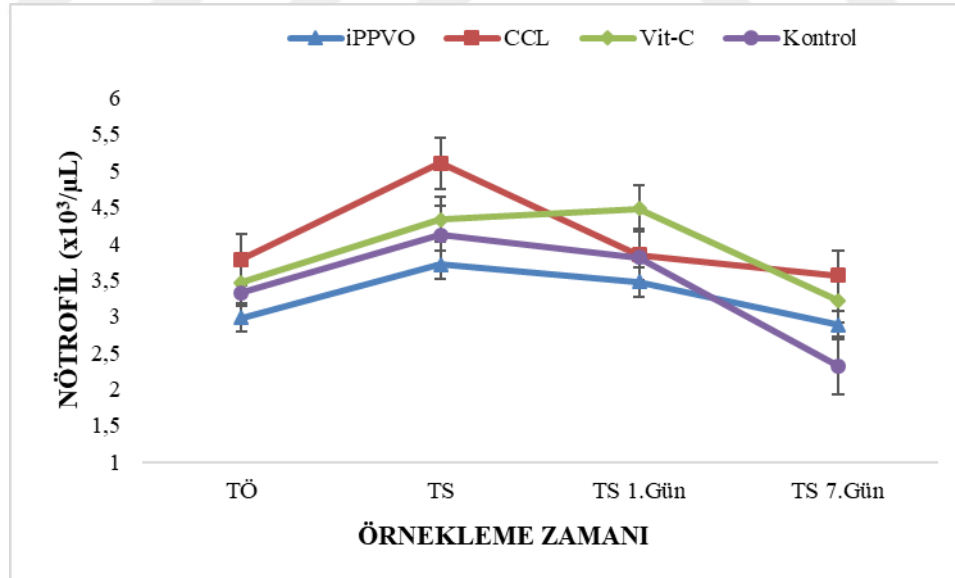
Tablo 4.6. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların, ortalama nötrofil sayılarının TÖ, TS, TS1 ve TS7'deki değerleri

		Gruplar				
Parametre	Gün	iPPVO (Grup I) $\bar{X} \pm SE$	CCL (Grup II) $\bar{X} \pm SE$	Vit-C (Grup III) $\bar{X} \pm SE$	Kontrol (Grup IV) $\bar{X} \pm SE$	P
Nötrofil ($\times 10^3/\mu L$)	TÖ	2.98 $\pm$ 0.25 ^{AB}	3.78 $\pm$ 0.28 ^A	3.46 $\pm$ 0.47	3.32 $\pm$ 0.59 ^{AB}	P>0.05
	TS	3.71 $\pm$ 0.27 ^{Ba}	5.10 $\pm$ 0.52 ^{Bb}	4.33 $\pm$ 0.73 ^{ab}	4.12 $\pm$ 0.57 ^{Bab}	P<0.05
	TS1	3.47 $\pm$ 0.19 ^{AB}	3.84 $\pm$ 0.32 ^A	4.48 $\pm$ 0.44	3.81 $\pm$ 0.62 ^{AB}	P>0.05
	TS7	2.88 $\pm$ 0.30 ^{Aab}	3.56 $\pm$ 0.28 ^{Ab}	3.22 $\pm$ 0.50 ^{ab}	2.32 $\pm$ 0.27 ^{Aa}	P<0.05
	P	P<0.05	P<0.01	P>0.05	P<0.05	

iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

^{A ve B} Grup içerisinde (sütunda) farklı büyük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.

^{a ve b} Gruplar arasında (satırda) farklı küçük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.



iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

Şekil 4.6. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama nötrofil sayısındaki değişimler

Nötrofil sayısı gruplar arası karşılaştırıldığında TÖ'de en düşük değer iPPVO grubunda (2.98 ± 0.25) belirlenirken, en yüksek değer CCL grubunda (3.78 ± 0.28) belirlendi. TS (5.10 ± 0.52) ve TS7 (3.56 ± 0.28)'de ise en yüksek değer yine CCL grubunda belirlendi ve bu değer diğer gruplara göre önemli bulundu ($P < 0.05$). TS1'de ise gruplar arasında nötrofil sayısı bakımından istatistiki fark bulunmadı ($P > 0.05$).

4.3. Biyokimyasal Bulgular

4.3.1. Stres Bulguları

4.3.1.1. Adrenalin Düzeyi

Grupların ortalama adrenalin düzeyleri Tablo 4.7. ve Şekil 4.7.'de gösterildi. İPPVO uygulanan grupta (Grup I) TÖ (6.09 ± 0.32) ve TS (12.37 ± 0.79) karşılaştırmasında TS (12.37 ± 0.79)'de adrenalin düzeyinin TÖ (6.09 ± 0.32)'ye göre arttığı ve bu artışın önemli olduğu belirlendi ($P < 0.01$).

Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grupta (Grup II) TÖ (6.43 ± 0.29) ve TS (11.45 ± 0.36) değerleri karşılaştırıldığında TS (11.45 ± 0.36)'de adrenalin düzeyinin TÖ (6.43 ± 0.29)'ye göre arttığı ve bu artışın önemli olduğu belirlendi ($P < 0.01$).

C vitamini uygulanan grupta (Grup III) TÖ (6.63 ± 0.24) ve TS (8.44 ± 0.24) değerleri karşılaştırıldığında TS (8.44 ± 0.24)'de adrenalin düzeyinin TÖ (6.63 ± 0.24)'ye göre arttığı ve bu artışın önemli olduğu belirlendi ($P < 0.01$).

Kontrol gurubundaki koyunların (Grup IV) TÖ (6.30 ± 0.17) ve TS (12.23 ± 0.40) değerleri karşılaştırıldığında TS (12.23 ± 0.40)'de adrenalin düzeyinin TÖ (6.30 ± 0.17)'ye göre arttığı ve bu artışın önemli olduğu belirlendi ($P < 0.01$).

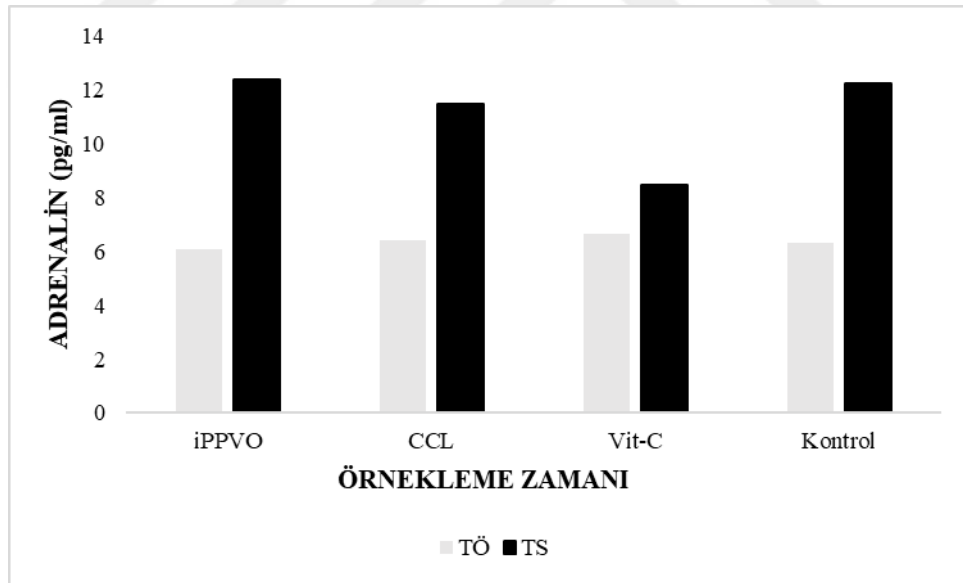
Tablo 4.7. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların, ortalama adrenalin düzeylerinin TÖ ve TS'deki değerleri

Gruplar						
Parametre	Gün	iPPVO (Grup I) $\bar{X} \pm SE$	CCL (Grup II) $\bar{X} \pm SE$	Vit-C (Grup III) $\bar{X} \pm SE$	Kontrol (Grup IV) $\bar{X} \pm SE$	P
Adrenalin (pg/ml)	TÖ	6.09±0.32 ^A	6.43±0.29 ^A	6.63±0.24 ^A	6.30±0.17 ^A	P>0.05
	TS	12.37±0.79 ^{Bb}	11.45±0.36 ^{Bb}	8.44±0.24 ^{Ba}	12.23±0.40 ^{Bb}	P<0.01
	P	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	

iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

^{A ve B} Grup içerisinde (sütunda) farklı büyük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.

^{a ve b} Gruplar arasında (satırda) farklı küçük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.



iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

Şekil 4.7. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama adrenalin düzeylerindeki değişimler

Adrenalin düzeyi gruplar arası karşılaştırıldığında TÖ'de en düşük değerin iPPVO grubunda (6.09 ± 0.32), en yüksek değerin CCL grubunda (6.43 ± 0.29) olduğu, ancak gruplar arası önemli bir fark olmadığı belirlendi ($P > 0.05$). TS'de en düşük değerin Vit-C grubunda (8.44 ± 0.24) olduğu ve diğer gruplarla kıyaslandığında farkın önemli olduğu belirlendi ($P < 0.01$).

4.3.1.2. Kortizol Düzeyi

Grupların ortalama kortizol düzeyleri Tablo 4.8. ve Şekil 4.8.'de gösterildi. İPPVO uygulaması yapılan grupta (Grup 1) TÖ (1.58 ± 0.08) ve TS (2.84 ± 0.18)'de kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında TS (2.84 ± 0.18)'de TÖ (1.58 ± 0.08)'ye göre artış olduğu ve bu artışın önemli olduğu ($P < 0.01$) belirlendi.

Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grupta (Grup II) TÖ (1.61 ± 0.13) ve TS (2.69 ± 0.12) kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında TS'de TÖ'ye göre artış olduğu ve bu artışın önemli olduğu ($P < 0.01$) belirlendi.

C vitamini uygulanan grupta (Grup III) TÖ (1.65 ± 0.05) ve TS (1.96 ± 0.04) kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında TS (1.96 ± 0.04)'de TÖ (1.65 ± 0.05)'ye göre artış olduğu ve bu artışın önemli olduğu ($P < 0.01$) belirlendi.

Kontrol gurubundaki koyunların (Grup IV) TÖ (1.67 ± 0.03) ve TS (3.00 ± 0.10) kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında TS (3.00 ± 0.10)'de TÖ (1.67 ± 0.03)'ye göre artış olduğu ve bu artışın önemli olduğu ($P < 0.01$) belirlendi.

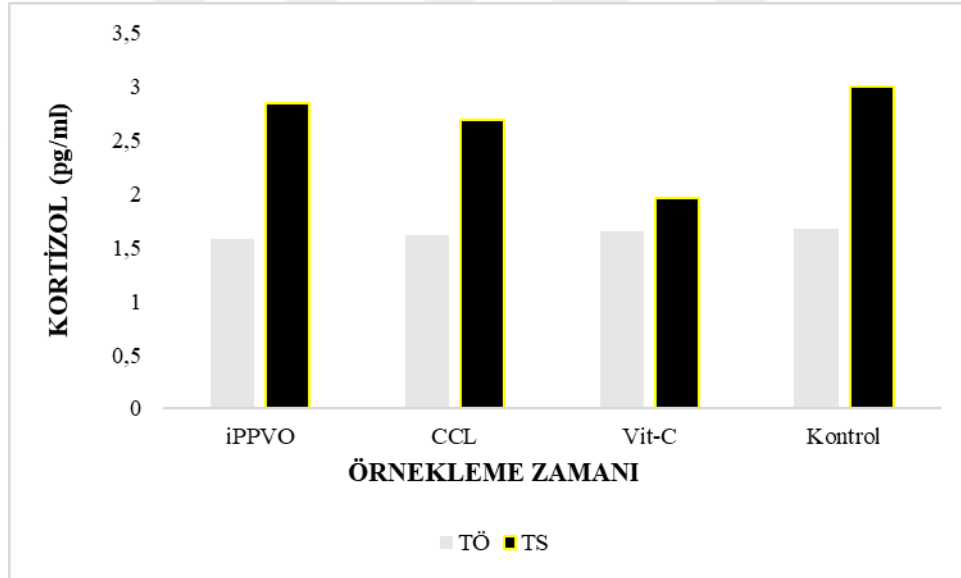
Tablo 4.8. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama kortizol düzeyleri

		Gruplar				
Parametre	Gün	iPPVO (Grup I) $\bar{X} \pm SE$	CCL (Grup II) $\bar{X} \pm SE$	Vit-C (Grup III) $\bar{X} \pm SE$	Kontrol (Grup IV) $\bar{X} \pm SE$	P
Kortizol (pg/ml)	TÖ	1.58±0.08 ^A	1.61±0.13 ^A	1.65±0.05 ^A	1.67±0.03 ^A	P>0.05
	TS	2.84±0.18 ^{Bb}	2.69±0.12 ^{Bb}	1.96±0.04 ^{Ba}	3.00±0.10 ^{Bb}	P<0.05
	P	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	

iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

^{A ve B} Grup içerisinde (sütunda) farklı büyük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.

^{a ve b} Gruplar arasında (satırda) farklı küçük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.



iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

Şekil 4.8. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama kortizol düzeylerindeki değişimler

Kortizol düzeyi gruplar arası karşılaştırıldığında TÖ'de en düşük değer iPPVO grubunda (1.58±0.08), en yüksek değerin ise kontrol grubunda (1.67±0.03) olduğu, ancak

gruplar arası önemli bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$). TS'de ise en düşük değerin Vit-C grubunda (1.96 ± 0.04) olduğu ve diğer gruplarla kıyaslandığında farkın önemli olduğu belirlendi ($P<0.05$).

4.3.2. İmmunolojik Bulgular

4.3.2.1. ADA Aktivitesi

İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulaması yapılan grupta (Grup I) ADA aktivitesinin günler arası karşılaştırması, Tablo 4.9. ve Şekil 4.9.'da verildi. TÖ (2.55 ± 1.12)-TS (16.72 ± 1.94), TÖ (2.55 ± 1.12)-TS1 (8.2 ± 1.03) ve TÖ (2.55 ± 1.12)-TS7 (4.54 ± 1.27)'de ADA aktivitesinde artış, TS (16.72 ± 1.94)-TS1 (8.2 ± 1.03), TS (16.72 ± 1.94)-TS7 (4.54 ± 1.27) ve TS1 (8.2 ± 1.03)-TS7 (4.54 ± 1.27) arasında ADA aktivitesinde ise azalmalar belirlendi. TÖ (2.55 ± 1.12)-TS (16.72 ± 1.94) ve TÖ (2.55 ± 1.12)-TS1 (8.2 ± 1.03) arasındaki artışlar ile TS (16.72 ± 1.94)-TS1 (8.2 ± 1.03) ve TS (16.72 ± 1.94)-TS7 (4.54 ± 1.27) arasındaki azalmalar önemli bulundu ($P<0.01$).

Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grupta (Grup II) ADA aktivitesi günler arası karşılaştırıldığında en yüksek değer TS (13.65 ± 0.78)'de saptandı. TÖ (6.55 ± 1.10)-TS (13.65 ± 0.78), TÖ (6.55 ± 1.10)-TS1 (13.28 ± 0.23) ve TÖ (6.55 ± 1.10)-TS7 (12.53 ± 0.40) arasındaki ADA aktivitesinde artış, TS (13.65 ± 0.78)-TS1 (13.28 ± 0.23), TS (13.65 ± 0.78)-TS7 (12.53 ± 0.40) ve TS1 (13.28 ± 0.23)-TS7 (12.53 ± 0.40) arasında ADA aktivitelerinde azalmalar belirlendi. TS (13.65 ± 0.78), TS1 (13.28 ± 0.23) ve TS7 (12.53 ± 0.40)'deki yükseklik TÖ'ye göre kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi ($P<0.01$).

C vitamini uygulanan grupta (Grup III) ADA aktivitesi günler arası karşılaştırmasında en yüksek değer TS1 (9.25 ± 0.61)'de saptandı. TÖ (3.75 ± 0.97)-TS (8.31 ± 0.56), TÖ (3.75 ± 0.97)-TS1 (9.25 ± 0.61), TÖ (3.75 ± 0.97)-TS7 (8.56 ± 0.70), TS (8.31 ± 0.56)-TS1 (9.25 ± 0.61) ve TS (8.31 ± 0.56)-TS7 (8.56 ± 0.70) arasında ADA

düzeyinde artış görülürken, TS1 (9.25±0.61)-TS7 (8.56±0.70) arasındaki ADA aktivitelerinde düşüşler saptandı. TÖ (3.75±0.97)'ye göre kıyaslandığında TS (8.31±0.56), TS1 (9.25±0.61) ve TS7 (8.56±0.70)'deki artış istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi (P<0.01).

Kontrol gurubundaki koyunların (Grup IV) günler arasındaki ADA aktiviteleri karşılaştırıldığında en yüksek değerin TÖ (10.80±0.37)'de olduğu belirlendi. TÖ (10.80±0.37)-TS (9.45±0.28), TÖ (10.80±0.37)-TS1 (10.35±0.60) ve TÖ (10.80±0.37)-TS7 (10.66±0.26) arasında ADA aktivitelerinde azalmalar görülürken, TS (9.45±0.28)-TS1 (10.35±0.60), TS (9.45±0.28)-TS7 (10.66±0.26) ve TS1 (10.35±0.60)-TS7 (10.66±0.26)'de artışlar belirlendi. TÖ (10.80±0.37)-TS (9.45±0.28) arasındaki periyotta gözlenen düşüş önemli bulundu (P<0.01).

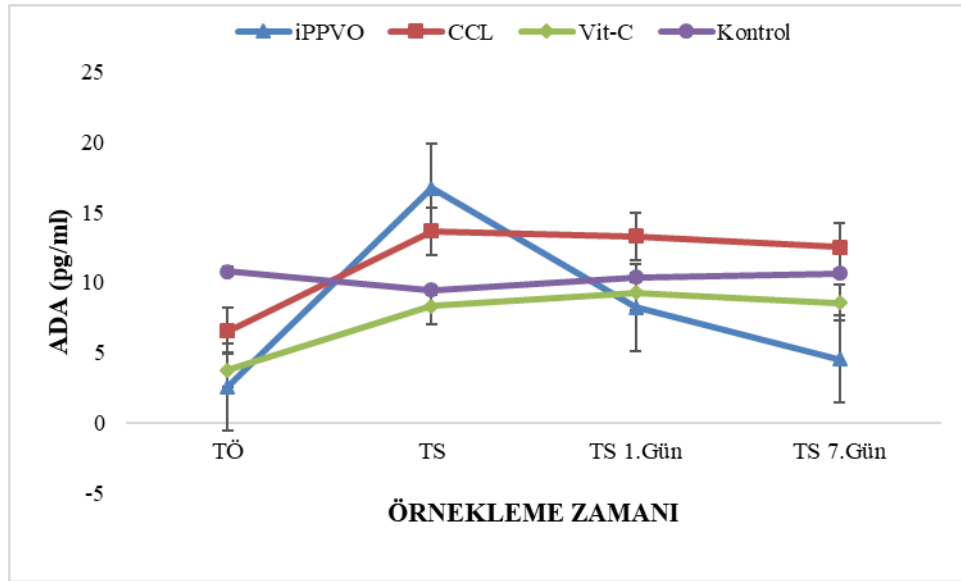
Tablo 4.9. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama ADA düzeyleri

Gruplar						
Parametre	Gün	iPPVO (Grup I) $\bar{X} \pm SE$	CCL (Grup II) $\bar{X} \pm SE$	Vit-C (Grup III) $\bar{X} \pm SE$	Kontrol (Grup IV) $\bar{X} \pm SE$	P
ADA (pg/ml)	TÖ	2.55±1.12 ^{Aa}	6.55±1.10 ^{Ab}	3.75±0.97 ^{Aa}	10.80±0.37 ^{Bc}	P<0.01
	TS	16.72±1.94 ^{Cb}	13.65±0.78 ^{Bb}	8.31±0.56 ^{Ba}	9.45±0.28 ^{Aa}	P<0.01
	TS1	8.2±1.03 ^{Ba}	13.28±0.23 ^{Bc}	9.25±0.61 ^{Bab}	10.35±0.60 ^{ABb}	P<0.01
	TS7	4.54±1.27 ^{ABa}	12.53±0.40 ^{Bc}	8.56±0.70 ^{Bb}	10.66±0.26 ^{ABbc}	P<0.01
	P	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.05	

iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

^{A, B, C} Grup içerisinde (sütunda) farklı büyük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.

