

T.C.

AKSARAY ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

KORUYUCU AMAÇLI MANTAR AŞISI KULLANILAN ATLARDA DİNAMİK TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ VE TOTAL OKSİDAN/ANTİOKSİDAN DENGENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ülkü KURT

DANIŞMAN

Prof. Dr. İlker ÇAMKERTEN

AKSARAY-2023



T.C.

AKSARAY ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

KORUYUCU AMAÇLI MANTAR AŞISI KULLANILAN ATLARDA DİNAMİK TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ VE TOTAL OKSİDAN/ANTİOKSİDAN DENGENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ülkü KURT

DANIŞMAN

Prof. Dr. İlker ÇAMKERTEN

AKSARAY-2023

Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

ÜLKÜ KURT tarafından savunulan koruyucu amaçlı mantar aşısı kullanılan atlarda dinamik tiyol/disülfit dengesi ve total oksidan/antioksidan dengenin değerlendirilmesi isimli çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı - Danışman: İlker ÇAMKERTEN ...……
Aksaray Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Onaylıyorum ☒ Onaylamıyorum □

Üye: Doç. Dr. Ali Evren HAYDARDEDEOĞLU ...……
Aksaray Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Onaylıyorum ☒ Onaylamıyorum □

Üye: Dr. Pelin Fatoş POLAT DİNÇER ...……
Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Onaylıyorum ☒ Onaylamıyorum □

Bu tez, Aksaray Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu …… tarih ve …… sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Sevilay USLU DİVANOĞLU

Enstitü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Koruyucu amaçlı mantar aşısı kullanılan atlarda dinamik tiyol/disülfit dengesi ve total oksidan/antioksidan dengenin değerlendirilmesi yüksek lisans tezinin içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını bildiririm. Beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

İmza

ÜLKÜ KURT

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin hazırlanması esnasında başından itibaren değerli katkılarını esirgemeyen, sabırla beni yönlendiren, zorlandığım anlarda beni motive eden, ihtiyaç duyduğum her türlü ekipmanı ve ortamı temin eden, bilgi ve birikimleri ile bana yol gösterici olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. İlker ÇAMKERTEN'e; her zaman yanımda olan, bana olan inançlarını asla yitirmeyen, maddi manevi tüm desteklerini ve sabırlarını benden esirgemeyen annem Hatice KURT, babam Memet KURT, ablam Tuğçe KURT ve kız kardeşim Kübra KURT'a en içten duygularımla teşekkürlerimi sunarım.

Ülkü KURT

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....i

İÇİNDEKİLER.....ii

ÖZET.....iv

ABSTRACT.....v

ŞEKİLLER DİZİNİ.....vi

ÇİZELGELER DİZİNİ.....vii

SİMGELER VE KISALTMALAR.....viii

1. GİRİŞ.....1

2. GENEL BILGILER.....3

2.1. Atlarda Fungal Enfeksiyon.....3

2.1.1. Etiyoloji.....3

2.1.2. Klinik belirtiler.....4

2.1.3. Bulaşma.....4

2.1.3. Teşhis.....8

2.1.4. Tedavi.....8

2.1.5. Koruma ve kontrol.....9

2.2. Oksidatif Stres.....10

2.2.1. Tiyol-disülfid dengesi.....13

2.2.2. Tiyol-disülfidin klinik önemi.....14

2.2.3. Total antioksidan seviye (TAS).....14

2.2.4. Total oksidan seviye (TOS).....15

2.2.5. Oksidatif stres indeksi (OSİ).....15

2.2.6. Antioksidanlar.....15

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....17

3.1.Gereç.....17

3.1.1. Hayvan materyali/ Grupların oluşturulması.....17

3.2. Yöntem.....17

3.2.1 Aşı uygulaması.....17

3.2.2. Örneklerin toplanması ve hazırlanması.....18

3.3. Biyokimyasal analizler.....18

3.3.1. Tiyol/disülfit dengesinin belirlenmesi.....18

3.3.2. Toplam antioksidan durumu (TAS).....18

3.3.3. Toplam oksidan durumu (TOS).....19

3.3.4. Oksidatif stres endeksi (OSI).....19

3.3.5. İstatistik analiz.....19

4. BULGULAR.....20

4.1. Laboratuvar Bulguları.....20

5. TARTIŞMA.....22

6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....28

KAYNAKLAR.....30

EKLER.....37

EK A. Santrifüj Edilen Örneklerin Fotoğrafları.....37

EK B. Tc Aksaray Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı Kararı.....38

ÖZGEÇMİŞ.....39

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KORUYUCU AMAÇLI MANTAR AŞISI KULLANILAN ATLARDA DİNAMİK TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ VE TOTAL OKSİDAN/ANTİOKSİDAN DENGENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan: Ülkü KURT

Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. İlker ÇAMKERTEN

ÖZET

Atlarda yüzeysel ve sistemik mantar hastalığına yol açan birçok mantar vardır. Bu türlerin oluşturduğu enfeksiyon türe ve konağa göre farklı seviyelerde olabilir. Enfeksiyon yaş ve cinsiyet farketmeksizin tüm atlarda görülür. *Trichophyton verrucosum* gibi zoonoz mantarlar, enflamatuar karakterde deri enfeksiyonu üretebilir. Farklı yollarla ve hızlı bulaşan bu hastalık için aşılama oldukça önemlidir.

Aşı uygulanan atlarda enfeksiyona karşı koruyucu özelliğinin bulunmasının yanı sıra hayvanlarda bir stres faktörü olarak etkilemesi serbest radikal düzeylerini arttırabilir.

Oksidatif stres oksidan/antioksidan dengenin oksidan lehine bozulmasıdır. Oksidatif hasarın hastalıkların oluşumuna rolü olduğunu pek çok yayın kanıtlamıştır. Oksidatif mekanizma, pek çok hastalığın hem nedeni hemde oluşum sürecinde aktif rol oynar.

Bu çalışmada, çoğu araştırmada hastalıkların oluşumuyla bağlantısı kanıtlanan oksidatif stresin mantar aşısı sonrası değişiminin gösterilmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda mantar aşısı ile koruma amaçlanan atlarda bazı serum oksidatif stres parametrelerindeki (tiyol/disülfit dengesi ve total oksidan/antioksidan durumu) değişikliklerin izlenmesi ve sonuçlarının değerlendirilip bilimsel literatüre yeni bilgilerin kazandırılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aşı, Fungal Enfeksiyon, Oksidatif Stres.

Ocak, 2023; 52 sayfa

MASTER'S THESIS

EVALUATION OF DYNAMIC THIOLE/DISULFITE BALANCE AND TOTAL OXIDANT/ANTIOXIDANT BALANCE IN HORSE USED WITH PROTECTIVE FUNGUS VACCINE

Prepared by: Ülkü KURT

Aksaray University Institute of Health Sciences

Department of Veterinary Internal Diseases

Advisor: Prof. Dr. İlker ÇAMKERTEN

ABSTRACT

There are many fungi that cause superficial and systemic fungal disease in horses. The infection caused by these species may be at different levels depending on the species and the host. Infection occurs in all horses, regardless of age and sex. Zoonotic fungi such as *Trichophyton verrucosum* can produce skin infections of an inflammatory character. Vaccination is very important for this disease, which is transmitted in different ways and rapidly.

In addition to its protective feature against infection in vaccinated horses, its effect as a stress factor in animals may increase free radical levels.

Oxidative stress is the deterioration of the oxidant/antioxidant balance in favor of the oxidant. Many publications have proven that oxidative damage plays a role in the formation of diseases. The oxidative mechanism plays an active role in both the cause and the formation process of many diseases.

In this study, it was aimed to show the change of oxidative stress after fungal vaccination, which has been proven to be associated with the formation of diseases in many studies. In this context, it is aimed to monitor the changes in some serum oxidative stress parameters (thiol/disulfide balance and total oxidant/antioxidant status) in horses that are aimed to be protected with fungal vaccines, and to evaluate the results and to provide new information to the scientific literature.

Keywords: Vaccine, Fungal Infection, Oxidative Stress.

