

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**TAYLARDA KOMBİNE AŞILAMANIN (EQUİNE
İNFLUENZA, TETANOZ VE EQUİNE HERPES VİRÜS)
SERUM AMİLOİD A VE PLAZMA FİBRİNOJEN
KONSANTRASYONLARI İLE TOTAL LÖKOSİT SAYISINA
(WBC) ETKİLERİ**

YÜKSEL YENİLMEZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-19021 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2020

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (Veteriner) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Yüksel YENİLMEZ tarafından hazırlanan “Taylarda Kombine Aşılamanın (Equine İnfluenza, Tetanoz ve Equine Herpes Virüs) Serum Amiloid A ve Plazma Fibrinojen Konsantrasyonları ile Total Lökosit Sayısına (WBC) Etkileri” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09/01/2020

Üye (T.D.)	: Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Kemal AKSOY	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Cavit KUM
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisansımın bütün aşamalarında ilgi, yardım ve desteğini esirgemeyen, çalışmalarımın her anında yanımda olan ve beni yönlendiren, bu tezin hazırlanmasında büyük emeği bulunan, yanımda çalışmaktan onur duyduğum değerli danışmanım sayın Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA'ya,

Laboratuvar analizleri aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen Aydın ADÜ Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ ile Dr. Mürüvvet URAL ve Hülya ÖZAYDIN'a,

Çalışmalarım sırasında mesleki ve bilimsel destek ile yardımları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ ve Dr. Öğretim Üyesi Gülten Emek TUNA'ya,

Öğrenim sürem boyunca destekleriyle katkı sağlayan Arş. Gör. Dr. Ceren DİNLER AY'a, çalışmalarımın her aşamasında yanımda olan değerli meslektaşlarım Emin GÖNÜL, Rabia KAYA ve Engin Yağız ÇUHACI'ya,

Çalışmanın gerçekleşmesine sağladıkları her türlü destek için TJK personeli Kutay YUSUFUĞLU ve Mustafa Cem TİMUR'a

Sağladıkları analiz desteği için Albio Kimyevi Maddeler İthalat Tic.A.Ş.'ne,

Yüksek lisans eğitimim süresince gösterdiği sabır, özveri ve destekleri için babam Halil YENİLMEZ, annem Zülümet YENİLMEZ, kardeşlerim Güler YENİLMEZ AKSADE ve Aslı YENİLMEZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Taylarda İmmünite	2
2.1.1. Doğal İmmünite	3
2.1.2. Adaptif İmmünite	5
2.2. Aşılamalar	6
2.2.1. Equine İnfluenza Virüs Enfeksiyonu ve Aşılama	8
2.2.2. Equine Herpes Virüs Enfeksiyonu ve Aşılama	10
2.2.3. Tetanoz ve Aşılama	11
2.3. Aşı Etkinliğinin Kontrolü	12
2.4. Akut Faz Yanıt, Akut Faz Proteinler, Sentezi ve Regülasyonu	14
2.4.1. Akut Faz Yanıt (AFY)	14
2.4.2. Akut Faz Proteinlerin Sentezi, Regülasyonu ve Sonlandırılması	16
2.4.3. Akut Faz Proteinleri (AFP)	17
2.4.3.1. Serum Amiloid A (SAA)	20
2.4.3.2. Fibrinojen (Fb)	24
2.5. Taylarda AFP'ler ile İlgili Önceki Çalışmalar	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Gereç	28
3.1.1. Hayvan Materyali	28
3.2. Yöntem	29

3.2.1. Gruplandırma ve Aşılama Protokolü	29
3.2.2. Laboratuvar Analizleri	30
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	33
4. BULGULAR	34
4.1. Klinik Bulgular	34
4.2. Laboratuvar Bulgular	36
4.2.1. WBC	36
4.2.2. SAA	37
4.2.3. Fibrinojen	39
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	49
Ek 1 Çiftlik İzin Belgesi	64
Ek 2 ADÜ-HADYEK Kararı	65
ÖZGEÇMİŞ	66

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	: Akut faz protein
AFY	: Akut faz yanıt
CD4⁺	: Yardımcı T hücreleri
CD8⁺	: Sitotoksik T hücreleri
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EHV	: Equine Herpes Virüs
EHV-1	: Equine Herpes Virüs tip 1
EHV-4	: Equine Herpes Virüs tip 4
EHV 1,4	: Equine Herpes Virüs tip 1 ve tip 4
EIV	: Equine İnfluenza Virüs
Fb	: Fibrinojen
G	: Gram
Gr(+)	: Gram pozitif
HA	: Hemaglutinin
HI	: Hemaglutinin inhibisyonu
Hp	: Haptoglobin
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IQR	: Çeyrekler aralığı
kDa	: Kilodalton
L	: Litre
mg	: Miligram
MHC	: Majör histo-uyumluluk
mL	: Mililitre
MLV	: Modifiye canlı aşı
mRNA	: Mesajcı ribo nükleik asit
NaCl	: Sodyum klorür
PAMP	: Patojen ilişkili moleküler kalıplar
pH	: Hidrojen potansiyeli
PRR	: Kalıp tanıma reseptörleri

SAA	: Serum amiloid A
SD	: Standart sapma
SRH	: Single radyal hemoliz
T	: Vücut sıcaklığı
TLR	: Toll-like reseptörler
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör
WBC	: Total lökosit sayısı
μg	: Mikrogram
Xmax	: Maksimal değer
Xmin	: Minimal değer
\bar{X}	: Aritmetik ortalama

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Sütten kesilip aşu uygulanan taylarda ortalama SRH antikoruu	13
Şekil 2.	Akut faz yanıtın mekanizması ve sonuçları	15
Şekil 3.	Akut faz proteinlerin sentezi ve regülasyonu	17
Şekil 4.	Atlarda AFP'lerin kinetiği	19
Şekil 5.	SAA'nın fonksiyonları	22
Şekil 6.	AŞI ve KON grubu tayların vücut sıcaklığının zamana bağlı değişimi	35
Şekil 7.	AŞI ve KON grubu tayların WBC sayısının zamana bağlı değişimi	37
Şekil 8.	AŞI ve KON grubu tayların SAA konsantrasyonlarının zamana bağlı değişimi	39
Şekil 9.	AŞI ve KON grubu tayların Fb konsantrasyonunun zamana bağlı değişimi .	40

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.	Equine İnfluenza + Tetanoz aşısı ve Equine Herpes Virüs aşısı	29
Resim 2.	<i>Vena jugularis</i> 'ten kan örneklerinin alımı, kullanılan tüpler ve kanüller ...	31
Resim 3.	Araştırmada kullanılan kan sayım cihazı	31
Resim 4.	SAA analizi için santrifüj işlemi sonrası plazma eldesi ve plazma örneklerinin saklanması	32
Resim 5.	Plazma fibrinojen ölçüm cihazı	33

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.	Taylarda aşılama programı	8
Tablo 2.	Atlarda AFP'lerin sınıflandırılması	18
Tablo 3.	Taylarda AFP'ler ile ilgili önceki çalışmalar	26
Tablo 4.	KON grubundaki tayların tanımlayıcı özellikleri	28
Tablo 5.	AŞI grubundaki tayların tanımlayıcı özellikleri	28
Tablo 6.	Kayıt ve muayene formu	30
Tablo 7.	AŞI ve KON grubundaki tayların vücut sıcaklıkları (°C)	35
Tablo 8.	AŞI ve KON grubundaki tayların WBC (10 ³ /µl) değerleri	36
Tablo 9.	AŞI ve KON grubundaki tayların SAA (mg/L) değerleri	38
Tablo 10.	AŞI ve KON grubundaki tayların Fb (mg/dL) değerleri	40

ÖZET

TAYLARDA KOMBİNE AŞILAMANIN (EQUİNE İNFLUENZA, TETANOZ VE EQUİNE HERPES VİRÜS) SERUM AMİLOİD A VE PLAZMA FİBRİNOJEN KONSANTRASYONLARI İLE TOTAL LÖKOSİT SAYISINA (WBC) ETKİLERİ

Yenilmez Y. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (Veteriner) Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2020.

Bu çalışmanın amacı, taylarda ilk kombine aşılamının akut faz reaksiyon üzerine etkilerinin total lökosit sayısı (WBC), plazmada serum amiloid A (SAA) ve fibrinojen (Fb) konsantrasyonları temelinde değerlendirilmesidir. Bu amaçla 6 aylık yaşta klinik olarak sağlıklı 13 tay, kontrol (KON; n=5) ve AŞI (n=8) grubuna ayrıldı. AŞI grubundaki taylara Equine İnfluenza (EI), Tetanoz ve Equine Herpes Virüs 1,4 (EHV 1,4) kombine aşılı intramuskuler uygulandı. KON grubuna aynı yolla %0,9 NaCl uygulandı. Her iki grupta vücut sıcaklıkları ve kan örnekleri uygulama öncesi (0. gün) ve sonrası 1., 2., 4., 7. ve 15. günde alındı. Tekrarlı ölçümler için varyans analizi vücut sıcaklığı ($p = .033$), WBC sayısı ($p = .040$), plazma SAA ($p = .05$) ve Fb ($p < 0,001$) konsantrasyonunun zamanla önemli düzeylerde arttığını ve iki grup arasındaki farkın SAA ($p = .020$) ve Fb ($p = .011$) için anlamlı olduğunu gösterdi. AŞI grubunda çıkış değerine (0. gün) göre; kombine aşılamayı takip eden 1. günde WBC sayısı, 1. ve 2. günlerde plazma SAA ve 4. ve 7. günlerde plazma Fb konsantrasyonları anlamlı düzeylerde arttı. Belirtilen örnekleme günlerinde AŞI grubu SAA ve Fb değerleri KON grubundan yüksek bulundu.

Sonuç olarak, bu çalışma Equine İnfluenza (EI) + Tetanoz ve Equine Herpes Virüs 1,4 (EHV 1,4)'e karşı ilk kombine aşılaması yapılan taylarda hızlı fakat hafif bir AFY oluştuğunu ilk kez ortaya koydu. Bu yanıtın aşı etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilirliğine ilgili takibi çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelime: Akut faz yanıt, kombine aşı, tay.

ABSTRACT

EFFECTS OF COMBINED VACCINATIONS (EQUINE INFLUENZA, TETANUS AND EQUINE HERPES VIRUS) ON SERUM AMYLOID A AND PLASMA FIBRINOGEN CONCENTRATIONS, AND TOTAL LEUCOCYTE COUNT (WBC) IN FOALS

Yenilmez Y. Aydin Adnan Menderes University Institute of Medical Sciences Internal Medicine (Veterinary) Department, Master's Thesis, Aydin, 2020.

The aim of this study was to assess the effects of the first combined vaccination on acute phase reaction in foals based on total WBC, SAA and Fb in plasma. Clinically healthy thirteen foals were separated into two groups; foals in the group of vaccine (V; n=8) were administered combined vaccines against Equine Influenza (EI), Tetanus and Equine Herpes Virus 1,4 (EHV 1,4) as intramuscular, whereas control group (CON; n=5) were administered 0.9 % NaCl solution. Body temperature, and blood samples in both groups were obtained before (day 0) and after (days 1., 2., 4., 7. and 15) administration. Repeated measurement of variance (ANOVA) revealed significant increases in body temperature ($p = .033$), WBC count ($p = .040$), plasma SAA ($p = .05$) and Fb ($p < 0.001$) concentrations over time, and significant differences between two groups for SAA ($p = .020$) and Fb ($p = .011$). Compared with day 0, body temperature and WBC at day 1, SAA at days 1 and 2, and Fb at days 4 and 7 increased significantly in V group. SAA and Fb values in the sample times mentioned were also significantly higher in V group than those in CON group.

In conclusion, this study revealed the first time the occurrence of an immediate but mild acute phase response in foals immunized by first dose of combined EI + Tetanus and EHV 1,4 vaccines. Further studies are needed whether this response could be used to evaluate vaccine efficiency.

Keywords: Acute phase response, combined vaccination, foal.

1. GİRİŞ

At popülasyonlarında yüksek morbidite ve doğrudan veya dolaylı ağır ekonomik kayıplara neden olan, Equine Herpes Virüs (EHV), Equine İnfluenza Virüs (EIV) ve Tetanoz enfeksiyonlarının kontrolünde aşılama yaygın olarak kullanılmaktadır. Aşılamanın, genelde böbrek ve hepatik fonksiyonlardaki değişiklikler dahil olmak üzere homeostatik değişikliklere yol açan bir inflamatuvar yanıtı neden olduğu gösterilmiştir (Mills ve ark, 1998).

Akut faz yanıt (AFY); organizmanın bakteriyel, paraziter ve viral enfeksiyonlar, mekanik ya da termal travmalar, neoplazi veya iskemik nekrozun oluşturduğu hasardan hemen sonra şekillenen, spesifik olmayan, oldukça karmaşık, bir dizi inflamatuvar reaksiyondur. Akut faz proteinleri (AFP); immün yanıtın temel bir bileşeni olan ve bir inflamatuvar uyarandan sonra, hepatositler tarafından sentezlenen, plazma konsantrasyonu en az %25 oranında artan (pozitif AFP) veya azalan (negatif AFP) proteinler olarak tanımlanır (Koj, 1985; Petersen, 2004; Cray ve ark, 2009). Pozitif AFP'leri sağlıklı hayvanların plazmasında düşük düzeyde veya saptanamazken, inflamasyon sırasında hızla artmaktadır. Serum amiloid A (SAA) atlarda en önemli pozitif akut faz proteindir ve plazma konsantrasyonu inflamatuvar uyarılara yanıt olarak, belirgin şekilde 1000 kata kadar artar (Jacobsen ve Andersen, 2007). Serum SAA konsantrasyonunun, akut inflamasyonu takiben 6-12 saatte artmaya başladığı, 48 saat içinde pik değerlere ulaştığı ve 3 gün ile 3 hafta arasında başlangıçtaki konsantrasyonlarına döndüğü bildirilmektedir (Hultén ve Demmers, 2002, Passamonti ve ark, 2015). Fibrinojen (Fb) konsantrasyonu doku hasarından sonraki 24 saat içinde artmaya başlamakta ve bu artış 1-10 kat olmakta, 3-4 gün içerisinde pik yaptıktan sonra zamanla azalmaktadır (Passamonti ve ark, 2015; Pollock, 2017).

Serum SAA, taylarda ve atlarda inflamatuvar durumun belirlenmesi ve yönetiminde yardımcı biomarker olarak değerlendirilmiştir. Klasik inflamatuvar belirteç olan WBC yanında Fb konsantrasyonu, taylarda yaygın olarak hastalıkların şiddeti ve tedaviye yanıtı izlemek için bir belirteç olarak ölçülmektedir (Andersen ve ark, 2012; Giguère ve ark, 2016). Taylarda; SAA konsantrasyonunun, farklı bakteriyel enfeksiyonlarda (Hultén ve Demmers, 2002), septisemide, lokal enfeksiyonlarda ve artritlerde (Jacobsen ve ark, 2006) arttığı belirlenmiş ancak, kombine ilk aşılamanın SAA, Fb konsantrasyonları ve WBC sayısına etkileri ile ilgili bir bildirimle rastlanılmamıştır. Bu nedenle sunulan çalışmada EI + Tetanoz ve EHV 1,4'e karşı ilk kez aşılamanın taylarda SAA ve plazma Fb konsantrasyonları ile WBC sayısı ölçülerek AFY'nin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Taylarda İmmünite

Fetus, düşük miktarda antijenle karşılaştığı ve korunduğu uterus ortamından yüksek miktarda antijen içeren bir dış dünyaya doğar. Doğduktan sonra yenidoğan tayın immün sistemi ortamdaki birden çok antijen, bakteri, parazit ve virulent patojenler ile karşı karşıya kalır. Enfeksiyon gelişiminin önlenmesi için, ortamdaki patojenler ve antijenlerin kısa bir sürede tanınarak, doğal ve adaptif immün mekanizmaların aktive edilmesi gerekir. Genç tayların immün sisteminin hızlı bir şekilde hücre büyümesi ve çoğalmasını kontrol etmek, çevresel antijenik uyarımları tolere edebilmek ve inflamatuvar reaksiyonları düzenleyebilmek için doğumdan sonraki ilk yıl iyi bir immün regülasyon mekanizmasına sahip olması gerekmektedir (Perkins ve Wagner, 2015).

Yenidoğan ve genç taylarda, erişkinlerden farklı olarak olgunlaşmamış bir immün yanıt şekillenir. Tayların temel immün bileşenleri ve mekanizmaları erişkin atlardakine benzer olsa da, patojenlere veya aşılama karşı immünitenin düzenlenmesi ve immün yanıtları oldukça farklıdır (Perkins ve Wagner, 2015). Genç ile erişkin atların bağışıklıkları arasındaki farklılıklar, çeşitli memeli türlerinde gözlenmiştir (Chase ve ark, 2008; Ghazal ve ark, 2013).

Yenidoğan ve genç tayların, enfeksiyöz hastalıklardan korunmasında aşılama önemli bir yer tutar. Ancak bunların aşılamalara verdikleri immün yanıtlar erişkinlere göre oldukça farklıdır. Farklı patojenlere karşı aşılama gecikmiş veya zayıf adaptif immün yanıt gösterdikleri gibi, erişkin atlar için geliştirilmiş mevcut aşı formülasyonlarına da zayıf yanıt verirler (van Maanen ve ark, 1992; Bresgen, 2012). Genç taylarda immün sistemi ve enfeksiyöz hastalıklardan korunmayı indükleyen aşuların tasarlanması için tayların ilgili patojenlere karşı immün yanıtının daha iyi anlaşılması gerekmektedir (Perkins ve Wagner, 2015).

İmmün sistem, doğal ve adaptif sistem olmak üzere iki ana alt sistemde incelenebilir. Hem doğal sistem hem de adaptif sistem, patojenleri tanımak ve etkili bir immün yanıt oluşturmak için sırayla çalışır ve sürekli olarak birbirleriyle etkileşime girer (Clem, 2011). Antijen sunan hücreler (dendritik hücreler, B lenfositler ve makrofajlar) bu iki immün sistemin etkileşimini sağlayan en önemli hücrelerdir.

2.1.1. Doğal İmmünite

Doğal immün sistem, patojenlerin vücuda girişi ve enfeksiyon oluşturmalarının önlenmesinde önemli bir rol oynar ve immün savunmanın ilk basamağıdır (Giguère ve Prescott, 2000; Kumar ve ark, 2009). Yenidoğan taylar, doğal immün sistem ile daha önce karşılaşmadıkları patojene karşı “antijen spesifik olmayan” bir immün yanıt verirler, yani belirli bir tipte yabancı antijeni tanımaz veya spesifik bir savunma oluşturmazlar. Antijen spesifik bir immün yanıt oluşturabilmeleri için doğumdan sonra patojen ile karşılaşmaları ve belirli bir zaman geçmesi gerekir (Tallmadge, 2015).

Doğal immünite, önceden mevcut olan veya bir patojene maruz kaldıktan sonraki saatler içinde hızla indüklenen fizyolojik (deri ve mukoza), fagositik (nötrofil, monosit, makrofaj) ve moleküler (immünglobulinler, komplement ve akut faz proteinleri) savunma mekanizmalarını kapsar. Deri, vücut yüzeylerini örten epiteliyal katmanlar ile çevre ve konakçı dokusu arasında fiziksel bir bariyer oluşturarak patojen girişini önler. Gastrointestinal, respiratorik ve ürogenital bölgelerin mukozal yüzeyleri de içerdikleri bol miktarda mukus ile mikrobiyal kolonizasyonu önleyerek fiziksel bir bariyer oluşturur. Bu bölgelerdeki mukozal epitel hücreler, fagositler tarafından opsonizasyonun artırılması ve bakteriyolizise neden olan defensin ve kollektin gibi kalıp tanıma reseptörleri sekrete eder. Ayrıca bu mukozal katmanlarda midenin asidik pH'ı, fosfolipazlar, proteolitik enzimler, peroksidaz, lizozim ve sürfaktan gibi antimikrobiyal kimyasal savunma bileşenleri de bulunur (Lunn ve Horohov, 2004; Moser ve Leo, 2010).

Patojen mikroorganizmaların, vücuda girişte ilk olarak karşılaştıkları fiziksel ve kimyasal bariyerler savunmada her zaman yeterli olamayabilirler. Eğer mikroorganizmalar bu ilk bariyerleri aşabilirse, doğal immünitenin önemli bir bileşeni olan fagositler, nötrofiller, makrofajlar, mast hücreleri, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler ile karşılaşılırlar. Bu hücreler, doku hasarı sonucu inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak serbest kalan sitokinler ve kemokinler gibi hücre kaynaklı mediatörler tarafından salınan sinyallerle aktive edilirler (Pilliner ve Davis, 2004; Day ve Schultz, 2014). Toll- like reseptörler (TLR) gibi kalıp tanıma reseptörleri (pattern recognition receptors: PRR), patojenler üzerindeki patojen ilişkili moleküler kalıpları (pathogen-associated molecular patterns: PAMP) tanıyarak, immün hücreleri aktive etmek için ligandlara bağlanıp sinyal kaskadını başlatırlar ve doğal immünitenin aktive edilmesinde önemli rol oynarlar (Barton ve Medzhitov, 2002; Takeuchi ve Akira, 2010). Her yaştan tay, nötrofilleri TLR-8 mRNA'yı yapısal olarak eksprese eder ve TLR-8 sinyal yolunun sentetik bir agonist ile uyarılması pro-inflamatuvar sitokinler olan

interlökin-6 (IL-6) ve IL-8'in mRNA ekspresyonunu uyarır. TLR-9, bakteriyel DNA'yı tespit eder ve TLR-9 sinyalleri, IL-6, IL-8 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) indüksiyonu; reaktif oksijen türlerinin üretiminin artması, apoptozda gecikme ve gelişmiş fagositik aktivite dahil olmak üzere nötrofillerin fonksiyonel aktivitesini artırır (Tallmadge, 2015).

Taylarda nötrofillerin kemotaksis, fagositoz ve antioksidan aktiviteleri doğumda düşüktür; ancak kolostrum alımından sonra belirgin şekilde artar (Grondahl ve ark, 2001). Erişkin atlara kıyasla, taylarda nötrofiller, yaşamlarının ilk üç haftasında daha fazla integrin molekülü CD18 eksprese eder, etkili diyapedez ve hücreler arası etkileşim ve fagositik aktiviteye katkı sağlar. Fagositoz, dolaşımdaki kompleman ve antikorlarla patojenin sinerjistik opsonizasyonuna bağlıdır (Wichtel ve ark, 1991; Flaminio, 2000). Bazı çalışmalar (Hietala ve Ardans, 1987; Morris ve ark, 1987; Witchel ve ark, 1991) nötrofillerin doğumdan itibaren tam olarak fonksiyonel olduklarını bildirirse de, taylarda nötrofillerin yaşamın ilk 3 haftasında düşük bir fagositik aktiviteye ve yaşamın ilk 3 ayı boyunca düşük bir öldürme kapasitesine sahip olduğu, 3 aydan sonra ise tay nötrofillerinin erişkin atlarinkine eşit fonksiyon kapasitesine ulaştıkları rapor edilmektedir (Demmers ve ark, 2001). Söz konusu çalışmaların sonuçları, yenidoğan tayın fagositik hücrelerinin fonksiyonel olarak olgun olduğunu, ancak kemotaktik ve fagositik fonksiyonlarının tayın serumundaki düşük konsantrasyondaki opsonin konsantrasyonlarıyla sınırlı olduğunu göstermektedir. Yenidoğan taylarda fagositik aktivitedeki bu eksiklik perinatal dönemde mikrobiyal invazyona duyarlılığı artırmaktadır.