^{a, b, c} Gruplar arasında (satırda) farklı küçük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.



iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

Şekil 4.9. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama ADA düzeylerindeki değişimler

Adenozin Deaminaz aktivitesi gruplar arası karşılaştırıldığında TÖ’de en yüksek değer kontrol grubunda (10.80 ± 0.37) belirlenirken, en düşük değer iPPVO grubunda (2.55 ± 1.12) belirlendi ve bu fark önemli bulundu ($P < 0.05$). TS’de ise iPPVO (16.72 ± 1.94) ve CCL (13.65 ± 0.78) gruplarındaki ADA aktivitelerinin yüksekliği Vit-C (8.31 ± 0.56) ve kontrol grubuna (9.45 ± 0.28) göre önemli olarak yüksek bulundu ($P < 0.05$). Bu yükseklik CCL grubunda TS1 (13.28 ± 0.23)’de de devam etti ve önemli olduğu tespit edildi ($P < 0.05$). TS7’de ise en düşük ADA aktivitesi iPPVO grubunda (4.54 ± 1.27) belirlenirken en yüksek ADA aktivitesi CCL grubunda (12.53 ± 0.40) tespit edildi ve önemli bulundu ($P < 0.05$).

4.3.2.2. Haptoglobin Düzeyi

Grupların ortalama Hp düzeyleri Tablo 4.10. ve Şekil 4.10.’da gösterildi. İPPVO uygulaması yapılan grupta (Grup I) Hp düzeyleri arasında en yüksek değer TS1 (26.89 ± 1.22)’de saptandı. TÖ (24.13 ± 1.03)-TS (22.28 ± 1.22) ve TS1 (26.89 ± 1.22)-TS7

(26.63±1.40) arası Hp düzeyleri azalırken, TÖ (24.13±1.03)-TS1 (26.89±1.22), TÖ (24.13±1.03)-TS7 (26.63±1.40), TS (22.28±1.22)-TS1 (26.89±1.22) ve TS (22.28±1.22)-TS7 (26.63±1.40) arası Hp düzeyleri arttı. TS1 (26.89±1.22) ve TS7 (26.63±1.40)'nin, TS (22.28±1.22)'ye göre değeri önemli derecede ($P<0.05$) yüksek olduğu belirlendi.

Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grupta (Grup II) Hp düzeyleri arasında en yüksek değer TS (28.66±1.21)'de saptandı. TÖ (21.31±0.84)-TS (28.66±1.21), TÖ (21.31±0.84)-TS1 (22.75±0.80), TÖ (21.31±0.84)-TS7 (21.94±0.38)'de Hp düzeyleri artarken, TS (28.66±1.21)-TS1 (22.75±0.80), TS (28.66±1.21)-TS7 (21.94±0.38) ve TS1 (22.75±0.80)-TS7 (21.94±0.38)'de azaldı. TS (28.66±1.21)'deki Hp düzeyinin yüksekliği TÖ (21.31±0.84), TS1 (22.75±0.80) ve TS7 (21.94±0.38)'ye göre önemli olduğu belirlendi ($P<0.01$).

C vitamini uygulanan grupta (Grup III) Hp düzeyleri örnekleme zamanları bakımından karşılaştırıldığında en yüksek değer TS (28.92±1.26)'de saptandı. TÖ (20.69±1.22)-TS (28.92±1.26), TÖ (20.69±1.22)-TS1 (26.30±0.68), TÖ (20.69±1.22)-TS7 (24.94±0.73)'de Hp düzeyleri artarken TS (28.92±1.26)-TS1 (26.30±0.68), TS (28.92±1.26)-TS7 (24.94±0.73) ve TS1 (26.30±0.68)-TS7 (24.94±0.73) arası Hp seviyeleri azaldı. TS (28.92±1.26)'deki Hp düzeyinin artışı, TÖ (20.69±1.22) ve TS7 (24.94±0.73)'ye, TS7 (24.94±0.73)'deki Hp düzeyinin artışı da TÖ (20.69±1.22) ve TS (28.92±1.26)'ye göre önemli olduğu belirlendi ($P<0.01$).

Kontrol gurubundaki koyunların (Grup IV) en yüksek Hp düzeyi TS (31.01±1.14)'de saptandı. TÖ (22.26±0.80)-TS (31.01±1.14) ve TÖ (22.26±0.80)-TS1 (27.10±0.65)'de Hp düzeyleri artarken, TÖ (22.26±0.80)-TS7 (18.27±2.68), TS (31.01±1.14)-TS1 (27.10±0.65), TS (31.01±1.14)-TS7 (18.27±2.68) ve TS1 (27.10±0.65)-TS7 (18.27±2.68)'de ise azaldı. TS (31.01±1.14) ve TS1 (27.10±0.65)'deki artış, TÖ (22.26±0.80) ve TS7 (18.27±2.68)'ye göre önemli olduğu belirlendi ($P<0.01$).

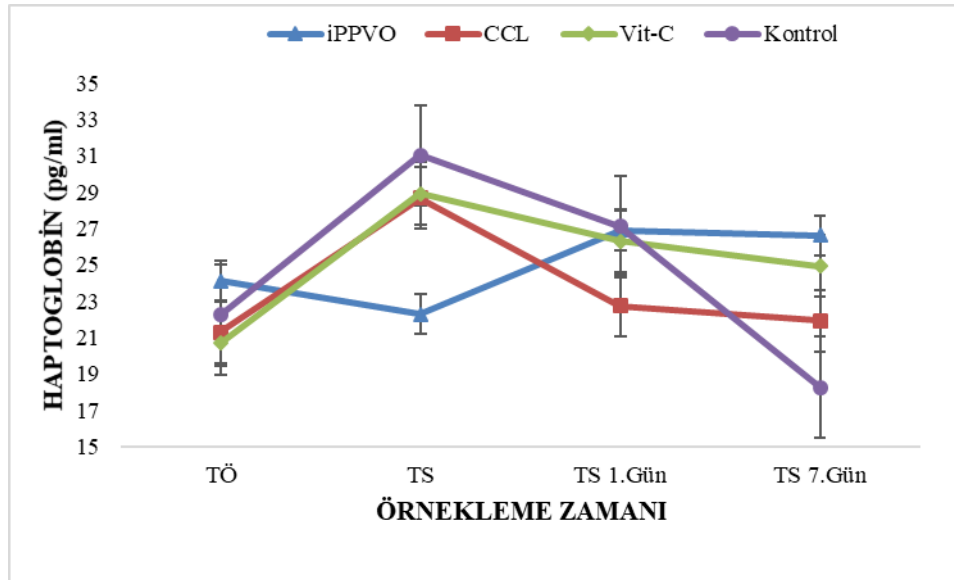
Tablo 4.10. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama haptogloblin düzeyleri

Gruplar						
Parametre	Gün	iPPVO	CCL	Vit-C	Kontrol	P
		(Grup I)	(Grup II)	(Grup III)	(Grup IV)	
		$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	
Haptogloblin (pg/ml)	TÖ	24.13±1.03 ^{ABb}	21.31±0.84 ^{Aab}	20.69±1.22 ^{Aa}	22.26±0.80 ^{Aab}	P<0.05
	TS	22.28±1.22 ^{Aa}	28.66±1.21 ^{Bb}	28.92±1.26 ^{Cb}	31.01±1.14 ^{Bb}	P<0.05
	TS1	26.89±1.22 ^{Ba}	22.75±0.80 ^{Ab}	26.30±0.68 ^{BCa}	27.10±0.65 ^{Ba}	P<0.05
	TS7	26.63±1.40 ^{Bb}	21.94±0.38 ^{Aa}	24.94±0.73 ^{Bb}	18.27±2.68 ^{Aa}	P<0.05
	P	P<0.05	P<0.01	P<0.01	P<0.01	

iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

^{A, B, C} Grup içerisinde (sütunda) farklı büyük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.

^{a, b} Gruplar arasında (satırda) farklı küçük harflerle gösterilen ortalamalar önemlidir.



iPPVO: İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulanan grup (Grup I). CCL: Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grup (Grup II). Vit-C: C vitamini uygulanan grup (Grup III). TÖ: Transport öncesi. TS: Transport sonrası. TS1: Transport sonrası 1.gün. TS7: Transport sonrası 7.gün.

Şekil 4.10. Kontrol ve deneme gruplarındaki koyunların ortalama haptogloblin düzeylerindeki değişimler

Haptoglobin düzeyi gruplar arası karşılaştırıldığında TÖ'de en düşük değer Vit-C grubunda (20.69 ± 1.22) belirlenirken, en yüksek değer iPPVO grubunda (24.13 ± 1.03) tespit edildi ve bu fark önemli bulundu ($P < 0.05$). TS'de iPPVO grubunun (22.28 ± 1.22) Hp düzeyi diğer gruplara göre önemli derecede ($P < 0.05$) düşük olduğu tespit edildi. TS1'de ise CCL grubunun (22.75 ± 0.80) Hp düzeyi diğer gruplara göre önemli derecede ($P < 0.05$) düşük olduğu tespit edildi. TS7'de ise iPPVO (26.63 ± 1.40) ve Vit-C gruplarının (24.94 ± 0.73) Hp düzeyi, kontrol grubu (18.27 ± 2.68) ve CCL grubuna (21.94 ± 0.38) göre önemli derecede yüksek olduğu ($P < 0.05$) tespit edildi.



5. TARTIŞMA

Kapsamlı üretim sistemleri için önemli bir unsur olan hayvan transportu özellikle koyunlar için oldukça yaygın yapılmakta ve mera tabanlı tarım sistemlerinin kullanılması, hayvanların üreme, otlatma fırsatları veya satış gibi çeşitli nedenler transport ihtiyacını doğurmaktadır.^{262, 263} Ancak çiftlik hayvanlarının transportu fiziksel, psikolojik ve fizyolojik strese neden olup, sağlık ve refahlarını olumsuz yönde etkilemektedir.^{264, 265} Bunun nedeni, transport sırasında stres faktörlerine maruz kalmanın, hayvanların bağışıklık sisteminin işlevinde azalmaya neden olmasıdır. Bu etki büyük ölçüde hipotalamo-adreno kortikal sistem, kortikosteroid hormonlarının salgılanması ve bağışıklık yanıtını baskılama yoluyla gerçekleşir.²⁶⁶ Aynı zamanda transport sonucu oluşan strese bağlı stres lökogramı oluşmaktadır.²⁶⁷

Veteriner Hekimlik alanında koruyucu yöntemlere her geçen gün artan bir şekilde ilgi gösterilmektedir. Bu amaçla en yaygın olarak kullanılanlar da immunstimulanlardır. Nonspesifik immunstimulanlar enfeksiyöz hastalıklardan korunmada ve tedavide, aşılara olan immun cevabı artırmada ve immun sistemin güçlendirilmesinin endike olduğu her alanda kullanılmakta olup, etkili sonuçlar alındığı da görülmüştür.^{268, 269} Bu nedenle immunstimulanlar, immun sistemin zayıflaması/baskılanması sonucu ortaya çıkabilecek ekonomik kayıpları ve enfeksiyöz hastalıklar sonucu şekillenecek hastalıkları önlemede/azaltmada yaygın olarak kullanılmaktadır.²⁷⁰ Vit-C, iPPVO ve CCl bu amaçla kullanılan bileşiklerden bazılarıdır.

Parapoxvirüs ovis, poxvirüs ailesinin bir üyesidir ve koyun, keçi ve insanlarda püstüler cilt lezyonlarına neden olmaktadır.¹⁶² Poxvirüs ailesi, güçlü immunojenik özelliklere sahip büyük DNA virüslerinden oluşmaktadır. Poxvirüsler, konakçıda aktif bir bağışıklık tepkisi vermelerine rağmen, konakçının bağışıklık savunmasından kaçmak için çoğalmalarını sağlayan çeşitli immunomodülatör özellikteki hücresel proteinleri

kullanılır. Orf virüsü, interferon gama (IFN- γ) ve IL-12 ekspresyonunun indüklenmesi dahil olmak üzere güçlü immunomodölatör aktiviteye sahiptir.²⁷¹⁻²⁷⁴ Aynı zamanda ORFV ile uyarılan Th1 tipi bağışıklık tepkisini kolaylaştırıldığı anlaşılan antiviral etkiler açıklanmıştır.²⁷⁵

Başlıca immunostimulanlar genellikle mikrobiyal kaynaklı preparatlardır.²⁷⁶ *Corynebacterium cutis* preparatları, makrofajlar tarafından hızla alınan bu immunostimulatörlerden biridir. Makrofajlar tarafından alındıktan sonra konakçıda sitokin sentezini tetiklemektedir. Sitokin salınımını takiben, lenfokin sentezi ile lenfositlerin aktivasyonunu uyarmaktadır.¹⁷⁷ Ticari preparata sahip prospektüs bilgisinde *Corynebacterium cutis* lizatının ruminant ve tavuklarda non spesifik immunitiyi güçlendirdiği ve yine CCL uygulamasının stres, viral, parazitik ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı direnci ve aşılarda etkilerini artırdığı bildirilmiştir. C vitamininin ise bağışıklık sisteminde geniş bir rolü vardır. Nötrofiller dâhil diğer fagositik hücrelerdeki rolü ayrıntılı olarak araştırılmıştır. C vitamini fagositlerin kemotaksisini ve fagositozunu artırarak mikrobiyal ölümü destekler. C vitamininin lenfosit alt kümelerindeki rolü tam olarak belirlenmemiştir. Lenfositler C vitaminini sodyum bağımlı SVCT ve sodyumdan bağımsız GLUT yoluyla aktif olarak aldığından bu hücrelerde önemli bir işlevi olması muhtemeldir.²⁷⁷ Ayrıca yapılan bir çalışmada C vitamini uygulamasının antikor, prostaglandin, T lenfosit ve interferon üretimini arttırdığı bildirilmiştir.²³⁶ Aynı zamanda C vitamini antioksidan ajan olarak bilinmektedir ve hayvanlarda stres koşullarını yönetmek için yaygın olarak kullanılmaktadır.²⁷⁸ C vitamini güçlü bir antioksidan olarak bilinmekte ve eksikliğinde plazma kortizol düzeyinin artacağı bildirilmektedir.²⁷⁹ Ayrıca yapılan çalışma transport öncesinde C vitamini uygulamasının kortizol salınımını inhibe ettiğini göstermiştir.²⁸⁰ C vitamininin hayati görevlerinden biri de vücutta bakteri ve virüs gibi antijenlere karşı nötrofil üretimini ve immun sistemde prostaglandin ve T lenfosit

gibi lökositlerin üretimini artırmaktadır.²³⁶ Ayrıca C vitamini serbest radikal zincirlerinin oluşumunun ve yayılmasının önlenmesinde ve bu radikallerin kısıtlanmasında rol oynayan ve sonuç olarak nötrofiller ve lenfositler dahil kan hücrelerini oksidatif hasardan koruyan zincir kırıcı bir antioksidan olduğu bildirilmiştir.^{281, 282}

Bu çalışmada Morkaraman Irkı koyunlarda uzun süreli transportta şekillenen stresin neden olduğu immunsupresyon üzerine Vit-C, iPPVO ve CCL'nin etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Stres, ortaya çıkan etkilerin süresi ile ilişkili olarak akut ve kronik olarak 2'ye ayrılır.¹⁹ Akut stres kısa süreli etkiler sonucu meydana gelirken, akut stresin davranışsal belirteçleri bağırma, huzursuzluk ve hareket etmeme isteğidir. Akut stresin fizyolojik belirteci ise nabız ve solunum sayılarında ve vücut sıcaklığında artıştır. Yaygın kullanılan belirteçler ise nabız ve solunum sayıları ve vücut sıcaklığıdır.^{36, 283, 284} Kronik stres belirteçleri ise performans belirteçleri, endokrinolojik değişiklikler ve immunolojik belirteçlerdir.²⁸⁴ Kronik stresin performans belirteci olarak süt veriminde azalma²⁸⁵, endokrinolojik olarak CRH, kateşelominler (adrenalin, noradrenalin), ACTH, kortizol, oksitosin ve vazopresin hormonlarında artış şeklinde olmaktadır.^{283, 286} Kronik stresin immunolojik belirteçleri ise nötrofil-lenfosit oranında artış (nötrofil sayısında artış, lenfosit sayısında ise azalma), periferik kan mononükleer hücrelerinde ve mitojenlerde azalmadır.^{36, 287, 288}

Hayvanların uzun süreli transportu sonucunda serum biyokimyasında meydana gelecek en önemli değişiklik, adrenalin ve kortizol seviyelerindeki artıştır.²⁸⁹ Bu artışların nedeni ise transport sırasında artan HPA aktivitesidir.¹² Bu nedenle özellikle kortizol, hayvanlarda stresin belirlenmesinde önemli bir belirteçtir.²⁹⁰ Aktaş ve ark., sığırlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 22 saatlik transport sonucunda tüm gruplarda adrenalin düzeyinde artışların olduğunu belirlemişlerdir.²⁹¹ Benzer şekilde koyun, keçi, domuz ve

atlar üzerinde yapılmış çalışmalarda transport sonrası adrenalin ve kortizol düzeylerinde artışların olduğu bildirilmiştir.^{235, 292-294} Bu bildirimlerle uyumlu olarak sunulan çalışmada da iPPVO grubu (Grup-I), CCL grubu (Grup-II), Vit-C grubu (Grup-III) ve kontrol grubu (Grup-IV) olmak üzere tüm gruplarda TS adrenalin ve kortizol düzeyleri, TÖ düzeylerine göre yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi. Bu veriler, 6 saatlik ve yaklaşık 510 km'lik transportun çalışma kapsamındaki tüm gruplarda strese neden olduğunu göstermektedir. Ayrıca sunulan çalışmada transport sonrası adrenalin ve kortizol düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında aynı yükleme-transport-boşaltma işlemlerine maruz kalmalarına rağmen, en az artışın Vit-C grubunda (Grup-III) olduğu ve bu farkın da istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi. C vitamini stres önleyici ajan olarak bilinmektedir.²⁹⁵ Kassab ve ark. koyunlar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada 225 km lik transport sonucu, C vitamini uygulanan grubun transport sonrasındaki kortizol düzeyinin artışını kontrol grubuna göre daha düşük bulmuş ve bu durumun transport sırasında C vitaminin kortizol engelleyici rolünden kaynaklandığını bildirmiştir.²⁷⁸ Benzer şekilde farklı hayvan türleri üzerinde yapılan çalışmalarda da C vitamininin, transportun oluşturduğu olumsuz etkileri hafifletebileceği bildirilmiştir.^{27, 34, 296} Dolayısıyla bu çalışmada Vit-C uygulanan grupta (Grup-III) TÖ'ye göre TS'de adrenalin ve kortizol düzeylerindeki artışın diğer gruplara göre daha az olmasının muhtemel nedeni, yukarıdaki literatür bildirimlerinde belirtildiği gibi Vitamin C'nin stres önleyici/azaltıcı etkisinden kaynaklanmış olabileceği değerlendirilmiştir.