January, 2023; 52 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Tipik keratin pullarının 'sigara külü' görünümü: erken evre ….....….....5

Şekil 2. Dermatofit istilasının ilk klinik belirtilerinden biri, tüylerin uzadığı yöndeki değişiklik olup ve bu da tutamın görseldeki görünümüne neden olur.....5

Şekil 3. Dermatofit istilası, göğüs bölgesinin katlanma yerlerinde temas halinde çok yaygındır.....6

Şekil 4. Erken lezyonların merkezindeki alopesi: çevredeki küçük tutam benzeri lezyonlar, bu aşamada sadece saç çizgisinde bir değişiklik gösteriyor ….....6

Şekil 5. Bir Microsporum spp'nin tipik görünümü. Enfekte kılların ve keratin tabakalarının fiziksel olarak çıkarılmasının ardından indüklenen lezyon. Trichophyton cinsi tarafından üretilen lezyonların aksine, bu lezyonların koparılması genellikle altında serum eksüdasyonu olan önemli bir derin kabuğun çıkarılmasına neden olur .....….7

Şekil 6. Sırtta ve kalçada gri, eksüdatif olmayan ve pullu kabuklu yamalar ile geniş alanlar oluşturmak için birleşen cilt lezyonlarını gösteren enfekte olmuş at.....7

Şekil 7. Prooksidan ile antioksidan arasındaki denge gösterilmiştir. Prooksidan lehine hareket olursa oksidatif hasar oluşur.....10

Şekil 8. Tiyollerin kimyasal yapısı …….....….....…13

Şekil 9. Disülfit bağı oluşumu …….....14

Şekil 10. Oksidatif stres ve tiyol/disülfit balansının ilişkisi..….....…14

Şekil 11. Oksidatif Stres indeksi hesaplaması.....15

Şekil 12. ROS ve RNS üretiminin ana yolları ve antioksidan savunma sistemi.....17

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 1. Serbest radikal mekanizmaları 11

Çizelge 2. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) sınıflandırılması.....12

Çizelge 3. Reaktif nitrojen türlerinin (RNS) sınıflandırılması.....12

Çizelge 4. Biyolojik Sistemlerde Antioksidanlar.....16

Çizelge 5. Ölçülen serum oksidatif stres parametrelerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları. 21

SİMGELER VE KISALTMALAR

CAT:.....Katalaz

DS:.....Disülfit

FR:.....Serbest Radikaller

GPx:.....Glutatyon Peroksidaz

GR:.....Glutatyon Redüktaz

GSH:.....Glutatyon

NT:.....Doğal Tiyol

OS.....Oksidatif Stres

OSI:.....Oksidatif Stres İndeksi

RNS:.....Reaktif Nitrojen Türleri

ROS:.....Reaktif Oksijen Türleri

RSH:.....Tiyoller

SH:.....Serbest Tiyol

SOD:.....Süperoksit Dismutaz

TAS:.....Total Antioksidan Seviye

TDH:.....Tiyol-Disülfit Homeostazı

TOS:.....Total Oksidan Seviye

TT:.....Toplam Tiyol

-S-S-:.....Disülfit Bağı

1. GİRİŞ

Dermatofitoz, dermatofit olarak bilinen mantarların neden olduğu yaygın bulaşıcı bir hastalıktır. Dermatofitler, epidermis, saç, tırnak, tüy, boynuz ve toynak gibi dokulardaki keratini parçalayabilen bir grup organizmaya aittir. Zoofilik ve jeofilik türler bazen hayvanlardan insanlara bulaşır. Nadir görülmesine rağmen, insanların antropofilik dermatofitleri hayvanlara bulaştırması da mümkündür. Ciddi sonuçlar nadirdir ve enfeksiyonlar kendi kendini sınırlayabilir. Bununla birlikte hastalıkta meydana gelen lezyonlar yaygın olduğunda rahatsız edici olabilir. Seyrek olarak, dermatofitler, özellikle bağışıklığı baskılanmış konakçılarda, deri altı dokuları ve (çok nadiren) diğer bölgelere yerleşebilir (Rovid, 2013).

Atlardaki dermatofit enfeksiyonlarının çoğu 5-10 hafta içinde kendi kendini sınırlar, ancak tedavi genellikle bir enfeksiyonun yayılmasını sınırlamak amacıyla kullanılır (Pilsworth ve Knottenbelt, 2007).

Bazı ülkelerde, sığır ve kürklü hayvanların toplu olarak aşılanmasıyla başarılı bir kontrol ve eradikasyon sağlanmıştır. Mantarın canlı zayıflatılmış hücrelerini içeren aşılar, hücresel bağışıklığı uyararak, homolog mantarın müteakip tehdidine karşı uzun süreli koruma sağlar (Lund ve Deboer, 2008).

Aşı uygulanan atlarda enfeksiyona karşı koruyucu özelliğinin bulunmasının yanı sıra hayvanlarda bir stres faktörü olarak etkimesi ve buna bağlı olarak serbest radikal düzeylerini arttırabileceği belirli çalışmalarda ortaya konulmuştur (Schwarz, 1996; Kızıl ve Gül, 2004). Serbest radikal oluşumunun artması, oksidatif stresi tetiklemektedir (Aydın, 1990; Sabuncuoğlu ve Özgüneş, 2011).

Organizmada metabolizma sonucunda serbest radikaller şekillenebileceği gibi diğer çevresel faktörlerde radikallerin oluşumunda etkilidir. Bu çevresel faktörler arasında; hastalıklar, sigara dumanı, radyasyona maruz kalma, egzersiz, çevre kirliliği ve pestisitler gibi faktörler yer alır. Sağlıklı bireyler oluşan serbest radikalleri glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimler yardımıyla etkisiz kılar. Ek olarak gıda kaynaklı (flavanoidler, vitamin C, vitamin E, glutatyon ve karotenler) antioksidanlarda serbest radikaller ile savaşır. Pek çok hastalığın oluşumunda aktif rol oynayan serbest radikaller reaktiflerdir ve hücre hasarı

oluştururlar. Serbest radikal ve antioksidan arasındaki ilişki çok değişkendir. Çeşitli patolojik durum ve çevresel faktörler ile değişim gösterir. Bu değişim önemli canlı yapı taşlarına (proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve DNA gibi) zarar verebilir (Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Sonat vd., 2014; Vural, 2015).

Antioksidan savunma ile birlikte pek çok görevi bulunan (apoptozis, sinyal iletimi, enzimatik aktiviteler, detoksifikasyon vb.) dinamik tiyol disülfid dengesi bireysel oksidatif stresi değerlendirmede önemli bir veri kaynağıdır. (Avcı, 2018).

Bu bilgiler ışığında mantar aşısı sonucu oluşan serbest radikallerin oksidatif strese sebep olması ve bunun dinamik tiyol -disülfid dengesi ile oksidan–antioksidan dengesine etkileri araştırıldı.

2. Genel Bilgiler

2.1. Atlarda Fungal Enfeksiyon

Çiftlik hayvanlarında görülen dermatofitozun epidemiyolojisi çeşitlidir. Epidemiyolojik olarak hayvana ait faktörler ve çevresel faktörler önemlidir (Biberstein ve Hirsh, 2004).

Dermal tutulumlu generalize hastalık, bağışıklığı yeterli bireylerde nadirdir; hastalık, yetersiz beslenme, yaş veya bağışıklığın baskılanması duyarlılığı artırabilir. (Clothier vd., 2022).

T. verrucosum'un sığır, koyun, keçi, deve, at ve insandan izole edildiği daha önce rapor edilmiştir (Veraldi vd., 2018; Sancak vd., 2000). *Trichophyton equinum*, sıklıkla at dermatofitozunda ve insanlarda nadir görülen enfeksiyonlardan izole edilen zoofilik bir dermatofittir (Watanabe vd., 2021; Drerup ve Brasch, 2022). Ancak *Trichophyton eqinum'*un başka rezervuarlara sahip olabileceğini ve asemptomatik hayvanların kürklerinde yaşayabileceğini ortaya konulmuştur (Abd El Hamid ve Abdallah, 1973; Gnat vd., 2020).

Klinik muayene ile tanı oldukça zordur. Bu sebeple, deri kazıntısının mikroskobik muayenesi ve türün kültür üretimi ile kesin tanıya gidilir (Sancak vd., 2000).

2.1.1. Etiyoloji

Atlarda mantar enfeksiyonundan (ringworm) trichophyton (*T. equinum* ve *T. verrucosum*) ve microsporum (*M. gypseum* ve *M. equinum*) sorumludur (Pilsworth ve Knottenbelt, 2007; Sancak vd., 2000).

Sık rastlanılan *T. Verrucosum;* ruminanlarda, develerde ve insanlarda görülmüştür. (Sancak vd., 2000; Sebastian vd., 2020).