Doğal immün sistem, dolaşımdaki sitokinler, kemokinler, immünglobulinler, AFP'ler, inflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörler dahil olmak üzere birçok bileşenden oluşur. İmmünglobulinler (Ig), bakterilere karşı hızlı bir savunma oluşturulması ve opsonizasyon için önemli komponentlerdir. Kısıraklardaki epiteliyokoriyal plasenta yapısı gebelik boyunca Ig'lerin plasental transferini önler ve taylar agammaglobulinemik olarak doğarlar (Jeffcott, 1974). Kolostrum yaşamın ilk günlerinde enfeksiyon riskine karşı korunmada hızlı bir Ig kaynağıdır. Kolostrum alımından önceki tay serumunun, kolostrum alımından sonraki tay serumuna veya yetişkin serumuna kıyasla, kemotaktik ve opsonik kapasitesinin önemli ölçüde daha az olduğu görülmüştür. Buna göre, erişkin at plazması bir haftalık yaştaki taylara uygulandığında, özellikle sepsis varlığında opsonik kapasiteyi önemli ölçüde artırmaktadır (Perkins ve Wagner, 2015).

2.1.2. Adaptif İmmünite

Adaptif veya kazanılmış immünite, çok daha karmaşık bir düzenleme olup, doğal immüitenin aksine patojen mikroorganizmalara karşı daha spesifik bir savunma oluşturur. Yanıt süreci doğal immüniteye göre daha yavaştır, fakat yanıtı daha güçlü ve daha uzun ömürlüdür (Day ve Schultz, 2014). Adaptif bağışıklık, her biri oldukça spesifik bir antijen reseptörünü eksprese eden ve vücuda giren bir antijen ile ikinci bir karşılaşma sırasında bellek oluşturan T ve B lenfositlerin aracılık ettiği savunmaları temsil eder (Giguère ve Polkes, 2005). Bir antikor yanıtının indüklenmesi için B ve T lenfositlerin etkileşimi gerekmektedir; ancak bu iki lenfosit aynı antijen üzerindeki farklı epitoplara tanımaktadır. B lenfositler, çözelti içindeki antijenleri veya hücre yüzeylerindeki antijenleri kendi doğal şekillerinde tanırken, T hücreleri, çoğu hücre yüzeyinde bulunan majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) antijenleri olarak bilinen moleküller ile bağlantılı olarak antijeni tanır (Lunn ve Horohov, 2004).

Taylar, erişkin atların dolaşımındaki benzer sayıda B ve T lenfositler ve yardımcı ($CD4^+$) ve sitotoksik ($CD8^+$) T hücreleri ile doğarlar. Dolaşımdaki lenfositlerin sayısı, yaşamın ilk dört ayında doğrusal olarak artarken, 3 aylıktan 6 aylık yaşa geldiklerinde sayıları erişkin atların yaklaşık 2,5 katına ulaşır (Flaminio ve ark, 1999; Smith ve ark, 2002). Periferik dolaşımdaki lenfositlerin sayısındaki yaşa bağlı bu artış, $CD4^+$ ve $CD8^+$ T lenfosit ve B lenfosit sayısındaki artıştan kaynaklanmaktadır (Flaminio ve ark, 1999; Smith ve ark, 2002). Doğum anında tayın yüksek kortizol seviyesine sahip olması nedeniyle lenfoproliferasyonun düşük olabileceği bildirilirken (Sanada ve ark, 1992), bir başka çalışmada (Flaminio ve ark, 1999), tayların doğdukları günden 4 aylık yaşa gelene kadar lenfoproliferatif yanıtları incelendiğinde taylar ile erişkin atların arasında belirgin bir fark olmadığı belirlenmiştir. Toplam hücre sayısının aksine, $CD4^+$ ve $CD8^+$ T lenfosit ve B lenfositlerin yüzdesi doğumdan 6 aya kadar oldukça sabit kalmaktadır. Periferik dolaşımdaki B lenfositlerin mutlak sayısı ve yüzdesi taylarda yetişkin atlara göre daha yüksektir (Flaminio ve ark, 1999). Yenidoğan taylar, yüzeylerinde MHC sınıf II antijenlerini eksprese eden daha az T lenfositine sahiptir. MHC sınıf II moleküllerinin ekspresyonu progresif olarak artar, erişkin atlardaki seviyelerine yaklaşık 4 aylıkken ulaşır ve MHC antijeninin ekspresyonunun artması, gelişmekte olan bellek hücreleri popülasyonunu tanımlayabilir (Lunn ve ark, 1993; Flaminio, 2000). Ayrıca tayların doğduklarında ve yaşamın erken dönemlerinde lenfokinle aktiveleştirilen öldürme hücresi (LAK) aktivitesine sahip oldukları belgelenmiştir (Flaminio, 2000).

Taylar, doğdukları günden itibaren yabancı antijenlere karşı yanıt gösterebilmekle birlikte, kolostrum ile alınan maternal antikolar, endojen antikor üretiminin baskılanmasına neden olur. Kolostrum ile yeterli maternal antikor alan taylarda, antikor üretiminin, kolostrum almamış taylardan daha geç şekillendiği bildirilmektedir (Jeffcott, 1974; Bernoco ve ark, 1994). Maternal antikoların varlığında, IgGa ve IgA üretimi 8-12 haftalık yaşa kadar erişkinlerinkine benzer seviyelere ulaşırken, IgGb üretimi ertelenerek ve 1 yaşa kadar belirgin bir şekilde erişkinlerdeki seviyenin altında kalmaktadır (Holznagel ve ark, 2003). Maternal antikoların azalma hızı, bireyden bireye ve antijenin doğasına bağlı olarak değişir. Birçok önemli patojen için, taylardaki maternal antikor konsantrasyonu, 2-3 aylıkken koruyucu olmayan seviyelere düşer. Gebeliğin son 2 ayında Equine İnfluenza (EI) ve Tetanoz aşılı uygulanan kısıraklardan doğan taylarda maternal antikolar, yaklaşık 6 aylık olana kadar koruyuculuk sağlayabilir ve 6 aylık yaşa gelmeden aşılardan taylarda yeterli immün yanıt şekillendirmesini engelleyebilir (Wilson ve ark, 2001).

2.2. Aşılamalar

Taylarda enfeksiyöz hastalıklardan korunmada aşılamanın önemi büyüktür. Aşılamada, tayın yaşı, kısırakların aşılama durumu, coğrafi bölge, hastalık etkeni ile karşılaşma riski ve hastalığın oluşturabileceği şiddet göz önüne alınmalıdır (Flaminio, 2006). Tayların aşılama zamanı kısırağın immün durumu ve tayda pasif immünitinin şekillenmiş olması ile ilişkilidir. Gebe kısırakların, doğumdan 4-6 hafta önce inaktif veya attenüe aşılarla aşılama ile kısırağın immün yanıtı uyarılarak kolostrumda antikor üretilmesi sağlanır. Doğduktan sonraki ilk 24 saat içerisinde, aşılama kısıraklardan alınan, yüksek seviyede antikor içeren kolostrum ile kısıraktan taya pasif transfer gerçekleşir. Alınan bu maternal antikolar, yaşamlarının ilk birkaç ayında (çoğu durumda 3-4 ay, bazen 6 ay veya daha fazla), kendi antikolarını üretene kadar enfeksiyöz hastalıklara karşı koruma sağlarlar (Balasuriya ve ark, 2015).

Taylarda aşılamanın amacı, patojen mikroorganizmaların tayın immün sistemini uyarması sonucu koruyucu bir immün yanıtın oluşturulması ve antikor üretiminin sağlanmasıdır. Taylarda maternal veya pasif olarak üretilen antikoların aşılara karşı geliştirilen immün yanıtı olumsuz yönde etkileyebileceği kabul edilmektedir (van Maanen ve ark, 1992; Cullinane ve ark, 2010). Aşılama kısıraklardan doğan, yüksek oranda maternal antikor alan tayların 6 aylık yaştan önce inaktif influenza aşıları ile aşılandığında serolojik olarak yanıt vermedikleri rapor edilmektedir (van Maanen ve ark, 1992; Conboy ve ark, 1997). İlk

aşılamanın, aşılanmamış kısraklardan doğan taylara 3-4 aylıktan daha küçük yaşta, aşılanmış kısraklardan doğan taylara ise 6 aylık yaşta yapılması önerilmektedir (van Oirschot, 1991). Aşılanmış kısraklardan doğan taylarda, daha yüksek pasif antikör transferinin gerçekleştiği ve aşılanmamış kısraklardan doğan taylardan daha uzun süre maternal antikörler tarafından enfeksiyonlara karşı korundukları düşünülmektedir (Wilson, 1999). Taylarda aşılama takvimi Tablo 1’de özetlenmiştir.

Günümüzde enfeksiyonlara karşı geliştirilmiş birçok aşı tipi bulunmaktadır. **Canlı aşılar**; vücuda girdiğinde çoğalabilen, ancak laboratuvar ortamında etkisi zayıflatılmış patojeniteye sahip virüs veya bakterileri içerir. Canlı aşıların düşük dozlarda uygulanması çok çeşitli immün yanıtların uyarılmasını ve immünitinin uzun süreli uyarılmasını sağlar. Canlı aşılar sitotoksik T lenfositleri veya mukozal immunitiyi indüklemeye potansiyeline sahiptir. **Modifiye Canlı Aşılar (MLV)** konakçıyı enfekte etme kabiliyetini ve immünojenliğini koruyan, canlı zayıflatılmış patojenleri içerir. Bu tip aşılar, hem antikör üretimini ve hücre aracılı immünitiyi hem de uzun süreli bir immün yanıtı uyarır. **İnaktif aşılar** patojenik değildir, çoğaltılamaz veya konaklar arasında yayılamaz. Bu aşılar tipik olarak düzenli aralıklarla birden çok doz uygulamayı gerektirir. İnaktif aşıların etkinliği, genellikle güçlü adjuvanların kullanımına bağlıdır. İnaktif patojen aşıları, formaldehit, gluteraldehit ve hidrojen peroksidad gibi ajanlarla etkisiz hale getirilmiş ancak antijenitesini koruyan tüm patojenleri içerir (Finn, 2008). **Protein aşıları**, doğal olarak üretilen patojenlerin bileşenlerini içerir. Bu proteinler tipik olarak patojen değildir ve tüm patojeni içeren ürünlerden daha az enjeksiyon bölgesi reaksiyonuna neden olabilir. **Rekombinant subünit aşılar**, belirli bir patojene karşı bağışıklık geliştirmede önemli olarak tanımlanan sentetik olarak üretilen antijenleri içerir. **ISCOM/ISCOM-Matrix Adjuvant aşılar** hidrofobik etkileşimlerle bir arada tutulan stabil, kendiliğinden adjuvanlanan partiküller elde etmek için doğrudan matris bileşeniyle karıştırılan hidrofobik antijen ve/veya membran proteinlerini içerir. **DNA aşıları**, spesifik patojenlerden genleri ifade eden, bütün antijenik proteinleri kodlayan veya bu proteinlerin sadece epitoplarını kodlayan DNA plazmitlerinin enjekte edilmesidir. Rekombinant poxvirüsler, immünizasyondan ve *in vivo* hücre enfeksiyonundan sonra antijen olarak eksprese edilen yabancı DNA segmentlerini içeren bulaşıcı partiküllerdir (Sjolander ve ark, 1998; Paillot, 2014; Balasuriya ve ark, 2015).

Aşı uygulamalarından sonra hafif, orta ve şiddetli derecelerde klinik belirtiler şekillenebilmektedir. Enjeksiyon bölgesinde kas içi uygulamalardan sonra şişlik, ağrı, sıcaklık apse gelişimini takiben özellikle boyun bölgesine yapılan enjeksiyonlarda bölgede hassasiyet ve hareket ettirmede güçlük hafif reaksiyonlar arasında sıralanmaktadır (Gundasheva ve

Tsachev, 2015). Orta dereceli reaksiyonlar arasında ise dispne, kaslarda ödem, AFP konsantrasyonlarında artış, anoreksi, letarji, birkaç günden iki haftaya kadar sürebilen genel durum bozukluğu şekillenebildiği bildirilmektedir (Gherardi ve ark, 2001). Şiddetli reaksiyonlarda ise otoimmün hastalıklar ve ölümcül anafilaktik şok şekillenebildiği bildirilmektedir (Gershwin ve ark, 2012).

Tablo 1. Taylarda aşılama programı (Balasuriya ve ark, 2015).

Hastalık	Prepartum dönemden önce aşılanmış kısıraklardan doğan taylar (<12 aylık yaş)	Aşılanmamış veya aşıları eksik kısıraklardan doğan taylar (<12 aylık yaş)
Equine İnfluenza	<u>İnaktif aşı:</u> 3 doz 1.doz 6 aylık yaşta 2. doz ilk dozdan 3-4 hafta sonra 3.doz 10-12 aylık yaşta	<u>İnaktif aşı:</u> 3 doz 1.doz 6 aylık yaşta 2. doz ilk dozdan 3-4 hafta sonra 3.doz 10-12 aylık yaşta
	<u>Modifiye canlı aşı:</u> 2 doz intranazal 1.doz 6-7 aylık yaşta 2. doz 11-12 aylık yaşta	<u>Modifiye canlı aşı:</u> 2 doz intranazal 1.doz 6-7 aylık yaşta 2. doz 11-12 aylık yaşta
	<u>Canary pox vektör aşısı:</u> 2 doz 1.doz 6 aylık yaşta 2.doz ilk dozdan 5 hafta sonra 6 ay aralıklarla tekrar aşılama	<u>Canary pox vektör aşısı:</u> 2 doz 1.doz 6 aylık yaşta 2.doz ilk dozdan 5 hafta sonra 6 ay aralıklarla tekrar aşılama
Tetanoz	3 doz: 1.doz 4-6 aylık yaşta 2.doz ilk dozdan 4-6 hafta sonra 3.doz 10-12 aylık yaşta	3 doz: 1.doz 3-4 aylık yaşta 2.doz ilk dozdan 4-6 hafta sonra 3.doz 10-12 aylık yaşta
Equine Herpes Virüs	<u>İnaktif veya modifiye canlı aşı</u> 3 doz: 1.doz 4-6 aylık yaşta 2.doz ilk dozdan 4-6 hafta sonra 3.doz 10-12 aylık yaşta 6 ay aralıklarla tekrar aşılama	<u>İnaktif veya modifiye canlı aşı</u> 3 doz: 1.doz 4-6 aylık yaşta 2.doz ilk dozdan 4-6 hafta sonra 3.doz 10-12 aylık yaşta 6 ay aralıklarla tekrar aşılama

2.2.1. Equine İnfluenza Virüs Enfeksiyonu ve Aşılama

Equine İnfluenza Virüs (EIV) enfeksiyonu; H3N8 ve H3N7 alt tiplerinin neden olduğu, yüksek ateş, nazal akıntı, şiddetli öksürük ve çoğu zaman solunum stresi gibi klinik belirtilerin görüldüğü, atların majör solunum sistemi hastalığıdır. Her iki alt tipten kaynaklanan hastalık klinik olarak, her bir hayvanın immün sistemine bağlı olarak değişen, farklı şiddette üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olur (Myers ve Wilson, 2006;

Chambers, 2014). Atlarda ilk olarak H7N7 (A/equine/Prag/1/56, Alt tip-1) alt tipi 1956 yılında Doğu Avrupa'da (Sovinova ve ark, 1958), H3N8 alt tipi (A/equine /Miami/1/63, Alt tip-2) ise 1963 yılında Amerika'da (Waddel ve ark, 1963) bir salgında izole edilmiştir. Hastalığın önlenmesine yönelik geçmişten günümüze yapılan birçok çalışma olmasına karşın, dünya çapında halen ciddi hastalık oluşturma potansiyeline sahiptir (Paillot, 2014). EIV ile enfekte atların öksürükleri aracılığıyla saçılan virüslerin enfekte olmayan atlar tarafından aerosol yolla alınmasıyla hızla yayılır ve oldukça bulaşıcıdır (Mumford ve ark, 1994).

Equine İnfluenza yüksek morbidite ile seyrederken, mortalite oranı düşüktür. Erişkin atlarda kötü bakım besleme koşulları ve/veya sekonder bakteriyel enfeksiyonların mortalite oranını artırdığı, taylarda ise mortalite oranının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Patterson ve ark, 2008; Chambers, 2014). Her yaştan ve ırktan atlar enfeksiyona yatkın olmakla birlikte, genç taylarda maternal antikörlerin varlığı nedeniyle hastalık insidansı daha düşüktür (Nyaga ve ark, 1980). Hastalığın at popülasyonlarında yüksek morbidite ile seyretmesi damızlık at yetiştiriciliği ve yarış endüstrisinde ağır ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Paillot ve ark, 2006).

Aşılama, EIV enfeksiyonunun kontrolünde, bakım besleme koşullarının iyileştirilmesi ve biyogüvenlik önlemlerinin alınması (at popülasyonuna girecek yeni atların 4 haftalık izolasyon sürecinin sağlanması) ile birlikte en etkili ve en sık uygulanan yöntemlerden birisidir. Aşılama ile virüs saçılımı ve enfeksiyon varlığı belirlenemediğinden tam bir koruma sağlanamamakta, klinik bulgular hafifletilerek, saçılan virüs miktarının azaltılması amaçlanmaktadır (Paillot ve ark, 2006; Cullinane, 2010). Ayrıca uzun süreli bağışıklık, etkili bir immünolojik bellek yanıtı ve farklı türlerdeki influenza virüslerine karşı çapraz koruma sağlaması beklenmektedir (Baker, 1986). Günümüzde EIV enfeksiyonuna karşı, MLV, rekombinant vektör aşılı, inaktif virüs aşılı, DNA aşılı, subünit aşılı gibi formülasyonlarda aşılı bulunmaktadır. Bu aşılı formülasyonlarının etkinliği virüsün antijenik mutasyona uğraması ve aşılamanın subklinik enfeksiyonu tetiklemesi gibi nedenlerden dolayı sınırlı olmaktadır (Paillot ve ark, 2006). Subklinik enfeksiyonlara sahip aşılınmış hayvanlar, EIV'ün duyarlı popülasyonlara girmesinden sorumludur.

Aşılama programları bir ülkenin yönetmeliklerine, aşılı türüne ve aşılı üreticilerinin önerilerine göre farklılık gösterebilir. Equine İnfluenza için standart aşılama programında ilk aşılması yapılan tayların 3 ay içinde ikinci aşılama programının yapılması, ikinci aşılama programından sonra da 6 ay içinde ve daha sonra yılda bir kez tekrarının uygulanması önerilmektedir (Newton ve ark, 2000). Tayların pasif olarak kolostrumdan aldıkları maternal antikörlerle yaşamlarının ilk 3-9 ayı boyunca patojenlere karşı korundukları ve maternal antikörlerin ilk aylarda yapılan

aşılmalara verilen yanıtı engelleme potansiyeline sahip oldukları bildirilmektedir. Bu nedenle maternal antikör alan tayların en az 6 aylıktan önce aşılınmamaları gerektiği, maternal antikör almamış tayların ise, influnza enfeksiyonuna yakalanma riski varsa 3 aylık yaşta veya daha erken aşılanaabilecekleri bildirilmektedir (Van Oirschot ve ark, 1991; Wilson ve ark, 2001; Myers ve Wilson, 2006).

2.2.2. Equine Herpes Virüs Enfeksiyonu ve Aşılama

Equine Herpes Virüs tip 1 (EHV-1) ve tip 4 (EHV-4), tüm yaş ve ırktaki atların solunum yollarını etkileyen ve yüksek ateş, nazal akıntı, öksürük, iştahsızlık gibi klinik belirtilere neden olan bir alfaherpesvirüstür (Walker ve ark, 1998; Brosnahan ve Osterrieder, 2009). EHV-1 ve EHV-4 antijenik olarak yakın ilişkilidir ve her iki tip de genellikle solunum yollarında subklinik enfeksiyon oluşturmakla birlikte, klinik hastalık belirtileri EHV-4 ile ilişkili enfeksiyonlarda daha sık görülmektedir. EHV-1 solunum yolları enfeksiyonunun yanı sıra abort, neonatal tay ölümleri, miyeloensefalopati, perakut pulmoner vaskülit ve üveit/korioretinitis'e neden olabilmektedir (Allen ve Bryans, 1986). Bunlara bağlı olarak yarış atlarının performanslarında azalma görülmekte ve önemli ekonomik kayıplar oluşmaktadır (Gilkerson ve ark, 1999).

Aşılama, EHV enfeksiyonlarını önlemek için etkili bir yöntemdir ve EHV'e karşı koruyucu amaçla ticari olarak inaktif, attenüe canlı, subünit, rekombinant ve DNA aşılı gibi birçok Herpes Virüs aşısı bulunmakla birlikte, hastalığa karşı korumada en sık kullanılan aşı inaktif EHV-1 aşısıdır (Kondo ve ark, 2004; Kapoor ve ark, 2014). EHV-1'e karşı aşılanmanın başarılı olması için, hem humoral hem de hücrel immün yanıtın dengeli bir oranda olması gerekir. Mumford ve Bates (1984), inaktif EHV-1 aşısının yıllık olarak tekrarlanması ile solunum yolu hastalığının azaldığını, daha kısa süre ve az miktarda virüs saçılımı olduğunu göstermişlerdir. Bir çalışmada EHV 1,4 ile aşılınmış grupta üst solunum yolu enfeksiyonunun klinik belirtilerine sahip olan tayların oranının, aşılınmamış kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (van Maanen, 2002). İnaktif aşının, atlarda virüs nötrleştirici ve kompleman fiksasyon antikör yanıtları ürettiği ve gebe kısıraklarda EHV-1 fetal süşunun neden olduğu aborta karşı belirli bir koruma oluşturduğu ortaya konulmuştur (Mumford ve Bates, 1984). Mevcut ticari aşılardan hiçbiri hastalığın nörolojik formuna karşı koruma sağlamamaktadır (Kapoor ve ark, 2014).

Aşılama stratejileri lokal immüniteyi indükler ve maternal antikorların varlığına rağmen yaşamın erken döneminde aşılamaya yapılmasına olanak sağlar (van Maanen, 2002). Aşılamaya programlarına göre bağışıklığı uyarmak için ilk aşılamadan bir ay sonra ikinci aşılamaya yapılması ve ardından her altı ayda bir tekrarlanması gerekir. EHV-1'in neden olduğu abortları önlemek için gebeliğin 5., 7. ve 9. aylarındaki gebe kısırakların aşılanması önerilir (Kapoor ve ark, 2014).

2.2.3. Tetanoz ve Aşılamaya

Tetanoz, *Clostridium tetani* tarafından üretilen ekzotoksinlerin neden olduğu, evcil ve vahşi hayvanlar ile insanları etkileyen, bulaşıcı olmayan bir hastalıktır. *C. tetani*, spor oluşturan, Gr (+) anaerobik bir bakteridir (Quinn ve ark, 2011). Bu nörotoksik *Clostridium*'un, sporları son derece dirençlidir, toprakta uzun yıllar yaşar ve özellikle atlarda olmak üzere çiftlik hayvanlarının dışkılarında bulunabilir. Equine tetanozu sıklıkla tarım alanlarıyla yakından ilişkilidir. Ilıman iklim ve nem ile toprağın nötr pH'ı, tropikal ülkelerde hastalığın prevalansını artıran organizma için uygun koşullardır (Mackay, 2014).

C. tetani, vücuda küçük kesikler ve yaralar yoluyla girerek atların sinir sistemine hasar verir ve çoğu durumda ölümcül olur. Atlar tetanoz toksininin etkilerine en duyarlı evcil tür olarak rapor edilmektedir (Constable ve ark, 2016). Yenidoğan taylar, göbek kordonu aracılığıyla giren etkenin enfeksiyon oluşturması nedeniyle risk altındadır. Tüm vücut boyunca spazmodik titreme, kaslarda sertlik, üçüncü göz kapağının kapanması, yeme-içmede güçlük, sırt üstü yatma, baş ve boyunu öne yaslama ve kuyruğu kaldırma, konvülsiyon ve ölüm gibi klinik belirtiler görülür. (Pilliner ve Davis, 2004)

Gelişmekte olan ülkelerde tetanoza karşı aşılamaya, hastalığın görülme sıklığında azalma sağlanmasına rağmen, profilaksi oluşturmamaktadır ve yüksek ölüm oranları görülmeye devam etmektedir. Equine tetanoz ile ilişkili retrospektif çalışmalarda ölüm oranının yaklaşık %50-80 olduğu bildirilmektedir (Kay ve Knottenbelt, 2007; Reichmann ve ark, 2008).