Hayvanların transport sırasında adrenal korteks cevaba bağlı olarak vücut sıcaklıklarında artış meydana gelmektedir.²⁹⁷ Bu artış transport başlamadan önceki koşullara bağlı olmakla beraber ortalama 1 derece olmaktadır. Aynı zamanda artan vücut sıcaklığından araç hareketlerine bağlı olarak şekillenen fiziksel efor da sorumlu tutulmaktadır. Transport süresince artan vücut sıcaklığı araç hareket ettikçe dengeyi

sağlayabilmek için hayvanın gösterdiği fiziksel reaksiyonu yansıtmaktadır.³⁶ Bu durum “Hayvanlar alışkın olmadıkları bir transport olayı sırasında kamyonunda daha fazla bir hareketlilik gösterirler. Bu durum da vücut sıcaklığında artışa neden olur” hipoteziyle uyum içerisindedir.²⁶⁷. Fakat yapılan çalışmalarda, araç hareketleri devam etmesine rağmen başlangıçta hayvanların vücut sıcaklıkları artmış ancak ilerleyen saatlerde normal seviyeye dönmüş ve hatta düşmüştür. Bu konu ile ilgili koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 2.5 saatlik transport sonrasında hayvanların ortalama vücut sıcaklığı 1 C derece artmış, bu artış erkek hayvanlarda ise 0,5 C derece olarak belirlenmiştir. 30 dakikalık efor sonrasında vücut sıcaklığındaki artış 2 C olarak belirlenmiş olsa da, transport sonrası vücut sıcaklıkları normal seviyeye gelmiştir.²⁹⁸ Yine yapılan diğer çalışmalarda benzer şekilde transport başlangıcında hayvanlarda vücut sıcaklığı yükselmiş ancak ilerleyen saatlerde düşüşler görülmüştür.^{299, 300} Sığırlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise 14 saatlik transport sonucu artan vücut sıcaklığının ancak dinlenme anında düşmeye başladığı bildirilmiştir.³⁰¹ Bu çalışmada ise iPPVO uygulaması yapılan grup (Grup-I), CCL uygulanan grup (Grup-II) ve kontrol grubunda (Grup-IV) 6 saatlik transport sonrası vücut sıcaklığı, transport öncesine göre artmış ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Bu durumun yukarıda belirtildiği gibi transport sırasında oluşan adrenal korteks cevaba bağla olarak meydana gelmiş olması muhtemeldir. İlgili gruplarda transport sonrasında artan nabız ve solunum sayısı, yine artan kortizol ve adrenalin düzeyi bu durumu destekler niteliktedir. Çalışma kapsamında Vit-C uygulanan grupta ise (Grup-III) TS’de TÖ’ye göre vücut sıcaklığında artış görülmüş, ancak bu artışın istatistiksel olarak önemsiz olduğu belirlenmiştir. Konu ile ilgili Salih ve ark. koyunlarda sıcaklık stresine karşı C vitamini uygulanan grubun stres göstergesi olan vücut sıcaklığı, nabız ve solunum üzerine kontrol grubuna göre önemli derecede olumlu etkisinin olduğunu bildirmişlerdir.³⁰² Yapılan başka bir çalışmada Japon bildircinlarının

sıcaklık stresine karşı C vitamini uygulamasını sıcaklık stresinin neden olduğu performans ve antioksidan seviyesindeki düşüklüğün kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.³⁰³ Bir diğer stres faktörü olan transport üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında ise koyunların 225 km transportu sonucu C vitamini uygulanan hayvanların kontrol grubuna göre vücut sıcaklığının daha az yükseldiği bildirilmiştir.²⁷⁸ Keçiler üzerinde yapılan başka bir çalışmada hayvanlar 12 saat boyunca transport edilmiş ve transport sonucu C vitamini uygulanan grubun vücut sıcaklığı kontrol grubuna göre daha az yükselmiştir.³⁴ C vitamini antioksidan ajan olarak bilinmekte ve hayvanlarda stres koşullarını yönetmek için yaygın olarak kullanılmaktadır.³⁰⁴ Özellikle vücudun doğal antioksidanları tükendiğinde, C vitamininin vücut tarafından üretilen zararlı ROS türlerini detoksifiye ederken serbest bir hidrojen molekülünü kaybettiği bilinmektedir. Ayrıca C vitamini, kortikosteroidlerin salınması da dâhil olmak üzere nörotransmisyonu azaltan g-amino bütirik asidi (GABA) güçlendirir ve böylece vücut sıcaklığını da baskılar.³⁰⁵ Bu çalışmada da TS’de TÖ’ye göre vücut sıcaklığında artış olması, ancak bu artışın istatistiksel olarak önemsiz olması C vitaminin GABA’yı artırarak yaptığı muhtemeldir. TS’deki nabız ve solunum sayısının, adrenalin ve kortizol düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olması bu veriyi destekler niteliktedir. TS1 ve TS7’de, TS’de alınan vücut sıcaklığına göre düşüş görülmüştür. Bu durumun yine diğer gruplardaki gibi transport sonrasında dinlenme için yeterli sürenin geçtiğini destekleyen bir bulgu olabileceği düşünülmüştür. Dixit ve ark. sığırlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 14 saatlik transport sonucu artan vücut sıcaklığının, transport sonrası 14. saatte, transport öncesindeki seviyeye geldiğini bildirmiştir.³⁰¹ Bu çalışmada da tüm gruplarda TS1 ve TS7’de alınan vücut sıcaklığının, TS’ye göre düşük olması dinlenme için yeterli sürenin sağlandığını düşündürmektedir. Gruplar arası vücut sıcaklığına bakıldığında, tüm zamanlarda istatistiksel olarak fark görülmemiş olup, TS’de en düşük vücut sıcaklığı Vit-

C grubu (Grup-III), en yüksek vücut sıcaklığı ise kontrol grubunda (Grup-IV) belirlenmiştir.

Hayvanlarda korku anında kalp atım hızı düşebilmesine rağmen, çiftlik hayvanları üzerinde yapılan çoğu çalışmada görülen kalp atım hızındaki artışın rahatsız edici durumlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kalp atış hızındaki artış yararlı bir refah ölçüsüdür. Ancak yalnızca hayvanların transport, araçlara yükleme ve transport sırasında karşılaştıkları belirli akut etkiler gibi kısa vadeli problemler için geçerlidir. Bununla birlikte olumsuz koşullar oldukça uzun süreler boyunca yüksek kalp atış hızına yol açabilmektedir.³⁶ Yapılan bir çalışmada kalp atım hızının, koyunların araca yüklendiği 15 dakikalık periyot içerisinde dakikada 100'den, yaklaşık 160'a yükseldiği belirlenmiştir.³⁰⁶ Bir diğer çalışmada koyunların transportu sırasında kalp atış hızı en az dokuz saat boyunca yüksek kaldığı bildirilmiştir.³⁰⁷ Diğer bir çalışmada ise koyunların transport için araca yüklenip transportun ilk 15 dakikasına kadar geçen sürede kalp atım hızlarının transport öncesine göre daha yüksek olmasına rağmen, hayvanların transporta alışmaya başlamaları ile kalp atış hızlarındaki yüksekliğin azaldığı, bu durumun öğrenme sürecinin (alışkanlık) bir sonucu olarak transport ile ilgili stresin azalabileceği bildirilmiştir.³⁰⁸ Yine koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada transport öncesi ve sonrasında, kalp atım hızında istatistiksel olarak bir fark görülmemiş ve bu durumun öğrenmenin bir sonucu olduğu kanısına varılmıştır. Ancak sığırlar üzerinde yapılan bir çalışmada yükleme ve boşaltma anlarındaki kalp atış hızının transport sırasındaki kalp atış hızına oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir.³⁰⁹ Bu çalışmada ise tüm gruplarda TS'de, TÖ'ye göre nabız sayılarında artış görülmüş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Yine tüm gruplarda TS1 ve TS7'de TS'ye göre nabız sayıları düşmüş ve bu düşüş istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Bu durumun şekillenen akut etkinin son bulmasıyla nabız sayılarının transport öncesinde alınan normal değerlere gelmiş

olabileceğini düşündürmüştür. Gruplar arası nabız sayılarına bakıldığında TS, TS1 ve TS7’de gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark görülmemiştir. Ancak rakamsal olarak en az artışın Vit-C’nin uygulandığı grupta (Grup-III) olduğu görülmüştür. Bu durumun yukarıda belirtildiği gibi C vitaminin stres önleyici özelliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Hayvanların araca yüklenmesi, taşınması ve indirilmesi sırasında oluşan stres, hayvanların bedensel işlevlerinde ciddi değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir.³¹⁰ Solunum hızı hayvanların sağlık durumunun ve strese karşı vücudun uyarlanabilirliğinin yerinde değerlendirilmesi için en önemli fizyolojik parametrelerden biridir.³¹¹ Stres anında katekolaminlerin ve kortizolün kan dolaşımına salınması solunum sayısında artışa neden olmakta ve bu durum stresin bir parçası olarak açıklanmaktadır.³¹² Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda koyunların 225 kilometrelik transportu sonucu solunum sayılarının transport öncesine göre önemli derecede arttığı bu durumun stresin bir sonucu olduğu bildirilmiştir.²⁷⁸ Yine koyunlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada 2 saatlik transport sonucu koyunların solunum sayısında yükselmeler olduğu bildirilmiştir.⁶⁹ Keçiler üzerinde yapılan bir çalışmada 2 saatlik transport sonucu hayvanların solunum sayısında artışlar olduğu belirtilmiştir.³¹³ Sığırlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada 0-6-12 saat arayla solunum sayısı ölçülmüş ve transport sonrasında solunum sayısında transport öncesine göre ciddi artış belirlenmiştir.³¹⁰ Atlar üzerinde yapılan bir çalışmada hayvanlar 200 km transport edilmiş ve transport sonucu artan solunum sayısı 4 saat sonra normal seviyeye gelmiştir.³¹⁴ Tavuklar üzerinde yapılan bir çalışmada 6 saatlik transport sonucu solunum sayısı transport öncesine göre benzer sayıda bulunmuştur.³¹¹ Kaplanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise 30 dakikalık transport sonrası solunum sayısında ciddi artışlar bildirilmiştir.³¹⁵ Bu çalışmada da yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer şekilde tüm gruplarda TS’de TÖ’ye göre solunum sayısı artmış ve bu artış istatistiksel olarak önemli

bulunmuştur. TS1 ise TS'ye göre tüm gruplarda solunum sayısında düşümler görölmüş, TÖ'ye göre benzer sayıya ulaşmış ve TS7'de de benzer şekilde seyretmiştir. Bu durumun belirtildiğı gibi stres anında katekolaminlerin ve kortizolün kan dolaşımına salınması sonucu tüm gruplarda solunum sayısında artışa neden olduğı, TS'de artan adrenalin ve kortizol seviyesinin bu durumu destekler nitelikte olabileceğı düşünölmüştür. Gruplar arası solunum sayılarına bakıldığında TS, TS1 ve TS7'de gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark görölmemiştir. Ancak rakamsal olarak en az artışın Vit-C uygulanan grupta (Grup-III) olduğı görölmüştür. Bu durumun yukarıda belirtildiğı gibi C vitamininin stres önleyici/azaltıcı özelliğine bağılı olabileceğı düşünölmüştür.

Transport stresinin çiftlik hayvanları üzerindeki hematolojik değışiklikleri total lökosit ile birlikte, nötrofil, eozinofil ve monosit sayısının artması şeklinde olmaktadır.²⁶⁷ Total lökosit sayısındaki artışın büyük çoğunluğı ise nötrofil sayısındaki artıştan kaynaklanmaktadır. Transport sırasındaki strese bağılı olarak artan glukokortikoid salınımı, nötrofillerin kemik iliğıne ve kan damarlarına girişini uyarmakta ve diğler dokulara göçlerini engellediğı bilinmektedir.^{316, 317} Aynı şekilde artan glukokortikoid salınımı, lenfosit sayısında ise düşümlere neden olmaktadır.³¹⁸ Stres, lenfositlerin sayısında azalmaya ve nötrofil sayısında ise artışa neden olmaktadır.³¹⁹ Konuyla ilgili koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada 4 saatlik transport sonucu transport edilmeyen hayvanlara göre lökosit, nötrofil ve monosit yüzdesinde artış meydana gelirken lenfosit yüzdesinde ise azalma görölmüştür.³²⁰ Yine koyunlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, hayvanlar 225 km ortalama 3 saat transport edilmiş, transport sonucu kontrol grubuna göre lökosit, nötrofil ve monosit yüzdesinde artış meydana gelirken lenfosit yüzdesinde ise azalma görölmüştür.²⁷⁸ Sığırlar üzerinde yapılan bir diğler çalışmada 2 saatlik transport sonucu nötrofil sayısında artış meydana gelirken lenfosit sayısında azalma görölmüştür.³²¹ Keçiler üzerinde yapılan bir çalışmada ise 12 saatlik transport

sonucu yine nötrofil sayısında artış, lenfosit sayısında ise azalma olduğu bildirilmiştir.³⁴ Keçiler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada günün farklı saatlerinde hayvanlar ortalama 46 km transport edilmiş, her iki grupta da transport öncesine göre nötrofil sayısında artış, lenfosit sayısında azalma meydana gelmiştir.³²² Atlar üzerinde yapılan bir çalışmada 24 saatlik transport sonucu lenfosit sayısında düşüş meydana gelirken, lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve nötrofil-lenfosit oranında artış meydana gelmiştir.³²³ Yine atlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada hayvanlar 1.622 km (yaklaşık 24 saat) transport edilmiş ve transport sonucu lökosit sayısı ve nötrofil-lenfosit oranında artış meydana gelmiştir.³²⁴ Domuzlar üzerinde yapılan bir çalışmada 3 saatlik transport sonucu lökosit sayısında artış bildirilmiştir.³²⁵ Maymunlar üzerinde yapılan bir çalışmada 15 saatlik transport sonucu lenfosit sayısında azalma görülürken, lökosit sayısı ve nötrofil sayısında artış olduğu belirtilmiştir.³²⁶ Mir ve ark. keçiler üzerinde yaptıkları çalışmada 10 saatlik transport sonucu nötrofil sayısındaki artışın nedeni olarak nötrofillerin demarginasyonu, nötrofil apoptozinde gecikmenin ve Gronolosit Koloni Stimüle Faktörün (G-CSF) artışına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.³²⁷ Momoi ve ark. ise atlar üzerinde yaptıkları çalışmada 9 saatlik transport sonucu serum G-CSF seviyesinin önemli derecede yükseldiğini ve G-CSF seviyesi ile toplam lökosit sayısı ve vücut sıcaklığı ile pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir.³²⁸ Mir ve ark. keçiler üzerinde yaptıkları çalışmada transport sonrasında lenfosit sayısındaki azalmanın nedeni olarak lenfatik sistem içindeki lenfositlerin marjinasyonu, lenfositlerin belirgin hızlandırılmış apoptozu ve yüksek katekolamin, prolaktin ve kortizol konsantrasyonunun lenfositopeniyi indükleyebileceğini bildirmişlerdir.³²⁷ Maeda ve ark. atlar üzerinde yaptıkları çalışmada transport sonrasındaki lenfopeninin CD4+, CD8B+ ve CD5+ lenfositlerindeki düşüşten kaynaklandığını bildirmiştir.³²⁹ Riondato ve ark. buzağılar üzerinde yaptıkları çalışmada transport sonrasında T lenfosit suppopulasyonunda azalma ve CD4+:CD8+ oranında

değişimin olmadığını bildirmişlerdir.³³⁰ Murata ve ark. yaptıkları çalışmada transport sırasında artan haptoglobin düzeyi ile lenfosit sayısı arasında negatif korelasyon olduğunu, haptoglobin fraksiyonunun lenfosit blastogenezinde supresyona neden olabileceğini bildirmişlerdir.¹⁴⁰ Bu bildirimlerle benzer şekilde sunulan çalışmanın kontrol grubunda (Grup-IV) istatistiksel olarak önemli olmasa da TÖ'ye göre TS ve TS1'de Total lökosit ve nötrofil sayılarında sayısal bir artış, lenfosit sayısında ise sayısal bir azalma olduğu belirlendi. Bu hematolojik değişimlerin muhtemel nedeni ise yukarıdaki literatür bildirimlerinde de belirtildiği gibi kortizol ve adrenalin düzeylerinin transport sonrasındaki artışının olması muhtemeldir.

Alonso ve ark. koyunlar üzerinde yaptıkları çalışmada 4 saatlik transport sonucu transport sonrası 1.günde lökosit sayısını transport öncesine göre yüksek bulmuş ve bu durumun yükleme, transport ve indirme sırasındaki yorucu egzersize bağlı olabileceğini bildirmiştir.³²⁰ Minka ve ark. keçiler üzerinde yaptıkları çalışmada 12 saatlik transport sonucu yükselen nötrofil sayısının transport sonrası 1.gün de devam ettiğini belirtirken 7.günde transport öncesine benzer sayıda olduğunu bildirmişlerdir. Lenfosit sayısının ise ancak 3.günde yükseldiğini bildirmiş, nötrofillerdeki ilk artış ve lenfositlerdeki azalmanın keçilerin taşınması ve yüklenmesi sırasında stresin alarm aşamasında salınan kortizolün etkisine bağlı olabileceğini ve stresin alarm fazı sırasında salınan katekolaminlerin nötrofili ve lenfositozun ilk nedeni olduğunu bildirmiştir.²⁹⁵ Early ve ark. boğalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada transport sonrası 1.günde lökosit sayısında ve lenfosit yüzdesinde artış görürken, nötrofil yüzdesinde düşüş olduğunu bildirmişlerdir.³³¹ Polycarp ve ark. keçiler üzerinde yaptıkları çalışmada 7 saatlik yüksek sıcaklık ve nemli transport sonucu meydana gelen hematolojik değişikliklerin 3-16 günde normal seviyeye geldiğini bildirmiştir.³³² Alonso ve ark. koyunlar üzerinde yaptıkları çalışmada 4 saatlik transport sonucu transport bittikten 4 saat sonra nötrofil ve lenfosit sayılarının normal

seviyeye geldiği, 24 saat sonra ise tamamen normalleşmenin olduğunu bildirmişlerdir.³²⁰ Pettiford ve ark. ise sığırlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 6 saatlik transport sonucu meydana gelen hematolojik değişikliklerin 17 saat sonra transport öncesindeki seviyeye geldiğini bildirmişlerdir.³³³ Aynı çalışmada transport sonrası 1.günde lökosit sayısı transport sonrasına göre az miktarda yükselmiş, transport sonrası 1.günde nötrofil sayısı ise transport öncesine göre daha düşük bulunmuştur. Sunulan çalışmada da kontrol grubunda (Grup-IV) TS1’de lenfosit sayısında artış ve nötrofil sayısında azalma meydana gelmiş ve değerler TÖ’deki seviyeye benzer bulunmuştur. Bu durum Morkaraman ırkı koyunlarda 6 saatlik transport sonucu meydana gelen hematolojik değişikliklerin 24 saatte veya daha erken sürede transport öncesindeki seviyeye gelebileceğini düşündürmektedir. TS7’de ise kontrol grubundaki lökosit sayısı, TÖ’ye göre kısmen azalmış bulunmuştur.

Bu çalışmada inaktif Parapoxvirus ovis uygulaması yapılan grupta (Grup I) hematolojik parametrelerde ortaya çıkan değişimler, Wickham ve ark. belirttiği transport stresinin çiftlik hayvanları üzerindeki hematolojik değişimlerle (lökositosis, nötrofili ve lenfopeni) büyük oranda benzerlik göstermektedir.²⁶⁷ Total lökosit sayısında TÖ’ye göre TS’de istatistiksel olarak önemli bir artış, TÖ’ye göre TS1 ve TS7’de sayısal bir artış, nötrofil düzeylerinde ise TÖ’ye göre TS ve TS1’de sayısal bir artış olduğu belirlenmiştir. Mevcut duruma da Alonso ve ark., Yagi ve ark. ve Bishop ve ark. belirttiği gibi transport sırasındaki strese bağlı olarak artan glikokortikoid salınımının neden olduğu değerlendirilmiştir.^{316, 317, 320} İPPVO uygulanan grup (Grup-I) ile kontrol grubunun (Grup-IV) total lökosit değerleri karşılaştırıldığında ise TÖ değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark olsa da her iki değer de koyunlar için referans değerleri arasında olduğu belirlenmiştir. İki grubun TS, TS1 ve TS7 günlerindeki değerleri arasında ise istatistiksel olarak bir fark olmadığı belirlenmiştir. Bu grupların nötrofil değerleri

arasında ise tüm günlerde istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı belirlenmiştir. Transport sırasında strese bağlı olarak artan glikokortikoid salınımı lenfosit sayısında düşüslere neden olacağı bilinmektedir.³²¹ Bu çalışmada iPPVO uygulanan grupta TS’de kortizol düzeyi TÖ’ye göre önemli düzeyde artmıştır. Hayvanlarda iPPVO’nun konu ile ilgili etkisi üzerine yapılmış çok fazla çalışma bulunmamakla beraber, Winnicka ve ark. keçilerde iPPVO uygulamasından sonra immunsupresyon amaçlı glukokortikoid uygulamış ve iPPVO uygulanan grupta yardımcı sitotoksik T lenfosit oranını gösteren CD4+/CD8+ oranının keçilerdeki referans değerinin üstünde olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca yine bu grupta S.aureus’a karşı fagositik aktivitenin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.³³⁴ Bu çalışmada iPPVO uygulanan grupta lenfosit düzeylerinde TÖ’ye göre istatistiksel olarak önemli olmayan bir artışın şekillendiği TS1’de koyunlarda klinik muayenede hafif düzeyde seröz burun akıntısı ve akciğer seslerinde hafif belirginleşme olduğu belirlenirken, TÖ’ye göre istatistiksel olarak önemli artışın olduğu TS ve TS7’de ise öksürük, burun akıntısı, gözyaşı akıntısı ishal ve akciğerlerde patolojik sesler gibi hiçbir klinik anormalliğin olmadığı belirlendi. Ziebell ve ark. atlar üzerinde yaptıkları çalışmada transport sonrası 2 hafta boyunca hayvanların klinik bulgularını takip etmiş, iPPVO uygulanan grubun kontrol grubuna göre klinik skorunun daha iyi olduğunu ve iPPVO uygulamasının, stresin neden olduğu ciddi klinik sonuçlarını önlemek için başarılı bir araç olduğunu bildirmiştir.³³⁵ Bu çalışmada iPPVO uygulanan grupta (Grup-I) TS, TS1 ve TS7’deki lenfosit düzeyindeki artışın vücudun savunma sistemini uyaran bir nedenden ziyade, iPPVO uygulamasıyla alakalı olabileceği ve bunun da muhtemel nedeninin Winnicka ve ark.’nın belirttiği gibi T lenfosit sayısının artışından kaynaklanabileceği değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamındaki iPPVO grubunun (Grup-I) ADA aktivitesi de bu hipotezi desteklenmektedir. Ancak konunun net bir şekilde açıklığa kavuşturulabilmesi için daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği

kaçınılmaz bir gerçektir. Diğer taraftan iPPVO uygulanan grupta (Grup-I) TS1’de lenfosit sayısı, kontrol grubuna (Grup-IV) göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük görülmüştür. Bu durumunun muhtemel nedeninin kontrol grubunun (Grup-IV) TÖ lenfosit sayısının diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olmasıdır.