2.1.2. Klinik belirtiler

Dermatofitler, dünya çapında yüzeysel deri enfeksiyonlarında yer alan yaygın mantar ajanları arasındadır (Bhatia ve Sharma, 2014). Etkilenen atlarda kuluçka süresi 2-3 haftadır ve infeksiyonun ilk belirtileri açıkça görüldüğünde, diğer atlar zaten enfekte olabilir (Pilsworth ve Knottenbelt, 2007). 2 haftalık enfeksiyon kaşıntı şeklinde görülebilir (Sancak vd., 2000).

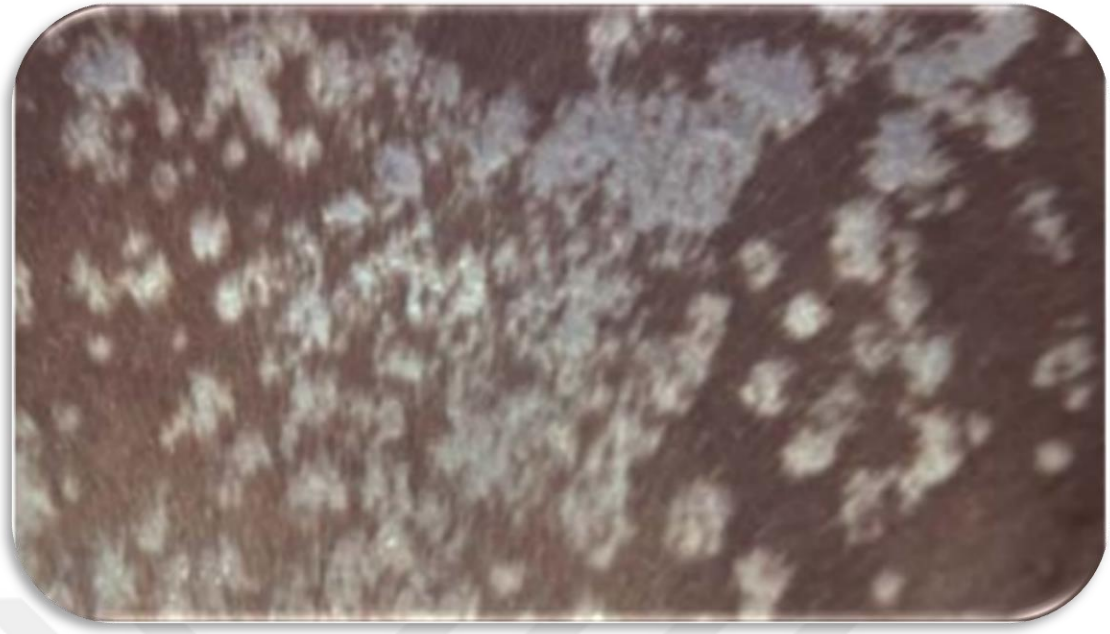
Enfeksiyonun belirtileri olarak genellikle kaşıntı, ürtiker, kepeklenme ve kıl dökülmesi sonrasında alopesi görülür (Rovid, 2013; Sancak vd., 2000). Özellikle sağ ya da sol yanında küçük kabuklu lezyonlarla birlikte miliyer dermatit de görülebilir (Rovid, 2013). Patognomonik olarak multifokal lezyonların gösterilir. (Sancak vd., 2000). Erken dermatofit lezyonlar bazen papüler ürtikeri andırabilir, ancak birkaç gün içinde daha karakteristik belirtiler gelişir. Lezyonlar, özellikle derinin yapışkanlıktan aşındığı yerlerde birleşebilir (Rovid, 2013).

Mantar enfeksiyonu saç ve epidermis ile sınırlıdır. Sağlıklı atlarda dermisi nadiren enfekte eder (Pilsworth ve Knottenbelt, 2007).

2.1.3. Bulaşma

Bir sürüye, kulübeye veya ağıla girdikten sonra, hastalık bir hayvandan diğerine doğrudan bulaşma yoluyla veya dolaylı olarak çevresel kontaminasyon veya fomitler yoluyla kolayca yayılır (Lund ve Deboer, 2008; Sancak vd., 2000; Rovid, 2013).

Atlar arasındaki bulaşma için, kontamine olmuş bir malzeme kaynağıyla temas gerekrir. Sporlar çok dirençlidir ve stabil ortamlarda uzun süre hayatta kalabilir. Sinek ısırığı ile enfeksiyon şekillenebilir (Pilsworth ve Knottenbelt, 2007). Kenelerin vektör görevi gördüğü ve mantar ajanları için giriş kapısı sağlayarak enfeksiyonu kolaylaştırdığı bildirilmiştir (Umunna vd., 2013).



Şekil 1: Tipik keratin pullarının 'sigara külü' görünümü: Erken evre (Pilsworth ve Knottenbelt, 2007).



Şekil 2: Dermatofit enfeksiyonunun ilk klinik belirtilerinden biri, tüylerin uzadığı yöndeki değişikliktir ve bu da tutamın görseldeki görünümüne neden olur (Pilsworth ve Knottenbelt, 2007).



Şekil 3: Dermatofit enfeksiyonu, göğüs bölgesinin katlanma yerlerinde temas halinde çok yaygındır



(Pilsworth ve Knottenbelt, 2007).

Şekil 4: Erken lezyonların merkezindeki alopesi: çevredeki küçük tutam benzeri lezyonlar, bu aşamada sadece saç çizgisinde bir değişiklik gösteriyor (Pilsworth ve Knottenbelt, 2007).



Şekil 5: Bir Microsporum spp'nin tipik görünümü. Enfekte kılların ve keratin tabakalarının fiziksel olarak çıkarılmasının ardından indüklenen lezyon. Trichophyton cinsi tarafından üretilen lezyonların aksine, bu lezyonların koparılması genellikle altında serum eksüdasyonu olan önemli bir derin kabuğun



çıkarılmasına neden olur (Pilsworth ve Knottenbelt, 2007).

Şekil 6: Sırtta ve kalçada gri, eksüdatif olmayan ve pullu kabuklu yamalar ile geniş alanlar oluşturmak için birleşen cilt lezyonlarını gösteren enfekte olmuş at (Shathele, 2014).

Odak alanları birleştikçe dairesel görünümlerini kaybederler, geniş bir alana yayılma ve pullanma ile daha dağınık hale gelirler. Bazen sekonder bakteriyel enfeksiyon meydana gelir ve pürülan bir akıntı mevcut olabilir. İyileşme merkezden

perifere doğru gerçekleşir, böylece en aktif mantar büyümeleri lezyonun kenarlarında olur (Pilsworth ve Knottenbelt, 2007).

2.1.3. Teşhis

Deri kazıntısı ve kültür yöntemi ile tanıya gidilebilir. Tüy keçe oluşumu (dairesel kepeklenmeli alanlar = hair pluck) klinik olarak karakteristiktir. Lezyonun çevresindeki sağlam tüyler mikroskopi için bir penset yardımı ile koparılmalıdır. Sporlar kılın foliküler tabanında yaşadığı için kılların üst kısımlarını basitçe kesmek yardımcı olmaz. Zaten alopesi olan lezyonların yüzeyinden deri kazıntıları alınmalıdır. Bistüri ve ilgili kalıntıları, hava geçirmez bir kapta analiz için gönderilir. Numuneleri %10 potasyum hidroksit solüsyonunda temizlenmeli ve laktofenol pamuk mavisi ile tekrar boyamaya tabi tutulmalıdır. Sporlar, kıllar boyunca veya kılların içinde zincirlenmiş olarak görülebilir. Numunelerin tam kültürü 30 güne kadar sürebilir ve türün tanımlanması epidemiyolojik olarak önemli olsa da genellikle terapötik olarak yardımcı olmaz (Pilsworth ve Knottenbelt, 2007).

2.1.4. Tedavi

Tedavi öncesi kırkım tartışmalıdır. Topikal ilaçların penetrasyonuna yardımcı olabileceği gibi enfekte olmuş kıllarıda çıkarabilir. Bununla birlikte, deride travmaya neden olabilir ve enfeksiyonun yayılmasına yardımcı olabilir. Hayvan kırkılacaksa, bu dikkatle yapılmalıdır (Rovid, 2013).

Atlardaki dermatofit enfeksiyonlarının çoğu 5-10 hafta içinde kendi kendini sınırlar, ancak tedavi genellikle bir enfeksiyonun yayılmasını önlemek amacıyla kullanılır. Tedavi enfeksiyon türüne göre değişmez. Tedavi 2 temel prensibi içerir, aktif enfeksiyonun tedavisi, sporda oluşumu azaltma ve çevredeki enfektif sporların yok edilmesi (Pilsworth ve Knottenbelt, 2007).