Tetanoza karşı önlem alınmazsa hastalık ölüm ile sonuçlanır. Hastalığın önlenmesinde 4-6 hafta arayla yapılan ilk iki aşılamaya ardından 12 ay sonra güçlendirici bir aşılamaya yapılması önerilir. Tetanoz aşısının her 18-30 ayda bir tekrarlanması gerekir. Taylar yalnızca tetanoza karşı aşılanabildiği gibi, aşı programlarında genellikle influenza aşısı ile kombine olarak kullanılmaktadır. Taylar maternal antikorlarla korundukları için, ilk aşılamalarının 3 aylık yaştan sonra başlaması önerilmektedir (Pilliner ve Davis, 2004).

2.3. Aşı Etkinliğinin Kontrolü

Aşılama sonrası bağışıklığın kapsamı ve niteliği, aşı bileşenlerinin olası supresif etkilerine, uygulama yoluna ve aşının kompozisyonuna ve aşılanan hayvanların sağlık durumuna bağlıdır (Romiszewski ve ark, 2018). Aşıların etkinliği otoimmün hastalıklar, konjenital ve edinsel immün yetmezlik, immüsupresif ilaçlar, immün sistemi baskılayan virüslere bağlı enfeksiyonlar, uygun olmayan yaşam koşulları ve stres gibi çevresel faktörler tarafından belirgin şekilde etkilenmektedir. Bu koşullara bağlı olarak fırsatçı mikroorganizmaların artışı ve uygulanan spesifik immünoprofilaksinin etkinliğinin düşük olması, enfeksiyonlara duyarlılığın artması ile sonuçlanır (Romiszewski ve ark, 2018).

Etkili bir aşı, hastalık ve virüs saçılımını önlemeli, yani hem klinik hem de virolojik koruma sağlamalıdır (Daly ve ark, 2003). Aşı ile enfeksiyon suşları arasındaki uyumsuzluk, popülasyon düzeyinde bir salgın riskini önemli ölçüde artırmaktadır (Park ve ark, 2004). Aşı etkinliğinin yetersiz olması, virüsün duyarlı popülasyonlara girmesine, hastalıkların klinik olarak ortaya çıkmasına ve binicilik aktivitelerinde azalmaya yol açar.

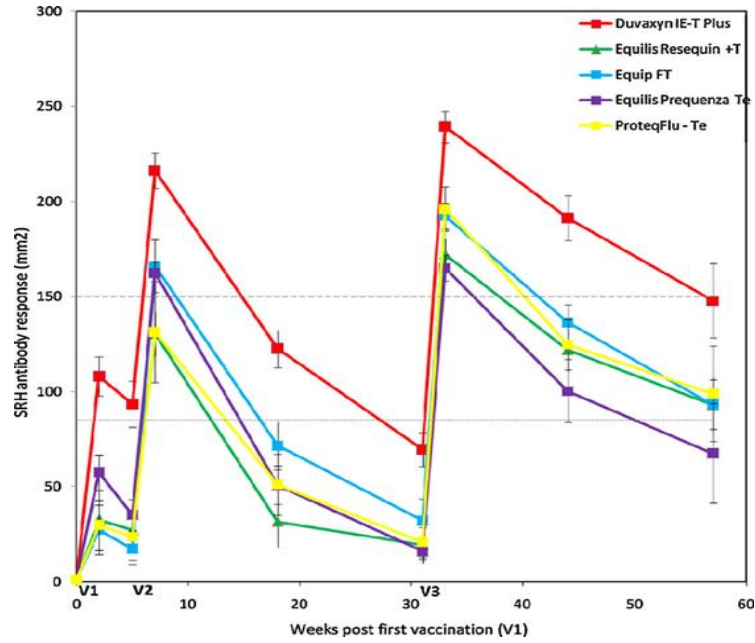
Aşı etkinliği, hastalık durumlarına bakılmaksızın tüm ülkeler için önemlidir. Hastalığın görülme sıklığını ve yarışlarda enfeksiyonların yayılmasını en aza indirmek için koruyucu amaçla uygulanan aşılar güvenilmektedir. Etkin olmayan aşılamalar yarış alanlarında solunum yolu hastalıklarına neden olmakta, aynı zamanda yarışlar sona erdiğinde ve atlar çiftliklerine döndüğünde enfeksiyonların geniş coğrafi alanlara yayılımına neden olmaktadır. Enfeksiyona neden olan virüslerin yayılmasını önlemek için ithal edilen atların karantinaya alınması ve aşılmasına da önem verilmektedir (Cullinane ve ark, 2010).

Serolojik testler, hayvanın belirli bir hastalık etkenine karşı önceden aşılanıp aşılanmadığı veya enfeksiyona yakalanıp yakalanmadığı ile ilgili bağışıklık durumu hakkında veteriner hekimlere bilgi sağlar. Enfeksiyöz etkenlere karşı aşılamadan sonra spesifik koruyucu antikorların varlığı, virüs nötralizasyon ve hemaglütinasyon inhibisyon (HI) testi gibi serolojik testlerle tespit edilebilir. Günümüzde hızlı ve pratikte kullanımı kolay serolojik test kitleri de geliştirilmiştir. Serolojik testler sonucunda, seronegatif hayvanların çok düşük antikor konsantrasyonuna sahip olduğu veya hiç antikor bulundurmadığı ve enfeksiyona potansiyel olarak duyarlı olduğu ve tekrar aşılama gerektirdiği kabul edilmektedir (Mouzin ve ark, 2004). Seropozitif hayvanlarda ise aşılamının yeterli miktarda antikor yanıtı şekillendirdiği kabul edilmektedir.

Aşı etkinliğini değerlendiren çalışmaların çoğu, deneysel olarak Midilli veya diğer ırk atlarda, aşı şirketleri tarafından ya da aşı şirketlerinin talebi üzerine yapılır. İnaktif, subünit ve

canarypox rekombinant EI aşlarının immünojenikliği, hemaglutinin (HA)'e karşı serolojik yanıtları izlenerek değerlendirilebilir (Mumford ve ark, 1994; Edlund ve ark, 2005). HA, influenza virüsünün ana glikoproteinidir ve virüsün hücreye bağlanması ve girmesini sağlar. Serum antikoru, HA'e karşı virüs bulaşıcılığını nötralize eder ve koruma ile ilişkilidir (Mumford ve ark, 1994). Bu antikolar, HI veya single radyal hemoliz (SRH) ile tespit edilebilir. SRH antikoru ve koruma arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (Daly ve ark, 2007). Bu alandaki deneysel çalışmalar, 85 mm² veya daha yüksek SRH antikor seviyelerine sahip atların, antijenik olarak benzer virüslere karşı klinik olarak korunduğunu ve 150 mm² veya daha yüksek antikor seviyelerine sahip olanların ise virolojik olarak korunduğunu ve virüs saçılımının olmadığını göstermektedir (Mumford ve ark, 1994; Newton ve ark, 2000; Gildea ve ark, 2011).

Şekil 1'de süttten kesildikten sonra aşı uygulanan tayların farklı aşı preparatlarına karşı ortalama SRH antikor ölçümleri gösterildi.



Şekil 1. Süttten kesilip aşı uygulanan tayların ortalama SRH antikorunu. Kesikli çizgiler = sırasıyla klinik (85 mm²) ve virolojik (150 mm²) koruma ile ilişkili olarak SRH antikor seviyesini; hata çubukları, ortalamanın standart hatasını temsil eder (Gildea ve ark, 2011).

Genç yarış atlarında, uygulanan ilk doz aşılamanın güçlü bir antikor yanıtını uyarması çok önemlidir. Yüksek antikor seviyeleri, virüs saçılımının engellenmesi ve hastalıkların klinik olarak ortaya çıkmasının önlenmesini sağlar. Aşılama güçlü bir humoral immün yanıtı

neden olduğu için enfeksiyonların kontrolünde önemli rol oynar. İmmün olarak yeterli hayvanlarda, IgM antikorları enfeksiyon başlangıcında veya aşılama sonrasında üretilir. Serum IgM konsantrasyonları yaklaşık 2 hafta içinde düşmeye başlar ve IgG antikor seviyeleri yükselmeye başlar. IgG seviyeleri yıllarca yüksek kalabilir. Bu nedenle, yüksek IgG titreleri önceki aşıları veya geçirdiği enfeksiyonları gösterebilir (Newton ve ark, 2000; Gildea ve ark, 2011).

2.4. Akut Faz Yanıt, Akut Faz Proteinler, Sentezi ve Regülasyonu

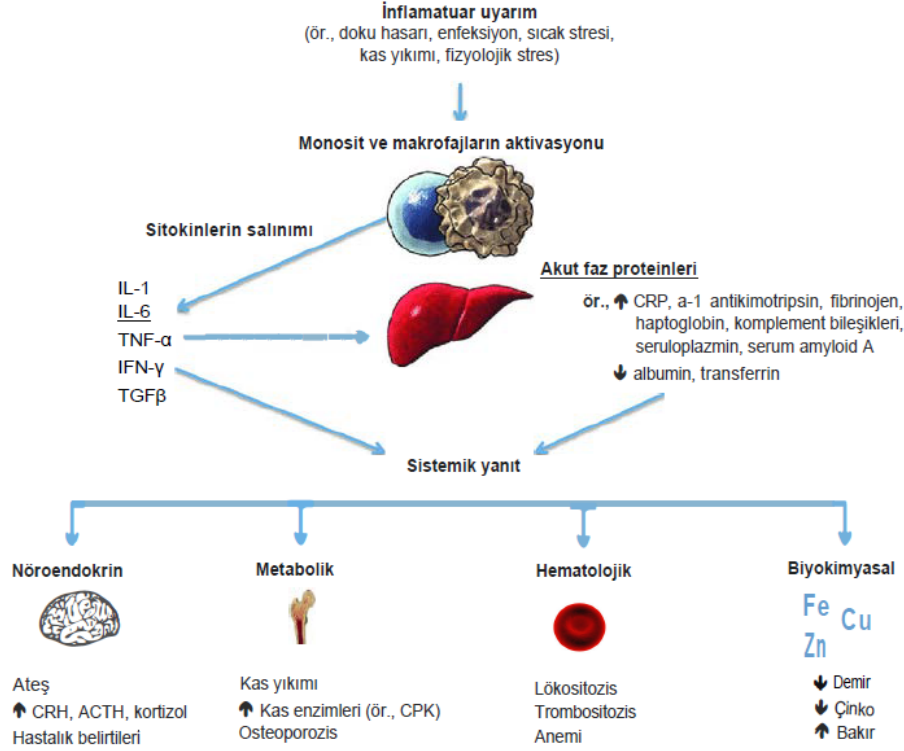
2.4.1. Akut Faz Yanıt

Akut faz yanıt; organizmada bakteriyel ve viral enfeksiyonlara, paraziter enfestasyonlara, mekanik ya da termal travmalara, neoplazi ya da iskemik nekroza karşı, oluşan hasardan hemen sonra şekillenen, spesifik olmayan, oldukça karmaşık, bir dizi inflamatuvar reaksiyondur (Koj, 1985; Petersen, 2004). Bu yanıt inflamatuvar uyarının zararlı etkilerinin ortadan kaldırılması, hasarlı dokuların iyileşme ve onarım süreçlerinin başlatılması için gerekli koşulların sağlanması, immün sistemin mobilizasyonu ve homeostazisin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Koj, 1985; Petersen, 2004).

Akut faz yanıt, doku hasarına yol açan tüm süreçler tarafından indüklemekte, hücreler ve dokular hasara uğradığı andan itibaren makrofaj ve monosit gibi mononükleer fagositik sistem hücreleri tarafından salınan tümör nekroz faktör α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından başlatılmaktadır. Bu sitokinler; hepatositik reseptörlerin aktive edilmesi, gen ekspresyonu ile AFP transkripsiyonunun uyarılması ve düzenlenmesinde rol oynarlar (Le ve Vilcek, 1989; Ingenbleek ve Young, 1994; Olson ve ark, 1995). Sitokinler; karaciğer ve endotel hücreleri, fibroblastlar ve adipositler gibi ekstrahepatik hücre ve dokuları etkileyerek, AFY kaskadının başlatılmasına ve AFP'lerinin plazma konsantrasyonlarında artışa veya azalışa neden olmaktadır. Ekstrahepatik olarak da sentezlenebilmekle birlikte, çoğu AFP'i karaciğer tarafından sentezlenmekte ve bu hepatik sentezde IL-6 majör mediatör olarak görev almaktadır (Jacobsen ve Andersen, 2007). Sitokinler, enfeksiyon ve inflamasyon durumlarına eşlik eden ateş ve kilo kaybı gibi birçok klinik bulgunun da ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Jacobsen ve Andersen, 2007). Oluşan

inflatuar yanıt 1-2 gün devam etmekte ve zamanla azalarak ortadan kalkmaktadır (Petersen ve ark, 2004).

Şekil 2’de AFY’nin mekanizması ve sonuçları özetlendi.



Şekil 2. AFY’nin mekanizması ve sonuçları (Anglin ve ark, 2010).

Akut faz yanıt, pro-inflatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF-α), doku hasarı şekillenen bölgede monositler tarafından salınımı ile lokal, kan dolaşımı ile hedef organlara taşınması ile sistemik etkilere neden olan kompleks bir reaksiyon olarak ortaya çıkmaktadır (Gruys ve ark, 1994; Petersen ve ark, 2004). Lokal reaksiyonlar arasında; kapiller permeabilitede artış, vazodilatasyon, inflamasyon bölgesine lökosit infiltrasyonu, trombosit agregasyonu, histamin, kinin gibi çeşitli kimyasal mediatörlerin ve serbest radikallerin salınımı bulunmaktadır (Pyörola, 2000). Sistemik reaksiyonlarda ise nöroendokrin (ateş), hematopoyetik (anemi, lökositoz, trombositoz), metabolik (artmış lipoliz, kas proteolizi) ve hormonal değişiklikler ile sitokinler, glikokortikoidler ve büyüme faktörleri gibi birçok mediatör aracılığıyla oluşan AFP’lerin hepatic sentezlerinde artma veya azalma şekillenmektedir (van Leewuwen ve van Rijswijk, 1994; Ceciliani ve ark, 2002; Habif, 2005).

Akut faz yanıt, hem akut hem de kronik inflamatuvar süreçlerde gelişebilir. İmmün sistem, kardiyovasküler sistem ve sinir sistemi başta olmak üzere, vücudun tüm sistemlerini

etkileyen ve normal olarak bir süre devam eden AFY ve inflamasyon, dinamik homeostatik bir süreçtir (Aslan, 2002; Gruys ve ark, 2005; Jacobsen ve Andersen, 2007). Kronik ve tekrarlayan inflamasyonlarda hastalıkla ilişkili doku hasarı, kardiyovasküler hastalıklar ve protein birikme hastalığı olan reaktif amiloid gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (Aslan, 2002).

Organizma için çoğu zaman yararlı olan AFY, kimi zaman zararlı olabilmektedir. Pozitif AFP'lerin plazma konsantrasyonlarının artışı ile kompleman sistemin aktivasyonu ve diğer proinflamatuvar etkilerin aktifleşmesi ile mikrobiyal gelişimin durdurulması ve homeostazisin sağlanması yararlı iken, anemi, septik şok ve sekonder amiloid birikimi yararlı olmamaktadır (Gruys ve ark, 2005).

2.4.2. Akut Faz Proteinlerin Sentezi, Regülasyonu ve Sonlandırılması

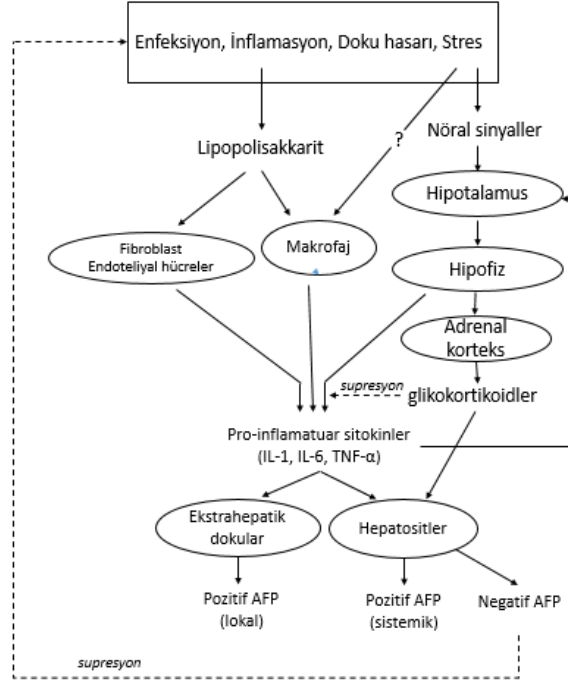
İnflamasyona yanıtta salınan sitokinler ve hormonlar karaciğerde AFP'lerin transkripsiyonunu etkileyerek sentezlerini düzenlemektedir. IL-1, IL-6, TNF- α , interferon gamma (IFN- γ), tümör büyüme faktörü β (TGF- β) ve glukokortikoidler AFP'lerin sentezini etkilemektedir (Aslan, 2002; Murata, 2004).

Sitokinler birçok AFP'inin ekspresyonunu düzenli bir şekilde etkilemektedir. Bu etkilemenin AFP genlerinin düzenleyici bölgelerindeki sitokin yanıt elemanlarının (IL6RE) etkilenmesi şeklinde olduğu gösterilmiştir. Bu elemanlar, hücre ve/veya dokuya özgü transkripsiyon faktörlerini uyararak AFP'lerinin ekspresyonunu düzenlemektedirler (Aslan, 2002).

Akut faz proteinlerinin sentezi başta IL-6 olmak üzere birçok sitokin tarafından uyarılmakta, insülin ve okadoik asit tarafından da baskılanmaktadır (Steel ve Whitehead, 1994). Hasar bölgesindeki makrofajlar, epitel hücreler ve fibroblastlar gibi inflamatuvar hücrelerden salgılanan sitokinler, karaciğerdeki hepatositlere doğrudan etki etmektedirler. İnflamasyona yanıt olarak hipotalamus/hipofiz/adrenal bez aksının uyarılmasıyla salgılanan kortikosteroidler ile bu aktiviteleri güçlendirilmektedir. Karaciğer hücrelerinde IL-6 reseptörleri ekspresyonunun kortizol tarafından uyarılması ile IL-6 aracılı AFP sentezi uyarılmaktadır. Sitokin sentezini etkileyen glukokortikoidler, negatif feedback ile AFP'lerin sentezini düzenlemektedir. Tüm bu etkiler üst üste etkili, sinerjistik, kooperatif ve antagonistik etkileşimlerle karmaşık bir şekilde yürütülmekte ve AFP'lerinin farklı

kombinasyonlarda üretilmesine yol açmaktadır (Aslan, 2002; Murata ve ark, 2004; Gruys ve ark, 2005).

Şekil 3'te AFP'lerin sentezi ve regülasyonu gösterildi.



Şekil 3. AFP'lerin sentezi ve regülasyonu (Murata ve ark, 2004).

Yapılarındaki sialik asit kalıntılarının azalması ve kaybolması sonucu yaşam sürelerini tamamlamış olan AFP'leri, hepatositlerdeki asialoglikoproteinleri tarafından algılanarak uzaklaştırılmaktadır (Aslan, 2002).

2.4.3. Akut Faz Proteinleri

Akut faz yanıt sırasında plazma konsantrasyonlarında değişiklik gösteren proteinler AFP'leri veya akut faz reaktanları olarak adlandırılmaktadır.

Akut faz proteinleri, enfeksiyon, inflamasyon, travma ve stres gibi iç veya dış etkenlere bağlı konsantrasyonu değişen, spesifik olmayan doğal bağışıklık bileşenleri olarak tanımlanan, bir grup kan proteindir (Buaumann ve Gaudie, 1994). Hepatositler tarafından sentezlenen, plazma konsantrasyonu en az %25 oranında artan veya azalan proteinler AFP'ler olarak tanımlanır (Koj, 1985; Petersen, 2004; Cray ve ark, 2009). Plazma konsantrasyonları

artış gösterenler pozitif (ör. SAA), azalış gösterenler negatif (ör. albümin) AFP'leri olarak adlandırılırlar. Pozitif AFP'ler; hepatositlerden pro-inflamatuar sitokinlerin uyarımıyla salınan glikoprotein yapıdaki maddeler olup, AFY sırasında plazma konsantrasyonları artar ve uyarıya cevap verme özelliklerine göre majör, orta düzeyli ve minör AFP'ler olarak gruplandırılır (Murata ve ark, 2004; Jacobsen ve Andersen 2007; Tablo 2):

- Majör AFP'ler; sağlıklı bireylerin plazmasında çok düşük veya saptanamayan seviyelere sahip olan ve AFY sırasında plazma konsantrasyonları çoğunlukla 100 veya 1000 kata kadar artış gösterenlerdir. Atlarda bugüne kadar tanımlanan tek majör AFP'i serum SAA'dır (Tablo 2).
- Orta düzeyli AFP'ler; sağlıklı bireylerin plazmasında mevcut olan ve konsantrasyonları AFY sırasında sadece 1-10 kat artmış olanlardır. Fibrinojen, haptoglobulin ve α 1-asit glikoprotein, atlarda hafif/orta düzeyli AFP'lerine örnek gösterilebilir (Tablo 2).
- Minör AFP'ler; AFY sırasında konsantrasyonlarında yaklaşık 2 kat veya daha az artış görülen proteinlerdir.

Negatif AFP'ler; plazma konsantrasyonları AFY sırasında azalan ve kanda yaygın olarak bulunan plazma proteinleridir. Atlarda ve diğer birçok türde albümin negatif bir AFP'dir (Allen ve Kold, 1988). Prealbumin, transtretin ve transferrin diğer negatif AFP'leridir (Steel ve Whitehead, 1994).

Tablo 2'de AFP'lerin sınıflandırılması gösterildi.

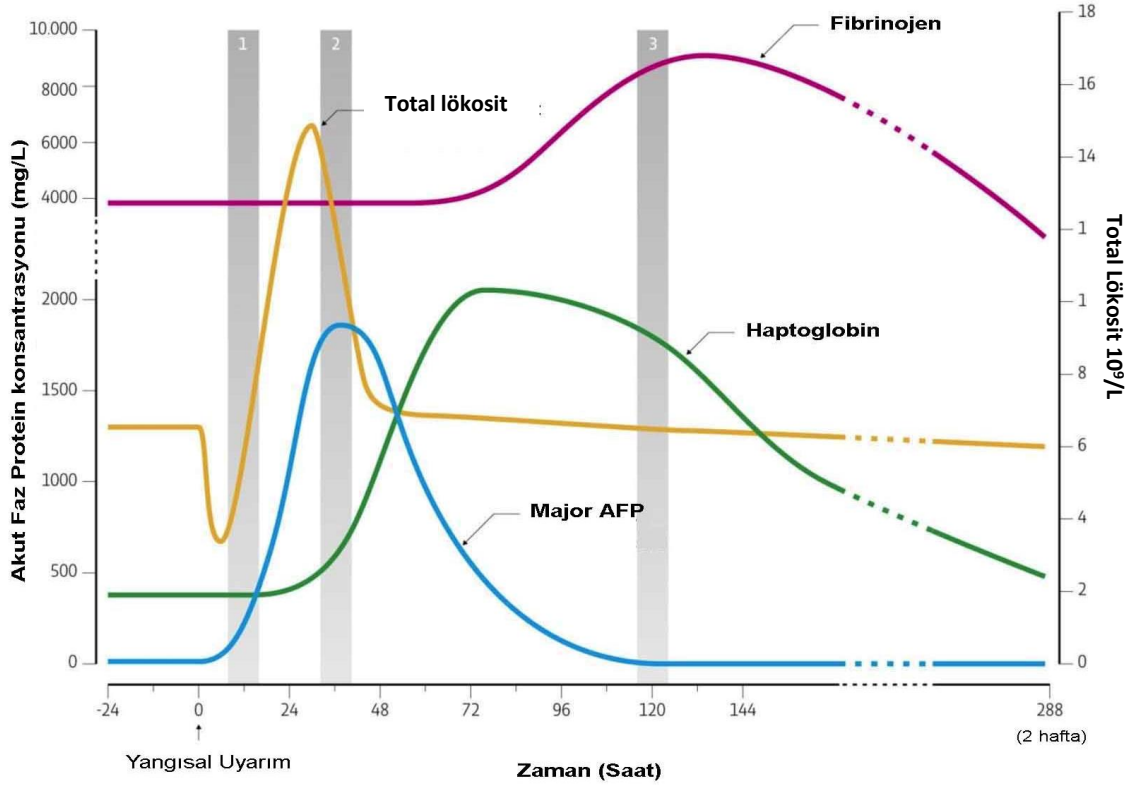
Tablo 2. Atlarda AFP'lerin Sınıflandırılması (Jacobsen ve Andersen, 2007).