Corynebacterium cutis lizati uygulaması yapılan grupta (Grup-II) hematolojik parametrelerde ortaya çıkan değişimler iPPVO uygulaması yapılan grupta (Grup-I) olduğu gibi, Wickham ve ark. belirttiği transport stresinin çiftlik hayvanları üzerindeki hematolojik değişimlerle (lökositosis, nötrofil ve lenfopeni) büyük oranda benzerlik göstermektedir.²⁶⁷ Total lökosit sayısında TÖ’ye göre TS, TS1 ve TS7’de sayısal bir artış, nötrofil sayısında ise TÖ’ye göre TS’de istatistiksel olarak önemli bir artış, TS1’de sayısal bir artış ve TS7’de ise TÖ’ye benzer değer elde edilmiştir. Mevcut duruma da Alonso ve ark., Yagi ve ark. ve Bishop ve ark.’nin belirttiği gibi transport sırasındaki strese bağlı olarak artan glikokortikoid salınımının neden olduğu değerlendirilmiştir. CCL uygulanan grup (Grup-II) ile kontrol grubunun (Grup-IV) total lökosit değerleri karşılaştırıldığında ise TÖ, TS, TS1 ve TS7 değerleri arasında önemli bir fark olmadığı belirlenmiştir. Bu grupların nötrofil değerleri arasında ise TÖ, TS, TS1’de istatistiksel olarak önemli bir fark yokken, TS7’de CCL uygulanan grubun (Grup-II) kontrol grubuna (Grup-IV) göre daha yüksek olduğu ve bu farkın da önemli olduğu belirlenmiştir. Transport sırasında strese bağlı olarak artan glikokortikoid salınımı lenfosit sayısında düşüslere neden olacağı bilinmektedir.³²¹ Bu çalışmada CCL uygulanan grupta TS’de kortizol düzeyi TÖ’ye göre önemli düzeyde artmışken, lenfosit düzeylerine bakıldığında umulanın aksine TÖ’ye göre TS, TS1 ve TS7’de istatistiksel olarak önemli olmasa da sayısal bir artış şekillendiği belirlenmiştir. Kontrol grubu (Grup-IV) ile kıyaslandığında ise TÖ ve TS1’de önemli bir fark olduğu belirlenmiştir. Ancak bu önemin, kontrol

grubunun (Grup-IV) TÖ değerinin daha yüksek olmasıyla ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Yapılan literatür taramasında CCL uygulamasının akut veya kronik stres durumunda hematolojik parametreler üzerine etkilerinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. CCL'nin değerlendirildiği bilimsel araştırma makalesi ise yok denecek kadar azdır. Dik ve ark. koyunlar üzerinde yaptıkları çalışmada PPR aşısı ile birlikte CCL uygulamasının 1 gün sonrasında tek başına PPR aşısı uygulanan gruba kıyasla IL-12 ve IL-6 seviyesinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir.¹⁸⁰ Trinchieri ve ark. yaptıkları çalışmada IL-12'nin sitotoksik T lenfositleri uyardığını ve virüslere karşı savunmada belirli bir rol oynadıklarını, ayrıca erken hücrel immun yanıtta IFN, IL-4 ve IL-6 ile sinerjistik etkiler gösterdiğini bildirmiştir.³³⁶ Bu çalışmada CCL uygulanan grupta (Grup II) lenfosit düzeylerinde TÖ'ye göre istatistiksel olarak önemli olmasa da sayısal bir artış olması, yukarıdaki literatür bildirimlerinde belirtildiği gibi CCL'nin IL-12 seviyesini artırması, bu artışa bağlı olarak T lenfositlerin uyarılması ve bunun sonucunda da lenfosit sayısında artış şekillenmiş olması hipotezine dayandırılabilir. Diğer taraftan TÖ'ye göre en çok artışın şekillendiği, TS ve TS7'de hiçbir hayvanda öksürük, burun akıntısı, gözyaşı akıntısı, ishal ve akciğerlerde patolojik sesler gibi enfeksiyonu işaret edecek herhangi bir anormallik olmaması da lenfosit düzeyindeki artışın CCL kaynaklı olabileceğini düşündürmekte ve bu hipotezi desteklemektedir.

Vitamin C uygulaması yapılan grupta (Grup-III) hematolojik parametrelerde ortaya çıkan değişimler Grup-I' ve II'de olduğu gibi, Wickham ve ark. belirttiği transport stresinin çiftlik hayvanları üzerindeki hematolojik değişimlerle (lökositozis, nötrofili ve lenfopeni) büyük oranda benzerlik göstermektedir.²⁶⁷ Şöyle ki; total lökosit sayısında TÖ'ye göre TS1'de istatistiksel olarak önemli bir artış, TS ve TS7'de ise sayısal bir artış, nötrofil sayısında ise TÖ'ye göre TS ve TS1'de sayısal bir artış, TS7'de ise TÖ'ye benzer değer elde edilmiştir. Mevcut duruma da Alonso ve ark., Yagi ve ark. ve Bishop ve

ark.'nin belirttiği gibi transport sırasındaki strese bağlı olarak artan glikokortikoid salınımının neden olduğu değerlendirilmiştir. Vit-C uygulanan grup (Grup-III) ile kontrol grubunun (Grup-IV) total lökosit değerleri karşılaştırıldığında ise TÖ, TS, TS1 ve TS7 değerleri arasında önemli bir fark olmadığı belirlenmiştir. Bu grupların nötrofil değerleri arasında ise TÖ, TS, TS1 ve TS7'de istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı belirlenmiştir. Transport sırasında strese bağlı olarak artan glikokortikoid salınımı lenfosit sayısında düşüslere neden olacağı bilinmektedir.³²¹ Bu çalışmada Vit-C uygulanan grupta (Grup-III) TS'de kortizol düzeyi TÖ'ye göre önemli düzeyde artmışken, lenfosit düzeylerine bakıldığında umulanın aksine TÖ'ye göre TS, TS1 ve TS7'de istatistiksel olarak önemli olmasa da sayısal bir artış şekillendiği belirlenmiştir. Kontrol grubu (Grup-IV) ile kıyaslandığında ise kontrol grubunun (Grup-IV) lenfosit değerlerinin TÖ'de istatistiksel olarak önemli, TS, TS1 ve TS7'de ise istatistiksel olarak önemli olmasa da sayısal olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak bu farklılığın, kontrol grubunun (Grup-IV) TÖ değerinin daha yüksek olmasıyla ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Yapılan literatür taramasında Vitamin C uygulamasının akut veya kronik stres durumunda hematolojik parametreler üzerine etkilerinin incelendiği çeşitli araştırmalar bulunmaktadır. Kassab ve ark. koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 225 km transport sonucu, transport öncesi C vitamini uygulanan grubun nötrofil yüzdesindeki artışın ve lenfosit yüzdesindeki düşüşün, transport öncesine göre önemsiz derecede değiştiğini bildirmiş, bu durumun C vitamininin kortizol engelleyici rolünden kaynaklandığını ve transportun neden olduğu stresi azalttığını belirtmişlerdir.²⁷⁸ Minka ve ark. keçiler üzerinde yaptıkları çalışmada C vitamini uygulanan grubun transport sonrasındaki lenfosit yüzdesini transport öncesine göre daha yüksek olduğunu bildirmiş, bu durumun C vitamininin stres önleyici etkisine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.²⁹⁵ Yine Minka ve ark. keçiler üzerinde yaptıkları çalışmada transport sonrası 1.günde

nötrofil ve lenfosit yüzdelerini transport öncesine göre benzer seviyeye geldiğini bildirmiş ve bu durumun transport sırasında C vitaminin kortizol engelleyici rolünden kaynaklandığını bildirmiştir.²⁷⁸ Yine aynı çalışmada transport sonrası 7.günde nötrofil ve lenfosit sayısındaki değişimin transport öncesi, sonrası ve 1.güne göre istatistiksel olarak önemsiz görülmesinin nedeni olarak C vitamininin kortizol inhibisyonunun yanında, serbest radikal zinciri oluşumu, yayılmasının önlenmesi ve kısıtlanmasında rol oynayan ve sonuç olarak nötrofiller ve lenfositler dahil kan hücrelerini oksidatif hasardan koruyan zincir kırıcı bir antioksidan olma etkisinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir.²⁷⁸ Diğer taraftan in vitro çalışmalar, T lenfositlerin gelişimi için Vitamin C gerektiği, Vitamin C'nin T lenfositlerin çoğalmasını artırdığı ve işlevini etkileyebileceğini göstermektedir. Vitamin C'nin humoral bağışıklığa aracılık eden B lenfositleri üzerindeki etkilerine dair ise sınırlı ve zıt veriler vardır. Bununla birlikte Vitamin C, bir grup sitotoksik doğal lenfosit olan NK hücrelerinin çoğalmasını da artırmaktadır. Özetle Vitamin C, lenfosit gelişimini ve işlevini olumlu yönde etkilemektedir. Bu çalışmada Vit-C uygulanan (Grup-III) gruptaki koyunlarda yapılan klinik muayenede TS1'de hafif düzeyde seröz ve mukoprulent burun akıntısı ile öksürük olmaksızın akciğer seslerinde hafif sertleşme belirlenmişken, TÖ, TS, ve TS7'de hiçbir hayvanda öksürük, burun akıntısı, gözyaşı akıntısı, ishal ve akciğerlerde patolojik sesler gibi enfeksiyonu işaret edecek herhangi bir anormallik olmaması da lenfosit düzeyindeki artışın Vitamin C uygulamasıyla alakalı olabileceği ve bunun da muhtemel nedeni yukarıda belirtildiği gibi Vitamin C'nin lenfosit gelişimi ve işlevini olumlu yönde artırmasıdır. Vitamin C uygulanan grupta (Grup-III) TÖ ye göre TS, TS1 ve TS7'deki artışın istatistiksel olarak önemli olmamasının nedeni ise uygulanan doz ile alakalı olması muhtemeldir.

İnaktif Parapoxvirus Ovis (Grup-I), CCL (Grup-II) ve Vit-C (Grup-III) uygulanan gruplarda gruplar arası lökosit, lenfosit ve nötrofil sayıları karşılaştırıldığında; TS, TS1

ve TS7’de lökosit ve nötrofil değerlerindeki en düşük değer iPPVO grubunda (Grup-I), lenfosit düzeylerinde ise en yüksek değer TS’de yine iPPVO (Grup-I) grubunda, TS1’de Vit-C (Grup-III) grubunda, TS7’de ise CCL (Grup-II) uygulanan grupta olduğu belirlenmiştir.

Daha önce de belirtildiği gibi hayvanlarda akut stres belirteci olarak nabız ve solunum sayıları ve vücut sıcaklığı kullanılırken^{36, 283, 284}, kronik stres belirteci olarak kateşelominler (adrenalin, noradrenalin) ve kortizol,^{283, 286} kronik stresin immunolojik belirteçleri olarak ise nötrofil sayısında artış, lenfosit sayısında ise azalma kullanılmaktadır.^{36, 287, 288} Bu çalışmada da transport sonrası tüm gruplarda akut stres göstergesi olan nabız ve solunum sayısı ve vücut sıcaklığı artmış, kronik stres göstergesi olan adreanlin ve kortizol seviyeleri ve hematolojik değişimler tüm hayvanların transport stresine maruz kaldığını göstermiştir.

Adenosin deaminaz (ADA), pürin metabolizması için önemli bir enzimdir. ADA enzimi, pürinin katabolizmasında rol oynamakla birlikte, deoksiadenozinin deoksinosinine dönüştürüldüğü reaksiyonu katalize etmektedir. Pürin katabolik yolunda yer alan diğer enzimler gibi ADA’da memeli dokularında yaygın olarak bulunur. Serumda bulunan ADA’nın önemli bir kısmı lenfositler tarafından sağlanır. Bu nedenle, artmış ADA aktivitesi, artmış lenfosit aktivasyonunun bir göstergesidir. T-hücrelerindeki ADA aktivitesi, B-lenfositlerden çok daha yüksektir. ADA enzimi T-lenfositlerin işlevlerini yerine getirebilir ve bu hücrelerin bölünmesi, çoğalması ve farklılaşmasında hayati bir role sahiptir. Bu nedenle, bu enzim hücresel bağışıklık için bir işaretleyici olarak tarif edilmektedir.^{337, 338} ADA’nın temel biyolojik rolü, lenfositlerin proliferasyonu ve farklılaşmasını sağlamaktır.¹⁰¹ ADA’nın kalıtsal kusurları, pürin nükleotit metabolizmasında anormalliğe yol açar ve bu durum lenfosit için seçici olarak toksik olan maddelerin üretilmesine neden olmaktadır. Bu durum T ve B hücrelerinin

disfonksiyonunu içeren ciddi kombine immün yetmezlikle sonuçlanır.¹⁰⁴ Ayrıca ADA aktivitesindeki azalmanın, hücresel bağışıklıktaki bir disfonksiyonun yansıması olduğu kabul edilmektedir.³³⁹⁻³⁴¹ Hayvanlarda transportun neden olduğu streste ADA aktivitesinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamakla beraber, yine hayvanlar üzerinde ADA aktivitesinin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Şöyle ki, koyunlarda şap hastalığında ADA aktivitesi incelenmiş, ADA seviyesi ile kandaki lenfosit ve monosit düzeyleri arasında önemli bir ilişki olduğu ve düzeydeki artışın, uyarılmış hücre aracılı bağışıklık sistemi ile alakalı olduğu bildirilmiştir.¹¹⁵ Başka bir çalışmada ise Tropikal Theleriosis'li sığırlarda yine artan serum ADA aktivitesi hücresel yanıt ile ilişkilendirilmiştir.¹¹⁶ Bu çalışmada kontrol grubunda (Grup-IV) TS, TS1 ve TS7'de ADA aktiviteleri TÖ'ye göre düşük ve bu düşüklük TS'de ve TS1'de istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Kontrol grubunun (Grup-IV) aksine iPPVO (Grup-I), CCL (Grup-II) ve Vit-C (Grup-III) uygulanan gruplarda ADA aktiviteleri, TS, TS1 ve TS7'de TÖ'ye göre yüksek bulunmuş, bu yükseklik CCL (Grup-II) ve Vit-C (Grup-III) uygulanan gruplarda TS'de, iPPVO (Grup-I) uygulanan grupta ise hem TS hem de TS1'de istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Hem kontrol, hem de deneme gruplarında ADA aktivitelerinde elde edilen bu sonuçların, yukarıdaki literatür bildirimleri ile uyumlu olarak gruplarda günlerdeki lenfosit sayılarındaki azalma (kontrol grubu, Grup-IV) ve artışlarla (iPPVO uygulanan grup, Grup-I; CCL uygulanan grup, Grup-II ve Vit-C uygulanan grup, Grup-III) ilgili olması muhtemeldir. Bu veriler, kontrol grubundaki (Grup-IV) koyunlarda bağışıklık sisteminin zayıfladığını gösterirken, deneme gruplarının hepsinde ise uygulanan bileşiklerin ADA üzerinden bağışıklık sistemi üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir. Çalışma süresince tüm gruplardaki koyunlarda yapılan klinik takipte kontrol grubundaki koyunlarda (Grup-IV)

TS1’de seröz/mukoprlent burun akıntısı başlaması ve akciğerlerde sert veziküler sesler alınırken deneme gruplarında bu bulgulara rastlanmaması bu hipotezi desteklemektedir.

Gruplar arası ADA aktiviteleri karşılaştırıldığında TS’de iPPVO (Grup-I) ve CCL (Grup-II) uygulanan gruplardaki artış, Vit C uygulanan (Grup III) grup ve kontrol (Grup-IV) grubuna göre istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. TS1 ve TS7’de ise CCL (Grup-II) uygulanan gruptaki bu yükseklik devam etmiş ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli bulunmuştur.

İmmun sistem, organizmayı hem iç hem de dış zorluklardan korumak için organize bir şekilde çalışan çok sayıda hücre, sitokin ve protein ağından oluşan çeşitli ve ayrıntılı savunma mekanizmaları kullanır.³⁴² Akut faz tepkisi sırasında üretilen pro-enflamatuar sitokinler, karaciğerdeki metabolik aktiviteyi değiştirerek tamamlayıcı proteinler, pıhtılaşma faktörleri ve haptoglobin ile C-reaktif protein gibi akut faz proteinlerinin (APP) üretimine neden olur.³⁴³ APP’ler bir grup hepatik glikoproteinler olup, inflamatorik mediatörler tarafından stimule edilirler ve hayvanlarda inflamasyon, enfeksiyon yada travma durumlarında başlangıç reaktörü olarak hizmet ederler.³⁴⁴ APP yanıtı neredeyse inflamasyon ve/veya enfeksiyonun özel bir belirteci olarak kabul edilir, ancak enflamatuar olmayan stres ile akut faz yanıtı arasında önemli bir bağlantı olduğu da bildirilmektedir.³⁴⁵ APP’lerin dolaşımdaki konsantrasyonları, hayvan sağlığının durumunu izlemek için yararlı bir araçtır çünkü stres uyaranlarına yanıt olarak sığırlarda akut faz proteinlerinin kan konsantrasyonları artar.^{346, 347} Konu ile ilgili yapılan çalışmalar APP’lerin sadece yangı ile bağlantılı olmadığını, aynı zamanda yüksek stres oluşturabilen ve hayvan refahını olumsuz etkileyebilecek transport gibi koşullarla da artabileceğini bildirmiştir.^{118, 144} Hp ve SAA, sığırlarda önemli APP’ler olarak kabul edilir. Sağlıklı sığırlarda Hp konsantrasyonları genellikle saptanamaz, ancak akut faz tepkisi sırasında 50-100 kat artabilir.^{346, 348} Hp, ana biyolojik işlevi serbest hemoglobini bağlamak ve

intravasküler hemolizi takiben demir kaybını ve daha sonra böbrek hasarını önlemek olan bir plazma glikoproteinidir. Hp ayrıca immünomodülatör özelliklere sahip pozitif bir akut faz proteini olup, güçlü bir lenfosit fonksiyon baskılayıcıdır.³⁴⁹ Transporta tabi tutulmuş çeşitli hayvan türlerinde Hp düzeyleri değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kołacz ve ark. domuzlar üzerinde yaptıkları bir araştırmada hayvanları 22 saat transport etmiş, transport öncesi, transport sonrası ve transporttan sonraki 22. saatte alınan kan örneklerinden Hp düzeylerini incelemiş ve transport sırasında artan Hp düzeyinin, dinlenme ile normale dönmediğini, aksine Hp konsantrasyonunun transportun 22. saatinde, transport sonrası ölçülen Hp düzeyinden %86.2 daha yüksek olduğunu tespit etmiştir.¹⁴⁴ Fazio ve ark. ise koyun ve sığırlar üzerinde yaptıkları çalışmada 6 saatlik transport sonucu, transport öncesi, transport sonrası ve transport sonrası 12., 24. ve 48. saatlerde alınan kan örneklerinden Hp düzeylerini incelemiştir. Benzer şekilde hem koyunlarda hem de sığırlarda transport sonrası artan Hp düzeyi transport sonrası da devam etmiş ve son bakılan 48. saatte en yüksek seviyeye ulaşmıştır.³⁵⁰ Lomborbg ve ark. sığırlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada transport sonrası 12. saatte Hp düzeyinin yükseldiği ve bu yüksekliğin 48 saat boyunca devam ettiğini bildirmiştir.³⁵¹ Early ve ark. sığırlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 6,9,12,18 ve 24 saatlik transport sonucu Hp düzeyinde artışlar olduğunu ve bu artışın 24 saat devam ettiğini bildirmiştir.³³¹ Alonso ve ark. ise koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 4 saatlik transport sonucu artan Hp düzeyinin 24 saat devam ettiğini bildirmiştir.³²⁰ Murata ve ark. ise yaptıkları çalışmada 2 gün boyunca transport edilen buzağların serumlardan akut faz proteini olarak bilinen Hp'nin, 33 k + 20 k dalton fraksiyonunu tespit etmişlerdir. Bu fraksiyonun serum lenfositlerin proliferatif etkisi üzerinde baskılayıcı aktiviteye sahip olduğunu ve Hp konsantrasyonu ile serumdaki lenfosit supresyonu arasında önemli bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, akut faz serumlarından elde edilen Hp fraksiyonunun (33 k+20 k

dalton), lenfosit blastogenezinde doza bağımlı şekilde baskılamaya neden olduğunu belirtilmiştir.¹⁴⁰ Bu çalışmada kontrol grubunda (Grup-IV) TS ve TS1’de Hp düzeyleri TÖ’ye göre yüksek ve bu yüksekliğin de istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Bu grupta TS7’de Hp düzeyi TÖ değerine yakın olarak belirlenmiştir. Stres durumunda hayvanlarda APP yanıtının indüksiyonu, “Enflamatuvar olmayan ve psikolojik streslerin, afferent duyuşal sinir sistemi yoluyla sempato-adrenal ve hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksenini aktive ettiğı” hipotezine dayanmaktadır.^{352, 353} Sempato-adrenal eksen, bağışıklık ile ilgili hücreleri uyaran ve strese yanıt olarak proinflamatuvar sitokinler üretmelerine neden olan katekolaminleri serbest bırakır.³⁵² HPA yolu, adrenal korteksten glukokortikoid salınımını kontrol eder.³⁵³ Hem glukokortikoidler hem de IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler, akut faz tepkisinin potansiyel olarak doğrudan uyarıcıları olduğı belirtilmektedir.³⁵⁴ Bu çalışmada kontrol grubunda (Grup-IV) Hp düzeylerinden elde edilen sonuçlar, Johnson ve ark., ile Leonard’ın belirttiğı gibi katekolamin ve glukokortikoidlerin etkisi olarak ortaya çıkmış olması kuvvetle muhtemeldir. Kontrol grubunda (Grup-IV) adrenalin ve kortizol düzeylerinde elde edilen sonuçlar bu bilgiyi desteklemektedir. Dolayısıyla bir stres etkeni olarak transportun, iki ana stres yolunu (akut ve kronik) indüklediğı ve Hp gibi APP’lerin hepatik üretimini uyardığı görölmektedir. Bu durumun da immun sistem üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu göstermekte ve ilgili gruptaki klinik bulgularda bu hipotezi desteklemektedir.