Sistemik antifungallerin maliyeti ve tipik olarak hastalığın kendi kendini sınırlayan doğası nedeniyle büyük hayvanlarda nadiren kullanılır (Rovid, 2013). Terbinafin, griseofulvin ve itrakonazol, atlarda dermotofitoz tedavisinde etkili antifungallerdir (El Damaty vd., 2017). Bitkisel ilaçlar arasında çay ağacı yağı (TTO), çok çeşitli antimikrobiyal aktiviteler gösterir (Pisseri vd., 2009). Sancak vd., (2000)

mantar enfeksiyonlarında %10'luk formaldehid (lV, 1 mg/kg) kullanımını ikinci bir seçenek olarak sunmuştur.

Atların dermatofitoz tedavisinde önemli noktalardan biri hayvan sahiplerinin tedaviyi doğru zamanda ve belirtildiği şekilde uygulamasıdır. Aşırı güçlü ilaçlar cilt hasarına neden olabilirken, az güçlü fungisitlerin hiçbir etkisi olmayabilir. Her gün taze hazırlanmış solüsyonlar kullanılmalıdır. Topikal tedavi, yerleşik lezyonların ilerlemesini önlemede ve spor üretimini sınırlamada kesinlikle etkilidir. Povidon-iyot çözeltisi (%10'luk) ya da iyot tentürü (%2-10'luk) sporları ortadan kaldırmak için kullanılabilir. Tüm yapışkan, kilim ve tımar ekipmanı tek tek atlarla sınırlandırılmalı ve halojenli peroksijen ajanları (virkon) veya kuaterner amonyum bileşikleri (trigene) gibi fungisidal veya sporosidal bir dezenfektanla düzenli olarak yıkanarak sterilize edilmelidir. Mantar sporlarının çevresel olarak sınırlandırılması zordur, ancak antifungal dezenfektanlarla yıkama veya sisleme yoluyla sağlanabilir. Enfekte bir tesisten tamamen kurtulmak muhtemelen gerçekçi değildir. Bu durumda hijyen, salgınların kontrol edilmesi ve önlenmesinin temelini oluşturur. Mantar enfeksiyonlarında bilinen kazanılmış bir ilaç direnci yoktur (Pilsworth ve Knottenbelt, 2007).

2.1.5. Koruma ve kontrol

Dermatofitozun kontrol altına alınması ve engellenmesine yönelik önlemler sanitasyon, hijyen önlemleri, tedavi ve aşılamayı içerir. Bazı ülkelerde, sığır ve kürklü hayvanların toplu olarak aşılanmasıyla başarılı bir kontrol ve eradikasyon sağlanmıştır. Mantarın canlı zayıflatılmış hücrelerini içeren aşılar, hücresel bağışıklığı uyararak, homolog mantarın müteakip tehdidine karşı uzun süreli koruma sağlar. Doğal olarak oluşan dermofit enfeksiyonları, nadiren tekrar eder, bu da etkili ve uzun süreli bir bağışıklığı ve artan direnci doğrular (Lund ve Deboer, 2008).

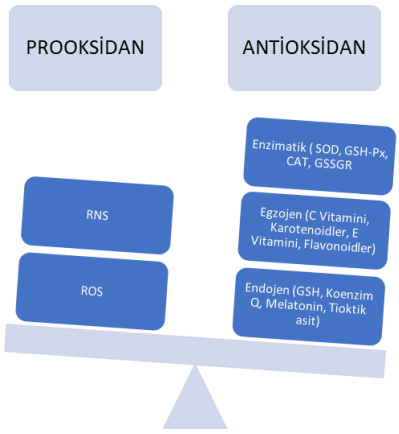
Tüm aşılama uygulamaları gerçekçi beklentilerle yapılmalıdır. Hiçbir aşı tüm atlarda hastalığı önlemede %100 etkili değildir. Aşılamanın ardından hemen bağışıklık şekillenmez ve birden fazla doz aşı veya atın optimal bir bağışıklık tepkisi oluşturması için yeterli süre gerektirebilir (Balasuriya vd., 2015; Equine disease communication center (EDCC), 2022).

2.2. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, aşırı prooksidan, antioksidan eksikliği veya her iki faktörden kaynaklanabilen, serbest radikallerin (FR) üretimi ile antioksidan savunmalar arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır (Paraje, 2014).

Oksidatif stresin artışını doğrudan etkileyen serbest radikallerin artışına; endojen (egzersiz, stres, yaşlılık, kronik hastalıklar, enfeksiyon, malabsorbsiyon gibi) ve ekzojen (ilaç toksikasyonları, çevresel stres faktörleri, diyet, aşı uygulaması) sebepler neden olur (Gutteridge, 1995; Trimarchi vd., 2000). Hücre metabolizmaları tarafından üretilen serbest radikaller lipidler, karbonhidratlar, proteinler, nükleik asitler gibi yapıları bozarak moleküler doku hasarı yani oksidatif hasar şekillendirirler (Tabakoğlu ve Durgut, 2013).

Organizmada metabolizma sonucunda serbest radikaller şekillenebileceği gibi diğer çevresel faktörler radikallerin oluşumunda etkilidir (hastalıklar, sigara dumanı, radyasyona maruz kalma, egzersiz, çevre kirliliği ve pestisitler gibi faktörler yer alır). Sağlıklı bireyler oluşan serbest radikalleri glutatyon, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimler yardımıyla etkisiz kılar. Ek olarak gıda kaynaklı (lavanoidler, vitamin C, vitamin E, glutatyon ve karotenler) antioksidanlarda serbest radikkaller ile savaşır (Öztürek, 2009; Sonat vd., 2014). Veteriner hekimlik alanında bazı hastalıklarında oksidatif stres oluşturduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Merhan vd., (2017), brucella enfeksiyonunun sığırlarda oksidan-antioksidan dengesini bozduğunu kanıtlamıştır.



Şekil 7: Prooksidan ile antioksidan arasındaki denge gösterilmiştir. Proksidan lehine hareket olursa oksidatif hasar oluşur (Paraje, 2014).

Çizelge 1. Serbest radikal mekanizmaları (Öğüt ve Atay 2012).

Süperoksit	$\cdot O - O^-$	Fe^{2}+ ve Cu+ iyonlarını geri kazanma yoluyla Haber-Weiss reaksiyonunu katalizleme, hidrojen peroksit veya peroksinitrit oluşumu.
Hidrojen peroksit	HO-OH	Hidroksil radikali oluşumu, enzim inaktivasyonu, biyomoleküllerin oksidasyonu.
Hidroksil radikali	$OH\cdot$	Hidrojen çıkarılması, serbest radikallerin ve lipid peroksitlerin üretimi, tiyol oksidasyonu.
Ozon	O_3	Bütün biyomoleküllerin özellikle çift bağ içerenlerin oksidasyonu, sitotoksik aldehid ve ozonit oluşumu.
Oksijen	O=O	Çifte bağlarla reaksiyon, peroksitlerin oluşumu, aminoasitlerin ve nükleotidlerin oluşumu.
Nitrik oksit	$\cdot N = O$	Peroksinitrit oluşumu, diğer radikallerle reaksiyon.
Peroksinitrit	$O = N - O - O^-$	Hidroksil radikali oluşumu, tiyollerin ve aromatik grupların oksidasyonu, ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza dönüşümü, biyomoleküllerin oksidasyonu.
Hipoklorit	ClO^-	Amino ve kükürt içeren grupların oksidasyonu, klorin oluşması.
Radikal	$R\cdot$	Hidrojen çıkarılması peroksil radikalleri ve diğer radikallerin oluşumu, lipidlerin ve diğer biyomoleküllerin bozulması.
Peroksil radikali	$R - O - O\cdot$	Hidrojen çıkarılması radikallerin oluşumu; lipidlerin ve diğer biyomoleküllerin bozulması.
Hİdroperoksİt	R-O-OH	Biyomoleküllerin oksidasyonu, biyolojik membranların bozulması.
Bakır ve demir iyonları	$Cu^{2+}Fe^{3+}$	Fenton ve Habr-Weiss reaksiyonlarıyla hidroksil radikali oluşumu.