Akut Faz Protein	Normal Plazma Konsantrasyonu	İnflamatuar Durumlardaki Plazma Konsantrasyonu	Yanıt Zamanı (saat)	
			Başlangıç	Pik
Majör (1000 kata kadar artış gösteren)				
Serum amiloid A (mg/L)	0,5-20	50-800	6-12	48
Orta düzeyli (5-10 kat artış gösteren) ve minör (0,5-5 kat artış gösteren)				
Haptoglobulin (mg/L)	200-1000	400-2700	12-24	72-120
α 1-asit glikoprotein (mg/L)	70-90	100-250	24	72
C-reaktif protein (mg/L)	7,5	10-35	24	72-120
Fibrinojen (mg/L)	2000-4000	3000-11000	24-72	72-144
Seruloplazmin (mg/L)	300-400	700-900	120	168-336
Negatif (Azalan)				
Albümin (g/L)	30	27.5	144	192-240

İnflamatuvar uyarılara karşı konağın immün yanıt oluşturmasını sağlayan ve geniş aktivite alanları bulunan AFP'leri inflamatuvar ajanları doğrudan yok edebilmekte ve doku rejenerasyonuna katkıda bulunmaktadır. Genel olarak AFP'ler inflamasyona yanıtta, kompleman sistemin aktivasyonunun kontrolünde ve enzim inhibisyonunda rol oynamaktadırlar. AFP'lerin bazıları, inflamasyon ve doku hasarı bölgesinde proinflamatuvar olarak görev almaktadır. İmmün yanıt başlamadan önce savunmanın ilk sırasında yer alan AFP'ler, savunma başladıktan sonra inflamasyonun ve doku hasarının yayılmasını engellemektedirler. Bazılarının ise fagositik hücrelerin ve proteolitik enzimlerin etkileri sonucu ortaya çıkan artıkların toplanması ve enzimlerin inhibisyonu görevleri vardır (Giguère ve Prescott, 2000; Aslan, 2002; Gruys ve ark, 2005).

Akut faz proteinlerin bir kısmı enfeksiyon veya doku hasarı sırasında birkaç saat içerisinde artar ve bir veya iki gün içinde pik değerlere ulaşır, diğer bir kısmı ise daha yavaş yükselir ve daha uzun süre yüksek kalır. Bu durum AFP'lerin farklı kinetik profillere sahip olduğunun bir göstergesidir (Pepys ve ark. 1989; Nunokawa ve ark, 1993; Şekil 4).

Şekil 4'te atlarda bazı AFP'lerin kinetiği gösterildi.



Şekil 4. Atlarda AFP'lerin kinetiği (Kjelgaard-Hansen ve Jacobsen, 2011).

Son yıllarda yapılan çalışmalar AFP'lerin, inflamasyonun varlığı, şiddeti ve süresinin, hızlı ve doğru bir şekilde belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Eckersall ve ark, 2001; Jacobsen ve Andersen, 2007). Bu proteinlerin plazma konsantrasyonlarındaki artma veya azalma miktarlarının inflamasyonun büyüklüğü ve aktivitesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Thompson ve ark, 1992). AFP'leri sağlıklı hayvanların plazmasında düşük düzeyde veya saptanamazken, inflamasyon sırasında hızla artmaktadır. Bu nedenlerle AFP'lerin periferal kandaki konsantrasyonlarının belirlenmesi vücutta var olan inflamatuvar reaksiyonlar ile ilişkili bilgi vermesi açısından önemlidir. Günümüzde AFP'leri ile ilgili yapılan çalışmaların artmasıyla birlikte, insan hekimliğinde olduğu gibi veteriner hekimlikte de hastalıkların tanısı ve prognozun belirlenmesinde AFP'ler rutin olarak kullanılmaktadır (Gruys ve ark, 2005).

2.4.3.1. Serum Amiloid A (SAA)

Serum amiloid A, ilk olarak antijen benzeri bir serum proteini olarak tanımlanmış ve daha sonra sekonder amiloidozda fibril kütlelerini oluşturan amiloid A için prekürsör olduğu gösterilmiştir (Husby ve Natvig, 1974; Stone, 1990). Atlarda SAA ilk olarak Husebekk ve ark, (1985) tarafından izole edilmiş ve daha sonra Pepys ve ark, (1989), tarafından bir elektro-immünoassay ile enfeksiyöz hastalıklar ve post-operatif durumlar sırasında ölçülmüş ve bu çalışmalar sonucunda inflamasyon belirteci olarak klinik kullanımda fibrinojenden daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Serum amiloid A (SAA), atlarda majör pozitif AFP olarak görülmekte ve plazma konsantrasyonu, inflamatuvar uyanlara yanıt olarak belirgin ve hızlı bir şekilde artmaktadır. SAA molekül ağırlığı yaklaşık 180 kDa olan ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) ile kompleks halde bulunan bir apolipoproteindir. Denatürasyon sonrası değişik türlerde 9-14 kDa arasında bir ağırlığa sahiptir (Petersen ve ark, 2004).

Atlarda SAA'nın SAA1, SAA2, SAA3 olarak adlandırılan 3 farklı izoformu bulunmaktadır (Hultén ve ark, 1997). SAA1 ve SAA2'nin temel olarak inflamasyon, travma, enfeksiyon sırasında karaciğer tarafından sentezlendiği bildirilirken, SAA3' ün karaciğer ve meme bezi, yağ dokusu, akciğer gibi birçok farklı dokudan sentezlendiği rapor edilmektedir (Badolato, 2000; Weber ve ark, 2006). SAA1 ve SAA2 çoğunlukla karaciğerde, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi birçok inflamatuvar mediatör tarafından stimülasyona yanıt olarak sentezlenmekle birlikte, hepatositler dışındaki birkaç hücre tipinde de sentezlenebildiği gösterilmiştir (Urieli-

Shovel ve ark, 1998; Jacobsen ve Andersen, 2007). Bu ekstrahepatik sentez, konakçı savunma mekanizmalarında ve mikroorganizmalara karşı korumada rol oynayabilen, dış ortamlarla iletişimde olan organların (gastrointestinal sistem, solunum yolları ve meme bezi) endotel ve epitel hücrelerinde meydana gelmektedir. Atlarda SAA'nın, meme bezinde ve eklemlerde lokal olarak sentezlendiği ve bu proteinin, deneysel olarak indüklenen artritli atların sinoviyal sıvısında ve normal kolostrumda bulunabildiği gösterilmiştir (McDonald ve ark, 2001). Sinoviyal sıvıdaki SAA konsantrasyonlarının, enfeksiyöz olmayan eklem hastalığından enfeksiyözün ayırt edilmesine yardımcı olabileceği ve tedavinin etkisini yansıttığı gösterilmiştir (Hultén ve ark, 1999b; Jacobsen ve ark, 2006).

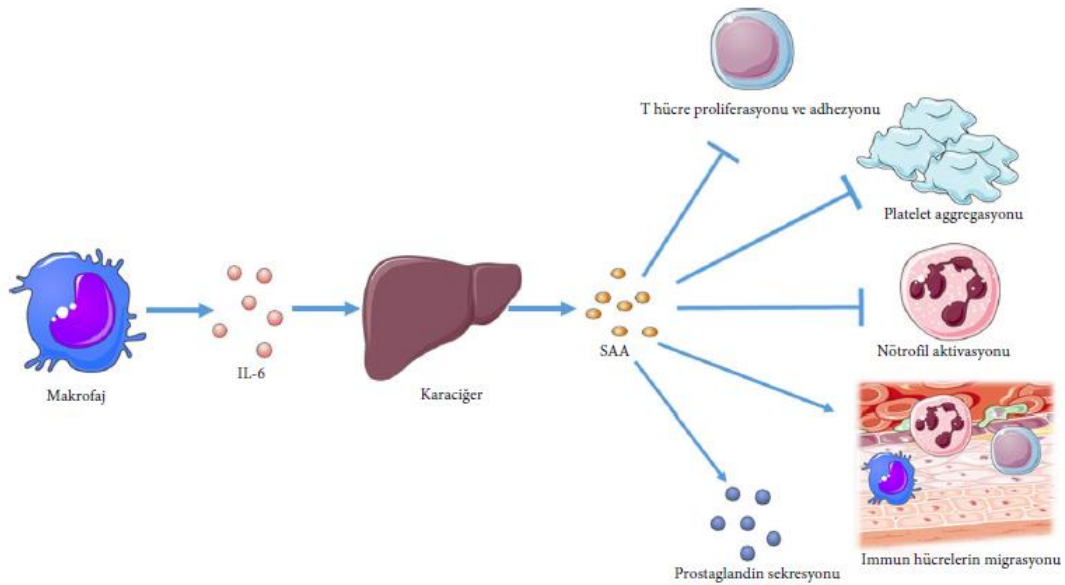
Serum amiloid A karaciğerde indirgenir ve 30 dakika - 2 saat arasında değişen plazma yarı ömrüne sahiptir (Jacobsen ve Andersen, 2007). SAA konsantrasyonlarının, sağlıklı atların plazmasında saptanamayacak kadar düşük düzeyde (<0,5-20 mg/L) bulunmasına karşın, doku hasarlanması, hücresel nekroz, inflamasyon ve enfeksiyonu takiben 1000 kata kadar arttığı ve iyileşme aşamasında, sentez durduktan hemen sonra hızla düştüğü gösterilmiştir (Pepys ve ark, 1989). Serum SAA konsantrasyonunun, akut inflamasyonu takiben 6-12 saatte artmaya başladığı, 48 saat içinde pik değerlere ulaştığı ve 3 gün ile 3 hafta arasında başlangıçtaki konsantrasyonlara geri döndüğü bildirilmektedir (Jacobsen ve Andersen, 2007; Passamonti ve ark, 2015). SAA'nın kısa yarılanma ömrü ve serum konsantrasyonlarının kısa sürede artışı, hastalıkların nüks edip etmediğini belirlemede ve sekonder enfeksiyonlar ile primer enfeksiyonların sonuçlarının benzerliğini yorumlamada önemli rol oynar (Crisman ve ark, 2008).

Serum amiloid A konsantrasyonlarının atlarda yaştan etkilenip etkilenmediği kesin olarak bilinmemekle birlikte, cinsiyetler arasında farklılık göstermediği bildirilmiştir. (Nunokawa ve ark, 1993). Yenidoğan taylarda SAA'nın yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve iki hafta içerisinde normal seviyelere indiği ve kısıraklarda doğum sonrası 3. günde pik seviyeye ulaştığı ve 2 hafta ile 1 ay arasında düşüşe geçtiği bildirilmiştir (Nunokawa ve ark, 1993; Satoh ve ark, 1995). Lateks aglütinasyon testi kullanılarak ölçülen SAA konsantrasyonları, 1-3 günlük yaştaki sağlıklı safkan taylarda <27 mg/L iken, fokal enfeksiyonlu veya septisemili taylarda >100 mg/L bulunmuştur (Stoneham ve ark, 2001).

Atlarda yapılan çalışmalarda SAA'nın serum konsantrasyonunun septisemi, lokal enfeksiyon, enteritis ve ishal olguları, Equine Herpes Virüs, Equine İnfluenza ve *Rodococcus equi* enfeksiyonlarında arttığı saptanmıştır (Pepys ve ark, 1989; Hultén ve ark, 1999a; Stoneham ve ark, 2001; Petersen ve ark, 2004). Equine İnfluenza Virüs ile enfekte atlarda yapılan bir çalışmada SAA'nın serum konsantrasyonunun ilk 48 saat içinde arttığı ve

komplike olmayan olgularda 11-22 gün içinde normal düzeye düştüğü bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada SAA'nın serum konsantrasyonu ile gelişen solunum sistemi semptomlarının şiddeti arasında önemli bir ilişkinin var olduğu ortaya konulmuştur (Hultén ve ark, 1999a).

Serum amiloid A'nın fonksiyonları (Şekil 5) tam olarak anlaşılacakla birlikte, dokulardan hepatositlere yüksek yoğunlukta lipoprotein-kolesterol transportunun etkilenmesi, dokularda inflamatuvar hücrelerin uyarılması ve immün yanıtın düzenlenmesi, ateşin inhibisyonu, platelet aktivasyonu ve opsonizasyonu, nötrofillerin oksidatif olarak yıkımlanmasının engellenmesi, monositler tarafından kalsiyum mobilizasyonunun uyarılması, endotoksin detoksifikasyonu, lenfosit ve endotel hücre proliferasyon inhibisyonu, ve ekstrasellüler matriks proteinlerine T lenfositlerin adhezyonunun engellenmesi gibi fonksiyonlarının olduğu bildirilmiştir (Ceciliani ve ark, 2002; Murata ve ark, 2004; Petersen ve ark, 2004).



Şekil 5. SAA'nın fonksiyonları (Witkowska-Piłaszewicz ve ark, 2019). Lokal stimülasyondan sonra makrofajlar tarafından üretilen IL-6, nötrofillerin aktivasyonu, T lenfositlerinin hücre dışı matrikse adhezyonu ve lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu, monositler ile nötrofillerin dokulara infiltre olması ve prostaglandin sentezinde rol oynayan SAA'nın hepatik üretimini teşvik eder.

Atlarda SAA ile ilgili son yıllarda yapılan araştırmaların artışı, klinik pratikte SAA ölçümünün sıklıkla yapılmasına katkı sağlamıştır (Pollock, 2017). Diğer AFP'lerinin plazma

konsantrasyonlarına göre, AFY sırasında SAA konsantrasyonlarının daha kolay yorumlanmasını sağlayan bazı kinetik özelliklere sahiptir. Sağlıklı atlardaki düşük veya saptanamayan SAA seviyeleri, hafif yüksek konsantrasyonların yorumlanmasını kolaylaştırır ve inflamatuvar bir uyarının ardından plazma seviyelerinde hızlı ve belirgin artış, hastalığın seyrinin yakından izlenmesini sağlar. Kısa yarı ömür, plazma SAA seviyelerinin, başarılı tedavi ve hastalığın çözümüyle yakın paralel olarak düşmesine neden olurken, fibrinojen ve haptoglobin (Hp) seviyeleri, hastalık düzeldikten sonra uzun süre boyunca yüksek kalır. Periyodik SAA ölçümleri, potansiyel olarak, tedavi stratejisinin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere at kliniğindeki hasta yönetiminde faydalı bir yardımcıdır (Nunokawa ve ark, 1993; Hultén ve Demmers, 2002). Rutin SAA ölçümlerinin subklinik hastalıkların tanısına yardımcı olarak yarış ve performans atlarının taşıma ve yarış stresinin önlemesine ve sağlık durumunun düzenli bir şekilde kontrol edilmesine yarar sağlayacağı bildirilmektedir (Jacobsen ve Andersen, 2007).

Bakteriyel enfeksiyonların SAA'nın plazma konsantrasyonlarında, enfeksiyon ortaya çıktıktan birkaç saat sonra artış gösterdiği ve böylece enfeksiyon varlığının bir belirteci olarak kullanılabilceği bildirilmektedir. Ayrıca atlarda SAA ölçümünün Herpes Virüs ile enfekte atlarda ahır ve çiftlikler yoluyla yayılmasını izlemek için kullanılabilceği bildirilmektedir (Pepys ve ark, 1989). Serum amiloid A ölçümleri, yenidoğan taylarda pasif transfer yetmezliği, izoeritrolizis gibi taylarda güçsüzlüğe neden olan, klinik belirtilerin spesifik olmadığı hastalıkların tanısında kullanılmaktadır (Chavatte ve ark, 1992; Stoneham ve ark, 2001; Hultén ve Demmers, 2002). Bu protein ayrıca, solunum sistemindeki enfeksiyonlarda tedaviye yanıtın izlenmesinde, iyileştikten sonra antrenmana ve yarışlara katılma zamanının belirlenmesinde yardımcı olabilmektedir (Hultén ve ark, 1999a). Cerrahi operasyonların da AFY'ı indükleyerek plazma SAA konsantrasyonlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir (Pepys ve ark, 1989).

Atlarda SAA ölçümünde ELISA (Satoh ve ark, 1995; Hultén ve ark, 1999b), ters pasif lateks aglütinasyon testi (Wakimoto, 1996), tekli radyal immünodifüzyon (Nunokawa ve ark, 1993), elektroimmünoassay (Pepys ve ark, 1989; Chavatte ve ark, 1992) ve lateks aglütinasyon immünoturbidometrik test (Stoneham ve ark, 2001) gibi birçok yöntem kullanılmaktadır. Günümüzde, immünoturbidometrik metodun en doğru sonuç verdiği fakat ELISA testleri ve hasta başı test kitlerinin daha yaygın olarak kullanıldığı bildirilmektedir. Hasta başı SAA ölçüm cihazları at hekimleri için uygun maliyetlidir ve bu cihazlar günümüzde kolayca temin edilebilmektedir. Kullanımı nispeten basit ve kolaydır. Bu

kullanılabilirlik, sahadaki tedavi planlamasını kolaylaştırır ve sonuca hızlı bir şekilde erişilebilmeyi sağlar (McGovern, 2018).

2.4.3.2. Fibrinojen

Fibrinojen (Fb), karaciğerin paraneşim hücreleri tarafından sentezlenen, molekül ağırlığı 340 kDa olan ve disülfid bağlarıyla bir araya gelen üç polipeptid zincirinden (A- α , B- β , γ) oluşan, dimerik yapıda kompleks bir glikoproteindir (Dodds, 1989; Crisman ve ark, 2008). Akut faz yanıt sırasında karaciğerdeki miktarında artış görülen mRNA'ların yapısında ani bir değişim şekillenmesi fibrinojenin 3 polipeptid zincirinin sentezinde artışa neden olur.

Normal fizyolojik koşullarda plazma konsantrasyonları 2-4 g/L iken doku hasarı, inflamasyon, enfeksiyon, stres gibi durumlardan etkilenerek, konsantrasyonlarında artış şekillenmektedir. Plazma yarı ömrü 3-4 gündür. Plazma Fb konsantrasyonları inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak doku hasarından sonra 24-72. saatler arasında artmaya başlamakta, 3-4 gün içerisinde pik değerlere ulaşmakta ve bu artış 1- 10 kat arasında olmaktadır (Crisman ve ark, 2008). Fibrinojen atlarda orta düzeyli bir pozitif akut faz proteini olarak sınıflandırılmaktadır (Kjelgaard-Hansen ve Jacobsen, 2011).

Fibrinojen, fibrin prekürsörüdür ve bir pıhtının çözünemeyen fibrin formuna dönüştürülmesine yardımcı olarak pıhtılaşma sürecinde önemli rol oynar. Plazmada bulunur ve hemostazisteki ana rolü, doku onarımı ve fibrin formasyonu için substrat sağlamaktır. İnflamatuvar hücrelerin göç etmesini sağlamak için matriks oluşturur ve göç etmiş fagositlerin hücre yüzeylerindeki CD11/CD18 integrinlerini bağlayarak degranülasyon, fagositoz, antikor kökenli hücrel toksisite ve apoptozisin gecikmesi gibi bir dizi intraselüler olayı tetikler. Yüksek fibrinojen konsantrasyonları kan viskozitesinde bir artışa neden olabilir (Murata ve ark, 2004).

Fibrinojenin konsantrasyonlarının değerlendirilmesinde birçok analiz metodu kullanılmaktadır. Yarı kantitatif olarak ölçülen ısı-presipitasyon metodu en sık kullanılan metoddur ve fibrinojen konsantrasyonundaki küçük değişikliklere nispeten duyarsızdır. Bu metod hızlı sonuç vermesi ve özel ekipman gerektirmemesi nedeniyle atlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Andrews ve ark, 1994). Diğer bir yöntem, 1/10 oranında dilüe edilen sitratlı plazmaya trombin eklenerek pıhtılaşma süresinin belirlendiği Clauss yöntemidir. Bu yöntemle göre pıhtılaşma zamanı Fb konsantrasyonu ile ters orantılıdır (Clauss, 1957).

Dehidrasyon ve plazma hacminin kaybı, Fb'in yoğunlaşmasına ve konsantrasyonunda hafif bir artışa neden olacağından Fb konsantrasyonu değerlendirilirken dehidrasyon göz önünde bulundurulmalıdır (Ness ve Brooks, 2018). Lokalize veya yaygın koagülasyonda Fb tüketimi ve artan fibrinoliz, inflamasyona bağlı artışları maskeleyebilir yani Fb konsantrasyonunda azalmaya yol açabilir (Overmann, 2018).

At hekimliğinde plazma Fb konsantrasyonlarındaki değişimler, koagülopatilerin, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların tanısı ve değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılır (Pollock, 2017). İnflamatuvar veya iskemik gastrointestinal hastalığı olan (Topper ve Prasse, 1998), sistemik ve lokal inflamasyonlu (Borges ve ark, 2007), kastrasyon sonrasında (Jacobsen ve ark, 2005) ve uzun mesafelere taşınan (Wessely-Szponder ve ark, 2015), şiddetli astımı olan (Leclere ve ark, 2015) atlarda plazma Fb konsantrasyonlarında artışlar gösterilmiştir. Atlarda, artan Fb konsantrasyonlarının, % 82 duyarlılıkla, sistemik inflamasyonun göstergesi olduğu bildirilmektedir (Borges ve ark, 2007). *Rhodococcus equi* pneumonia (Giguère ve Prescott, 1997), ortopedik sepsisli ve bakteriyel enfeksiyonlu (Newquist ve Baxter, 2009; Neil ve ark, 2010) taylarda Fb konsantrasyonlarında artış tespit edilmiştir.

Andersen ve ark (2012), erişkin atlarda, EI ve Tetanoz toksinine karşı iki farklı aşı preparatı kullanılarak yapılan aşılardan 48 sonra SAA konsantrasyonlarının pik değere ulaştığı ve 96 saat sonra aşı enjeksiyonu öncesi ölçülen konsantrasyonlara geri döndüğünü Fb ve WBC'de önemli artışlar belirlemişlerdir. On atın 6'sında SAA konsantrasyonlarının belirgin bir şekilde artış gösterdiği ve buna bağlı olarak, aşılamanın oluşturduğu AFY'nin bireyler arasında değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir. Bir başka çalışmada da EIV ve EHV 1,4'e karşı aşılardan 24-72. saatler arasında AFY'nin şiddetlendiği belirlenmiştir. EHV tip1/tip4 ve EI'ya karşı aşılardan hayvanlarda sistemik klinik inflamasyon belirtileri olmadan kompleman sistemin hemolitik aktivasyonu ve eritrosit sedimentasyon hızındaki artışla belirgin bir AFY'nin indüklediği ortaya konulmuştur (Gundasheva ve Tsachev, 2015).

2.5. Taylarda AFP'ler ile İlgili Önceki Çalışmalar

Taylarda AFP'ler ile ilgili önceki çalışmalar Tablo 3'te özetlendi.

Tablo 3. Taylarda AFP'ler ile ilgili önceki çalışmalar.