İnaktif Parapoxvirus Ovis uygulaması yapılan grupta (Grup I) diğır gruplardan farklı olarak Hp düzeyi, TS, TS1 ve TS7’de TÖ’ye göre benzer seyretmiştir. Bu grupta adrenalin ve kortizol düzeyleri dikkate alındığında HP düzeyinde de önemli bir artış olması beklenirken TS, TS1 ve TS7’de TÖ’ye göre benzer seyretmesi iPPVO’nun bir etkisinin ve dolayısıyla iPPVO uygulamasının uzun süreli transportta immun sistem üzerinde olumlu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu gruptaki koyunların

çalışma süresince takibi yapılan klinik bulguları, bu düşüncüyü desteklemektedir. Yapılan literatür taramasında iPPVO uygulamasının Hp düzeyine olan etkisinin ve mekanizmasının incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Dolayısıyla bu yönüyle bir ilk olan bu çalışmadan elde edilen veriler önem arz etmektedir.

Corynebacterium Cutis Lizatı uygulanan grupta (Grup II) Hp düzeyi, TÖ'ye göre TS'de istatistiksel olarak önemli düzeyde yükselmiş, TS1 ve TS7'de ise TÖ düzeylerine benzer düzeylerde seyretmiştir. CCL uygulanan grubun (Grup-II) Hp düzeyleri kontrol grubu (Grup-IV) ile kıyaslandığında, kontrol grubunda (Grup-IV) Hp düzeyleri TS7'de TÖ'ye benzer düzeylere inmişken, CCL uygulanan grupta (Grup-II) Hp düzeyleri TS1'de TÖ'ye benzer düzeylere inmiştir. Bu durumun uzun süreli transportta, transport öncesi CCL uygulamasının, strese bağlı vücudun verdiği immun yanıt belirteçlerinden biri olan Hp artışını kısmen de olsa durduğu ve canlı için olumlu etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. İlgili gruptaki klinik bulgular, kısmen de olsa bu düşünce ile örtüşmektedir. Yapılan literatür taramasında CCL uygulamasının Hp düzeyine olan etkisinin ve mekanizmasının incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Dolayısıyla bu yönüyle bir ilk olan bu çalışmadan elde edilen veriler önem arz etmekle birlikte, daha kapsamlı çalışmaların yapılması da gerekmektedir.

C vitamini uygulanan grupta (Grup III) ise Hp düzeyleri TÖ'ye göre TS, TS1 ve TS7'de artmış ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Vit-C uygulanan grubun (Grup-III) Hp düzeyleri kontrol grubu (Grup-IV) ile kıyaslandığında, kontrol grubunda (Grup-IV) Hp düzeyleri TS7'de TÖ'ye benzer düzeylere inmişken, Vit-C uygulanan grupta (Grup-III) Hp düzeyleri TS, TS1 ve TS7'de TÖ'ye göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum, transport öncesi Vit-C uygulamasının serum Hp düzeyleri üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı sonucunu ortaya

çıkarmıştır. Bu gruptaki koyunlarda klinik çalışma süresince yapılan klinik takipte TS1’de elde edilen klinik bulgular, bu bilgiyi destekler niteliktedir.

Gruplar arası Hp düzeyi TS’de, iPPVO uygulaması yapılan grupta (Grup-I) diğer gruplara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durum iPPVO uygulamasının uzun süreli transportta immun sistem üzerinde olumlu etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. TS1’de ise CCL uygulanan grupta (Grup-II) Hp düzeyi diğer gruplara göre düşük çıkmış ve transport öncesi seviyesine gelmiştir. Bu durumun uzun süreli transportta, transport öncesi CCL uygulamasının, strese bağlı vücudun verdiği immun yanıt belirteçlerinden biri olan Hp artışını kısmen de olsa durdurduğu ve canlı için olumlu etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. TS7’de ise iPPVO uygulaması yapılan grupta (Grup-I) ve Vit-C uygulanan grupta (Grup-III) Hp düzeyi diğer gruplara göre daha yüksek seyretmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışma Morkaraman ırkı koyunlarda uzun süreli transportta oluşan stresin neden olduğu immunsupresyon üzerine iPPVO, CCL ve Vit-C'nin karşılaştırmalı olarak etkisinin araştırıldığı ilk çalışma olup, elde edilen sonuçların bilime ve pratiğe katkı sağlayacak nitelikte olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca koyunlarda transport stresinin neden olduğu immunsupresyon üzerine iPPVO ve CCL ilk defa bu çalışmada kullanılmıştır.

2. Bu çalışmada stresin en önemli biyokimyasal belirteçleri olan adrenalin ve kortizol düzeylerinin ve bunların klinik yansıması olan vücut sıcaklığı, solunum ve nabız sayılarının tüm gruplarda TS'de TÖ'ye göre yüksek olması, karayoluyla 6 saatlik (yaklaşık 512 km) uzun süreli transportun Morkaraman ırkı koyunlarda strese neden olduğunu ve kontrol grubunda (Grup-IV) elde edilen verilere bakıldığında TÖ'ye göre özellikle TS ve TS1'de sayısal da olsa lökosit sayılarında artış, yine TÖ'ye göre TS, TS1 ve TS7'de lenfosit sayılarında sayısal bir azalış olması, ADA aktivitesinin özellikle TS'de TÖ'ye göre düşük, Hp düzeyinin ise özellikle TS ve TS1'de TÖ'ye göre yüksek olması, şekillenen stresin bağışıklık sisteminde immunsupresyona neden olduğunu göstermektedir.

3. Transporttan 1 gün önce son enjeksiyon uygulanacak şekilde, 3 gün arayla 2 kez 2 ml intramuskuler yolla iPPVO uygulanan grupta (Grup-I), lökosit sayısında TS'de TÖ'ye göre önemli düzeyde, TS1 ve TS7'de ise sayısal bir artış şekillendiği; transport stresinin neden olduğu lenfopeninin oluşmadığı ve hatta lenfosit sayısında TÖ'ye göre TS ve TS7'de önemli, TS1'de ise sayısal bir artış şekillendiği; ADA aktivitesinin TÖ'ye göre TS ve TS1'de önemli düzeyde, TS7'de ise sayısal bir artış şekillendiği; Hp düzeyinde TÖ'ye göre TS'de çok az sayısal bir azalış, TS1 ve TS7'de çok az sayısal bir artış olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla, transporttan 1 gün önce son

enjeksiyon uygulanacak şekilde, 3 gün arayla 2 kez 2 ml intramuskuler yolla iPPVO uygulamasının lenfosit, ADA ve Hp düzeylerine etkilerinden dolayı transport stresinin neden olduğu immunsupresyona karşı olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır.

4. Transporttan 1 gün önce son enjeksiyon uygulanacak şekilde, 8 gün arayla 2 kez 2 ml deri altı yolla CCL uygulanan grupta (Grup-II), lökosit sayısında TÖ'ye göre TS, TS1 ve TS7'de sayısal bir artış şekillendiği; transport stresinin neden olduğu lenfopeninin oluşmadığı ve hatta lenfosit sayısında TÖ'ye göre TS, TS1 ve TS7'de sayısal bir artış şekillendiği; ADA aktivitesinin TÖ'ye göre TS, TS1 ve TS7'de önemli düzeyde bir artış şekillendiği; Hp düzeyinde ise TÖ'ye göre TS'de önemli bir artış olduğu, TS1 ve TS7'deki değerlerin ise TÖ'ye benzer olduğu belirlendi. Dolayısıyla, transporttan 1 gün önce son enjeksiyon uygulanacak şekilde, 8 gün arayla 2 kez 2 ml deri altı yolla CCL uygulamasının lenfosit ve ADA aktivitelerine etkilerinden dolayı transport stresinin neden olduğu immunsupresyona karşı olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır.

5. Transporttan hemen önce 200 mg/kg dozunda intramuskuler yolla Vit-C uygulanan grupta (Grup-III), lökosit sayısında TS1'de TÖ'ye göre önemli düzeyde, TS ve TS7'de ise sayısal bir artış şekillendiği; transport stresinin neden olduğu lenfopeninin oluşmadığı ve hatta lenfosit sayısında TÖ'ye göre TS, TS1 ve TS7'de sayısal bir artış şekillendiği; ADA aktivitesinin TÖ'ye göre TS, TS1 ve TS7'de önemli düzeyde bir artış şekillendiği; Hp düzeyinde ise TÖ'ye göre TS, TS1 ve TS7'de önemli bir artış olduğu, belirlenmiştir. Dolayısıyla, transporttan hemen önce 200 mg/kg dozunda intramuskuler yolla Vit-C uygulamasının lenfosit ve ADA aktivitelerine etkilerinden dolayı transport stresinin neden olduğu immunsupresyona karşı olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır.

6. Çalışma kapsamındaki deneme gruplarında ortaya çıkan değerler gruplar arası karşılaştırıldığında, Vit-C uygulanan grupta (Grup-III), iPPVO (Grup-I), CCL (Grup-II) ve Kontrol grubuna (Grup IV) kıyasla TÖ'ye göre TS'deki adrenalin ve kortizol düzeylerindeki artışın istatistiksel olarak daha az olduğu, dolayısıyla bu yönüyle Vit-C'nin diğer gruplara kıyasla daha fazla stres önleyici olabileceği kanaatine varılmıştır. Lenfosit ve ADA düzeyleri birlikte göz önüne alınarak incelendiğinde, iPPVO uygulamasının TS'de oluşan immunsupresyona karşı daha etkili olduğu belirlendi. Sadece ADA aktivitesi göz önüne alınarak incelendiğinde ise CCL grubundaki etkinin daha uzun süre devam ettiği görüldü.

7. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, koyunlarda bir stres etkeni olarak karayoluyla 6 saatlik transportun yalnızca stresle ilişkili parametreleri değil, aynı zamanda bağışıklıkla ilgili çalışma kapsamında incelenen parametreleri de etkilediğini göstermiştir.

8. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, ADA'nın ve bir APP olan Hp'nin stres tepkisinde önemli bir rol oynayabileceğini ve bu durumun transport stresi ve immunsüpresyon ile ilgili gelecekteki çalışmalar için yararlı olabileceğini göstermiştir.

9. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, iPPVO, CCL ve Vit-C'nin stres ve bağışıklık sistemi üzerine olan etkilerinin ve etki mekanizmalarının incelenmesi adına gelecekteki çalışmalar için katkı sağlayacağı gibi, konu ile ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini de göstermiştir.

10. TÖ, TS, TS1 ve TS7'de alınan kan ve serum örneklerinde belirlenen lenfosit sayısı ve ADA düzeyleri arasında önemli derecede ($P<0.05$) pozitif korelasyon ($r=0,206$) olduğu saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Altınçekiç ŞÖ, Koyuncu M. Nakil koşullarının hayvan refahı üzerine etkileri. *Hayvansal Üretim*, 2010, 51.
2. Erzurum O, Yılmaz A. Sığır Nakillerinde Refah ve Davranış İlişkisi. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 9: 357-362.
3. Kara NK, Koyuncu M. Sığırlarda taşıma sırasında hayvan refahına etki eden faktörler. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2011, 17: 511-516.
4. Swanson J, Morrow-Tesch J. Cattle transport: Historical, research, and future perspectives 1. *Journal of Animal Science*, 2001, 79: E102-E109.
5. Wade LC. *Chicago's Pride: The Stockyards, Packingtown, and Environs in the Nineteenth Century*. Baskı. University of Illinois Press, 2002.
6. Hutchings D, Martin S. A mail survey of factors associated with morbidity and mortality in feedlot calves in southwestern Ontario. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 1983, 47: 101.
7. Hayvanların nakilleri sırasında refahı ve korunması yönetmeliği. T.C. Resmi Gazete, sayı: 28152, 24 Aralık 2011.
8. Güçlü N. Stres yönetimi. *Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2001, 21.
9. Dantzer R, Mormède P. Stress in farm animals: a need for reevaluation. *Journal of Animal Science*, 1983, 57: 6-18.
10. Bozkurt Z. Scientific Approaches For On-Farm Animal Welfare Assessment. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 9: 236-246.
11. Kelley K. Stress and immune function: a bibliographic review. 1980.
12. Krizanova O, Babula P, Pacak K. Stress, catecholaminergic system and cancer. *Stress*, 2016, 19: 419-428.

13. Cannon WB. Stress and strains of homeostasis. *American Journal of Medical Science*, 1935, 189: 1-14.
14. Palme R, Rettenbacher S, Touma C, El- Bahr S, Möstl E. Stress hormones in mammals and birds: comparative aspects regarding metabolism, excretion, and noninvasive measurement in fecal samples. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005, 1040: 162-171.
15. Bobić T, Mijić P, Knežević I, Šperanda M, Antunović B, Baban M, Sakač M, Frizon E, Koturić T. The impact of environmental factors on the milk ejection and stress of dairy cows. *Biotechnology in Animal Husbandry*, 2011, 27: 919-927.
16. Squires EJ. *Applied animal endocrinology*. Baskı. Cabi, 2010.
17. Pehlivan E, Dellal G. Memeli çiftlik hayvanlarında stres, fizyoloji ve üretim ilişkileri. *Hayvansal Üretim*, 2014, 55: 25-34.
18. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 2002, 53: 865-871.
19. Moberg GP. Biological response to stress: implications for animal welfare. *The biology of animal stress: basic principles and implications for animal welfare*, 2000, 1: 21.
20. Manteuffel G. Central nervous regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its impact on fertility, immunity, metabolism and animal welfare—a review. *Archives Animal Breeding*, 2002, 45: 575-595.
21. Antoun M, Edwards KM, Sweeting J, Ding D. The acute physiological stress response to driving: A systematic review. *PLoS one*, 2017, 12.
22. Chrousos GP. Ultradian, circadian, and stress-related hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity—a dynamic digital-to-analog modulation. *Endocrinology*, 1998, 139: 437-440.

23. Eicher S. Transportation of cattle in the dairy industry: current research and future directions. *Journal of Dairy Science*, 2001, 84: E19-E23.
24. Grandin T. Handling and welfare of livestock in slaughter plants. *Grandin (ed) Livestock Handling and Transport, 2nd edition, Wallingford, Oxon, UK, CAB International*, 2000: 409-439.
25. Hall S, Kirkpatrick S, Broom D. Behavioural and physiological responses of sheep of different breeds to supplementary feeding, social mixing and taming, in the context of transport. *Animal Science*, 1998, 67: 475-483.
26. Fazio E, Ferlazzo A. Evaluation of stress during transport. *Veterinary Research Communications*, 2003, 27: 519-524.
27. Minka N, Ayo J. Physiological responses of food animals to road transportation stress. *African Journal of Biotechnology*, 2009, 8.
28. Council FAW, Britain G. *Report on the European Commission proposals on the transport of animals*. Bask1. Farm Animal Welfare Council, 1991.
29. Broom D, Goode J, Hall S, Lloyd D, Parrott R. Hormonal and physiological effects of a15 hour road journey in sheep: Comparison with the responses to loading, handling and penning in the absence of transport. *British Veterinary Journal*, 1996, 152: 593-604.
30. Randall J. Human subjective response to lorry vibration: Implications for farm animal transport. *Journal of Agricultural Engineering Research*, 1992, 52: 295-307.
31. Forsling M. Vasopressin in the blood plasma of pigs and calves exposed to noise and vibration comparable with that experienced during transport. *Journal of Physiology London*, 1984, 3: 57-96.
32. Thornton S, Parrott R, Delaney C. Differential responses of plasma oxytocin and vasopressin to dehydration in non-stressed sheep. *European Journal of Endocrinology*,

1987, 114: 519-523.

33. Minka N, Ayo J. Effects of loading behaviour and road transport stress on traumatic injuries in cattle transported by road during the hot-dry season. *Livestock Science*, 2007, 107: 91-95.
34. Minka N, Ayo J, Sackey A, Adelaiye A. Assessment and scoring of stresses imposed on goats during handling, loading, road transportation and unloading, and the effect of pretreatment with ascorbic acid. *Livestock Science*, 2009, 125: 275-282.
35. Hall SJ, Bradshaw RH. Welfare aspects of the transport by road of sheep and pigs. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 1998, 1: 235-254.
36. Broom DM. Transport stress in cattle and sheep with details of physiological, ethological and other indicators. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 2003, 110: 83-88.
37. Grandin T. Engineering and design of holding yards, loading ramps, and handling facilities for land and sea transport of livestock. *Veterinaria italiana*, 2008, 44: 235-245.
38. Kettlewell P, Hoxey R, Mitchell M. Heat produced by broiler chickens in a commercial transport vehicle. *Journal of Agricultural Engineering Research*, 2000, 75: 315-326.
39. Cockram M, Kent J, Goddard P, Waran N, McGilp I, Jackson R, Muwanga G, Prytherch S. Effect of space allowance during transport on the behavioural and physiological responses of lambs during and after transport. *Animal Science*, 1996, 62: 461-477.
40. Cockram M, Kent J, Jackson R, Goddard P, Doherty O, McGilp I, Fox A, Studdert-Kennedy T, McConnell T, O'riordan T. Effect of lairage during 24 h of transport on the behavioural and physiological responses of sheep. *Animal Science*, 1997, 65: 391-402.

41. Cockram MS. Criteria and potential reasons for maximum journey times for farm animals destined for slaughter. *Applied Animal Behaviour Science*, 2007, 106: 234-243.
42. Knowles T. A review of post transport mortality among younger calves. *Veterinary Record*, 1995, 137: 406-407.
43. Fisher A, Niemeyer D, Lea J, Lee C, Paull D, Reed M, Ferguson D. The effects of 12, 30, or 48 hours of road transport on the physiological and behavioral responses of sheep. *Journal of Animal Science*, 2010, 88: 2144-2152.
44. Hall S, Schmidt B, Broom D. Feeding behaviour and the intake of food and water by sheep after a period of deprivation lasting 14 h. *Animal Science*, 1997, 64: 105-110.
45. Tadich N, Gallo C, Bustamante H, Schwerter M, Van Schaik G. Effects of transport and lairage time on some blood constituents of Friesian-cross steers in Chile. *Livestock Production Science*, 2005, 93: 223-233.
46. Knowles T, Warriss P, Brown S, Kestin S, Rhind S, Edwards J, Anil M, Dolan S. Long distance transport of lambs and the time needed for subsequent recovery. *Veterinary Record*, 1993, 133: 286-286.
47. Križanović D, Sušić V, Božić P, Štoković I, Ekert-Kabalin A. Changes of bovine blood lipid peroxides and some antioxidants in the course of growth. *Veterinarski Arhiv*, 2008, 78: 269-278.
48. Parker A, Dobson G, Fitzpatrick L. Physiological and metabolic effects of prophylactic treatment with the osmolytes glycerol and betaine on *Bos indicus* steers during long duration transportation. *Journal of Animal Science*, 2007, 85: 2916-2923.
49. Knowles T, Ball R, Warriss P, Edwards J. A survey to investigate potential dehydration in slaughtered broiler chickens. *British Veterinary Journal*, 1996, 152: 307-314.
50. Knowles G, Warriss P, Brown S, Edwards J. Effects on cattle of transportation by

road for up to 31 hours. *Veterinary Record*, 1999, 145: 575-582.