Serbest radikaller, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) terimlerini kapsar (Liguori vd., 2018). Hücre içi olarak üretilen çoğu ROS, mitokondriyal solunum zincirinden kaynaklanır ve daha sonra toksik metabolik yan ürünler üretir (Bae vd., 2011; Zavattia vd., 2019). Colovatti ve arkadaşlarının yaptıklar çalışma, ROS'un, patolojik süreçlerin yanı sıra hücresel büyüme, farklılaşma, proliferasyon, sinyalleşme ve yaşlanma gibi birçok fizyolojik süreçte önemli rol oynadığı bildirilmişir (Kim vd., 2015). Wohlert vd., ROS'un, bağışıklık tepkisinin hem faydalı hem de zarar verici yönlerini vurgulamıştır (Ballance vd., 2019). Ayrıca, düşük doz ROS, önemli sinyal molekülleri ve mitohormesis olarak bilinen antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirmek için aşı benzeri bir tepkinin indükleyicileri olarak işlev görür (Thomas vd., 2022).

Antioksidan savunmalarla nötralize edilemeyen ROS/RNS, oksidasyon lipitleri, ara metabolizmanın kritik enzimleri veya diğer proteinler yoluyla hücre zarlarına zarar verebilir (Leichert vd., 2008; Saravan ve Sulochana, 2014; Paraje, 2014; Kim vd., 2015; Grauers Wiktorin vd., 2020). Biyolojik makromoleküllerde bu türlerin neden olduğu oksidatif hasarın kritik sonuçları olabilir, mutajenez, tümörijenez ve hatta yaşlanmanın en önemli etken maddelerinden biridir (Paraje, 2014). Bu zararı önlemek için antioksian savunma sistemleri devreye girer. Stabil fizyolojik homeostazis için serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki balans gereklidir. Antioksidan sistemlerin zararlı serbest radikalleri süpüremediği durumlarda oksidatif stres oluşur (Cunnick vd., 1990; Kandilci vd., 2018). Bu durum bağışıklık fonksiyonunuda baskılar (Cunnick vd., 1990).

Serbest radikal ve antioksidan seviyenin düzenli olarak ölçülmesi önemlidir. Bu ölçüm verileri antioksidan takviyesine ihtiyaç duyulan durumların belirlenmesini sağlar (Dündar ve Aslan, 1999).

Çizelge 2: Reaktif oksijen türlerinin (ROS) sınıflandırılması (Özyürek, 2009; Paraje, 2014).

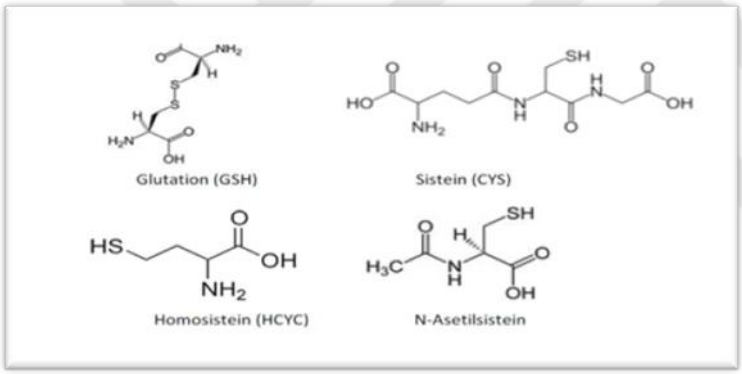
Serbest radikaller	Oksijen, $\mathbf{O_2}$
	Süperoksit anyon radikali, O_2^-
	Hidroksil radikali, OH^-
	Peroksil radikalleri, $ROO^{\cdot\cdot}$
Serbest olmayan radikaller	Hidrojen peroksit, H_2O_2
	Organik peroksitler, ROOH
	Singlet oksijen, $1O_2$

Çizelge 3: Reaktif nitrojen türlerinin (RNS) sınıflandırılması (Paraje, 2014).

Serbest radikaller	Nitrik Oksit Radikali, **NO**·
Serbest olmayan radikaller	Peroksinitrit, $ONOO^-$

2.2.1. Tiyol-disülfid dengesi

Organik bir bileşik olan Tiyollerin karbon atomuna sülfür (S) ve hidrojen (H) atomunun bağlanması ile oluşan sülfidril (-SH) grupları oksidatif strese oldukça duyarlıdır (Sönmez vd., 2019; Okur vd., 2021). Oksidanlar ile reaksiyona giren tiyoller, disülfit bağları oluşturarak yükseltgenir. Bu bağların tiyol gruplarına tekrar indirgenir ve tiyol/disülfit dengesi olarak ifade edilen dinamik bir sistem oluşur. Oluşan bu dengenin sürdürülmesi ile sinyal üretimi, hücre sinyal mekanizmaları hücre büyüme ve bölünmesi, detoksifikasyon, apoptozis, transkripsiyon faktörlerinin regülasyonu ve düzenlenir (Işık, 2019; Sönmez vd., 2019).

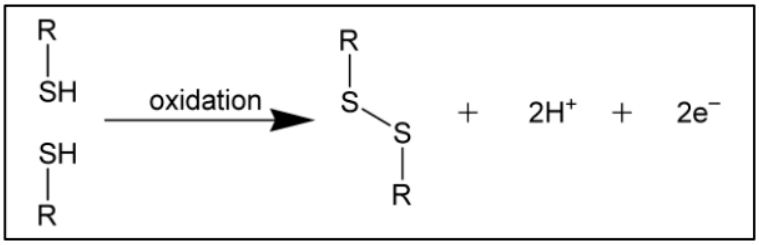


Şekil 8: Tiyollerin kimyasal yapısı (Avcı, 2018).

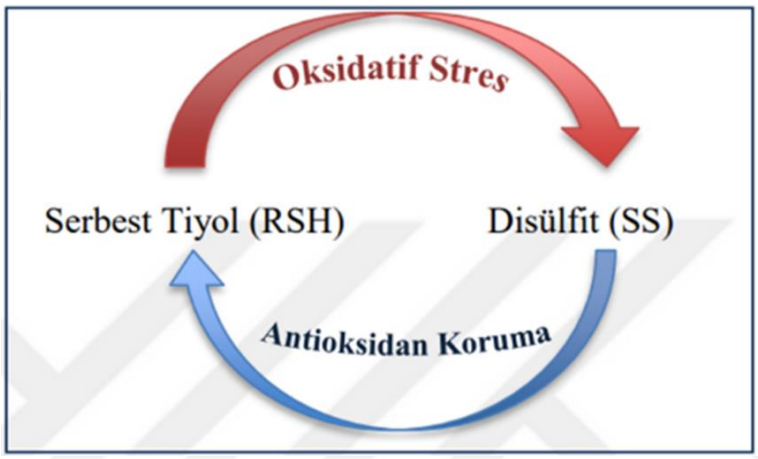
Tiyollerin, oksidasyon durumlarının ve rejenerasyonunun normal hücre fonksiyonları için önemlidir. Tiyol eksikliği, oksidatif strese duyarlılığın artmasına neden olur ve ortaya çıkan hasar, çeşitli dermatolojik hastalıkların başlangıcında ve ilerlemesinde önemli bir adım olarak kabul edilir (Matei vd., 2021).

Oksidatif strese karşı savunmada Tiyol grubu içeren bileşikler indirgeyici özellikleri ile önemli bir antioksidandır. Protein- albumin tiyolleri, homosistein, sistein, glutasyon ve gama glutamil sistein plazmada bulunan tiyoller içerisinde yer almaktadır (Şekil 9) (Kandilci, 2018; Avcı, 2018).

Plazma tiyol/disülfid dengesinin, oksidan/antioksidan dengenin belirlenmesinde güvenilir ve oldukça değerli bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (Baytar, 2019).



Şekil 9: Disülfit bağı oluşumu (Kandilci, 2018).



Şekil 10: Oksidatif stres ve tiyol/disülfit balansının ilişkisi (Kandilci, 2018).

2.2.2. Tiyol-disülfidin klinik önemi

Tiyol grupları, antioksidan kaskadın önemli üyeleridir. -SH grupları, reaktif oksidan moleküllerle reaksiyona girerek onları parçalayarak organizmayı oksidatif hasardan korur. Tiyollerin oksitleyici moleküllerle oksidasyon reaksiyonu, tersinir disülfid bağlarının oluşumuna neden olur. Bu redoks, radikal aracılı protein oksidasyonunun gözlemlenebilir en eski belirtisidir. Oksidatif stres durumu sona erdiğinde oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir ve böylece dinamik tiyol/disülfit dengesi korunur. Bu dengenin değerlendirilmesi, plazmadaki oksidatif durum hakkında bilgi sağlar (Sönmez vd., 2019). Dinamik tiyol/disülfid dengesi kolay ve tekrarlanabilir şekilde, yüksek doğruluk ve sensitivite ile Erel ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntemle ölçülebilir hale gelmiştir (Avcı, 2018).