Araştırmacı(lar)	Yıl	Konu	Sonuç
Stoneham ve ark.	2001	Yenidoğan taylarda lateks immünoturbidimetrik aglütinasyon yöntemiyle SAA ölçümü: Referans aralığının belirlenmesi, yaşın etkisi ve hastalığa yanıt.	Kontrol grubu ile septisemili ve fokal enfeksiyonlu tayların SAA konsantrasyonları arasında istatistiksel anlamlı farklar olduğu, pasif transfer yetmezliği ve non enfeksiyöz grup ile kontrol grubu arasında farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.
Hultén ve Demmers	2002	Taylardaki enfeksiyöz hastalıkların sağaltım etkinliğinin kontrolünde SAA'nın, Fb, WBC ve nötrofil sayısı ile karşılaştırılması.	Bakteriyel enfeksiyonlu taylarda, SAA ve plazma Fb konsantrasyonları, bakteriyel olmayan veya tanı konulamayan taylardan daha yüksek iken, iki grup arasında total lökosit ve nötrofil sayısı açısından anlamlı farklılıklar saptanmamıştır.
Giguère ve ark.	2003	<i>Rhodococcus equi</i> pneumonia ile enfekte tayların erken tanısı için WBC, plazma Fb konsantrasyonu ve agar jel immünodifüzyon testinin değerlendirilmesi.	WBC konsantrasyonunun tanısız performansını, plazma Fb konsantrasyonundan anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir.
Cohen ve ark.	2005	<i>Rhodococcus equi</i> pneumonia'nın erken tanı aracı olarak SAA konsantrasyonlarının incelenmesi.	<i>R. equi</i> pneumonia'nın klinik belirtilerinin başlangıcında veya klinik olarak etkilenmemiş taylar ile klinik olan <i>R. equi</i> 'li tayların SAA konsantrasyonları arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Newquist ve Baxter	2009	Fizyal ve epifizyal osteomyelitli taylarda plazma Fb konsantrasyonunun bir belirteç olarak değerlendirilmesi: 17 olgu.	17 tayın 16'sında Fb konsantrasyonu ≥ 900 mg/dL bulunmuştur. Plazma Fb konsantrasyonu ≥ 900 mg/dL olan taylarda fibrinojenin fizyal ve epifizyal osteomyelit belirteci olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur.
Passamonti ve ark.	2015	Taylarda <i>Rhodococcus equi</i> pneumonia: Atlarda klinik pratikte SAA ve plazma Fb konsantrasyonlarının erken tanındaki öneminin değerlendirilmesi.	Çalışma <i>Rhodococcus equi</i> 'nin erken tanısı için SAA'nın marker olamayacağını ortaya koymuştur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi (ADÜ) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 64583101/2019/009 sayılı etik kurul karar onayı alınarak gerçekleştirildi.

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Çalışmanın hayvan materyalini TR35906228 işletme numaralı Buğdaycı Harası-İzmir bünyesinde bulunan 6 aylık yaşta, 7 erkek, 6 dişi toplam 13 sağlıklı safkan İngiliz tay oluşturdu. Klinik muayenede sağlıklı oldukları belirlenen ve daha önce Equine İnfluenza, Tetanoz ve Equine Herpes Virüs'e karşı bir aşılama uygulanmamış 13 tay, rastgele örnekleme ile kontrol (KON; n=5) ve aşı grubu (AŞI; n=8) olmak üzere iki grupta değerlendirildi (Tablo 4, 5). Kontrol ve AŞI grubundaki tayların tanımlayıcı özellikleri Tablo 4 ve Tablo 5'te özetlendi.

Tablo 4. KON grubundaki tayların tanımlayıcı özellikleri.

Tay No	İrk	Yaş (ay)	Cinsiyet
1	İngiliz	6	Dişi
2	İngiliz	6	Erkek
3	İngiliz	6	Erkek
4	İngiliz	6	Erkek
5	İngiliz	6	Dişi

Tablo 5. AŞI grubundaki tayların tanımlayıcı özellikleri.

Tay No	İrk	Yaş (ay)	Cinsiyet
1	İngiliz	6	Erkek
2	İngiliz	6	Dişi
3	İngiliz	6	Dişi
4	İngiliz	6	Dişi
5	İngiliz	6	Erkek
6	İngiliz	6	Erkek
7	İngiliz	6	Erkek
8	İngiliz	6	Dişi

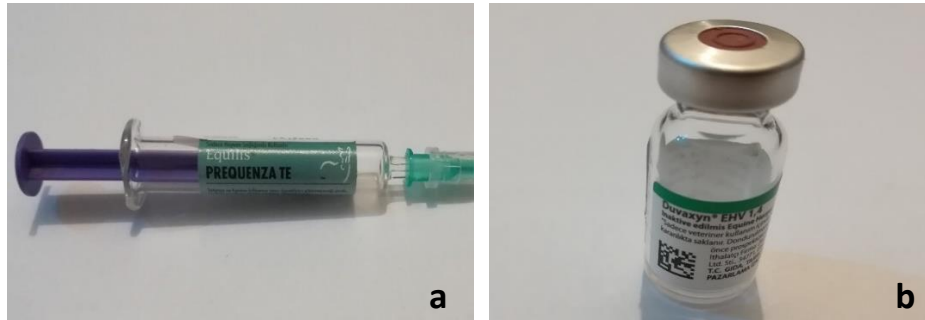
Kontrol grubundaki taylardan ikisi birinci diğer üçü ≥ 6 . yavru iken, AŞI grubunda bir tayın birinci diğer 7 tayın ise ≥ 2 . yavru olduğu not edildi. Kontrol grubundaki tayların %60'ı (3/5) erkek, %40'ı (2/5) dişi (Tablo 4); AŞI grubunda ise her iki cinsiyetin eşit oranda (%50; 4/8) dağıldığı (Tablo 5) görüldü.

3.2. Yöntem

3.2.1. Gruplandırma ve Aşılama Protokolü

Sistemik klinik ve laboratuvar muayeneler temelinde sağlıklı oldukları belirlenen (Tablo 6) ve daha önce Equine İnfluenza, Tetanoz ve Equine Herpes Virüs'e karşı bir aşılama uygulanmamış 13 tay, kontrol (KON; n=5) ve aşı (AŞI; n=8) grubu olmak üzere iki grupta değerlendirildi.

Aşılama grubundaki taylara Equine İnfluenza + Tetanoz (Equilis® Prequenza Te; MSD, Hollanda, Seri no:A237A01; 1 mL; Resim 1a) ve Equine Herpes Virüs 1,4 (Duvaxyn® EHV 1,4 Vaccine; Zoetis, İspanya, Seri no:316746; 1,5 mL; Resim 1b) aşıları *Musculus serratus ventralis cervicis*'e iki yönden tek doz uygulandı. Kontrol grubundaki hayvanlara belirtilen aşılarla eş değer hacimde (2,5 mL) steril %0,9 NaCl solüsyonu (Polifarma İlaç San. ve Tic. A.Ş., İstanbul) aynı yolla enjekte edildi. Her iki gruptaki taylardan uygulama öncesi (0. gün) ve aşı veya %0,9 NaCl solüsyonu enjeksiyonundan sonraki 1., 2., 4., 7. ve 15. günlerde vücut sıcaklıkları ile enjeksiyon bölgesindeki inflamasyon belirtileri değerlendirilip, serum SAA, plazma Fb ve WBC ölçümleri için kan örnekleri alındı. Kan örneklerinin alım zamanları, özellikle AFP'in (SAA ve Fb) kinetikleri (Kjelgaard-Hansen ve Jacobsen, 2011; Şekil 4) dikkate alınarak gerçekleştirildi.



Resim 1. Equine İnfluenza+Tetanoz aşısı (a) ve Equine Herpes Virüs aşısı (b)

Tablo 6. Kayıt ve muayene formu.

Çalışma	Bilgiler						
Hayvan No							
Grup							
Hayvan	Bilgiler						
Yaş							
Cinsiyet							
İrk							
Numune No							
Analiz Tarihi							
Kriter	Klinik Değerlendirme (gün)						
	0	1	2	4	7	15	
Vücut sıcaklığı (°C)							
Enjeksiyon alanı lokal inflamasyon belirtileri	Ağrı <input type="checkbox"/> Şişlik <input type="checkbox"/> Sıcaklık <input type="checkbox"/> artışı Kızarıklık <input type="checkbox"/> Fonksiyon <input type="checkbox"/> kaybı	Ağrı <input type="checkbox"/> Şişlik <input type="checkbox"/> Sıcaklık <input type="checkbox"/> artışı Kızarıklık <input type="checkbox"/> Fonksiyon <input type="checkbox"/> kaybı	Ağrı <input type="checkbox"/> Şişlik <input type="checkbox"/> Sıcaklık <input type="checkbox"/> artışı Kızarıklık <input type="checkbox"/> Fonksiyon <input type="checkbox"/> kaybı	Ağrı <input type="checkbox"/> Şişlik <input type="checkbox"/> Sıcaklık <input type="checkbox"/> artışı Kızarıklık <input type="checkbox"/> Fonksiyon <input type="checkbox"/> kaybı	Ağrı <input type="checkbox"/> Şişlik <input type="checkbox"/> Sıcaklık <input type="checkbox"/> artışı Kızarıklık <input type="checkbox"/> Fonksiyon <input type="checkbox"/> kaybı	Ağrı <input type="checkbox"/> Şişlik <input type="checkbox"/> Sıcaklık <input type="checkbox"/> artışı Kızarıklık <input type="checkbox"/> Fonksiyon <input type="checkbox"/> kaybı	Ağrı <input type="checkbox"/> Şişlik <input type="checkbox"/> Sıcaklık <input type="checkbox"/> artışı Kızarıklık <input type="checkbox"/> Fonksiyon <input type="checkbox"/> kaybı
Değişken	Laboratuvar Değerlendirme						
	Örnekleme Zamanı (gün)						
	0	1	2	4	7	15	
SAA (mg/L)							
Fb (mg/dL)							
WBC (10 ³ /µl)							

3.2.2 Laboratuvar Analizleri

Araştırma kapsamında incelenecek parametreler için *Vena jugularis*'den tek kullanımlık kanülle kan örnekleri alındı (Resim 2a). Kan örneklerinin alımında tam kan sayımı için EDTA (3 mL), plazmada SAA ölçümü için lityum heparin (9 mL) içeren tüpler, plazma Fb ölçümü için sodyum sitrat (4 mL) içeren tüpler kullanıldı (Resim 2b).

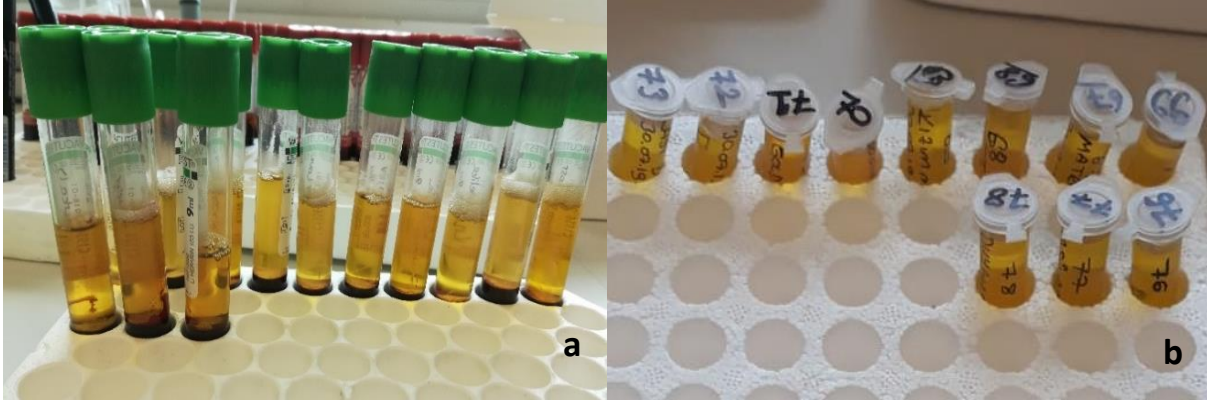


Resim 2. Vena jugularis'ten kan örneklerinin alımı (a), kullanılan tüpler ve kanüller (b).

Tam kan sayımı için EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri aynı gün içerisinde at kanı için kalibre edilmiş otomatik kan sayım cihazında (Abbott Cell-Dyne 3700; Abbott Laboratories, USA; Resim 3) analiz edilerek belirlenen WBC değerleri kaydedildi. Lityum heparin içeren tüplere alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilip plazmaları elde edildi (Resim 4a). Elde edilen plazma örnekleri 1,5 mL Eppendorf tüplerine koyularak (Resim 4b) SAA konsantrasyon ölçümleri gerçekleştirilene kadar $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de saklandı. Plazma fibrinojen konsantrasyonu ölçümü için sodyum sitratlı tüplere alınan kan örnekleri 3000 devirde 4 dk santrifüj edilip plazmaları elde edildi.



Resim 3. Araştırmada kullanılan kan sayım cihazı.



Resim 4. SAA analizi için santrifüj işlemi sonrası plazma eldesi (a) ve plazma örneklerinin saklanması (b).

Plazma SAA analizi, farklı türlerde serum veya plazmada SAA konsantrasyonu ölçümünü sağlayan, katı fazlı Sandviç Enzim Bağlı İmmunosorbent Analiz (ELISA) yöntemine dayalı test kiti (PhaseTM Serum Amyloid A Assay (SAA) – Multispecies, Tridelta Development LTD, İrlanda, Kat. No. TP-802) kullanılarak Aydın ADÜ Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. SAA konsantrasyonu ölçümü, üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi (Multispecies SAA ELISA kit Instructions For Use). Buna göre; örnekler, SAA spesifik monoklonal antikor kaplı mikrotiplerlerin kuyucuklarına pipet yardımıyla konuldu. Daha sonra HRP etiketli anti-SAA antikorunu eklenerek 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon tamamlandıktan sonra bağlanmamış enzim reaktiflerini uzaklaştırılması amacıyla plakalar 4 kez yıkandı ve tüm kuyucuklara substrat eklendi. Bağlanan SAA miktarı ile orantılı olarak renk değişimleri görülmeye başlandıktan sonra oda sıcaklığında 15 dk inkübe edildi. İnkübasyon tamamlandıktan sonra stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Oluşan renk değişimleri standart üzerinden 450 nm'de elisa okuyucuda (Optic Ivymen System, İspanya) okundu. SAA ölçümünde plazma örnekleri 1/2000 oranında dilüe edildi.

Plazma Fb konsantrasyonu, plazmanın elde edildiği gün içerisinde Clauss metoduna (Clauss, 1957) göre yarı otomatik hemostazis analizatöründe (Diagnostica Stago SStart® 4 Hemostasis Analyzer, Diagnostica Stago Inc, USA) analiz edildi (Resim 6).



Resim 5. Plazma Fibrinojen ölçüm cihazı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmede önce her iki grubun sayısal verilerinin dağılımları Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılım göstermeyen verilere dönüşüm (logaritmik ve/veya karekök) uygulandı. Tanımlayıcı istatistik kapsamında KON ve AŞI grubunun vücut sıcaklığı, SAA, Fb ve WBC değerlerinin aritmetik ortalaması (\bar{X}), standart sapması (SD), ortanca değer, çeyrekler aralığı (IQR) ve minimal-maksimal değerleri (Xmin-Xmax) hesaplandı. Normal dağılım gösteren parametrelerde (WBC, T) grup (KON, AŞI), zaman (gün) ve grup x zaman etkileşimi tekrarlı ölçümler için varyans analizi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde (SAA, Fb) transformasyon uygulandı ve transformasyonla SAA ve Fb'de normal dağılım sağlandı. Ln SAA ve Ln Fb değerleri kullanılarak grup (KON, AŞI), zaman (gün) ve grup x zaman etkileşimi tekrarlı ölçümler için varyans analizi ile değerlendirildi. Her iki grupta çıkış değerlerine (0. gün) göre değişimler, Bonferroni düzeltilmeli karşılaştırmalarla belirlendi. Aynı ölçüm zamanında iki grup arasındaki farklar da bağımsız gruplar için *t* test ile değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Versiyon 22 paket programı kullanıldı. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre $p < 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Klinik muayene ve laboratuvar değerlendirmede sağlıklı oldukları belirlenen 6 aylık yaştaki her iki cinsiyetten taylar KON ve AŞI olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Aşı veya %0,9 NaCl uygulanan (KON grubu) tayların biri hariç 1., 2., 4., 7. ve 15. günlerdeki klinik muayenelerde enjeksiyon bölgesinde lokal inflamasyon belirtileri (ağrı, sıcaklık artışı, kızarıklık, şişlik) gelişmediği saptandı. AŞI grubundaki bir tayda (6 nolu hayvan) ise enjeksiyon bölgesinde inflamasyona ilgili hafif bulgular belirlendi. Aşı veya %0,9 NaCl uygulaması sonrası örnekleme günlerinde (1., 2., 4., 7. ve 15. günler) gerçekleştirilen klinik muayenelerde AŞI grubundaki 2 tay dışında habitus ve genel durumlarında herhangi bir olumsuzluğa rastlanmadı. AŞI grubundaki erkek 2 tayda aşı uygulamasından sonraki özellikle 1., 2. ve 4. günlerde mizaç değişikliği (agresif olma/huzursuzluk) dikkati çekti.

AŞI grubundaki taylara EI + Tetanoz ve EHV 1,4 kombine aşıları, KON grubundaki taylara da %0,9 NaCl uygulamadan önce (0.gün) ve sonrası 1., 2., 4., 7. ve 15. günlerde vücut sıcaklıklarının aritmetik ortalamaları, standart sapmaları (SD), ortanca değerleri, çeyrekler aralıkları (IQR) ile minimal-maksimal değerleri Tablo 7’de, araştırma süresinde her iki grupta vücut sıcaklığının seyri de Şekil 6’da sunuldu. Buna göre; her iki grubun uygulama öncesi (0. gün) ortalama vücut sıcaklıkları arasında anlamlı bir farklılık ($p>0,05$) olmadığı ve vücut sıcaklığının KON grubunda 37,8-38,5 °C, AŞI grubunda ise 37,9-38,2 °C aralığında olduğu belirlendi. Tekrarlı ölçümler için varyans analizinde vücut sıcaklığının zamanla anlamlı ($p = .033$) değişim gösterdiği, buna karşın gruplar arası farkın ($p = .837$), grup x zaman ilişkisinin ($p = .085$) önemli olmadığı belirlendi. AŞI grubunda uygulama öncesi/çıkış değerine ($38,0 \pm 0,1$ °C) göre 1. gün ortalama vücut sıcaklığının ($38,5 \pm 0,6$ °C) anlamlı düzeyde ($p<0,05$) arttığı, uygulama sonrası diğer günlerde (2., 4., 7. ve 15. günler) ise değişimlerin istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü. Bağımsız gruplar için *t*- testi ile iki grubun uygulama sonrası her bir örnekleme zamanında ortalama vücut sıcaklıklarının kıyaslanmasında, 7. günde AŞI ($p = .015$), 15. günde ise KON grubu ($p = .035$) ortalama vücut sıcaklıklarının anlamlı düzeylerde yüksek olduğu saptandı. Ancak söz konusu günlerde her iki grupta vücut sıcaklıklarının 6 aylık sağlıklı taylar için bildirilen normal sınırlar içinde ($37,2-38,3$ °C) yer aldığı görüldü. AŞI grubunu oluşturan 8 taydan 1’inde aşı enjeksiyonundan

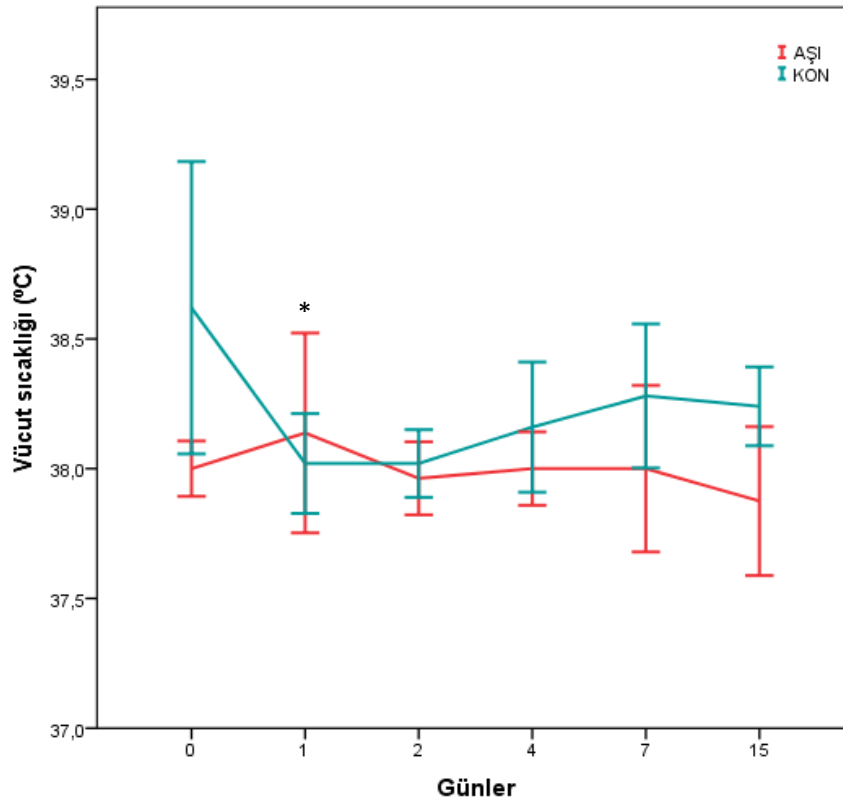
24 saat sonra inflamasyon belirtilerinin eşlik etmediği (Tablo 6), vücut sıcaklığında bir artış (T: 39,4 °C), 2 gün sonra ise değerin normal aralığa döndüğü belirlendi.

Tablo 7. Aşı ve kontrol grubundaki taylorların vücut sıcaklıkları (°C).

Parametre Grup	T (°C)			
	KON		AŞI	
Gün	$\bar{X} \pm SD$ (Xmin- Xmax)	Median (IQR)	$\bar{X} \pm SD$ (Xmin -Xmax)	Median (IQR)
0	38,1 ± 0,2 (37,8 - 38,5)	38,1 (0,4)	38,0 ± 0,1 (37,9 - 38,2)	38,0 (0,2)
1	38,1 ± 0,3 (37,7 - 38,5)	38,0 (0,7)	38,5 ± 0,6 [#] (37,5 - 39,4)	38,5 (0,8)
2	38,1 ± 0,4 (37,6 - 38,6)	38,2 (0,7)	38,0 ± 0,2 (37,8 - 38,3)	38,0 (0,4)
4	38,2 ± 0,2 (37,9 - 38,5)	38,1 (0,4)	38,0 ± 0,2 (37,8 - 38,3)	38,0 (0,3)
7	37,7 ± 0,2 ^a (37,5 - 37,9)	37,8 (0,3)	38,0 ± 0,1 ^b (37,8 - 38,1)	38,0 (0,3)
15	38,2 ± 0,1 ^b (38,0 - 38,4)	38,3 (0,2)	38,0 ± 0,1 ^a (37,8 - 38,2)	38,0 (0,2)

^{a,b}: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir.

[#]: Uygulama öncesi (0. gün) göre önemli düzeyde yüksektir.



* : çıkış değerinden (0.gün) anlamlı düzeyde farklıdır.

Şekil 6. AŞI ve KON grubu taylorlarda vücut sıcaklığının zamana bağlı değişimi ($\bar{X} \pm SD$).

4.2. Laboratuvar Bulgular

4.2.1. WBC

AŞI grubundaki taylara EI + Tetanoz ve EHV 1,4 kombine aşıları, KON grubundaki taylara da %0,9 NaCl uygulamadan önce (0. gün) ve sonrası 1., 2., 4., 7. ve 15. günlerde WBC sayılarının aritmetik ortalamaları, standart sapmaları (SD), ortanca değerleri, çeyrekler aralıkları (IQR) ile minimal-maksimal değerleri Tablo 8’de, araştırma süresinde her iki grubun WBC sayılarının seyri de Şekil 7’de sunuldu.