51. López-Olvera JR, Marco I, Montané J, Lavín S. Transport stress in Southern chamois (*Rupicapra pyrenaica*) and its modulation by acepromazine. *The Veterinary Journal*, 2006, 172: 347-355.

52. Ferguson D, Warner RD. Have we underestimated the impact of pre-slaughter stress on meat quality in ruminants? *Meat science*, 2008, 80: 12-19.

53. Guàrdia M, Estany J, Balasch S, Oliver M, Gispert M, Diestre A. Risk assessment of skin damage due to pre-slaughter conditions and RYR1 gene in pigs. *Meat Science*, 2009, 81: 745-751.

54. Minton JE. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system in models of acute stress in domestic farm animals. *Journal of Animal Science*, 1994, 72: 1891-1898.

55. Dong T, Zhi L, Bhayana B, Wu MX. Cortisol-induced immune suppression by a blockade of lymphocyte egress in traumatic brain injury. *Journal of Neuroinflammation*, 2016, 13: 197.

56. McGregor BA, Murphy KM, Albano DL, Ceballos RM. Stress, cortisol, and B lymphocytes: a novel approach to understanding academic stress and immune function. *Stress*, 2016, 19: 185-191.

57. Yurdakoş E. Stres Fizyolojisi. <http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/47/4711.pdf>. 9 Haziran 2020.

58. Brearley J, Dobson H, Jones R. Investigations into the effect of two sedatives on the stress response in cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1990, 13: 367-377.

59. Gregory N, Wilkins L. Effect of azaperone on cardiovascular responsiveness in stress-sensitive pigs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1986, 9:

164-170.

60. Sanhoury A, Jones R, Dobson H. Preliminary results on the effects of diazepam on physiological responses to transport in male goats. *British Veterinary Journal*, 1991, 147: 388-389.
61. Kannan G, Saker K, Terrill T, Kouakou B, Galipalli S, Gelaye S. Effect of seaweed extract supplementation in goats exposed to simulated preslaughter stress. *Small Ruminant Research*, 2007, 73: 221-227.
62. Sanhoury A, Jones R, Dobson H. Pentobarbitone inhibits the stress response to transport in male goats. *British Veterinary Journal*, 1991, 147: 42-48.
63. Sanhoury A, S. JONES R, Dobson H. Prazosin and propranolol and the stress response to transport in male goats; a preliminary study. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1991, 14: 421-425.
64. Gregory N, Wilkins L. The effect of carazolol on the cardiovascular responses to adrenaline in stress sensitive pigs. *Veterinary Research Communications*, 1981, 5: 277-283.
65. Bertol T, Ellis M, Hamilton D, Johnson E, Ritter M. Effects of dietary supplementation with L-carnitine and fat on blood acid-base responses to handling in slaughter weight pigs. *Journal of Animal Science*, 2005, 83: 75-81.
66. Apple J, Kegley E, Maxwell Jr C, Rakes L, Galloway D, Wistuba T. Effects of dietary magnesium and short-duration transportation on stress response, postmortem muscle metabolism, and meat quality of finishing swine. *Journal of Animal Science*, 2005, 83: 1633-1645.
67. Peeters E, Neyt A, Beckers F, De Smet S, Aubert A, Geers R. Influence of supplemental magnesium, tryptophan, vitamin C, and vitamin E on stress responses of pigs to vibration. *Journal of Animal Science*, 2005, 83: 1568-1580.

68. Peeters E, Driessen B, Steegmans R, Henot D, Geers R. Effect of supplemental tryptophan, vitamin E, and a herbal product on responses by pigs to vibration. *Journal of Animal Science*, 2004, 82: 2410-2420.
69. Ali B, Al-Qarawi A, Mousa H. Stress associated with road transportation in desert sheep and goats, and the effect of pretreatment with xylazine or sodium betaine. *Research in Veterinary Science*, 2006, 80: 343-348.
70. Avcı G, Küçük Kurt İ, Fidan F, Eryavuz A, Aslan R, Dündar Y. Nakil İşlemine Tabi Tutulan Koyunlarda Vitamin C ve Ksilazin Uygulamasının Kortizol ve Lipid Peroksidasyon ile Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkisi.
71. Kumar B, Manuja A, Aich P. Stress and its impact on farm animals. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 4: 1759-1767.
72. Grandin T. Behavioral agitation during handling of cattle is persistent over time. *Applied Animal Behaviour Science*, 1993, 36: 1-9.
73. Medzhitov R, Janeway Jr C. Innate immunity. *New England Journal of Medicine*, 2000, 343: 338-344.
74. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 2006, 124: 783-801.
75. Watson RL. Causes and consequences of immune variation in a wild mammal. 2017.
76. Demas GE, Zysling DA, Beechler BR, Muehlenbein MP, French SS. Beyond phytohaemagglutinin: assessing vertebrate immune function across ecological contexts. *Journal of Animal Ecology*, 2011, 80: 710-730.
77. Randall DJ, Randall D, Burggren W, French K, Eckert R. *Eckert Animal Physiology*. Baskı. Macmillan, 2002.
78. Swanson J, Morrow-Tesch J. Cattle transport: Historical, research, and future

perspectives. *Journal of Animal Science*, 2001, 79: E102-E109.

79. Minka NS, Ayo JO. Physiological and behavioral responses of goats to 12-hour road transportation, lairage and grazing periods, and the modulatory role of ascorbic acid.

Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research, 2013, 8: 349-356.

80. Uetake K, Ishiwata T, Tanaka T, Sato S. Physiological responses of young cross-bred calves immediately after long-haul road transportation and after one week of habituation. *Animal Science Journal*, 2009, 80: 705-708.

81. Sporer KB, Burton J, Earley B, Crowe M. Transportation stress in young bulls alters expression of neutrophil genes important for the regulation of apoptosis, tissue remodeling, margination, and anti-bacterial function. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2007, 118: 19-29.

82. Ishizaki H, Hanafusa Y, Kariya Y. Influence of truck-transportation on the function of bronchoalveolar lavage fluid cells in cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2005, 105: 67-74.

83. Broom DM. Welfare of transported animals: Factors influencing welfare and welfare assessment. *Livestock Handling and Transport. 4th ed. CABI, Wallingford, Oxfordshire*, 2014: 23-38.

84. Brogden KA, Lehmkuhl HD, Cutlip RC. *Pasteurella haemolytica* complicated respiratory infections in sheep and goats. *Veterinary Research*, 1998, 29: 233-254.

85. Broom DM, Johnson KG. *Stress and Animal Welfare*. Bask1. Springer Science & Business Media, 1993.

86. Higgs A, Norris R, Richards, RB. Epidemiology of salmonellosis in the live sheep export industry. *Australian Veterinary Journal*, 1993, 70: 330-335.

87. Earley B, Murray M, Prendiville D, Pintado B, Borque C, Canali E. The effect of transport by road and sea on physiology, immunity and behaviour of beef cattle. *Research*

in *Veterinary Science*, 2012, 92: 531-541.

88. Mitchell GB, Clark ME, Siwicki M, Caswell JL. Stress alters the cellular and proteomic compartments of bovine bronchoalveolar lavage fluid. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2008, 125: 111-125.

89. Fazio E, Medica P, Cravana C, Cavaleri S, Ferlazzo A. Effect of temperament and prolonged transportation on endocrine and functional variables in young beef bulls. *Veterinary Record*, 2012, 171: 644-644.

90. Kelley KW. Immunological consequences of changing environmental stimuli. *Încinde:Animal Stress*, Springer, 1985: 193-223.

91. Murata H, Takahashi H, Matsumoto H. The effects of road transportation on peripheral blood lymphocyte subpopulations, lymphocyte blastogenesis and neutrophil function in calves. *British Veterinary Journal*, 1987, 143: 166-174.

92. Baganha MF, Pêgo A, Lima MA, Gaspar EV, Cordeiro AR. Serum and pleural adenosine deaminase: correlation with lymphocytic populations. *Chest*, 1990, 97: 605-610.

93. Erel O, Kocyigit A, Gurel MS, Bulut V, Seyrek A, Ozdemir Y. Adenosine deaminase activities in sera, lymphocytes and granulocytes in patients with cutaneous leishmaniasis. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1998, 93: 491-494.

94. Gakis C. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role. 1996.

95. Ungerer J, Oosthuizen H, Bissbort S, Vermaak W. Serum adenosine deaminase: isoenzymes and diagnostic application. *Clinical Chemistry*, 1992, 38: 1322-1326.

96. Tonin AA, Pimentel VC, da Silva AS, de Azevedo MI, Souza VC, Wolkmer P, Rezer JF, Badke MR, Leal DB, Schetinger MRC. Adenosine deaminase activity in serum, erythrocytes and lymphocytes of rats infected with *Leptospira icterohaemorrhagiae*.

Research in Veterinary Science, 2012, 92: 197-201.

97. Gakis C, Cappio- Borlino A, Pulina G. Enzymes (Isoenzyme System) as homeostatic mechanisms the isoenzyme (ADA2) of adenosine deaminase of human monocytes- macrophages as a regulator of the 2' deoxyadenosine. *IUBMB life*, 1998, 46: 487-494.

98. Ungerer J, Burger H, Bissbort S, Vermaak W. Adenosine deaminase isoenzymes in typhoid fever. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 1996, 15: 510-512.

99. Fausto GC, Gr TH, Cadore CA, Pimentel VC, Schetinger MR, Lopes ST, Monteiro SG, Leal ML. Activities of enzyme adenosine deaminase in serum of lambs experimentally infected with *Haemonchus contortus* and treated with selenium and copper. *African Journal of Microbiology Research*, 2013, 7: 2283-2287.

100. Adanin S, Yalovetskiy IV, Nardulli BA, Sam AD, Jonjev ZiS, Law WR. Inhibiting adenosine deaminase modulates the systemic inflammatory response syndrome in endotoxemia and sepsis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2002, 282: R1324-R1332.

101. Antonioli L, Colucci R, La Motta C, Tuccori M, Awwad O, Da Settimo F, Blandizzi C, Fornai M. Adenosine deaminase in the modulation of immune system and its potential as a novel target for treatment of inflammatory disorders. *Current Drug Targets*, 2012, 13: 842-862.

102. Ustundag B, Canatan H, Bahcecioglu I, Ozercan I, Cinkilinc N. Serum adenosine deaminase activity levels in rats with experimentally-induced cirrhosis. *Turk J Biochem*, 1999, 24: 16-22.

103. Guzel M, Askar TK, Kaya G, Atakisi E, Avci GE. Serum sialic acids, total antioxidant capacity, and adenosine deaminase activity in cattle with theileriosis and

anaplasmosis. *Bull Vet Inst Pulawy*, 2008, 52: 227-230.

104. Blake J, Berman P. The use of adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculosis. *South African medical journal= Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 1982, 62: 19-21.

105. Mishra O, Garg R, Ali Z. Adenosine deaminase activity in nephrotic syndrome. *Journal of tropical pediatrics*, 1997, 43: 33-37.

106. Adams A, Harkness R. Adenosine deaminase activity in thymus and other human tissues. *Clinical and Experimental Immunology*, 1976, 26: 647.

107. Niraula A, Thapa S, Kunwar S, Lamsal M, Baral N, Maskey R. Adenosine deaminase activity in type 2 diabetes mellitus: does it have any role? *BMC Endocrine Disorders*, 2018, 18: 58.

108. Michot J-M, Madec Y, Bulifon S, Thorette-Tcherniak C, Fortineau N, Noël N, Lambotte O, El Jahiri Y, Delacour H, Delfraissy J-F. Adenosine deaminase is a useful biomarker to diagnose pleural tuberculosis in low to medium prevalence settings. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2016, 84: 215-220.

109. Köse K, Yazici C, Aşcıoğlu Ö. The evaluation of lipid peroxidation and adenosine deaminase activity in patients with Behcet's disease. *Clinical Biochemistry*, 2001, 34: 125-129.

110. Bonet M, Maymo J, Arnau D, Noguerols A, Curull V, Carbonell J. Adenosine deaminase activity in rheumatoid pleural effusion. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1989, 48: 789.

111. Smyth J, Harrap K. Adenosine deaminase activity in leukaemia. *British Journal of Cancer*, 1975, 31: 544.

112. Gautam N, Aryal M, Bhatta N, Bhattacharya SK, Baral N, Lamsal M. Comparative study of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in patients with

meningitis. *Nepal Med Coll J*, 2007, 9: 104-106.

113. Glader BE, Backer K, Diamond LK. Elevated erythrocyte adenosine deaminase activity in congenital hypoplastic anemia. *New England Journal of Medicine*, 1983, 309: 1486-1490.

114. Galanti B, Nardiello S, Russo M, Fiorentino F. Increased lymphocyte adenosine deaminase in typhoid fever. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 1981, 13: 47-50.

115. Yarım G, Nisbet C, Cenesiz S, Coskuner A. Şap hastalıklı koyunlarda serum nitrik oksit düzeyi ve adenosin deaminaz aktivitesinin araştırılması. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 2006, 53: 161-164.

116. Altuğ N, Yüksek N, Ağaoğlu ZT, Keleş İ. Determination of adenosine deaminase activity in cattle naturally infected with *Theileria annulata*. *Tropical Animal Health and Production*, 2008, 40: 449-456.

117. Grosskopf HM, Schwertz CI, Machado G, Bottari NB, da Silva ES, Gabriel ME, Lucca NJ, Alves MS, Schetinger MRC, Morsch VM. Cattle naturally infected by *Eurytrema coelomaticum*: Relation between adenosine deaminase activity and zinc levels. *Research in Veterinary Science*, 2017, 110: 79-84.

118. Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research*, 2004, 35: 163-187.

119. Taşçene N. Akut Faz Proteinlerinin Hayvanlarda Önemi. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 57: 52-60.

120. Tothova C, Nagy O, Kovac G. Acute phase proteins and their use in the diagnosis of diseases in ruminants: a review. *Veterinarni Medicina*, 2014, 59.

121. Cecilian F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein and Peptide Letters*, 2002, 9: 211-223.

122. Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*, 2004, 168: 28-40.
123. Gruys E, Toussaint M, Niewold T, Koopmans S. Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 2005, 6: 1045.
124. Iliev P, Georgieva T. Acute phase proteins in sheep and goats-function, reference ranges and assessment methods: an overview. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 2018, 21.
125. Cray C, Zaias J, Altman NH. Acute phase response in animals: a review. *Comparative Medicine*, 2009, 59: 517-526.
126. Yang F, Haile DJ, Berger FG, Herbert DC, Van Beveren E, Ghio AJ. Haptoglobin reduces lung injury associated with exposure to blood. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2003, 284: L402-L409.
127. Wagener FA, Eggert A, Boerman OC, Oyen WJ, Verhofstad A, Abraham NG, Adema G, van Kooyk Y, de Witte T, Figdor CG. Heme is a potent inducer of inflammation in mice and is counteracted by heme oxygenase. *Blood*, 2001, 98: 1802-1811.
128. Ceciliani F, Ceron J, Eckersall P, Sauerwein H. Acute phase proteins in ruminants. *Journal of Proteomics*, 2012, 75: 4207-4231.
129. El Ghmati S, Van Hoeyveld E, Van Strijp J, Ceuppens JL, Stevens E. Identification of haptoglobin as an alternative ligand for CD11b/CD18. *The Journal of Immunology*, 1996, 156: 2542-2552.
130. Arredouani M, Matthijs P, Van Hoeyveld E, Kasran A, Baumann H, Ceuppens J, Stevens E. Haptoglobin directly affects T cells and suppresses T helper cell type 2 cytokine release. *Immunology*, 2003, 108: 144-151.
131. Huzzey J, Duffield T, LeBlanc S, Veira D, Weary D, Von Keyserlingk M.

Haptoglobin as an early indicator of metritis. *Journal of Dairy Science*, 2009, 92: 621-625.

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

133. Deignan T, Alwan A, Kelly J, McNair J, Warren T, O'farrelly C. Serum haptoglobin: an objective indicator of experimentally-induced Salmonella infection in calves. *Research in Veterinary Science*, 2000, 69: 153-158.

134. Godson DL, Campos M, Attah-Poku SK, Redmond MJ, Cordeiro DM, Sethi MS, Harland RJ, Babiuk LA. Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1996, 51: 277-292.

135. Knura- Deszczka S, Lipperheide C, Petersen B, Jobert J, Berthelot- Herault F, Kobisch M, Madec F. Plasma haptoglobin concentration in swine after challenge with *Streptococcus suis*. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 2002, 49: 240-244.

136. Eurell TE, Bane DP, Hall WF, Schaeffer DJ. Serum haptoglobin concentration as an indicator of weight gain in pigs. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 1992, 56: 6.

137. Harvey J, West C. Prednisone-induced increases in serum alpha-2-globulin and haptoglobin concentrations in dogs. *Veterinary Pathology*, 1987, 24: 90-92.

138. Smith BI, Kauffold J, Sherman L. Serum haptoglobin concentrations in dairy cattle with lameness due to claw disorders. *The Veterinary Journal*, 2010, 186: 162-165.

139. Grandin T. Assessment of stress during handling and transport. *Journal of Animal Science*, 1997, 75: 249-257.

140. Murata H, Miyamoto T. Bovine haptoglobin as a possible immunomodulator in

the sera of transported calves. *British Veterinary Journal*, 1993, 149: 277-283.

141. Alsemgeest S, Lambooy I, Wierenga H, Dieleman S, Meerkerk B, Van Ederen A, Niewold TA. Influence of physical stress on the plasma concentration of serum amyloid-a (SAA) and haptoglobin (HP) in calves. *Veterinary Quarterly*, 1995, 17: 9-12.

142. Piccione G, Casella S, Giannetto C, Giudice E, Fazio F. Utility of acute phase proteins as biomarkers of transport stress in ewes. *Small Ruminant Research*, 2012, 107: 167-171.

143. Salamano G, Mellia E, Candiani D, Ingravalle F, Bruno R, Ru G, Doglione L. Changes in haptoglobin, C-reactive protein and pig-MAP during a housing period following long distance transport in swine. *The Veterinary Journal*, 2008, 177: 110-115.

144. Kołacz R, Grudnik T, Stefaniak T, Bodak E. Haptoglobin in the blood serum of pigs exposed to transportation stress. *ISAH, Mexico*, 2003.

145. Dhama K, Saminathan M, Jacob SS, Singh M, Karthik K, Amarpal, Tiwari R, Sunkara LT, Malik YS, Singh RK. Effect of immunomodulation and immunomodulatory agents on health with some bioactive principles, modes of action and potent biomedical applications. *International Journal of Pharmacology*, 2015, 11: 253-290.

146. Ohira H, Matsunaga M, Osumi T, Fukuyama S, Shinoda J, Yamada J, Gidron Y. Vagal nerve activity as a moderator of brain-immune relationships. *Journal of Neuroimmunology*, 2013, 260: 28-36.

147. Dan G, Lall S. Neuroendocrine modulation of immune system. *Indian Journal of Pharmacology*, 1998, 30: 129.

148. Eskandari F, Webster JI, Sternberg EM. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther*, 2003, 5: 251.

149. Shepherd AJ, Downing JE, Miyan JA. Without nerves, immunology remains incomplete—in vivo veritas. *Immunology*, 2005, 116: 145-163.