2.2.3. Total antioksidan seviye (TAS)

Antioksidanlar oksidan maddelere karşı organizmayı koruyan maddelerdir. Oksidatif dengenin korunması için antioksidanlar oldukça önemlidir. (Çaylak vd., 2011).

Oksidatif hasara sebep olan serbest radikallerin etkisini ortadan kaldırmaya çalışan antioksidanlar enzimatik ve nonenzimatik (endojen/egzojen) yapılardan meydana gelmektedir (Çizelge 4) (Paraje, 2014).

Vücuttaki antioksidanların yapısını doğru biçimde belirlemek için total TAS ölçümü yapılmaktadır (Kandilci, 2018; Bahçeci, 2020).

2.2.4. Total oksidan seviye (TOS)

Antioksidanlarda ki gibi oksidanlar da birbirleriyle etkileşime girmektedirler. Bu nedenle oksidan ölçümlerinin bireysel yapılması yerine total oksidan seviye (TOS) ölçümü tercih etmek hem daha sağlıklı sonuç vermesi hem de maliyet ve zaman açısından daha faydalı olabilir (Kandilci, 2018).

2.2.5. Oksidatif stres indeksi (OSİ)

İndeks TOS/TAS oranı ile belirlenen bir değerdir. Birimi "arbitrary unit" (AU) olarak verilir ve referans Aralığı: 0-3 AU'dur. OSİ şekil 11'de verilen formül ile hesaplanır (Kandilci, 2018).

$$\text{Oksidatif Stres İndeksi (AU)} = \frac{\text{TOS (µmol } H_2O_2 \text{ ekivalent/ L)}}{\text{TAS (TroxEqv. /L)}} \times 100$$

Şekil 11: Oksidatif Stres indeksi hesaplaması (Kandilci, 2018).

2.2.6. Antioksidanlar

Organizmada reaktif oksijen türlerinin oluşumu veya zaralı etkilerini önleyen birçok savunma mekanizması vardır, antioksidanlar bu mekanizların bir parçasıdır (Kızıl vd., 2006; Kandilci, 2018; Ulaş vd., 2022).

Antioksidanlar sadece ROS kaynaklı oksidasyonu engellemekle kalmaz, aynı zamanda biyomoleküllerdeki bazı oksidatif modifikasyon biçimlerini de onarır. En önemli kan antioksidanları arasında (süperoksit dismutaz) SOD, katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR) ve glutatyon (GSH) bulunur (Tunç Ata vd., 2022).

Antioksidanların etki şekilleri aşağıdaki gibi ifade edilebilir;

1. Toplayıcı Etki: Reaktif oksijen türlerini zayıflatılır.

2. Bastırıcı Etki: Reaktif oksijen türleriyle etkileşime girip aktiviteleri düşürülerek inaktif hale getirilirler. Flavonoidler ve vitaminler bu etkiyi gösterirler.

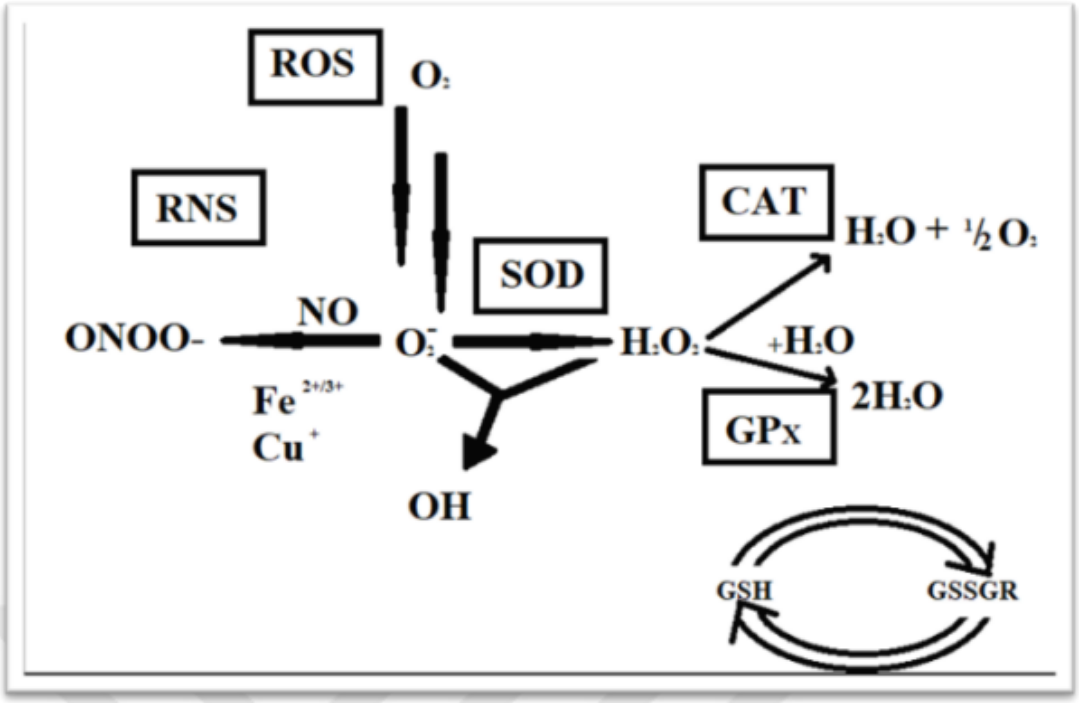
3. Zincir Kırıcı Etki: Reaktif oksijen türlerini bağlayarak zincirlerini kırar ve fonksiyonlarını engeller. Mineraller, seruloplazmin ve hemoglobin bu şekilde etki ederler.

4. Onarıcı Etki: Reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu hasar onarılır (Çaylak, 2011; Kandilci, 2018).

Çizelge 4: Biyolojik Sistemlerde Antioksidanlar (Paraje, 2014).

Enzimatik Antioksidanlar	**Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**	
	Endojen	**Egzojen**
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Glutatione (GSH)	C Vitamini
Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)	Koenzim Q	Karotenoidler
Katalaz (CAT)	Melatonin	E Vitamini
Glutatyon redüktaz (GSSGR)	Tioktik asit	Flavonoidler

ROS ve RNS üretiminin ana yolları ve antioksidan savunma sistemi şekil 12'de gösterilmektedir (Cys'den türetilen antioksidan (GSH), glutatyon disülfit (GSSG), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT)) (Paraje, 2014).



Şekil 12: ROS ve RNS üretiminin ana yolları ve antioksidan savunma sistemi. SOD, süperoksitin H2O2'ye dismutasyonunu katalize eden bir enzimdir. H2O2, glutatyon peroksidaz (GPx) ve CAT ile giderilir (Paraje, 2014).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Gereç

Bu çalışmada Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesine rutin muayeneye gelen, sorumlu veteriner hekimden alınan bilgilere göre sağlıklı olduğu belirlenen atlardan alınan kanların (serum) artan kısmı ile yapılmıştır.

Aksaray Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 8 Haziran 2022 tarihinde alınan karar ile 'Teşhis ve tedavi amaçlı klinik uygulamalar' kapsamında değerlendirilerek HADYEK iznine tabi değildir kararı verilmiştir. B karar sayfa 38'de, 'Ek B Tc Aksaray Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı Kararı' başlığı altında sunulmuştur.

3.1.1. Hayvan materyali/ Grupların oluşturulması

Grupların oluşturulması: Hastanemizde yaptığımız klinik muayeneleri (genel duruş, tüy yapısı, deri yapısı, mukozanın değerlendirilmesi, vücut sıcaklığı, dehidrasyon, kalp ve solunum frekansı) ve mevcut hastalıklar incelendikten sonra sağlıklı olduğu belirlenen 5-10 yaş arası, Arap ve İngiliz atlarından, 9 at kontrol (kontrol) ve 9 at çalışma (aşı) grubu olmak üzere toplamda 18 attan oluşan 2 grup oluşturuldu ve veriler bu tezde değerlendirildi. Çalışma grubunu oluşturan atlardan aşı yapılmadan önce (0.gün), aşı yapıldıktan sonraki 14. ve 21. günlerde olmak üzere toplam 3 kez kan alındı. Kontrol grubundaki atlara aşı vb. uygulama yapılmadı. Çalışma grubunun 0. gün kan örneğinin alındığı tarihte kontrol grubundan 1 kez kan alındı.