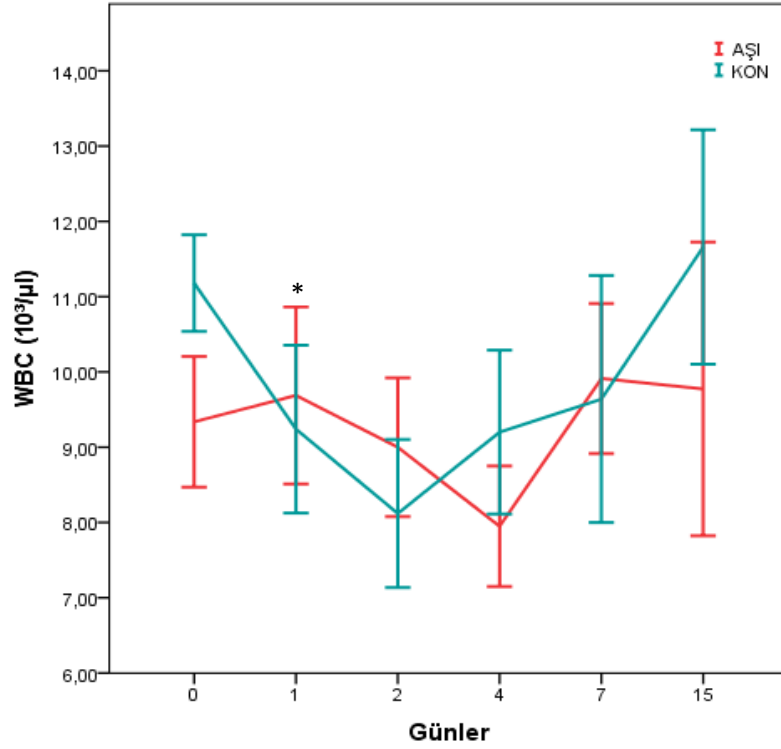
Buna göre; her iki grubun uygulama öncesi (0. gün) ortalama WBC sayıları arasında anlamlı bir farklılık ($p > 0,05$) olmadığı ve WBC sayısının KON grubunda $8,0 - 11,5 \times 10^3/\mu\text{l}$, AŞI grubunda ise $8,1 - 11,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ aralığında olduğu belirlendi. Tekrarlı ölçümler için varyans analizinde WBC sayısının zamanla anlamlı ($p = .040$) değişim gösterdiği ve grup x zaman ilişkisinin ($p = .006$) önemli olduğu, buna karşın gruplar arası farkın anlamlı olmadığı ($p = .112$) belirlendi. AŞI grubunda uygulama öncesi/çıkış değerine ($9,3 \pm 0,9 \times 10^3/\mu\text{l}$) göre, 1. gün ortalama WBC sayısının ($11,0 \pm 0,8 \times 10^3/\mu\text{l}$) anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) arttığı, uygulama sonrası diğer günlerde (2., 4., 7. ve 15. günler) ise değişimlerin istatistiksel anlamlı olmadığı ($p > 0,05$) görüldü. Bağımsız gruplar için *t*- testi ile iki grubun uygulama sonrası her bir örnekleme zamanında ortalama WBC sayılarının kıyaslanmasında, KON grubu 4. ve 15. gün ortalama WBC sayılarının AŞI grubundan sırasıyla $p = .028$ ve $p < 0,001$ düzeylerinde yüksek olduğu saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. AŞI ve KON grubundaki tayların WBC ($10^3/\mu\text{l}$) değerleri.

Parametre Grup	WBC ($10^3/\mu\text{l}$)			
	KON		AŞI	
Gün	$\bar{X} \pm \text{SD}$ (Xmin- Xmax)	Median (IQR)	$\bar{X} \pm \text{SD}$ (Xmin -Xmax)	Median (IQR)
0	$9,9 \pm 1,3$ (8,0 - 11,5)	9,9 (2,1)	$9,3 \pm 0,9$ (8,1 - 11,0)	9,2 (1,0)
1	$9,8 \pm 1,0$ (8,2 - 10,7)	10,1 (1,5)	$11,0 \pm 0,8^{\#}$ (9,5 - 12,1)	11,1 (1,3)
2	$9,3 \pm 1,6$ (7,3 - 11,8)	9,0 (2,4)	$9,5 \pm 0,8$ (8,5 - 11,0)	9,3 (1,3)
4	$10,4 \pm 1,0^b$ (9,2 - 11,7)	9,6 (1,9)	$8,7 \pm 0,8^a$ (7,6 - 10,1)	8,6 (1,2)
7	$9,3 \pm 2,3$ (5,6 - 11,8)	9,5 (3,6)	$8,5 \pm 1,1$ (7,0 - 10,4)	8,7 (1,5)
15	$10,5 \pm 1,1^b$ (8,7 - 11,2)	11,1 (1,5)	$7,9 \pm 0,8^a$ (6,7 - 8,7)	8,1 (1,5)

^{a,b}: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir.

[#]: Uygulama öncesi (0. gün) göre önemli düzeyde yüksektir.



* : çıkış değerinden (0.gün) anlamlı düzeyde farklıdır.

Şekil 7. AŞI ve KON grubu taylarda WBC sayısının zamana bağlı değişimi ($\bar{X} \pm SD$).

4.2.2. SAA

AŞI grubundaki taylara EI + Tetanoz ve EHV 1,4 kombine aşılı, KON grubundaki taylara da %0,9 NaCl uygulamadan önce (0. gün) ve sonrası 1., 2., 4., 7. ve 15. günlerde SAA konsantrasyonlarının aritmetik ortalamaları, standart sapmaları (SD), ortanca değerleri, çeyrekler aralıkları (IQR) ile minimal-maksimal değerleri Tablo 9’da, araştırma süresinde her iki grupta plazma SAA konsantrasyonlarının seyri de Şekil 8’de gösterildi.

Her iki grubun uygulama öncesi (0. gün) plazma SAA ortalama ve ortanca değerleri arasında anlamlı bir farklılık ($p > 0,05$) olmadığı ve SAA konsantrasyonunun KON grubunda 0,65 - 1,47 mg/L, AŞI grubunda ise 0,66 - 8,68 mg/L aralığında olduğu belirlendi. Tekrarlı ölçümler için varyans analizinde plazma SAA konsantrasyonunun zamanla anlamlı ($p = .05$) değişim gösterdiği, gruplar arası farkın anlamlı ($p = .020$) olduğu, buna karşın grup x zaman ilişkisinin ($p = .079$) önemli olmadığı görüldü. AŞI grubunda uygulama öncesi/çıkış değerine ($2,12 \pm 2,67$ mg/L) göre, Bonferroni düzeltilmeli çoklu karşılaştırmada ortalama SAA konsantrasyonunun 1. gün ($4,97 \pm 3,11$ mg/L) ve 2. ($13,40 \pm 11,52$ mg/L) sırasıyla $p < 0,001$ ve

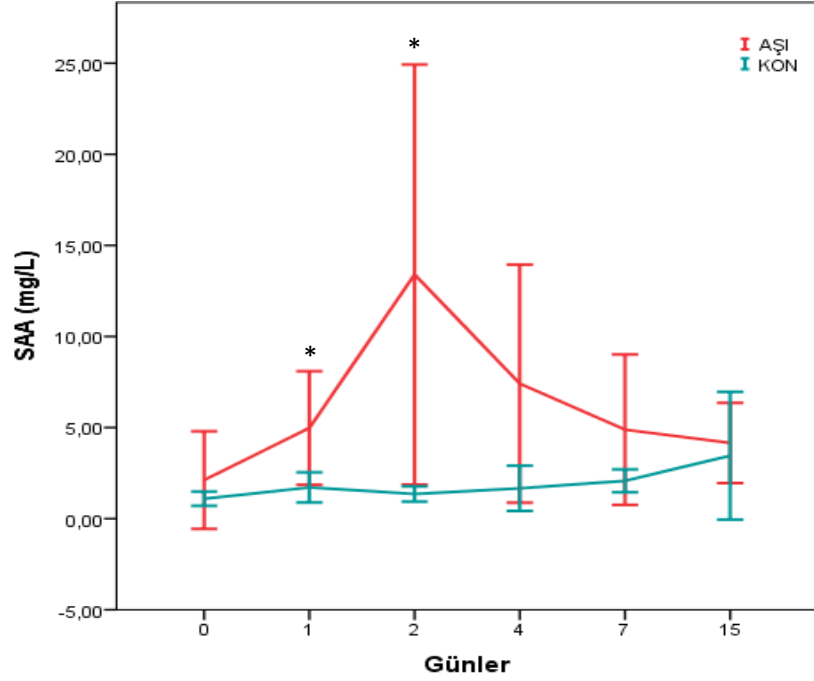
p = .024 düzeyinde yüksek olduğu saptandı. Bu grupta SAA konsantrasyonu kombine aşı uygulamasından sonra 1. günde artış göstermeye başladı, 2. günde pik seviyeye ($13,40 \pm 11,52$ mg/dL) ulaştı, 2. günden sonra ise SAA konsantrasyonu azalmakla birlikte 15. günde başlangıçtaki seviyeye dönmediği belirlendi (Şekil 8). Buna karşın KON grubunda %0,9 NaCl uygulama öncesine (0. gün) göre uygulama sonrası örnekleme günleri SAA konsantrasyonları arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi. Bağımsız gruplar için *t*- testi ile iki grubun uygulama sonrası her bir örnekleme zamanında (L_n) ortalama SAA konsantrasyonlarının kıyaslanmasında, AŞI grubunun 1. ve 2. gün değerlerinin sırasıyla p = .006 ve p = .005 düzeylerinde yüksek, 4. gün değerinin de yüksek olma eğiliminde (p = .066) olduğu belirlendi.

Tablo 9. AŞI ve KON grubundaki tayların SAA (mg/L) değerleri.

Parametre Grup	SAA (mg/L)			
	KON		AŞI	
Gün	$\bar{X} \pm SD$ (Xmin- Xmax)	Median (IQR)	$\bar{X} \pm SD$ (Xmin -Xmax)	Median (IQR)
0	$1,09 \pm 0,39$ (0,65 - 1,47)	1,26 (0,76)	$2,12 \pm 2,67$ (0,66 - 8,68)	1,36 (0,89)
1	$1,71 \pm 0,8^a$ (0,94 - 2,90)	1,57 (1,57)	$4,97 \pm 3,11^{b,\#}$ (2,62 - 12,06)	3,87 (3,18)
2	$1,35 \pm 0,41^a$ (0,69 - 1,78)	1,46 (0,72)	$13,40 \pm 11,52^{b,\#}$ (2,36 - 28,25)	8,47 (22,86)
4	$1,66 \pm 1,23$ (0,13 - 2,65)	2,5 (2,28)	$7,41 \pm 6,53$ (0,46 - 16,36)	4,47 (12,51)
7	$2,07 \pm 0,63$ (1,0 - 2,48)	2,4 (0,95)	$4,88 \pm 4,12$ (0,65 - 10,99)	2,88 (7,95)
15	$3,45 \pm 3,5$ (1,23 - 9,60)	2,14 (4,98)	$4,15 \pm 2,2$ (1,84 - 7,36)	3,29 (4,44)

^{a,b}: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir.

[#]: Uygulama öncesi (0. gün) göre önemli düzeyde yüksektir.



* : çıkış değerinden (0.gün) anlamlı düzeyde farklıdır.

Şekil 8. AŞI ve KON grubu tayların SAA konsantrasyonunun zamana bağlı değişimi ($\bar{X} \pm SD$).

4.2.3. Fibrinojen

AŞI grubundaki taylara EI + Tetanoz ve EHV 1,4 kombine aşıları, KON grubundaki taylara da %0,9 NaCl uygulamadan önce (0. gün) ve sonrası 1., 2., 4., 7. ve 15. günlerde plazma Fb konsantrasyonlarının aritmetik ortalamaları, standart sapmaları (SD), ortanca değerleri, çeyrekler aralıkları (IQR) ile minimal-maksimal değerleri Tablo 10’da, araştırma süresinde her iki grupta plazma Fb konsantrasyonlarının seyri de Şekil 9’da sunuldu.

Her iki grubun uygulama öncesi (0. gün) ortalama plazma Fb konsantrasyonları arasında anlamlı bir farklılık ($p > 0,05$) olmadığı, plazma Fb konsantrasyonunun KON grubunda 241 - 371 mg/dL, AŞI grubunda ise 265 – 359 mg/dL aralığında olduğu belirlendi (Tablo 10). Tekrarlı ölçümler için varyans analizinde plazma Fb konsantrasyonunun zamanla anlamlı ($p < 0,001$) değişim gösterdiği, gruplar arası farkın ($p = .011$) ve grup x zaman ilişkisinin de önemli ($p = .012$) olduğu görüldü. AŞI grubunda plazma Fb konsantrasyonunun uygulama öncesi/çıkış değerine (309 ± 27 mg/dL) göre; Bonferroni düzeltilmeli kıyaslanmasında 4. gün (385 ± 30 mg/dL) $p < 0,01$ düzeyinde arttığı, 7.günde (510 ± 171 mg/dL) yüksek olma eğiliminde olduğu ($p = .059$) saptandı. Diğer örnekleme günlerdeki (1., 2. ve 15. günler)

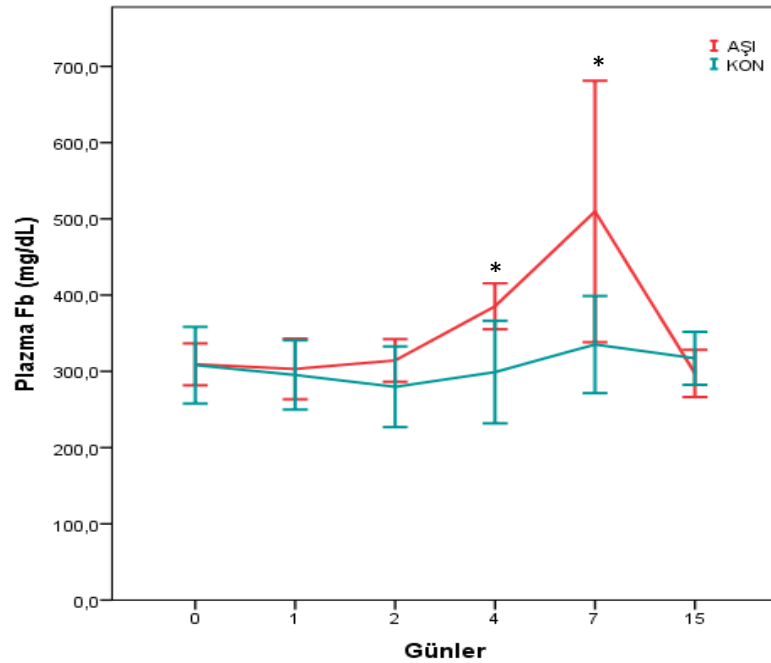
değişimlerin ise istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü. Buna karşın KON grubunda %0,9 NaCl uygulama öncesine (0. gün) göre uygulama sonrası örnekleme günleri plazma Fb konsantrasyonları arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi. Bağımsız gruplar için *t*- testi ile iki grubun uygulama sonrası her bir örnekleme zamanında (*L_n*) ortalama Fb konsantrasyonlarının kıyaslanmasında, AŞI grubunun 4. ve 7. gün değerlerinin sırasıyla *p* = .007 ve *p* = .024 düzeylerinde yüksek olduğu belirlendi.

Tablo 10. AŞI ve KON grubundaki taylorların Fb (mg/dL) değerleri.

Parametre Grup	Fb (mg/dL)			
	KON		AŞI	
Gün	$\bar{X} \pm SD$ (Xmin- Xmax)	Median (IQR)	$\bar{X} \pm SD$ (Xmin -Xmax)	Median (IQR)
0	308 ± 50 (241 - 371)	292,5 (90,1)	309 ± 27 (265 - 359)	309,5 (32,2)
1	295 ± 45 (260 - 355)	263,6 (82,5)	303 ± 40 (269 - 393)	289,3 (34,5)
2	280 ± 53 (208 - 337)	286,2 (101,2)	314 ± 28 (267 - 368)	311,8 (19,4)
4	299 ± 67 ^a (241 - 405)	286,2 (118,8)	385 ± 30 ^{b,#} (357 - 452)	378,2 (31,7)
7	355 ± 64 ^a (278 - 442)	308,2 (99,7)	510 ± 171 ^{b,#} (390 - 800)	424,7 (304,2)
15	317 ± 35 (278 - 352)	323,2 (69,0)	297 ± 31 (243 - 340)	297,4 (46,7)

^{a,b}: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir.

[#]: Uygulama öncesi (0. gün) göre önemli düzeyde yüksektir.



* : çıkış değerinden (0.gün) anlamlı düzeyde farklıdır.

Şekil 9. AŞI ve KON grubu taylorların Fb konsantrasyonunun zamana bağlı değişimi ($\bar{X} \pm SD$).

5. TARTIŞMA

Equine İnfluenza, Equine Herpes Virüs enfeksiyonları ve Tetanoz toksinleri, atlarda yarışa bağılı stres koşullarında ortaya çıkabilen, performans düşüklüklerini de içeren önemli ekonomik kayıplara yol açabilen hastalıklardır. Bu enfeksiyonlarla mücadelede bakım-besleme koşullarının iyileştirilmesi, semptomatik ve destekleyici tedavi gibi yöntemler uygulansa da korunma amaçlı etkin biyogüvenlik önlemleri ve aşılama stratejileri mücadelenin en önemli kısmını oluşturur. Sığırlarda *Clostridium perfringens* (Stokka ve ark, 1994), insanlarda influenza (Carty ve ark, 2006), koyunlarda *Clostridium* ve *Pasteurella* (Eckersall ve ark, 2008), erişkin atlarda İnfluenza ve Tetanoz (Andersen ve ark, 2012), sığırlarda *Mannheimia haemolytica* ve *Clostridium* (Arthington ve ark, 2013), köpeklerde distemper ve parvovirüs (Romiszewski ve ark, 2018), domuzlarda şap (Lee ve ark, 2019); aşısının AFY oluşumuna neden olduğu, buna karşın şap aşılması yapılan domuzlarda söz konusu yanıtın gelişmediği (Rigden ve ark, 2003) belirlenmiştir. Equine İnfluenza, Tetanoz, ve EHV 1,4'e karşı kombine ilk aşılması yapılan taylarda ise AFY durumu ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada, belirtilen enfeksiyonlara karşı koruyucu ilk kombine aşılama yapılan taylarda WBC sayısı, plazma SAA ve plazma Fb konsantrasyonları ile AFY'nın değerlendirilmesi amaçlandı. Elde edilen veriler ışığında EI + Tetanoz ve EHV 1,4 kombine aşılama aşısı etkinliğinin değerlendirilebilirliğine yönelik ön bilgi oluşturulması düşünüldü.

Bu çalışma inaktif EI + Tetanoz ve EHV 1,4 kombine ilk aşılması yapılan taylarda WBC sayısı ile plazma SAA ve plazma Fb konsantrasyonlarındaki anlamlı artışlar, bir AFY geliştiğini gösterdi. Farklı enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etkenin neden olduğu bir reaksiyon olan AFY, organizmada hormonal, biyokimyasal, hematolojik ve metabolik değişikliklerle karakterizedir (Anglin ve ark, 2010; Şekil 2). Bu reaksiyon sonucu serum/plazma konsantrasyonu önemli düzeylerde artan AFP'lerin (pozitif AFP), farklı türlerde inflamasyonun varlığı, şiddeti ve süresinin, hızlı ve doğru bir şekilde belirlenmesinde bir belirteç olduğu gösterilmiştir (Eckersall ve ark, 2001; Jacobsen ve Andersen, 2007; Eckersall ve Bell, 2010). Genelinde pozitif AFP'lerin serum/plazma konsantrasyonlarındaki artış, etkeninin tipi (bakteriyel, viral, paraziter), inflamasyonun lokal veya sistemik oluşu ve aktivitesi (akut, kronik) ile yakından ilişkilidir (Pepys ve ark, 1989; Thompson ve ark, 1992; Baumann ve Gauldie, 1994; Petersen ve ark, 2004).

Atlarda AFY kapsamında WBC klasik belirteç, serum SAA major ve Fb orta düzeyli AFP'lerdir. Atlarda WBC sayısının referans değeri $5,4-14,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Grondin ve Dewitt, 2010) veya $5,0-10,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak bildirilmekte (Hooijberg ve ark, 2014) ve taylardaki değerlerin erişkin atlardan yüksek olduğu belirtilmektedir (Harvey, 1990). Bu çalışmada KON ve AŞI grubunu oluşturan tayların uygulama öncesi (0. gün) ortalama WBC değerleri, Harvey (1990)'in 6 aylık yaştaki sağlıklı taylarda bildirdiği değerlerle ($7,8-11,6 \times 10^9/\text{L}$) uyumludur. Literatürde atlar için bildirilen serum/plazma SAA referans değerleri bir örnek olmayıp, değerler $0-7 \text{ mg/L}$ (Satoh ve ark, 1995; Hultén ve ark, 1999b) ile $>0,5 - < 20 \text{ mg/L}$ (Nunokawa ve ark, 1993; Hultén ve ark, 1997; Stoneham ve ark, 2001; Jacobsen ve ark, 2006) arasında değişim göstermektedir. Bu durumun yaşla da ilişkili olduğu, 12 aylıktan küçük atların 18 aylıktan büyük olanlara göre SAA konsantrasyonlarının belirgin düşük olmasıyla ortaya konmuştur (Nunokawa ve ark, 1993; Satoh ve ark, 1995). Bu çalışmada her iki gruptaki 6 aylık taylarda 0. gün belirlenen SAA konsantrasyonları (Tablo 9), Stoneham ve ark, (2001) ve Hultén ve ark, (1999b)'nın bildirimleri ile uyumlu, buna karşın Nunokawa ve ark, (1993)'nın bildirdiği değerlerden düşüktür. Bu durum diğerleri dışında analiz yöntemi (Chavatte ve ark, 1992; Nunokawa ve ark, 1993; Stoneham ve ark, 2001), ırk (Witkowska-Piłaszewicz ve ark, 2019) ve bireysel (Andersen ve ark, 2012) farklılıkla ilişkilendirilebilir. Sağlıklı atlarda plazma Fb konsantrasyonu $200-400 \text{ mg/dL}$ (Crisman ve ark, 2008; Belgrave ve ark, 2013), $180-420 \text{ mg/dL}$ (Becker ve ark, 1984), $100-400 \text{ mg/dL}$ (Grondin ve Dewitt, 2010) ve $100-200 \text{ mg/dL}$ (Borges ve ark, 2007) olarak bildirilmektedir. Özellikle Fb ölçümünde kullanılan yöntem referans değerlerin farklı olmasında etkilidir. Bu çalışmada her iki gruptaki 6 aylık sağlıklı taylarda aşı veya $\%0,9 \text{ NaCl}$ uygulama öncesi (0. gün) belirlenen plazma Fb konsantrasyonları (Tablo 10), Becker ve ark, (1984), Crisman ve ark, (2008) ile Belgrave ve ark, (2013)'nın bildirimleri ile uyumlu, buna karşın Borges ve ark, (2007)'nin bildirdiği değerlerden yüksektir. Söz konusu farklılık ölçüm yöntemlerinin farklı olması ile açıklanabilir.