150. Zatz MM, Oliver J, Samuels C, Skotnicki AB, Szein MB, Goldstein AL. Thymosin increases production of T-cell growth factor by normal human peripheral blood lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1984, 81: 2882-2885.
151. Kuldeep D, Sandip C, Wani MY, Ruchi T, Rajamani B. Cytokine therapy for combating animal and human diseases-a review. *Research Opinions in Animal and Veterinary Sciences*, 2013, 3: 195-208.
152. Schijns VE, Horzinek MC. *Cytokines in Veterinary Medicine*. Baskı. CAB International, 1997.
153. Kugelberg E. Immunotherapy: Glucocorticoids shift response in macrophages. *Nature Reviews Immunology*, 2014, 14: 66.
154. Wilckens T, De Rijk R. Glucocorticoids and immune function: unknown dimensions and new frontiers. *Immunology Today*, 1997, 18: 418-424.
155. Nelson HS, Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003, 111: 3-22.
156. van de Garde MD, Martinez FO, Melgert BN, Hylkema MN, Jonkers RE, Hamann J. Chronic exposure to glucocorticoids shapes gene expression and modulates innate and adaptive activation pathways in macrophages with distinct changes in leukocyte attraction. *The Journal of Immunology*, 2014, 192: 1196-1208.
157. Spisek R, Brazova J, Rozkova D, Zapletalova K, Sediva A, Bartunkova J. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators. *Vaccine*, 2004, 22: 2761-2768.
158. Friedman H, Klein T, Butler RC. Bacterial antigens as immunomodulators. İçinde: *Immunomodulation*, Springer, 1984: 209-228.
159. Barakat A, Saber M, Emad N, Abdel-Ghaffar S, El-Nimr M, Sobhy K, Fathia M, Mohsen A, El-Nakashly S. Preliminary studies on the use of BCG as an

immunopotentiating agent against Rift Valley Fever among sheep in Egypt. *Bulletin de l'Office International des Epizooties (France)*, 1981.

160. Vetskova EK, Muhtarova MN, Avramov TI, Stefanova TR, Chalakov IJ, Nikolova MH. Immunomodulatory Effects of Bcg in Patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis/Иммуномоделирующие Эффекты Bcg У Пациентов С Рецидивирующим Респираторным Папилломатозом. *Folia medica*, 2013, 55: 49-54.

161. Grandvaux N, Servant MJ, Hiscott J. The interferon antiviral response: from viral invasion to evasion. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2002, 15: 259-267.

162. Haig DM, Mercer A. Ovine diseases. Orf. *Veterinary Research*, 1998, 29: 311-326.

163. Büttner M, Czerny C-P, Lehner K-H, Wertz K. Interferon induction in peripheral blood mononuclear leukocytes of man and farm animals by poxvirus vector candidates and some poxvirus constructs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1995, 46: 237-250.

164. Förster R, Wolf G, Mayr A. Highly attenuated poxviruses induce functional priming of neutrophils in vitro. *Archives of Virology*, 1994, 136: 219-226.

165. Deane D, McInnes CJ, Percival A, Wood A, Thomson J, Lear A, Gilray J, Fleming S, Mercer A, Haig D. Orf virus encodes a novel secreted protein inhibitor of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-2. *Journal of Virology*, 2000, 74: 1313-1320.

166. Biuk-Rudan N, Šver L, Valpotić I, Vrbanac I, Madić J, Župančić Ž, Vijtiuk N, Pavičić Ž. Effect of Baypamun treatment on Aujeszky's disease virus (ADV) transmission in pigs. *Acta Veterinaria Brno*, 2004, 73: 59-68.

167. Castrucci G, Osburn B, Frigeri F, Ferrari M, Salvatori D, Dico ML, Barreca F. The use of immunomodulators in the control of infectious bovine rhinotracheitis.

Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, 2000, 23: 163-173.

168. Friebe A, Siegling A, Friederichs S, Volk H-D, Weber O. Immunomodulatory effects of inactivated parapoxvirus ovis (ORF virus) on human peripheral immune cells: induction of cytokine secretion in monocytes and Th1-like cells. *Journal of Virology*, 2004, 78: 9400-9411.

169. Weber O, Siegling A, Friebe A, Limmer A, Schlapp T, Knolle P, Mercer A, Schaller H, Volk H-D. Inactivated parapoxvirus ovis (Orf virus) has antiviral activity against hepatitis B virus and herpes simplex virus. *Journal of General Virology*, 2003, 84: 1843-1852.

170. Schütze N, Raue R, Büttner M, Alber G. Inactivated parapoxvirus ovis activates canine blood phagocytes and T lymphocytes. *Veterinary Microbiology*, 2009, 137: 260-267.

171. Fachinger V, Schlapp T, Strube W, Schmeer N, Saalmüller A. Poxvirus-induced immunostimulating effects on porcine leukocytes. *Journal of Virology*, 2000, 74: 7943-7951.

172. Siegemund S, Hartl A, von Buttlar H, Dautel F, Raue R, Freudenberg MA, Fejer G, Büttner M, Köhler G, Kirschning CJ. Conventional bone marrow-derived dendritic cells contribute to toll-like receptor-independent production of alpha/beta interferon in response to inactivated parapoxvirus ovis. *Journal of Virology*, 2009, 83: 9411-9422.

173. Tarrant P, Kenny F, Harrington D, Murphy M. Long distance transportation of steers to slaughter: effect of stocking density on physiology, behaviour and carcass quality. *Livestock Production Science*, 1992, 30: 223-238.

174. Castrucci G, Frigeri F, Osburn B, Ferrari M, Barreca F, Salvatori D. Further investigations on the efficacy of a non-specific defence inducer evaluated in calves exposed to infectious bovine rhinotracheitis virus. *Comparative Immunology*,

Microbiology and Infectious Diseases, 1998, 21: 155-163.

175. Coşkun D. Veteriner Destek Tedavi: Tarantula Cubensis Alkolik Ekstraktı, İnaktif Parapoxvirüs Ovis ve Corynebacterium Cutis Lizatı. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10: 30-37.

176. Al-Izzi S, Maxie M, Savan M. The pulmonary clearance of Pasteurella haemolytica in calves given Corynebacterium parvum and infected with parainfluenza-3 virus. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 1982, 46: 85.

177. Shalaby M, Saleh S, El-Atrash S, Sami A, El-Sanousi A, Saber M, Reda M. Application of Corynebacterium cutis lysate as an immune stimulant in cattle. *Molecular Biotherapy*, 1992, 4: 147-150.

178. Conesa C, Lavilla M, Sánchez L, Pérez M, Mata L, Razquín P, Calvo M. Determination of IgG levels in bovine bulk milk samples from different regions of Spain. *European Food Research and Technology*, 2005, 220: 222-225.

179. Saat N, Yuksel M, Toraman Z, Rısvanlı A. The efficiency of Corynebacterium cutis lysate in cows with subclinical mastitis. *Research Opinions in Animal and Veterinary Sciences*, 2016, 6: 108-110.

180. Dik B, Dik I, Bahcivan E, Avcı O. Corynebacterium cutis Lysate Treatment Can Increase the Efficacies of PPR Vaccine. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2016, 36: 599-606.

181. Er A, Çorum O, Dik B, Bahçivan E, Eser H, Yazar E. Koyunlara Corynebacterium cutis lizatı uygulamasının serum sitokin düzeylerine etkisinin belirlenmesi.

182. Yılmaz ÖT, Kaşıkçı G, Gündüz MC. Benefits of pregnant sheep immunostimulation with Corynebacterium cutis on post-partum and early newborn's life IgG levels, stillbirth rate and lamb's weight. *Small Ruminant Research*, 2011, 97: 146-151.

183. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 1965, 147: 747-748.
184. Dhama K, Mahendran M, Chauhan R, Tomar S. Cytokines—their functional roles and prospective applications in veterinary practice. A review. *Journal Immunology and Immunopathology*, 2008, 10: 79-89.
185. Balevi T, Ucan U, Coşun B, Kurtoğlu V, Cetingül I. Effect of dietary probiotic on performance and humoral immune response in layer hens. *British Poultry Science*, 2001, 42: 456-461.
186. Koenen M, Kramer J, Van Der Hulst R, Heres L, Jeurissen S, Boersma W. Immunomodulation by probiotic lactobacilli in layer-and meat-type chickens. *British Poultry Science*, 2004, 45: 355-366.
187. Sultana N, Saeed Saify Z. Naturally occurring and synthetic agents as potential anti-inflammatory and immunomodulants. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, 2012, 11: 3-19.
188. Bohannon JK, Hernandez A, Enkhbaatar P, Adams WL, Sherwood ER. The immunobiology of TLR4 agonists: from endotoxin tolerance to immunoadjuvants. *Shock (Augusta, Ga.)*, 2013, 40: 451.
189. Kumar A, Gupta V, Rahal A, Mandil R, Verma A, Yadav S. Nanoparticle based *Brucella melitensis* vaccine induced oxidative stress acts in synergism to immune response.
190. Jollès P, Paraf A. *Chemical and Biological Basis of Adjuvants*. Baskı. Springer Verlag, Berlin and New York., 1973.
191. Petrovsky N, Aguilar JC. Vaccine adjuvants: current state and future trends. *Immunology and Cell Biology*, 2004, 82: 488-496.

192. Singh M, T O'Hagan D. Recent advances in veterinary vaccine adjuvants. *International Journal for Parasitology*, 2003, 33: 469-478.
193. Sun H-X, Xie Y, Ye Y-P. Advances in saponin-based adjuvants. *Vaccine*, 2009, 27: 1787-1796.
194. Edelman R. The development and use of vaccine adjuvants. *Molecular Biotechnology*, 2002, 21: 129-148.
195. McElhaney JE, Coler RN, Baldwin SL. Immunologic correlates of protection and potential role for adjuvants to improve influenza vaccines in older adults. *Expert Review of Vaccines*, 2013, 12: 759-766.
196. Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, Dhama K. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed Research International*, 2014, 2014.
197. Mahima VA, Tiwari R, Karthik K, Chakraborty S, Deb R, Dhama K. Nutraceuticals from fruits and vegetables at a glance: A review. *J. Biol. Sci*, 2013, 13: 38-47.
198. Yu Z, Yin Y, Zhao W, Chen F, Liu J. Application and bioactive properties of proteins and peptides derived from hen eggs: opportunities and challenges. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2014, 94: 2839-2845.
199. Duff MD, Daly JM. Arginine and immune function. *Nutrition and Immune Function. Wallingford and New York: CABI Publishing*, 2002: 93-108.
200. Calder P, Grimble R. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2002, 56: S14.
201. Kunisawa J, Kiyono H. Vitamin-mediated regulation of intestinal immunity. *Frontiers in Immunology*, 2013, 4: 189.
202. Cannell J, Vieth R, Umhau J, Holick M, Grant W. Epidemic influenza and vitamin

D. Epidemiol Infect. 2006.

203. Meydani SN, Han SN, Wu D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications. *Immunological Reviews*, 2005, 205: 269-284.

204. A Puertollano M, Puertollano E, Alvarez de Cienfuegos G, A de Pablo M. Dietary antioxidants: immunity and host defense. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2011, 11: 1752-1766.

205. Jacob RA, Kelley DS, Pianalto FS, Swendseid ME, Henning SM, Zhang JZ, Ames BN, Fraga CG, Peters JH. Immunocompetence and oxidant defense during ascorbate depletion of healthy men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1991, 54: 1302S-1309S.

206. Härtel C, Strunk T, Bucskey P, Schultz C. Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. *Cytokine*, 2004, 27: 101-106.

207. Härtel C, Puzik A, Göpel W, Temming P, Bucskey P, Schultz C. Immunomodulatory effect of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in neonatal cord blood cells. *Neonatology*, 2007, 91: 54-60.

208. Zhou Q, Wang L, Wang H, Xie F, Wang T. Effect of dietary vitamin C on the growth performance and innate immunity of juvenile cobia (*Rachycentron canadum*). *Fish & Shellfish Immunology*, 2012, 32: 969-975.

209. Kanagu L, Senthilkumar P, Stella C, Jaikumar M. Effect of vitamins C and E and B-1, 3 glucan as immunomodulators in *P. monodon* disease management. *Middle East Journal of Scientific Research*, 2010, 6: 537-543.

210. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *The Lancet*, 2001, 357: 1777-1789.

211. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *British Journal of Nutrition*, 2007, 98: S29-S35.
212. Webb AL, Villamor E. Update: effects of antioxidant and non-antioxidant vitamin supplementation on immune function. *Nutrition Reviews*, 2007, 65: 181-217.
213. Carr A, Frei B. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *The FASEB Journal*, 1999, 13: 1007-1024.
214. Mandl J, Szarka A, Banhegyi G. Vitamin C: update on physiology and pharmacology. *British Journal of Pharmacology*, 2009, 157: 1097-1110.
215. England S, Seifter S. The biochemical functions of ascorbic acid. *Annual Review of Nutrition*, 1986, 6: 365-406.
216. Carr AC, Shaw GM, Natarajan R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Critical Care*, 2015, 19: 418.
217. Kuiper C, Vissers M. Ascorbate as a co-factor for Fe-and 2-oxoglutarate dependent dioxygenases: physiological activity in tumor growth and progression. *Frontiers in Oncology*, 2014, 4: 359.
218. Young JI, Züchner S, Wang G. Regulation of the epigenome by vitamin C. *Annual Review of Nutrition*, 2015, 35: 545-564.
219. Pullar JM, Carr AC, Vissers M. The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients*, 2017, 9: 866.
220. Rhie G-e, Shin MH, Seo JY, Choi WW, Cho KH, Kim KH, Park KC, Eun HC, Chung JH. Aging-and photoaging-dependent changes of enzymic and nonenzymic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin in vivo. *Journal of Investigative Dermatology*, 2001, 117: 1212-1217.

221. Steiling H, Longet K, Moodycliffe A, Mansourian R, Bertschy E, Smola H, Mauch C, Williamson G. Sodium-dependent vitamin C transporter isoforms in skin: Distribution, kinetics, and effect of UVB-induced oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 2007, 43: 752-762.
222. Hodges RE, Hood J, Canham JE, Sauberlich HE, Baker EM. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1971, 24: 432-443.
223. Kivirikko KI, Myllylä R, Pihlajaniemi T. Protein hydroxylation: prolyl 4-hydroxylase, an enzyme with four cosubstrates and a multifunctional subunit. *The FASEB Journal*, 1989, 3: 1609-1617.
224. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, Park JB, Lazarev A, Graumlich JF, King J. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996, 93: 3704-3709.
225. Carr AC, Bozonet SM, Pullar JM, Simcock JW, Vissers MC. Human skeletal muscle ascorbate is highly responsive to changes in vitamin C intake and plasma concentrations. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2013, 97: 800-807.
226. Corpe CP, Lee J-H, Kwon O, Eck P, Narayanan J, Kirk KL, Levine M. 6-Bromo-6-deoxy-L-ascorbic acid an ascorbate analog specific for Na⁺-dependent vitamin C transporter but not glucose transporter pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280: 5211-5220.
227. Washko PW, Wang Y, Levine M. Ascorbic acid recycling in human neutrophils. *Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268: 15531-15535.
228. Hong J-M, Kim J-H, Kang JS, Lee WJ, Hwang Y-i. Vitamin C is taken up by human T cells via sodium-dependent vitamin C transporter 2 (SVCT2) and exerts

inhibitory effects on the activation of these cells in vitro. *Anatomy & Cell Biology*, 2016, 49: 88-98.

229. Bergsten P, Yu R, Kehrl J, Levine M. Ascorbic acid transport and distribution in human B lymphocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1995, 317: 208-214.

230. Huijskens MJ, Walczak M, Koller N, Briedé JJ, Senden- Gijsbers BL, Schnijderberg MC, Bos GM, Germeraad WT. Technical Advance: Ascorbic acid induces development of double- positive T cells from human hematopoietic stem cells in the absence of stromal cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 2014, 96: 1165-1175.

231. Molina N, Morandi AC, Bolin AP, Otton R. Comparative effect of fucoxanthin and vitamin C on oxidative and functional parameters of human lymphocytes. *International Immunopharmacology*, 2014, 22: 41-50.

232. Tanaka M, Muto N, Gohda E, Yamamoto I. Enhancement by ascorbic acid 2-glucoside or repeated additions of ascorbate of mitogen-induced IgM and IgG productions by human peripheral blood lymphocytes. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 1994, 66: 451-456.

233. Campbell JD, Cole M, Bundittravorn B, Vella AT. Ascorbic acid is a potent inhibitor of various forms of T cell apoptosis. *Cellular Immunology*, 1999, 194: 1-5.

234. Huijskens MJ, Walczak M, Sarkar S, Atrafi F, Senden-Gijsbers BL, Tilanus MG, Bos GM, Wieten L, Germeraad WT. Ascorbic acid promotes proliferation of natural killer cell populations in culture systems applicable for natural killer cell therapy. *Cytotherapy*, 2015, 17: 613-620.

235. Avcı G, Küçükkurt İ, Eryavuz A, Aslan R, Dündar Y. Nakil işlemine tabi tutulan koyunlarda vitamin C ve ksilazin uygulamasının kortizol ve lipid peroksidasyon ile bazı biyokimyasal parametrelere etkisi. *FÜ Sağ. Bil. Derg*, 2008, 22: 147.

236. Babe A. Effect of vitamin C on haematology and serum biochemistry in heat-

- stressed sheep. *Research Opinions In Animal & Veterinary Sciences*, 2011, 11: 731-733.
237. Kassab A, Mohammed A. Ascorbic acid administration as anti-stress before transportation of sheep. *The Egyptian Journal of Animal Production*, 2014, 51: 19-25.
238. McClung JP, Peterson DG. Trace Elements and Immune Function. İçinde: *Dietary Components and Immune Function*, Springer, 2010: 253-262.
239. Girish S. Role of antioxidant vitamins in immune function in leprosy. *International Journal of Comprehensive Pharmacy*, 2011, 8: 1-3.
240. Goswami T, Bhar R, Jadhav S, Joardar S, Ram G. Role of dietary zinc as a nutritional immunomodulator. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 2005, 18: 439-452.
241. Moeini MM, Kiani A, Mikaeili E, Shabankareh HK. Effect of prepartum supplementation of selenium and vitamin E on serum Se, IgG concentrations and colostrum of heifers and on hematology, passive immunity and Se status of their offspring. *Biological Trace Element Research*, 2011, 144: 529-537.
242. Safaralizadeh R, Nourizadeh M, Zare A, Kardar GA, Pourpak Z. Influence of selenium on mast cell mediator release. *Biological Trace Element Research*, 2013, 154: 299-303.
243. Hoffmann PR, Berry MJ. The influence of selenium on immune responses. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2008, 52: 1273-1280.
244. Chaudhary M, Garg AK, Mittal GK, Mudgal V. Effect of organic selenium supplementation on growth, Se uptake, and nutrient utilization in guinea pigs. *Biological Trace Element Research*, 2010, 133: 217-226.
245. Garg A, Mudgal V. Influence of sodium selenite on growth, nutrient utilization and selenium uptake in *Cavia porcellus*. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*, 2012, 15: 448-453.

246. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2012, 16: 705-743.
247. Cuevas LE, Koyanagi A. Zinc and infection: a review. *Annals of Tropical Paediatrics*, 2005, 25: 149-160.
248. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2006, 50: 85-94.
249. Haase H, Rink L. The immune system and the impact of zinc during aging. *Immunity & Ageing*, 2009, 6: 9.
250. Fraker PJ, King LE. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annu. Rev. Nutr.*, 2004, 24: 277-298.
251. Osredkar J, Sustar N. Copper and zinc, biological role and significance of copper/zinc imbalance. *J Clinic Toxicol S*, 2011, 3: 0495.
252. Klotz L-O, Kröncke K-D, Buchczyk DP, Sies H. Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress. *The Journal of Nutrition*, 2003, 133: 1448S-1451S.
253. Bonham M, O'Connor JM, Hannigan BM, Strain J. The immune system as a physiological indicator of marginal copper status? *British Journal of Nutrition*, 2002, 87: 393-403.
254. Solaiman S, Craig Jr T, Reddy G, Shoemaker C. Effect of high levels of Cu supplement on growth performance, rumen fermentation, and immune responses in goat kids. *Small Ruminant Research*, 2007, 69: 115-123.
255. Bendich A, Darlington G, Hughes DA. *Diet and Human Immune Function*. Baski. Humana Press, 2004.

256. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 2001, 101: 294.
257. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *The Journal of nutrition*, 2001, 131: 616S-635S.
258. Schaible UE, Kaufmann SH. Iron and microbial infection. *Nature Reviews Microbiology*, 2004, 2: 946.
259. Weiss G. Iron and immunity: a double- edged sword. *European Journal of Clinical Investigation*, 2002, 32: 70-78.
260. Gökçe G, Irmak K, Sural E, Uzu E. Koyun çiçeğinde immunomodulatorlerin sağaltıcı ve koruyucu etkileri üzerinde klinik gözlemler. II. *Koyun çiçeğinin sağaltımı ve korunmasında PIND-ORF (Baypamun) kullanımı. Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 1997, 3: 217-221.
261. Biobaku K, Omobowale T, Akeem AO, Aremu A, Okwelum N, Adah A. Use of goat interleukin-6, cortisol, and some biomarkers to evaluate clinical suitability of two routes of ascorbic acid administration in transportation stress. *Veterinary World*, 2018, 11: 674.
262. Fisher AD, Colditz IG, Lee C, Ferguson DM. The influence of land transport on animal welfare in extensive farming systems. *Journal of Veterinary Behavior*, 2009, 4: 157-162.
263. Liu H, Zhong R, Zhou D, Sun H, Zhao C. Effects of lairage time after road transport on some blood indicators of welfare and meat quality traits in sheep. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2012, 96: 1127-1135.
264. Von Borell E. The biology of stress and its application to livestock housing and

- transportation assessment. *Journal of Animal Science*, 2001, 79: E260-E267.
265. Knowles T. A review of the road transport of slaughter sheep. *Veterinary Record*, 1998, 143: 212-219.
266. Warriss P. transport of animals: a long way to go. *Veterinary Journal*, 2004.
267. Wickham S, Collins T, Barnes A, Miller D, Beatty D, Stockman C, Blache D, Wemelsfelder F, Fleming P. Qualitative behavioral assessment of transport-naïve and transport-habituated sheep. *Journal of Animal Science*, 2012, 90: 4523-4535.
268. Eid G, Zaghloul W, Awaad A, Bastamy M, Michael A. Role of *Corynebacterium cutis* as an immune stimulant on the immune response of chickens against fowl pox virus. *Veterinary Medical Journal, Giza (Egypt)*, 1995.
269. Mayr A. Paramunität und Paramunisierung. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B*, 1982, 29: 5-23.
270. Mayr A In *Introduction of Paraimmunity in Biological Products for Viral Disease*, Proceedings of Munich Symposium on Microbiology. Munich, (editör).^(editörler). 1981; 201-228.
271. Alcamí A, Smith GL. Cytokine receptors encoded by poxviruses: a lesson in cytokine biology. *Immunology Today*, 1995, 16: 474-478.
272. Haig DM. Poxvirus interference with the host cytokine response. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1998, 63: 149-156.
273. Haig D. Subversion and piracy: DNA viruses and immune evasion. *Research in Veterinary Science*, 2001, 70: 205-219.
274. Marrack P, Kappler J. Subversion of the immune system by pathogens. *Cell*, 1994, 76: 323-332.
275. Fiebig H-H, Siegling A, Volk H-D, Friebe A, Knolle P, Limmer A, Weber O. Inactivated orf virus (Parapoxvirus ovis) induces antitumoral activity in transplantable

tumor models. *Anticancer Research*, 2011, 31: 4185-4190.

276. Gialdroni-Grassi G, Grassi C. Bacterial products as immunomodulating agents. *International Archives of Allergy and Immunology*, 1985, 76: 119-127.

277. Van Gorkom GN, Klein Wolterink RG, Van Elssen CH, Wieten L, Germeraad WT, Bos GM. Influence of vitamin C on lymphocytes: an overview. *Antioxidants*, 2018, 7: 41.

278. Kassab A, Mohammed A. Ascorbic acid administration as anti-stress before transportation of sheep. *Egyptian J. Anim. Prod*, 2014, 51: 19-25.

279. Hodges J, Hotston R. Ascorbic acid deficiency and pituitary adrenocortical activity in the guinea-pig. *British journal of pharmacology*, 1970, 40: 740.

280. Minka NS, Ayo JO. Physiological and behavioral responses of goats to 12-hour road transportation, lairage and grazing periods, and the modulatory role of ascorbic acid. *Journal of Veterinary Behavior*, 2013, 8: 349-356.

281. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological Reviews*, 2008, 88: 1243-1276.

282. Urban-Chmiel R, Kankofer M, Wernicki A, Albera E, Puchalski A. The influence of different doses of α -tocopherol and ascorbic acid on selected oxidative stress parameters in in vitro culture of leukocytes isolated from transported calves. *Livestock Science*, 2009, 124: 89-92.

283. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 2000, 21: 55-89.

284. Trevisi E, Bertoni G. Some physiological and biochemical methods for acute and chronic stress evaluation in dairy cows. *Italian Journal of Animal Science*, 2009, 8: 265-286.

285. Rushen J, Munksgaard L, Marnet P, DePassillé A. Human contact and the effects of acute stress on cows at milking. *Applied Animal Behaviour Science*, 2001, 73: 1-14.
286. Broom DM, Fraser AF. *Domestic Animal Behaviour and Welfare*. Baskı. Cabi, 2015.
287. Jain NC. *Essentials of Veterinary Hematology*. Baskı. 1993.
288. Lacetera N, Bernabucci U, Scalia D, Basiricò L, Morera P, Nardone A. Heat stress elicits different responses in peripheral blood mononuclear cells from Brown Swiss and Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 2006, 89: 4606-4612.
289. Damtew A, Erega Y, Ebrahim H, Tsegaye S, Msiגיע D. The effect of long distance transportation stress on cattle: a Review. *Biomedical Journal*, 2018, 2: 5.
290. Kadim I, Mahgoub O, AlKindi A, Al-Marzooqi W, Al-Saqri N, Almaney M, Mahmoud I. Effect of transportation at high ambient temperatures on physiological responses, carcass and meat quality characteristics in two age groups of Omani sheep. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 2007, 20: 424-431.
291. Aktas MS, Ozkanlar S, Karakoc A, Akcay F, Ozkanlar Y. Efficacy of vitamin E+ selenium and vitamin A+ D+ E combinations on oxidative stress induced by long-term transportation in Holstein dairy cows. *Livestock Science*, 2011, 141: 76-79.
292. Dalin A, Magnusson U, Häggendal J, Nyberg L. The effect of transport stress on plasma levels of catecholamines, cortisol, corticosteroid-binding globulin, blood cell count, and lymphocyte proliferation in pigs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 1993, 34: 59-68.
293. Nwe T, Hori E, Manda M, Watanabe S. Significance of catecholamines and cortisol levels in blood during transportation stress in goats. *Small Ruminant Research*, 1996, 20: 129-135.
294. Schmidt A, Möstl E, Wehnert C, Aurich J, Müller J, Aurich C. Cortisol release

and heart rate variability in horses during road transport. *Hormones and Behavior*, 2010, 57: 209-215.

295. Minka NS, Ayo JO. Modulating effect of ascorbic acid on transport-induced immunosuppression in goats. *ISRN Veterinary Science*, 2011, 2011.

296. Adenkola A, Ayo J. Effect of road transportation on erythrocyte osmotic fragility of pigs administered ascorbic acid during the harmattan season in Zaria, Nigeria. *J. Cell Anim. Biol*, 2009, 3: 004-008.

297. Trunkfield H, Broom D. The effects of the social environment on calf responses to handling and transport. *Applied Animal Behaviour Science*, 1991, 30: 177.

298. Parrott R, Lloyd D, Brown D. Transport stress and exercise hyperthermia recorded in sheep by radiotelemetry. *Animal Welfare*, 1999, 8: 27-34.

299. Warriss P, Brown S, Knowles T, Kestin S, Edwards J, Dolan S, Phillips A. Effects on cattle of transport by road for up to 15 hours. *The Veterinary Record*, 1995, 136: 319-323.

300. Lay Jr D, Friend T, Randel R, Jenkins O, Neuendorff D, Kapp G, Bushong D. Adrenocorticotrophic hormone dose response and some physiological effects of transportation on pregnant Brahman cattle. *Journal of Animal Science*, 1996, 74: 1806-1811.

301. Dixit V, Marahrens M, Parvizi N. Transport stress modulates adrenocorticotropin secretion from peripheral bovine lymphocytes. *Journal of Animal Science*, 2001, 79: 729-734.

302. AL-Azzawi SH, Khalil RI, Mohammed ZI. Effect Of Vitamin C Administration On Heat Tolerance Of Local And Turkish Awassi Sheep In Diyala Province Of Iraq.

303. Sahin K, Onderci M, Sahin N, Gursu M, Kucuk O. Dietary vitamin C and folic acid supplementation ameliorates the detrimental effects of heat stress in Japanese quail.

The Journal of Nutrition, 2003, 133: 1882-1886.

304. Pardue SL, Thaxton JP, Brake J. Role of ascorbic acid in chicks exposed to high environmental temperature. *Journal of Applied Physiology*, 1985, 58: 1511-1516.

305. Koshebekov Z. Energy and mineral element metabolism. *Physiology of Domestic Animals*, 1991.

306. Parrott R, Hall S, Lloyd D. Heart rate and stress hormone responses of sheep to road transport following two different loading procedures. *Animal Welfare*, 1998, 7: 257-267.

307. Parrott R, Hall S, Lloyd D, Goode J, Broom D. Effects of a maximum permissible journey time (31 h) on physiological responses of fleeced and shorn sheep to transport, with observations on behaviour during a short (1 h) rest-stop. *Animal Science*, 1998, 66: 197-207.

308. Stockman C, Collins T, Barnes A, Miller D, Wickham S, Beatty D, Blache D, Wemelsfelder F, Fleming P. Qualitative behavioural assessment and quantitative physiological measurement of cattle naïve and habituated to road transport. *Animal Production Science*, 2011, 51: 240-249.

309. Booth-McLean M, Schwartzkopf-Genswein K, Brown F, Holmes C, Schaefer A, McAllister T, Mears G. Physiological and behavioural responses to short-haul transport by stock trailer in finished steers. *Canadian Journal of Animal Science*, 2007, 87: 291-297.

310. Eniolorunda O, Fashina O, Aro O. Adaptive physiological response to load time stress during transportation of cattle in Nigeria. *Archivos de Xootecnia*, 2009, 58: 223-230.

311. Minka NS, Ayo J. Road transportation effect on rectal temperature, respiration and heart rates of ostrich (*Struthio camelus*) chicks. *Veterinarski Arhiv*, 2007, 77: 39-46.

312. Selye H. The story of the adaptation syndrome.(Told in the form of informal, illustrated lectures.). *The Story of the Adaptation Syndrome.(Told in the form of informal, illustrated lectures.)*. 1952.
313. Sanhouri A, Jones R, Dobson H. Effects of xylazine on the stress response to transport in male goats. *British Veterinary Journal*, 1992, 148: 119-128.
314. Tateo A, Padalino B, Boccaccio M, Maggiolino A, Centoducati P. Transport stress in horses: Effects of two different distances. *Journal of Veterinary Behavior*, 2012, 7: 33-42.
315. Dembiec DP, Snider RJ, Zanella AJ. The effects of transport stress on tiger physiology and behavior. *Zoo Biology: Published in affiliation with the American Zoo and Aquarium Association*, 2004, 23: 335-346.
316. Yagi Y, Shiono H, Chikayama Y, Ohnuma A, Nakamura I, Yayou K-I. Transport stress increases somatic cell counts in milk, and enhances the migration capacity of peripheral blood neutrophils of dairy cows. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2004, 66: 381-387.
317. Bishop C, Athens J, Boggs D, Warner H, Cartwright G, Wintrobe M. Leukokinetic studies: XIII. A non-steady-state kinetic evaluation of the mechanism of cortisone-induced granulocytosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 1968, 47: 249-260.
318. Davis A, Maney D, Maerz J. The use of leukocyte profiles to measure stress in vertebrates: a review for ecologists. *Functional Ecology*, 2008, 22: 760-772.
319. Dhabhar FS, Miller AH, McEwen BS, Spencer RL. Stress-induced changes in blood leukocyte distribution. Role of adrenal steroid hormones. *The Journal of Immunology*, 1996, 157: 1638-1644.
320. Pascual- Alonso M, Miranda- De la Lama G, Aguayo- Ulloa L, Villarroel M, Mitchell M, María G. Thermophysiological, haematological, biochemical and

behavioural stress responses of sheep transported on road. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2017, 101: 541-551.

321. Ishizaki H, Kariya Y. Road transportation stress promptly increases bovine peripheral blood absolute NK cell counts and cortisol levels. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2010: 1002090152-1002090152.

322. Rajion M, Saat IM, Zulkifli I, Goh Y. The effects of road transportation on some physiological stress measures in goats. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 2001, 14: 1250-1252.

323. Stull C, Spier S, Aldridge BM, Blanchard M, Stott JL. Immunological response to long- term transport stress in mature horses and effects of adaptogenic dietary supplementation as an immunomodulator. *Equine Veterinary Journal*, 2004, 36: 583-589.

324. Stull C, Rodiek A. Physiological responses of horses to 24 hours of transportation using a commercial van during summer conditions. *Journal of Animal Science*, 2000, 78: 1458-1466.

325. Cooper T, Roberts M, Kattesh H, Kojima C. Effects of transport stress, sex, and weaning weight on postweaning performance in pigs. *The Professional Animal Scientist*, 2009, 25: 189-194.

326. Kim CY, Han JS, Suzuki T, Han SS. Indirect indicator of transport stress in hematological values in newly acquired cynomolgus monkeys. *Journal of Medical Primatology*, 2005, 34: 188-192.

327. Ahmad Mir N, Ashutosh A, Ahmad Shergojry S, Ahmed Wani S, Ahmad Sheikh F. Effect of induced transportation stress in goats supplemented with vitamin C and jaggery during hot dry season. *Biological Rhythm Research*, 2019, 50: 389-399.

328. Momoi Y, Kato H, YOUN H-Y, Aida H, Takagi S, Watari T, Goitsuka R, Tsujimoto H, Hasegawa A. Elevation of serum G-CSF level in horses with transportation-

induced fever. *Journal of Veterinary Medical Science*, 1996, 58: 537-541.

329. Maeda Y, Tomioka M, Hanada M, Oikawa M-a. Changes in peripheral blood lymphocyte and neutrophil counts and function following long-term road transport in thoroughbred horses. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 2011, 9: 284-289.

330. Riondato F, D'Angelo A, Miniscalco B, Bellino C, Guglielmino R. Effects of road transportation on lymphocyte subsets in calves. *The Veterinary Journal*, 2008, 175: 364-368.

331. Earley B, Murray M, Prendiville DJ. Effect of road transport for up to 24 hours followed by twenty-four hour recovery on live weight and physiological responses of bulls. *BMC Veterinary Research*, 2010, 6: 38.

332. Polycarp TN, Obukowho EB, Yusoff SM. Changes in haematological parameters and oxidative stress response of goats subjected to road transport stress in a hot humid tropical environment. *Comparative Clinical Pathology*, 2016, 25: 285-293.

333. Pettiford S, Ferguson D, Lea JM, Lee C, Paull D, Reed M, Hinch G, Fisher A. Effect of loading practices and 6-hour road transport on the physiological responses of yearling cattle. *Australian Journal of Experimental Agriculture*, 2008, 48: 1028-1033.

334. Winnicka A, Kluciski W, Kawiak J, Hoser G, Sikora J. Effect of Baypamun® on Blood Leucocytes in Normal and Dexamethasone Treated Goats. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 2000, 47: 385-394.

335. Ziebell KL, Steinmann H, Kretzdorn D, Schlapp T, Failing K, Schmeer N. The use of Baypamun N in crowding associated infectious respiratory disease: efficacy of Baypamun N (freeze dried product) in 4–10 month old horses. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 1997, 44: 529-536.

336. Trinchieri G. Interleukin-12: a cytokine produced by antigen-presenting cells with

immunoregulatory functions in the generation of T-helper cells type 1 and cytotoxic lymphocytes. 1994.

337. Daglar K, Biberoglu E, Kirbas A, Dirican AO, Genc M, Avci A, Biberoglu K. The cellular immunity and oxidative stress markers in early pregnancy loss. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016, 29: 1840-1843.

338. George CX, Ramaswami G, Li JB, Samuel CE. Editing of cellular self-RNAs by adenosine deaminase ADAR1 suppresses innate immune stress responses. *Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291: 6158-6168.

339. Bremer H, Bauer I, Brock J. Adenosine deaminase activity and immune dysfunction (author's transl). *Allergie und Immunologie*, 1981, 27: 3-13.

340. Klockars M, Kleemola M, Leinonen M, Koskela M. Serum adenosine deaminase in viral and bacterial pneumonia. *Chest*, 1991, 99: 623-626.

341. Altuğ N, Yüksek N, Ağaoğlu Z, Keleş İ. Serum adenosine deaminase activity in domestic animals: Reference values. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 2009, 33: 137-141.

342. Suradhat S. Relationships between the immune system and stress reactivity in pig: visualizing the immuno-neuroendocrine framework in action. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*, 2006, 36: 9-18.

343. Colditz I. Effects of the immune system on metabolism: implications for production and disease resistance in livestock. *Livestock Production Science*, 2002, 75: 257-268.

344. Marinkovic S, Jahreis GP, Wong GG, Baumann H. IL-6 modulates the synthesis of a specific set of acute phase plasma proteins in vivo. *The Journal of Immunology*, 1989, 142: 808-812.

345. Murata H. Stress and acute phase protein response: an inconspicuous but essential

linkage. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 2007, 173: 473.

346. Conner J, Eckersall P, Ferguson J, Douglas T. Acute phase response in the dog following surgical trauma. *Research in Veterinary Science*, 1988, 45: 107-110.

347. Hickey M-C, Drennan M, Earley B. The effect of abrupt weaning of suckler calves on the plasma concentrations of cortisol, catecholamines, leukocytes, acute-phase proteins and in vitro interferon-gamma production. *Journal of Animal Science*, 2003, 81: 2847-2855.

348. Heegaard PM, Godson DL, Toussaint MJ, Tjørnehøj K, Larsen LE, Viuff B, Rønsholt L. 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*, 2000, 77: 151-159.

349. Baseler MW, Burrell R. Purification of haptoglobin and its effects on lymphocyte and alveolar macrophage responses. *Inflammation*, 1983, 7: 387-400.

350. Fazio F, Ferrantelli V, Cicero A, Casella S, Piccione G. Utility of acute phase proteins as biomarkers of transport stress in ewes and beef cattle. *Italian Journal of Food Safety*, 2015, 4.

351. Lomborg SR, Nielsen LR, Heegaard PM, Jacobsen S. Acute phase proteins in cattle after exposure to complex stress. *Veterinary Research Communications*, 2008, 32: 575-582.

352. Johnson J, Campisi J, Sharkey C, Kennedy S, Nickerson M, Greenwood B, Fleshner M. Catecholamines mediate stress-induced increases in peripheral and central inflammatory cytokines. *Neuroscience*, 2005, 135: 1295-1307.

353. Leonard BE. The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *European Psychiatry*, 2005, 20: S302-S306.

354. Kurash JK, Shen C-N, Tosh D. Induction and regulation of acute phase proteins

in transdifferentiated hepatocytes. *Experimental cell research*, 2004, 292: 342-358.



EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Kerim Emre Yanar
Doğum tarihi:	16 Nisan 1991
Doğum Yeri:	Merkez/Erzincan
Medeni Hali:	Bekâr
Uyruğu:	T.C.
Adres:	Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Tel:	0530 154 27 22
Faks:	-
E-mail:	emre.yanar@atauni.edu.tr
Eğitim	
Lise:	Nevzat Karabağ Anadolu Öğretmen Lisesi
Lisans:	İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Yüksek lisans:	
Doktora:	Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	İyi
Almanca:	-
Rusça:	-
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Erzurum Veteriner Hekimler Odası	
İlgi Alanları ve Hobiler	
Fitness, Basketbol, Kayak, Masa Tenisi Doğa ve kültürel geziler	

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Doktora Tezi olarak Prof. Dr. M. Sinan AKTAŞ danışmanlığında sunulan “Morkaraman Irkı Koyunlarda Uzun Süreli Transportta Oluşan Stresin Neden Olduğu İmmün Supresyon Üzerine Parapoxvirus Ovis, Corynebacterium Cutis Lizatı ve C Vitamininin Etkisinin Araştırılması” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	10	15
Genel Bilgiler	7	30
Materyal ve Metod	19	35
Bulgular	8	10
Tartışma	0	15

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. 09 / 11 / 2020

Arş. Gör. Kerim Emre YANAR

Öğrenci Adı-Soyadı

İmza



Prof. Dr. M. Sinan AKTAŞ

Danışman Adı-Soyadı

İmza



* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/....../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun/....../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
Birim Etik Kurul Kararı



Karar Sayısı: 2018 / 78	Karar Tarihi: 25 / 12 / 2018
Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Sinan AKTAŞ tarafından sunulan (Morkaraman Irkı Koyunlarda Uzun Süreli Transportta Oluşan Stresin Neden Olduğu İmmün Supresyon Üzerine ParapoxvirüsOvis Corynebacterium Cutis Lizatı ve C Vitamininin Etkisinin Araştırılması) adlı başvuru formu birim etik kurulumuz tarafından değerlendirilmiştir. Sunulan çalışmasının Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ilkesine UYGUN olduğuna karar verilmiştir	
Prof. Dr. Dursunali ÇINAR	Başkan
Prof.Dr.Bülent POLAT	Üye
Prof.Dr.Ekrem LAÇIN	Üye
Prof.Dr.İbrahim BALKAYA	Üye
Prof.Dr.Ziya Gökalp CEYLAN	Üye