3.2. Yöntem

3.2.1 Aşı uygulaması

Çalışma grubundaki 8 ata toplamda 2 kez trichoben av canlı aşısı uygulandı. (Hayvanlara aşı dışında herhangi bir uygulama ya da girişim yapılmamıştır.)

3.2.2. Örneklerin toplanması ve hazırlanması

Atlardan tekniğine uygun olarak V. jugularislerin'den 9 ml'lik serum tüplerine sırasıyla 12.07.2021, 26.07.2021 ve 02.08.2021 tarihlerinde alınan kanlar 3000 devirde 10 dk santrifüj edilerek (HETTICH Micro 200-R) serum elde edildi ve daha sonra belirlenen t analiz tarihine kadar -20^0C'de Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi Teşhis ve Analiz Laboratuvarı'nda saklandı. Örnekler sayfa 37'de 'Ek A. Santrifüj Edilen Örneklerin Fotoğrafları' başlığı altında sunulmuştur.

3.3. Biyokimyasal analizler

3.3.1. Tiyol/disülfit dengesinin belirlenmesi

Serum tiyol/disülfid homeostasizi, Erel ve Neşelioğlunun 2014 yılında yeni geliştirdiği piyasada bulunabilen yeni bir otomatik ve spektrofotometrik yöntemle (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) ölçülmüştür. Deneyin başlangıcında, sadece dinamik ve indirgenebilir olan disülfür bağlar serbest fonksiyonel tiyol gruplarına tamamen indirgendi. Statik ve yapısal disülfid bağları indirgenmedi. İkinci adımda, kullanılmayan indirgenmiş sodyum borohidritin ditiyonit-2 nitrobenzoik (DTNB)'ye indirgenmesini önlemek için Sodyum borhidrür (NaBH4) formaldehit ile uzaklaştırılmıştır. Son adımda ise, DTNB ile reaksiyondan sonra doğal tiyol (NT) ve toplam tiyol (TT) seviyeleri belirlendi ve en sonunda seviyeleri ölçüldü. Toplam tiyol içeriğinden doğal tiyol miktarının çıkarılmasıyla elde edilen sonucun farkının yarısı, disülfit (DS) seviyesini göstermektedir (Erel ve Neselioglu, 2014).

3.3.2. Toplam antioksidan durumu (TAS) (mmol/L)

TAS seviyeleri piyasada bulunan kitler (Relassay, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Yeni otomatikleştirilmiş yöntem, antioksidanlar tarafından daha kararlı bir ABTS (2,2-Azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)) radikal katyonunun karakteristik renginin ağartılmasına dayanmaktadır. Yöntem, %3'ten daha düşük olan mükemmel kesinlik değerlerine sahiptir. Sonuçlar mmol Trolox eşdeğeri/L olarak ifade edildi (Erel, 2004).

3.3.3. Toplam oksidan durumu (TOS) (µmol/L)

TOS seviyeleri ticari olarak temin edilebilen kitler (Relassay, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Yeni yöntemde, numunede bulunan oksidanlar, demir iyon-o-dianisidin kompleksini demir iyonuna oksitledi. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri tarafından arttırıldı. Ferrik iyon, asidik bir ortamda ksilenol turuncu ile renkli bir kompleks üretti. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam oksidan molekülü miktarı ile ilgilidir. Test, hidrojen peroksit ile kalibre edildi ve sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri (µmol H_2O_2 eşdeğeri/L) cinsinden ifade edildi (Erel vd., 2005).

3.3.4. Oksidatif stres endeksi (OSI)

TOS'un TAS'a oranı oksidatif stres indeksi (OSI) olarak kabul edildi. Hesaplama için elde edilen TAS birimi µmol/L'ye dönüştürülmüş ve OSI değeri: OSI (keyfi birim) = TOS (µmol H_2O_2 eşdeğeri/L) /TAC (µmol Trolox eşdeğeri/L) (Harman vd., 2003; Kosecik vd., 2005; Yumru vd., 2009).

3.3.5. İstatistik analiz

İstatistiksel analizlerin yapılışında gruplar arasındaki farklılıklar Mann whitney U testi. Grup içerisindeki ölçüm günlerine göre olan farklılıklar ise wilcoxin testiyle belirlendi. $P<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde bilgisayarlı veri programı (SPSS 21.0 paket programı) kullanılarak varyans analizi metoduyla, tekrarlayan parametrelerde gruplar arası farkın önemlilik kontrolü ise Duncan testine göre değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Laboratuvar Bulguları

Aşı uygulama öncesinde (0. Gün), aşıdan sonra 14. gün ve 21. günde, kontrol grubundaki atlardan ise aşı grubunun ilk gününde (0. Gün) sorumlu veteriner hekim gözetiminde kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri, santrifüj sonrasında serumları elde edilip bazı serum oksidatif stres parametrelerindeki (native thiol, total thiol, disülfit, disülfit/native thiol, native thiol/total thiol, TAS, TOS ve OSI) değişim biyokimyasal metotlar ile test edilmiştir. Sonuçlar çizelge 5'te verilmiştir.

Native thiol 0. ölçüm ile native thiol 1.ölçüm arasında ($p=0,028$), navite thiol 0. ölçüm ile native thiol 2. ölçüm arasında ($p= 0,051$), kontrol ile native thiol 1. ölçüm grubu arasında ($p= 0,033$) ve native thiol kontrol ile 2. ölçüm grubu arasında ($p= 0,05$) fark önemli kabul edilmiştir ($p<0,05$). İstatistiksel olarak azalma şekillenmiştir.

Total thiol 0. ölçüm ile total thiol 2. ölçüm arasında ($p<0,008$) fark önemli kabul edilmiştir. ($p<0,05$). Total thiol 2. ölçüm, total thiol 0. ölçüme göre azalmıştır.

Disülfit-nativethiol kontrol grubu ile 1.ölçüm grubu istatistiki sonuçlar değerlendirildiğinde ($p=0,05$) fark önemli kabul edilmiştir. ($p<0,05$). Disülfit-nativethiol 1. ölçümde kontrol grubuna göre artış göstermiştir.

Test edilen diğer serum oksidatif stres parametreleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Çizelge 5: Ölçülen serum oksidatif stres parametrelerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları. (0. Ölçüm: İlk aşılama yapılmadan önce, 0. günde alınan kan örneklerinin ortalaması. 1. Ölçüm: Aşılamadan 14 gün sonra alınan kan örneklerinin ortalaması. 2. Ölçüm: Aşılamadan 21 gün sonra alınan kan örneklerinin ortalaması. Ort: ortalama, SS: standart sapma)

		AŞI (Ort ± SH)		Kontrol
	0. ölçüm	1. ölçüm	2. ölçüm	(Ort ± SH)
Native thiol	227,11 ± 12,86 a	169,22 ± 16,64 b	167,67 ± 20,63 b	217,56 ± 12,45 a
Total thiol	337,78 ± 14,55 a	303,67 ± 17,45 ab	268,89 ± 19,31 b	327,22 ± 17,96 ab
Disülfit	55,33 ± 8,34	67,22 ± 9,34	50,61 ± 5,96	54,83 ± 9,12
Disülfit / Native thiol	19,32 ± 2,23 ab	44,09 ± 6,95a	35,29 ± 6,67 ab	16,20 ± 2,16724 b
Native thiol / Total thiol	67,89 ± 4,35	56,03 ± 5,06	61,32 ± 4,46	67,60 ± 4,35
TAS	1,45 ± 0,03	1,52 ± 0,05	1,53 ± 0,04	1,49 ± 0,03
TOS	6,50 ± 0,69	6,66 ± 0,90	5,56 ± 0,80	5,96 ± 0,83
OSI	0,45 ± 0,05	0,44 ± 0,06	0,37 ± 0,05	0,40 ± 0,10

a ve b: Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir ($p<0,05$)

ab: Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemin olmadığını belirtmemektedir ($p>0,05$)

5. TARTIŞMA

Dermatofitoz derinin ve kılların yüzeysel katmanlarını içeren mantar enfeksiyonlarını ifade eder (Ahdy vd., 2016). At dermatofitozu, farklı dermatofit türlerinin neden olduğu yaygın bulaşıcı bir deri hastalığıdır. Konak, çevre ve dermatofit özelliklerine bağlı birçok faktörün etkilediği hafiften şiddetliye değişen derecelerde deri lezyonlarına neden olur (El Damaty vd., 2017). Lezyonlar genellikle kaşıntılı olmayıp eyerden ve çevreden vücuda hızla yayılır (Cafarchia vd., 2013). Kendiliğinden iyileşebilirler ancak tedavi edilmezse, lezyonlar geniş ve düzensiz alanlara yayılır (Pisseri vd., 2009). Generalize dermatofitoz nadirdir ve genellikle bağışıklığı baskılanmış atlarda/ taylarda görülür (Ahdy vd., 2016). Her durumda, olumlu bir prognoz elde etmek için erken teşhis çok önemlidir. Mantar hastalıklarının epidemiyolojisi, klinik belirtileri ve teşhisi hakkında bilgi, etkili terapötik stratejilerin oluşturulması için gereklidir (Cafarchia vd., 2013). At dermatofitozları atlar için hayatı tehdit eden bir hastalık olmamasına rağmen zoonoz karakterli olması ve ekonomik kayba neden olması ile dikkat çekicidir (El Damaty vd., 2017). Aşılama hastalığın oluşmasını ve yayılmasını önlenmek için oldukça önemlidir (Lund vd., 2014).