Aşı uygulamalarını takiben hafif, orta ve şiddetli derecelerde lokal ve/veya sistemik reaksiyonlar şekillenebilmektedir. Atlarda kas içi aşı uygulamalarından sonra enjeksiyon bölgesinde şişlik, ağrı, sıcaklık artışı, apse gelişimi, özellikle boyun bölgesine yapılan enjeksiyonlarda bölgede hassasiyet ve hareket ettirmede güçlük hafif reaksiyonlar arasında sıralanmaktadır (Gundasheva ve Tsachev, 2015). Orta dereceli reaksiyonlar arasında ise dispne, kaslarda ödem, AFP'lerin serum/plazma konsantrasyonlarında artış, anoreksi, letarji, birkaç günden iki haftaya kadar sürebilen genel durum bozukluğu şekillendiği bildirilmektedir (Gherardi ve ark, 2001; Andersen ve ark, 2005). Şiddetli reaksiyonlar olarak da otoimmün

hastalıklar ve ölümcül anafilaktik şok şekillenebildiği rapor edilmektedir (Gershwin ve ark, 2012). Gundasheva ve Tsachev (2015), EHV-1'e karşı aşılanan 9 atın 1'inde enjeksiyon bölgesinde küçük ve hızla dağılan bir ödem geliştiğini, hayvanların solunum sayıları ve rektal sıcaklıklarında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını not etmişlerdir. İntramuskuler yağlı adjuvant inaktif EHV-1 aşısı uygulanan atlarda enjeksiyon bölgesinde herhangi bir şişlik gözlemlenmemiş ve hayvanların hiçbirinde nazal akıntı veya termal reaksiyon belirlenmemiştir (Singh ve ark, 2006). Andersen ve ark, (2012), EI ve Tetanoz'a karşı inaktif aşı uyguladıkları atların 1'inde aşılama 9 saat sonra vücut sıcaklığında artış, 3'ünde ise enjeksiyon bölgesinde hafif-orta şiddette şişlik, canlı aşı uyguladıkları atlarda ise atların 1'inde hafif şişlik şekillendiği, tüm atlardaki şişliklerin 48 saat sonra ortadan kalktığı belirlemişlerdir. Aşı uygulamalarında gelişen lokal ve sistemik reaksiyonlar diğerleri dışında enfeksiyon etkenine (bakteriyel, viral, paraziter), aşının tipine (inaktif, canlı, attenüe vb.), hayvan türüne, aşının taşıyıcı maddesine, ilk veya tekrar aşı oluşuna, mono veya kombine aşı oluşuna göre değişir (Strasser ve ark, 2003; Phillips ve Schultz, 2014; Gundasheva ve Tsachev, 2015; Kaab, 2019). Genelinde viral aşılama oluşturan reaksiyonlar bakteriyel olanlara göre daha hafif olduğu belirtilmektedir (Kent, 1987; Pepys ve ark, 1989; Hultén ve ark, 1999a). Bu çalışmada inaktif EI + Tetanoz ve inaktif EHV 1,4 aşısı uygulanan taylardan 1'inde enjeksiyon bölgesinde hafif şişlik şekillendiği, vücut sıcaklığı uygulama sonrası 1. günde anlamlı artış göstermekle birlikte değerlerin bir tay (T: 39,4 °C) hariç atlarda 37,2-38,3 °C olarak bildirilen fizyolojik vücut sıcaklığı sınırları (Byars ve Gonda, 2015) içinde kaldığı belirlendi (Tablo 7). KON grubundaki tayların hiçbirinde intramuskuler %0,9 NaCl uygulamasını takiben çalışma periyodu boyunca enjeksiyon bölgesinde inflamatuvar reaksiyon belirtileri gözlemlenmedi. Lokal ve sistemik aşı reaksiyonuna ilgili bu bulgular, yukarıda belirtilen aşı reaksiyonlarını etkileyen faktörlere dayandırılabilir. AŞI grubundaki erkek 2 tayda aşı uygulamasından sonraki özellikle 1., 2. ve 4. günlerde mizaç değişikliği (agresif olma/huzursuzluk), aşı reaksiyonundan ziyade aşı uygulaması ve/veya tekrarlanan kan alımına hayvanların tepkileri olarak değerlendirildi.

Atlarda 6 aylık yaştan itibaren virüs spesifik bağışıklığı artırmak için belirlenmiş aşı protokolleri uygulanır. Taylardaki maternal antikor konsantrasyonu, çoğu patojen için, 2-3 aylık yaşta koruyucu olmayan seviyelere düşer (van Oirschot ve ark, 1991; Wilson, 1999; Wilson ve ark, 2001). Gebeliğin son 2 ayında EI ve Tetanoz aşısı uygulanan kısıraklardan doğan taylarda kolostrum ile alınan maternal antikorlar, yaklaşık 6 aylık olana kadar enfeksiyöz hastalıklara karşı koruma sağlar; 6 aylık yaşa gelmeden aşılama taylarda yeterli immün yanıt şekillendirmesini engelleyebilir (Wilson ve ark, 2001). Bu nedenle; aşılama,

maternal antikör seviyesinin azaldığı 6. aydan itibaren yapılması önerilir. Diğer yandan tayların erişkin atlar için geliştirilmiş mevcut aşı formülasyonlarına zayıf yanıt verdikleri rapor edilmektedir (van Maanen ve ark, 1992; Bresgen, 2012). Bu bilgilere dayanarak, sunulan çalışmada 6 aylık yaşta ilk kombine EI + Tetanoz ve EHV 1,4 aşılması yapılan taylar kullanıldı.

Farklı enfeksiyöz ve/veya akut inflamatuvar durumlarda kemik iliğinden üretilen lökosit sayısının (WBC) artışı, normal bir yanıt olarak görülür ve bu değişiklik inflamatuvar yanıtın belirlenmesinde rutin olarak kullanılır (Shapiro ve Greenfield, 1987). Bu yönüyle WBC, atlarda klasik inflamasyon belirteçidir. İnflamatuvar uyarana yanıt olarak kısa süre içinde gelişen lökositoz, granulopoezisin uyarılması sonucu üretilen hücrelerin kemik iliği havuzundan periferel dolaşıma geçmesi ile ilişkilidir (Jain, 1993). Andersen ve ark, (2012), inaktif EI ve Tetanoz aşılmasının WBC sayısında önemli artışa neden olduğu, WBC sayısının aşılama 9 saat sonra artış gösterip 72 saat sonra çıkış değerine döndüğünü, buna karşın canlı rekombinant EI ve Tetanoz aşısının WBC sayısında oluşturduğu değişimin istatistiksel önemli olmadığını bildirmektedirler. İlk aşılması yapılan 6 ve 10 haftalık bebeklerde ortalama WBC sayısının aşılama öncesi değerlerle karşılaştırıldığında 1. günde önemli düzeylerde arttığı, kısa süreli olan bu artışın 2. günün sonunda aşılama öncesi düzeye döndüğü belirlenmiştir (Prentice ve ark, 2018). Bu çalışmada AŞI grubunda kombine EI + Tetanoz ve EHV 1,4 aşısı uygulamasından sonraki 1. günde vücut sıcaklığının anlamlı düzeyde artış gösterdiği, diğer günlerde (2., 4., 7. ve 15. günler) ise değişimin anlamlı olmadığı belirlendi (Tablo 8, Şekil 7). Çalışmada WBC sayısındaki artışın kısa süreli olması, öncelikle aşı reaksiyonunun hafifliğine bağlanabilir.

Akut faz yanıt kapsamında SAA konsantrasyonundaki artış, öncelikle inflamasyonun lokal veya sistemik, akut veya kronik seyretmesine, inflamasyonun şiddetine ve enfeksiyon etkenine (bakteriyel, viral) bağlı değişmektedir (Pepys ve ark, 1989; Thompson ve ark, 1992; Baumann ve Gauldie, 1994; Petersen ve ark, 2004). Aşılama ile ilgili olarak da aşının karakteri diğer AFP'ler gibi SAA artış ve düzeyini etkiler (Kaab, 2019). Aşının antijen içeriği, adjuvanı ve hacmi, inaktif aşılarla karşı şekillenen yanıtı belirleyen üç önemli faktördür (Abdelwahab ve ark, 2018). Adjuvanlar, antijenlere karşı immün yanıtı artıran ve AFY'ı etkileyen maddelerdir. Tavşanlarda, AFY'nın aşı/adjuvan kombinasyonuna bağlı olarak pozitif veya negatif olabildiği bildirilmiştir (Green, 2015). Atlarda İnfluenza ve Tetanoz'a karşı inaktif ve canlı rekombinant aşılanmanın yapıldığı çalışmada iki aşının enjeksiyon hacmi, adjuvanları ve suşlarının farklı olmasının AFY'ı etkilediği bildirilmiştir (Andersen ve ark, 2012). Bu çalışmada kullanılan EI + Tetanoz aşısı (Equilis® Prequenza Te; MSD, Hollanda);

40 Lf Tetanoz toksoidi, Equine İnfluenza Virüslerinden elde edilen 50 AU A/equine-2/South Africa/4/03 ve 50 AU A/equine-2/Newmarket/2/93'ün saflaştırılmış hemagglütininin alt üniteleri ile adjuvan olarak 375 µg saflaştırılmış saponin içeren inaktif bir aşıdır. EHV 1,4 (Duvaxyn® EHV 1,4 Vaccine; Zoetis, İspanya) aşısı ise inaktive edilmiş Equine Herpes Virüs tip 1, 438/77 suşu ve inaktive edilmiş Equine Herpes Virüs tip 4, 405/76 suşu, adjuvan olarak ise karbomer 934 P içerir. Serum amiloid A inflamatuvar uyarımdan 6-12 saat sonra hızla artmaya başlar ve 48 saatte pik seviyeye ulaşır (Jacobsen ve Andersen 2007; Tablo 2), 4-7 günde düşmeye başlar ve yaklaşık 3 hafta sonra başlangıçtaki seviyelerine döner (Jacobsen ve Andersen, 2007; Kjelgaard-Hansen ve Jacobsen, 2011; Passamonti ve ark, 2015). Atlarda SAA majör AFP olarak değerlendirilmekte ve konsantrasyonunun 1000 kata kadar arttığı rapor edilmektedir (Hultén ve ark, 1999b; Jacobsen ve Andersen, 2007; Eckersall ve Bell, 2010). Bu kapsamda SAA'nın serum/plazma konsantrasyonlarının, bakteriyel (*Rhodococcus equi*) (Hultén ve Demmers, 2002), viral (EHV, EI) enfeksiyonlar (Hultén ve ark, 1999a), kolik, diyare, sepsisemi, artrit (Stoneham ve ark, 2001) ve kastrasyon sonrası (Jacobsen ve ark, 2005) artış gösterdiği belirlenmiştir. Buna karşın yenidoğan taylarda, nonenfeksiyöz durumlarda (pasif transfer yetmezliği, mekonyum impaksiyonu vb.) SAA konsantrasyonlarının normal veya hafif arttığı saptanmıştır (Chavatte ve ark, 1992). Benzer şekilde klinik olarak *Rhodococcus equi* pneumonisi olan ve olmayan tayların serum SAA konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiş ve bu durumun enfeksiyonun süreci ve örnekleme aralığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Cohen ve ark, 2005). Erişkin atlarda Tetanoz ve EI kombine aşılamaının serum SAA ve plazma Fb konsantrasyonlarında önemli artışla karakterize bir AFY'a neden olduğu ve SAA konsantrasyonlarındaki değişimin belirgin bireysel farklılıklar da gösterdiği ortaya konulmuştur (Andersen ve ark, 2012). Diğer türlerle ilgili olarak da koyunlarda *Pasteurella* ve *Clostridium* aşılamaının Haptoglobin (Hp) ve SAA (Eckersall ve ark, 2008), buzağılarda *Mannheimia haemolytica* ve *Clostridium* aşılarının da SAA, Hp ve Seruloplazmin konsantrasyonlarında önemli artış şekillendirdiği belirlenmiştir (Arthington ve ark, 2013). Bu çalışmada KON grubunda anlamlı değişiklikler saptanmazken, AŞI grubunda 0. güne göre; uygulama sonrası 1. ve 2. günlerde plazma SAA konsantrasyonundaki önemli düzeyde artış ve artışın düzeyinde azalma olmakla birlikte 15. güne kadar 0. gün değerinden göreceli yüksekliği (Tablo 9; Şekil 8), aşılamaaya karşı bir AFY gelişimi olarak değerlendirilebilir. Kombine aşı uygulaması plazma SAA konsantrasyonunda 1. günde %134,4 (1,3 kat), 2. günde %532,1 (5 kat) artışa neden olduğu görüldü. Bu bulgular, artışın başlama ve pik düzeye ulaşma zamanı yönünden Andersen ve ark, (2012)'nin bildirimlerine benzer, ancak % artış ve

aşı uygulaması öncesi düzeye dönme zamanı yönünden farklıdır. Bu farklılıklar, diğerleri dışında tayların değişik patojenlere karşı aşılama gecikmiş veya zayıf adaptif immün yanıt göstermesi ve erişkin atlar için geliştirilmiş mevcut aşı formülasyonlarına zayıf yanıt vermesi ve aşılama bireysel yanıtın değişken olması (van Maanen ve ark, 1992; Eckersall ve ark, 2008; Andersen ve ark, 2012; Bresgen, 2012) ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bakteriyel enfeksiyonlar ve diğer aşılama ile kıyaslandığında, çalışmada söz konusu aşılama sonrası 1. ve 2. gündeki plazma SAA konsantrasyonundaki artışların 2-3 kat gibi oldukça sınırlı kalması (Tablo 9; Şekil 8), genelinde viral enfeksiyonlarda AFY'nin sınırlılığı (Kent, 1987; Pepys ve ark, 1989; Hultén ve ark, 1999a; Perez, 2019) ve taylarda akut faz reaksiyonun zayıflığı ile ilişkilendirilebilir.

Fibrinojen, inflamasyon, enfeksiyon ve stres durumlarının belirlenmesinde önemli rol oynayan, atların orta düzeyli bir AFP'idir. Andrews ve ark, (1994), Fb konsantrasyonlarının akut inflamasyondan 2 gün sonra artmaya başladığını, 4-7 günde pik değere ulaştığını ve artışın 2-4 kat olduğunu bildirirken, Crisman ve ark, (2008) ise plazma Fb konsantrasyonunda inflamasyondan sonraki 24-72 saatte 1-10 kat artış olduğunu bildirmektedir. Plazma Fb konsantrasyonu, atlarda sistemik inflamatuvar durumlarda (Borges ve ark, 2007) ve *Rhodococcus equi* ile enfekte taylarda (Giguère ve ark, 2003) prognozun belirlenmesinde kullanılabileceğini göstermiş; ancak yavaş bir AFY oluşturmasının klinik kullanımını sınırlandırdığı bildirilmiştir. Andersen ve ark, (2012), EI + Tetanoz ile aşılama sonrası erişkin atlarda plazma Fb konsantrasyonlarının 24. saatte artmaya başladığı ve 72-96. saatlerde pik seviyeye ulaştığını ve yaklaşık 1,5 katlık bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada EI + Tetanoz ve EHV 1,4 ile kombine aşılama yapılan tayların plazma Fb konsantrasyonları uygulama öncesi değerlerine göre, 4. günde 1,2 kat, 7. günde 1,6 kat artışlar bulundu (Tablo 10, Şekil 9). Bu bulgular Andersen ve ark, (2012) erişkin atlardaki bildirimlerine paralellik göstermekle birlikte, artışın başlama zamanı açısından farklıdır. Bu durum tayların farklı patojenlere karşı aşılama gecikmiş veya zayıf adaptif immün yanıt göstermeleri, erişkin atlar için geliştirilmiş mevcut aşı formülasyonlarına zayıf yanıt vermeleri (van Maanen ve ark, 1992; Bresgen, 2012) ile açıklanabilir.

Bu çalışmanın klinik kullanıma yönelik sonuçlarını bazı faktörler kısıtlamaktadır. Çalışmanın sonuçları taylarda EI + Tetanoz ve EHV 1,4 kombine ilk aşılama sonrası AFY oluşturduğunu ortaya koymakla birlikte, aşı etkinliği konusunda bir değerlendirme yapılmasını olanaklı kılmamaktadır. Etkin olmayan aşılama yarış alanlarında solunum yolu hastalıklarına neden olmakta, aynı zamanda yarışlar sona erdiğinde ve atlar çiftliklerine döndüğünde enfeksiyonların geniş coğrafi alanlara yayılımına neden olmaktadır (Cullinane ve

ark, 2010). Aşı etkinliği temel olarak uygulanan aşı ile ilgili antikor titrelerinin belirlenmesi ile ortaya konulur (Salk ve ark, 1945; Mouzin ve ark, 2004; Romiszewski ve ark, 2018). Enfeksiyöz etkenlere karşı aşılardan sonra spesifik koruyucu antikorların varlığı, virüs nötralizasyonu ve hemaglutinasyon inhibisyon (HI) testi gibi serolojik testlerle tespit edilebilir. Genç yarış atlarında, uygulanan ilk doz aşılamanın güçlü bir antikor yanıtını uarması çok önemlidir. Yüksek antikor seviyeleri, virüs saçılımının engellenmesi ve hastalıkların klinik olarak ortaya çıkmasının önlenmesini sağlar. Canine parvovirüs ve canine distemper virüs'e karşı aşılanan subklinik inflamasyonlu köpeklerde antikor titreleri ile AFP'lerden C-reaktif protein ile Hp konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon olduğu ve subklinik inflamasyonun aşı etkinliğini zayıflattığı gösterilmiştir (Romiszewski ve ark, 2018). Bu çalışmada, proje bütçesinin yetersizliği nedeniyle uygulanan EI + Tetanoz ve EHV 1,4 aşıları ile ilgili antikor titreleri, antikor titreleri ile akut faz biomarkerları arasındaki ilişkiler belirlenemedi. Bu nedenle uygulanan aşıların etkinliği değerlendirilemedi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ilk kombine Equine İnfluenza (EI) + Tetanoz ve Equine Herpes Virüs (EHV 1,4) aşılması uygulanan 6 aylık yaştaki İngiliz taylarda uygulama sonrası 1. günde WBC, 1. ve 2. günlerde SAA ve 4. ve 7. günlerde Fb konsantrasyonlarındaki artış hızlı fakat zayıf bir akut faz yanıt (AFY) geliştiğini ortaya koydu. Özellikle plazma SAA konsantrasyonunda uygulama sonrası 2. günden sonra azalma olmakla birlikte 15. gün değerlerinin çıkış değerinden göreceli olarak yüksek olduğu saptandı. Bu bulgulardan hareketle kombine EI + Tetanoz ve EHV 1,4 aşılması yapılan taylarda antikor titreleri eşliğinde aşı etkinliğinin kontrolünde kullanılabilirliğine yönelik çalışmalar yapılmasının yararlı olabileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

Abdelwahab MG, El Moghazy HM, Ibrahim EM, Hamouda FI, Warda MAS. Immune response against inactivated equine herpes virus vaccine prepared from local isolate in horses and donkeys in Egypt. *Journal of American Science* 2018, 14(1), 74-83.

Andersen SA, Petersen HH, Ersbøll AK, Falk-Rønne J, Jacobsen S. Vaccination elicits a prominent acute phase response in horses. *The Veterinary Journal* 2012, 191(2), 199-202.

Andrews DA, Reagan WJ, DeNicola DB. Plasma fibrinogen in recognizing equine inflammatory disease. *Compendium Continuing Education for Veterinarians* 1994, 16, 1349-1356.

Anonim, Multispecies SAA ELISA kit Instructions For Use, Tridelta Development Ltd., 2019.

Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF. Neuroleptic malignant syndrome: a neuroimmunologic hypothesis. *Canadian Medical Association Journal* 2010, 182(18), 834-838.

Aslan D. Akut Faz Proteinleri, In: Onat T, Emerk K, Sözmen EY (Eds.), İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık, Ankara, 2002, s 173-178.

Allen BV, Kold SE. Fibrinogen response to surgical tissue trauma in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 1988, 20, 441-443.

Allen GP, Bryans JT. Molecular epizootiology, pathogenesis, and prophylaxis of equine herpesvirus-1 infections. *Veterinary Microbiology and Immunology* 1986, 2, 78-144.

Arthington JD, Cooke RF, Maddock TD, Araujo DB, Moriel P, DiLorenzo N, Lamb GC. Effects of vaccination on the acute-phase protein response and measures of performance in growing beef calves. *Journal of Animal Science* 2013, 91, 1831-1837.

Badolato R, Wang JM, Stornello SL, Ponzi AN, Duse M, Musso T. Serum amyloid A is an activator of PMN antimicrobial functions: induction of degranulation, phagocytosis and enhancement of anti-Candida activity. *Journal of Leukocyte Biology* 2000, 67, 381-386.

Baker DJ. Rationale for the use of influenza vaccines in horses and the importance of antigenic drift. *Equine Veterinary Journal* 1986, 18(2), 93-96.

Balasuriya DU, Johnson A, Lunn DP, Morgan K, Pusterla N, Timoney P, Vaala W, Wilson WD, Whitman J. (2015). American Association Equine Practitioners (AAEP) Vaccination Guidelines, <https://aaep.org/guidelines/vaccination-guidelines> (25.10.2019).

Barton GM, Medzhitov R. Toll-like receptors and their ligands. *Current Topics Microbiology and Immunology* 2002, 270, 81-92.

Baumann HJ, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994, 15, 74-88.

Becker U, Bartl K, Wahlefeld AW. A functional photometric assay for plasma fibrinogen. *Thrombosis Research* 1984, 35, 475-484.

Belgrave RL, Dickey MM, Arheart KL. Assessment of serum amyloid A testing of horses and its clinical application in a specialized equine practice. *Journal of the American Veterinary Medicine Association* 2013, 243, 113-119.

Bernoco MM, Liu IK, Willits NH. Hemolytic complement activity and concentrations of its third component during maturation of the immune response in colostrum-deprived foals. *American Journal of Veterinary Research* 1994, 55(7), 928-933.

Borges AS, Divers TJ, Stokol T, Mohammed OH. Serum iron and plasma fibrinogen concentrations as indicators of systemic inflammatory diseases in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007, 21(3), 489-494.

Bresgen C, Lammer M, Wagner B, Osterrieder N, Damiani AM. Serological responses and clinical outcome after vaccination of mares and foals with equine herpesvirus type 1 and 4 (EHV-1 and EHV-4) vaccines. *Veterinary Microbiology* 2012, 160, 9-16.

Brosnahan MM, Osterrieder N. Equine herpesvirus-1: a review and update. *Infectious Diseases of the Horse* 2009, 41-51.

Byars DT, Gonda KC. Equine History, Physical Examination, Records, and Recognizing Abuse or Neglect in Patients. In: Smith BP (Edt), Large Animal Internal Medicine. 5 th edition. Elsevier-Mosby, St. Louis, Missouri, 2015, s 13-20.

Carty CL, Heagerty P, Nakayama K, McClung EC, Lewis J, Lum D, Bacus T. Inflammatory response after influenza vaccination in men with and without carotid artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2006, 26(12), 2738-2744.

Ceciliani F, Giardino A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute phase proteins. *Protein and Peptide Letters* 2002, 9(3), 211-223.

Chambers TM. A brief introduction to equine influenza and equine influenza viruses. In: Spackman E (Edt), *Animal Influenza Virus*. Humana Press, New York, 2014, s 365-370.

Chase CC, Hurley DJ, Reber AJ. Neonatal immune development in the calf and its impact on vaccine response. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 2008, 24, 87-104.

Chavatte PM, Pepys MB, Roberts B, Ousey JC, McGladdery AJ, Rosedale PD. Measurement of serum amyloid A protein (SAA) as an aid to differential diagnosis of infection in newborn foals. *Equine Infectious Disease* 1992, 33-38.

Clauss, A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematologica* 1957, 17, 237-246.

Clem AS. Fundamentals of vaccine immunology. *Journal of Global Infectious Diseases* 2011, 3(1), 73.

Cohen ND, Chaffin MK, Vandenplas ML, Edwards RF, Nevill M, Moore JN, Martens RJ. Study of serum amyloid A concentrations as a means of achieving early diagnosis of *Rhodococcus equi* pneumonia. *Equine Veterinary Journal* 2005, 37(3), 212-216.

Conboy HS, Berry DB, Fallon EH. Failure of foal seroconversion following equine influenza vaccination. Proceedings of the 43rd Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, s 22-23, December 7-10 1997, Phoenix, Arizona, USA.

Constable PD, Hinchliff KW, Done S, Gruenberg W. *Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats*. 11th edition. Philadelphia, Saunders Ltd, 2016, 2, s 278.

Cray C, Zaias J, Altman NH. Acute phase response in animals: a review. *Comparative Medicine* 2009, 59(6), 517-526.

Crisman MV, Scarratt WK. Immunodeficiency Disorders in Horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2008, 24, 299-310.

Cullinane A, Elton D, Mumford J. Equine influenza - surveillance and control. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2010, 4(6), 339-344.

Daly JM, Yates RJ, Browse G, Swann Z, Newton JR, Jessett D. Comparison of hamster and pony challenge models for evaluation of effect of antigenic drift on cross protection afforded by equine influenza vaccines. *Equine Veterinary Journal* 2003, 35(5), 458-462.

Daly J, Daas A, Behr-Gross ME. Collaborative study for the establishment of a candidate equine influenza subtype 2 American-like strain A/EQ/South Africa/4/03-horse antiserum biological reference preparation. *Pharmeuropa Bio* 2007, 1, 7-14.

Day MJ, Schultz RD. *Veterinary Immunology, Principles and practice.* 2nd Edition, London, CRCpress, 2014, 1-257.

Demmers S, Johannisson A, Grondahl G, Jensen-Waern M. Neutrophil functions and serum IgG in growing foals. *Equine Veterinary Journal* 2001, 33, 676-680.

Dodds WJ. Hemostasis. In: Kaneko JJ (Edt), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 4th edition. San Diego, USA, Academic Press, 1989, s 274-325.

Eckersall PD, Bell R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal* 2010, 185(1), 23-27.

Eckersall PD, Lawson FP, Kyle CE, Waterston M, Bence L, Stear MJ, Rhind SM. Maternal undernutrition and the ovine acute phase response to vaccination. *BMC Veterinary Research* 2008, 4(1), 1-10.

Eckersall PD, Young FJ, McComb C, Hogarth CJ, Safi S, Fitzpatrick JL, McDonald T. Acute phase proteins in serum and milk from dairy cows with clinical mastitis. *Veterinary Record* 2001, 148(2), 35-41.

Edlund CT, Daly J, Sindle T, Guigal PM, Audonnet JC, Minke JM. Efficacy of a recombinant equine influenza vaccine against challenge with an American lineage H3N8 influenza virus responsible for the 2003 outbreak in the United Kingdom. *Veterinary Record* 2005, 156(12), 367-371.

Finn TM, Egan W. Vaccine additives and manufacturing residuals in United States-licensed vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P (Eds.), *Vaccines*, Philadelphia, Saunders, 2008, s 73-81.

Flaminio MJBF. The immun system. In: Higgins AJ, Snyder JR (Eds.), *The Equine Manual*. 2nd edition, China, Elsevier-Saunders, 2006, s 113-149.

Flaminio MJ, Rush BR, Davis EG. Characterization of peripheral blood and pulmonary leukocyte function in healthy foals. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2000, 73(3-4), 267-285.

Flaminio MJ, Rush BR, Shuman W. Peripheral blood lymphocyte subpopulations and immunoglobulin concentrations in healthy foals and foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1999, 13(3), 206-212.

Gershwin LJ, Netherwood KA, Norris MS, Behrens NE, Shao MX. Equine IgE responses to non-viral vaccine components. *Vaccine* 2012, 30 (52), 7615-7620.

Ghazal P, Dickinson P, Smith CL. Early life response to infection. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2013, 26, 213-218.

Gherardi RK, Coquet M, Cherin PL. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 2001, 124, 1821-1831.

Giguère S, Berghaus LJ, Miller CD. Clinical assessment of a point of care serum amyloid A assay in foals with bronchopneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2016, 30(4), 1338-1343.

Giguère S, Polkes AC. Immunologic disorders in neonatal foals. *Veterinary Clinics: Equine Practice* 2005, 21(2), 241-272.

Giguère S, Prescott JF. Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention of *Rhodococcus equi* infections in foals. *Veterinary Microbiology* 1997, 56, 313-334.

Giguère S, Prescott JF. Equine immunity to bacteria. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2000, 16(1), 29-63.

Gildea S, Arkins S, Walsh C, Cullinane A. A comparison of antibody responses to commercial equine influenza vaccines following primary vaccination of thoroughbred weanlings-A randomised blind study. *Vaccine* 2011, 29(49), 9214-9223.

Gilkerson RJ, Whalley MJ, Drummer EH, Studdert JM, Love ND. Epidemiological studies of equine herpesvirus 1 (EHV-1) in thoroughbred foals: a review of studies conducted in the Hunter Valley of New South Wales between 1995 and 1997. *Veterinary Microbiology* 1999, 68, 15-25.

Green MD. Acute phase responses to novel, investigational vaccines in toxicology studies: the relationship between C-reactive protein and other acute phase proteins. *International Journal of Toxicology* 2015, 34, 379-383.

Grondahl G, Sternberg S, Jensen-Waern M. Opsonic capacity of foal serum for the two neonatal pathogens *Escherichia coli* and *Actinobacillus equuli*. *Equine Veterinary Journal* 2001, 33(7), 670-675.

Grondin TM, Dewitt SF. Normal Hematology of the Horse and Donkey. In: Weiss DJ, Wardrop JK (Eds.), *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th edition, Singapore, Blackwell, 2010, 821-828.

Gruys E, Obwolo MJ, Toussaint M. Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review. *The Veterinary Bulletin* 1994, 64, 1009-1018.

Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University Science* 2005, 6, 1045-1056.

Gundasheva D, Tsachev I. Laboratory and field studies on acute phase response of horses after vaccination against equine influenza virus and equine herpes virus 4. *Trakia Journal of Sciences* 2015, 13(1), 88-92.

Habif S. İnflamatuvar yanıtta akut faz proteinler. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 2005, 43(2), 55-65.

Harvey JW. Normal hematologic values. In: Koterba AM, Drummond WH, Kosch PC (Eds.) *Equine clinical neonatology*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990, s 561-570.

Hietala SK, Ardans AA. Neutrophil phagocytic and serum opsonic response of the foal to *Corynebacterium equi*. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1987, 14, 279-294.

Holznagel DL, Hussey S, Mihalyi JE. Onset of immunoglobulin production in foals. *Equine Veterinary Journal* 2003, 35(6), 620-622.

Hultén C, Sletten K, Foyen Bruun C, Marhaug G. The acute phase serum amyloid A (SAA) in the horse: isolation and characterisation of three isoforms. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1997, 57, 215-227.

Hultén C, Sandgren B, Skioldebrand E, Klingenberg B, Marhaug G, Forsberg M. The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker in equine influenza virus infection. *Acta Veterinaria Scandinavia* 1999a, 40(4), 323-333.

Hultén C, Tulamo RM, Suominen MM, Burvall K, Marhaug G, Forsberg M. A non-competitive chemiluminescence enzyme immunoassay for the equine acute phase protein serum amyloid A (SAA) - a clinically useful inflammatory marker in the horse. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1999b, 68, 267-281.

Hultén C, Demmers S. Serum amyloid A (SAA) as an aid in the management of infectious disease in the foal: comparison with total leucocyte count, neutrophil count and fibrinogen. *Equine Veterinary Journal* 2002, 34(7), 693-698.

Husby G, Natvig JB. A serum component related to nonimmunoglobulin amyloid protein AS, a possible precursor of the fibrils. *Journal of Clinical Investigation* 1974, 53, 1054-1061.

Ingenbleek M, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Annual Review of Nutrition* 1994, 14, 495-533.

Jacobsen S, Andersen PH. The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as a marker of inflammation in horses. *Equine Veterinary Education* 2007, 19(1), 38-46.

Jacobsen S, Halling-Thomsen M, Nanni S. Concentrations of serum amyloid A in serum and synovial fluid from healthy horses and horses with joint disease. *American Journal of Veterinary Research* 2006, 67, 1738-1742.

Jacobsen S, Jensen JC, Frei S, Jensen AL, Thoenner MB. Use of serum amyloid A and other acute phase reactants to monitor the inflammatory response after castration in horses: a field study. *Equine Veterinary Journal* 2005, 37, 552-556.

Jain NC. Essentials of veterinary hematology. 1st edition, Lea and Febiger records, Philadelphia, 1993, s 349-380.

Jeffcott LB. Studies on passive immunity in the foal: I. γ -globulin and antibody variations associated with the maternal transfer of immunity and the onset of active immunity. *Journal of Comparative Pathology* 1974, 84(1), 93-101.

Kaab HTM. Acute phase proteins as a biomarker of health and disease in chickens. PhD Thesis, University of Glasgow, 2019, 240.

Kapoor S, Sharma H, Singh M, Kumar P, Ranjan K, Kumari A, Khirbat R. Equine herpesviruses: A brief review. *Nine* 2014, 6-25.

Kay G, Knottenbelt DC. Tetanus in equids: a report of 56 cases. *Equine Veterinary Education* 2007, 19(2), 107-112.

Kent JE. Specific serum protein changes associated with primary and secondary *Strongylus vulgaris* infections in pony yearlings. *Equine Veterinary Journal* 1987, 19, 133-137.

Kjelgaard-Hansen M, Jacobsen S. Assay validation and diagnostic applications of major acute-phase protein testing in companion animals. *Clinical Laboratory Medicine* 2011, 31, 51-70.

Koj A. Cytokines regulating acute inflammation and synthesis of acute phase protein, *Blut* 1985, 51, 267-74.

Kondo T, Mc Gregor M, Chu Q, Chen D, Horimoto T, Kawaoka Y. A protective effect of epidermal powder immunization in mouse model of equine herpesvirus 1 infection. *Virology* 2004, 318, 414-419.

Le J, Vilcek J. Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Laboratory Investigation* 1989, 61, 588-602.

- Leclere M, Bedard C, Cortes-Dubly ML, Lavoie JP.** Blood hypercoagulability and systemic inflammation in horses with heaves. *The Veterinary Journal* 2015, 206(1), 105-107.
- Lee KW, Lee KN, Lillehoj HS, Park JH.** Serum concentration of acute phase proteins and cytokines in vaccinated pigs challenged with foot-and-mouth disease virus serotype O. *Revista Brasileira de Zootecnia* 2019, 48, 1-7.
- Lunn DP, Holmes MA, Duffus WpH.** Equine T lymphocyte MHC II expression: variation with age and subset. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1993, 35, 225-238.
- Lunn DP, Horohov DW.** The Equine Immune System. In: Reed SM, Bayly WM, Sellon DC (Eds.), *Equine Internal Medicine*. 2nd Edition, Saunders, St. Louis, Missouri, 2004, s 1-29.
- Mackay RJ.** Tetanus. In: Sellon DC, Long MT (Eds.), *Equine Infectious Diseases*. 2nd edition. Saunders Elsevier, St Louis, Missouri, 2014, s 368-372.
- McDonald TL, Larson MA, Mack DR.** Elevated extrahepatic expression and secretion of mammary-associated serum amyloid A 3 (M-SAA3) into colostrum. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 83, 203-211.
- McGovern K.** Acute phase proteins and their clinical use in adult horse. *UK-Vet Equine* 2018, 2(2), 42-48.
- Mills PC, Auer DE, Kramer H, Barry D, Ng JC.** Effects of inflammation associated acute phase response on hepatic and renal indices in the horse. *Australian Veterinary Journal* 1998, 76, 187-194.
- Moser M, Leo O.** Key concepts in immunology. *Vaccine* 2010, 28, C2-C13.
- Morris DD, Gaulin G, Strzeminenski PJ.** Assessment of neutrophil migration, phagocytosis and bactericidal capacity in neonatal foals. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1987, 16, 1173-184.
- Mouzin DE, Lorenzen MJ, Haworth JD, King VL.** Duration of serologic response to five viral antigens in dog. *Journal of the American Veterinary Association* 2004, 224, 55-60.
- Mumford JA, Bates J.** Trials of an inactivated equid herpesvirus 1 vaccine: challenge with a subtype 2 virus. *Veterinary Record* 1984, 114, 375-381.

- Mumford JA, Wilson H, Hannant D, Jessett DM.** Antigenicity and immunogenicity of equine influenza vaccines containing a Carbomer adjuvant. *Epidemiology and Infection* 1994b, 112(2), 421-437.
- Murata H, Shimada N, Yoshioka M.** Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*. 2004, 168, 28-40.
- Myers C, Wilson WD.** Equine influenza virus. *Clinical Techniques Equine Practice* 2006, 5, 187-196.
- Neil KM, Axon JE, Begg AP, Todhunter PG, Adams PL, Fine AE, Caron JP, Adkins AR.** Retrospective study of 108 foals with septic osteomyelitis. *Australian Veterinary Journal* 2010, 88, 4-12.
- Ness SL, Brooks MB.** Fibrin and Fibrinogen Degradation Products (FDPs), In: Pusterla N, Higgins J (Eds.), *Interpretation of Equine Laboratory Diagnostics*, Wiley Blackwell, USA, 2018, s 143-145.
- Newquist JM, Baxter GM.** Evaluation of plasma fibrinogen concentration as an indicator of physeal or epiphyseal osteomyelitis in foals: 17 cases (2002-2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2009, 235, 415-419.
- Newton JR, Townsend HG, Wood JL, Sinclair R, Hannant D, Mumford JA.** Immunity to equine influenza: relationship of vaccine-induced antibody in young thoroughbred racehorses to protection against field infection with influenza A/equine-2 viruses (H3N8). *Equine Veterinary Journal* 2000, 32(1), 65-74.
- Nunokawa Y, Fujinaga T, Taira T.** Evaluation of serum amyloid A protein as an acute phase reactive protein in horses. *The Journal of Veterinary Medical Science* 1993, 55, 1011-1016.
- Nyaga PN, Wiggins AD, Priester WA.** Epidemiology of equine influenza, risk by age, breed and sex. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Disease* 1980, 3, 67-73.
- Olson NC, Hellyer PW, Dodam JR.** Mediators and vascular effects in response to endotoxin. *British Veterinary Journal* 1995, 151, 489-522.

Overmann J. Blood proteins and acute phase proteins. In: Pusterla N, Higgins J (Eds.). *Interpretation of Equine Laboratory Diagnostics*, Wiley Blackwell, USA, 2018, s 133-139.

Pailot R. A systematic review of recent advances in equine influenza vaccination. *Vaccines* 2014, 2(4), 797-831.

Pailot R, Hannant D, Kydd JH. Vaccination against equine influenza: quid novi?. *Vaccine* 2006, 24, 4047-4061.

Park AW, Wood JL, Daly JM, Newton JR, Glass K, Henley W. The effects of strain heterology on the epidemiology of equine influenza in a vaccinated population. *Biological Science* 2004, 271(1548), 1547-1555.

Passamonti F, Vardi DM, Stefanetti V. *Rhodococcus equi* pneumonia in foals: An assessment of the early diagnostic value of serum amyloid A and plasma fibrinogen concentrations in equine clinical practice. *The Veterinary Journal* 2015, 203(2), 211-218.

Pepys MB, Baltz ML, Tennent GA. Serum amyloid A (SAA) in horses: objective measurement of the acute phase response. *Equine Veterinary Journal* 1989, 21, 106-109.

Perkins GA, Wagner B. The development of equine immunity: Current knowledge on immunology in the young horse. *Equine Veterinary Journal* 2015, 47(3), 267-274.

Perez L. Acute phase protein response to viral infection and vaccination. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2019, 196-202.

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

Phillips TR, Schultz RD. Failure of vaccine or virulent strains of canine parvovirus to induce immunosuppressive effects of the immune system of the dog. *Viral Immunology* 1987, 1, 135-143.

Pilliner S, Davis Z. *Equine Science* (2nd ed), Blackwell Publishing Ltd, 2004, 336.

Pollock PJ. Studies exploring the potential use of Serum Amyloid A (SAA) and other equine acute phase proteins for the investigation, monitoring and prognostication of disease in horses. PhD Thesis. University of Glasgow, Scotland 2017, 247.

Prentice S, Kamushaaga Z, Nash SB, Elliott AM, Dockrell HM, Cose S. Post-immunization leucocytosis and its implications for the management of febrile infants. *Vaccine* 2018, 36(20), 2870-2875.

Pyörola S. Hirvonen's thesis on acute phase response in dairy cattle. PhD Thesis, University of Helsinki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Veterinary Sciences, Helsinki 2000, 79.

Quinn PJ, Markey BK, Leonard FC, Fitzpatrick ES, Fanning S, Hartigan PJ. *Clostridium* species, In: Quinn PJ, Markey BK, Leonard FC, Fitzpatrick ES, Fanning S, Hartigan PJ (Eds.), *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. 2nd edition. Wiley-Blackwell, United Kingdom, 2011, s 233-249.

Reichmann P, Lisboa JAN, Araújo RG. Tetanus in equids: a review of 76 cases. *Journal of Equine Veterinary Science* 2008, 28(9), 518-523.

Rigden RC, Carrasco CP, Barnett PV, Summerfield A, McCullough KC. Innate immune responses following emergency vaccination against foot-and-mouth disease virus in pigs. *Vaccine* 2003, 21(13-14), 1466-1477.

Romiszewski R, Kostro K, Lisiecka U. Effects of subclinical inflammation on C-reactive protein and haptoglobin levels as well as specific humoral immunity in dogs vaccinated against canine distemper and parvovirus. *BMC Veterinary Research* 2018, 14(70), 1-6.

Salk JE, Menke WJJr, Francis TJr. A clinical, epidemiological and immunological evaluation of vaccination against epidemic influenza, *American Journal of Hygiene* 1945, 42, 57-93.

Sanada Y, Noda H, Nagahata H. Development of lymphocyte blastogenic response in the neonatal period of foals. *Zentralbl Veterinarmed A* 1992, 39(1), 69-75.

Satoh M, Fujinaga T, Okumora M, Hagio M. Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for quantitative measurement of serum amyloid A protein in horses. *American Journal of Veterinary Research* 1995, 56, 1286-1290.

Shapiro MF, Greenfield S. The complete blood count and leukocyte differential count. An approach to their rational application. *Annals of Internal Medicine* 1987, 106, 65-74.

- Singh BK, Tandon SN, Virmani N.** Immune responses to inactivated oil adjuvanted Equine Herpes Virus-1 using different emulsifiers in horses. *Indian Journal of Biotechnology* 2006, 5, 42-46.
- Sjolander A, Cox JC, Barr IG,** Iscoms: An adjuvant with multiple functions. *Journal of Leukocyte Biology* 1998, 64, 713-723.
- Smith R, Chaffin MK, Cohen ND.** Age-related changes in lymphocyte subsets of Quarter horse foals. *American Journal of Veterinary Research* 2002, 63(4), 531-537.
- Sovinova O, Tumova B, Pouska F, Nemeč J.** Isolation of a virus causing respiratory disease in horses. *Acta Virologica* 1958, 2, 52-61.
- Steel DM, Whitehead AS.** The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994, 15 (2), 81-88.
- Stokka GL, Edwards AJ, Spire MF, Brandt RT, Smith JE.** Inflammatory response to clostridial vaccines in feedlot cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1994, 204, 415-419.
- Stone, MJ.** Amyloidosis: a final common pathway for protein deposition in tissues. *Blood* 1990, 75(3), 531-545.
- Stoneham S, Palmer L, Cash R.** Measurement of serum amyloid A in the neonatal foal using a latex agglutination immunoturbidimetric assay: Determination of the normal range, variation with age, and response to disease. *Equine Veterinary Journal* 2001, 33, 599-603.
- Strasser A, May B, Teltscher A, Wistrela E, Niedermuller H.** Immune modulation following immunization with polyvalent vaccines in dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2003, 94, 113-121.
- Tallmadge RL.** The Immune System of the Young Horse. In: Julia M, Felipe B (Eds.), *Equine Clinical Immunology*. 1st edition. John Wiley & Sons, 2015, s 11-22.
- Takeuchi O, Akira S.** Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010, 140(6), 805-820.

- Thompson D, Milford-Ward A, Whicher JT.** The value of acute phase protein measurements in clinical practice. *Annals of Clinical Biochemistry* 1992, 26, 123-131.
- Topper MJ, Prasse KW.** Analysis of coagulation proteins as acute-phase reactants in horses with colic. *American Journal of Veterinary Research* 1998, 59, 542-545.
- Urieli-Shoval S, Cohen P, Eisenberg S.** Widespread expression of serum amyloid A in histologically normal human tissues: predominant localisation to the epithelium. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 1998, 46, 1377-1384.
- Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH.** Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1994, 8(3), 531-552.
- Van Maanen C, Bruin G, de Boer-Luijze E, Smolders G, de Boer GF.** Interference of maternal antibodies with the immune response of foals after vaccination against equine influenza. *Veterinary Quarterly* 1992, 14, 13-17.
- Van Maanen C.** Equine herpesvirus 1 and 4 infections: an update. *Veterinary Quarterly* 2002, 24(2), 57-78.
- Van Oirschot JT, Bruin G, Boer-Luytze E de, Smolders G.** Maternal antibodies against equine influenza virus in foals and their interference with vaccination. *Journal of Veterinary Medicine B* 1991, 38, 391-396.
- Waddell GH, Teigland MB, Sigel MM.** A new influenza virus associated with equine respiratory disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1963, 143, 587-590.
- Wakimoto Y.** Slide reversed passive latex agglutination test a simple and practical method for equine serum amyloid A (SAA) protein determination. *Japanese Journal of Veterinary Research* 1996, 44(1), 43.
- Walker C, Packiarajah P, Gilkerson RJ, Love ND, Whalley MJ.** Primary and challenge infection of mice with equine herpesvirus 1, strain HSV25A. *Virus Research* 1998, 57, 151-162.
- Weber A, Weber AT, McDonald TL, Larson MA.** Staphylococcus aureus lipotechoic acid induces differential expression of bovine serum amyloid A3 (SAA3) by mammary epithelial

cells: Implications of early diagnosis of mastitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2006, 109, 79-83.

Wessely-Szponder J, Belkot Z, Bobowiec R, Kosior-Korzecka U, Wojcik M. Transport induced inflammatory responses in horses. *Polish Journal of Veterinary Sciences* 2015, 18(2), 407-413.

Wichtel MG, Anderson KL, Johnson TV. Influence of age on neutrophil function in foals. *Equine Veterinary Journal* 1991, 23, 466-469.

Wilson WD. Vaccination Programs for Foals and Weanlings. Proceeding of the 45th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, s 254-263, December 5-8, 1999, Albuquerque, New Mexico.

Wilson WD, Mihalyi JE, Hussey S. Passive transfer of maternal immunoglobulin isotype antibodies against tetanus and influenza and their effect on the response of foals to vaccination. *Equine Veterinary Journal* 2001, 33(7), 644-650.

Witkowska-Pilaszewicz OD, Żmigrodzka M, Winnicka A, Miśkiewicz A, Strzelec K, Cywińska A. Serum amyloid A in equine health and disease. *Equine Veterinary Journal* 2019, 51(3), 293-298.

EKLER

Ek 1

Çiftlik İzin Belgesi

Tarih: 14.01.2019

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA' nın yürütücüsü olduğu "**Taylarda Kombine Aşılamanın (Equine İnfluenza, Tetanoz ve Equine Herpes Virüs) Serum Amiloid A, Fibrinojen ve WBC Konsantrasyonlarına Etkileri**" başlıklı çalışma için İzmir ili Menderes ilçesi Çakal Tepe mahallesinde bulunan Buğdaycı Harası TR 35-906228 numaralı işletmemdeki taylardan kan örneklerinin alınmasını ve sonuçların bilimsel olarak sunulmasını kabul ediyorum.

ADRES:

Çakal Tepe Köyü Palamut Sokak
No.82 Menderes/ İZMİR

İşletme Sahibi Adı SOYADI

Cüneyt BUĞDAYCI

İşletme Sorumlusu Adı SOYADI

İbrahim BULUT

TC:68908057182

Tel:05335132082



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK
KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



Aydın, 26/02/2019

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2019 Yılı II. Oturum
Sayı : 64583101/2019/009
Proje Başlığı : Taylarda Kombine Aşılamanın (Equine İnfluenza, Tetanoz ve Equine Herpes Virüs) Serum Amiloid A ve Fibrinojen Konsantrasyonları ile Total Lökosit Sayısına (WBC) Etkileri.
Proje Yürütücüsü : Hüseyin VOYVODA
Proje Ekibi : Yüksel YENİLMEZ

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.


Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan



Prof. Dr. Turhan DOĞST
Başkan Yardımcısı


Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye


Prof. Dr. Deniz ÇOBAN
Üye


Prof. Dr. Yücel KOCA
Üye


Doç. Dr. Evrim DERELİ FIDAN
Üye


Vet. Hek. Dr. Serdar AKTAŞ
Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Vet. Hek. Dr. Birgül ÜNAL
Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Yurdagül ALTINBAŞ
Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : YENİLMEZ Yüksel
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Bodrum / 22.07.1994
Telefon : 555 871 74 93
E-mail : yukselyenilmez48@gmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	
Y. Lisans	Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (Veteriner)	Devam Ediyor
Lisans	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi	12.06.2017
Lise	Bodrum Anadolu Lisesi	08.06.2012