Mantar enfeksiyonlarına karşı aşı yapılan atlarda enfeksiyona karşı koruyucu özelliğinin bulunmasının yanı sıra hayvanlarda bir stres faktörü olarak etkimesi ve buna bağlı olarak serbest radikal düzeylerini arttırabileceği belirli çalışmalarda ortaya konulmuştur (Schwarz, 1996; Kızıl ve Gül, 2004; Altınçekiç ve Koyuncu, 2012). Serbest radikaller çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli rol oynadığı pek çok çalışma tarafından bildirilmiştir (Aydın, 1990; Sabuncuoğlu ve Özgüneş, 2011). Ancak aşırı üretimi patolojik durumlara neden olabilir. Oksidatif stres, net ROS ve RNS üretimi, konakçı antioksidan savunma sisteminin serbest radikallerin düşürme kabiliyetinden daha ağır bastığında oluşur. Oksidatif stres ise hastalıkların patogenezinde etkin rol oynar.

Atlarda mantar aşısı sonrası şekillenen oksidatif stresi değerlendirmek için; native thiol, total thiol, disülfit, disülfit/native thiol, native thiol/total thiol, TAS, TOS ve OSI düzeylerinin ölçümü ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmadı. Bu nedenle bu çalışmada, serum native thiol, total thiol, disülfit, disülfit/native thiol, native

thiol/total thiol, TAS, TOS ve OSI, düzeylerini belirlemek ve oksidatif stres durumunu değerlendirmek için aşılama yapılan atların verileri kullanıldı.

Antioksidan molekülleri, hem enzimatik hem de enzimatik olmayan mekanizmalar yoluyla oksidatif stresi azaltır. Bu antioksidan moleküllerden biri de hücresel oksidatif stresi önlemede kritik öneme sahip olan tiyollerdir. Oksidatif stres sonucu oluşan reaktif oksijen türleri (ROS), hücre ve dokularda hasara neden olur. Tiyoller, ROS aracılı bu hasarını önlemek için serbest radikallerle reaksiyona girer. Serbest radikaller, kükürt içeren amino asitlerin tiyol gruplarının oksidasyonuna yol açar. Disülfit bağları bu oksidasyonun bir sonucu olarak oluşur. Disülfit bağları, indirgeme yoluyla tiyollere dönüştürülebilir (Yaman vd., 2022; Taşar vd., 2022).

Patolojik olarak veya normal metabolizma sonucu oluşan serbest radikaller, hücre ortamındaki tiol/disülfit oranını değiştirirler. Plazma tiyol konsantrasyonundaki azalma, serbest radikal üretimindeki artışı gösteren bir kanıttır. Ayrıca tiyol grupları oksidasyona duyarlıdır ve oksidatif streste ilk tüketilen antioksidanlardır (Eren vd., 2015; Akbaş ve Kılınç, 2021; Matei vd., 2021). Bu açıkama çizelge 5' teki sonuçları destekler niteliktedir. Native thiol sonuçları incelendiğinde 0. ölçüme göre 1. ölçüm ve 1. ölçüme göre 2. ölçüm native thiol değerleri düşmüştür. Bu değeri disülfitin 0. ölçüme göre 1. ölçümdeki artışı izlemiştir (Disülfit ölçümü istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte). Bu sonuç bize organizmanın oksidatif hasarı önlemek için çalıştığını gösteriyor. Oksidatif stres durumunda, disülfit değerlerinde sağlıklı hayvanlara göre artış şekillenir. Disülfitin 2. ölçüm sonucunun azalması ise aşının atlar üzerinde oluşturduğu oksidatif hasarın kompanze edildiğini gösteriyor.

Akbaş ve Kılınç, (2021) nativ ve total tiyollerin yaşla birlikte azaldığını bildirmişlerdir. Çalışmamın veri gurubunu oluşturan 18 atın, 5 ile 10 yaşları arasında ortalama 7-8 yaşlı genç atlardan oluşmuş olması ve kan alımı arasının 21 gün olması nedeniyle nativ ve total tiyol dengelerindeki değişiklik yaşlanmanın etkilerinden bağımsız değerlendirilmiştir (Akbaş ve Kılınç, 2021).

Tiyol/disülfid dengesi apoptozis, sinyal iletimi, detoksifikasyon, enzimatik aktivitenin ve transkripsiyon faktörlerinin regülasyonunda da görevlidir (Erdoğan vd., 2019; Yaman vd., 2022; Avcı, 2018). Disülfid/native tiyol oranı, tiyol/disülfid dengesi için en iyi belirteçtir. native tiyol ve total tiyol ile native tiyol/total tiyol oranlarının

seviyeleri serum antioksidan potansiyelini, disülfid ve disülfid/native tiyol ile disülfid/total tiyol oranlarının seviyeleri ise prooksidan durumunu tanımlar. Azalan native tiyol (-SH) ve Total tiyol (-SH + -SS) seviyeleri, bu bileşiklerin belirli bir patolojik bağlamda üretilen oksidatif stresin bir sonucu olarak tüketildiğini göstermektedir (Avcı, 2018; Akbaş ve Kılınç, 2021; Matei vd., 2021). Artan tiyol seviyeleri ve azalan disülfid seviyeleri proliferatif hastalıklarla ilişkilendirilirken, düşük tiyol seviyeleri ve yüksek disülfid seviyeleri dejeneratif hastalıklarla ilişkilidir (Matei vd., 2021). Tiyol-disülfit dengesinin vitamin D eksikliğinden etkilendiğini bildiren çalışmalar da vardır (Akbaş ve Kılınç, 2021). Bu çalışmada da disülfit/native tiyol oranının aşılamanın 14.gününde kontrol grubuna göre disülfit lehine istatistiki olarak değiştiği belirlenmiştir. Bilinen veya öngörülen bir D vitamini eksikliği olmayan sağlıklı atlardan elde edilen bu veriler aşılmayı takiben 14. günde oksidatif stres yükünün artığı şeklinde yorumlandı.

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte disülfit/native thiol sonucunun 0. ölçüme göre 1. ölçümde önce artması ve daha sonra 1. ölçüme göre 2. ölçümde azalması oksidatif dengenin korunduğunu gösteren ve native thiol ile total thiol değerlerine göre beklenen bir sonuçtur.

Özdil'in (2023) yayınlama sürecinde olduğu yüksek lisans tezinde aşılama ve oksidatif stres parametreleri hakkında bilgi vermektedir. Özdil'in (2023) çalışması herpesvirus-1 ile aşılanmış atlarda ehv1 aşı uygulamasının oksidatif stres parametreleri düzeyindeki artışa neden olduğu ve canlıdaki antioksidan mekanizmanın bu durumu kompanze etdiğini bildirmektedir (Özdil, 2023).

Lüleci'nin (2023) yayınlama sürecinde olduğu yüksek lisans tezinde influenza ve tetanoz aşısı ile aşılanmış atlarda bazı serum oksidatif stres parametrelerini değerlendirmiştir. Lüleci (2023) kombine bir aşı olan Prequenza'yı kullananmıştır, yaptığı çalışma verileri ile oksidatif stresin varlığını kanıtlamıştır. Bu çalışmada native tiyol ve total tiyol seviyelerinde, 0. ölçüme göre 2. ölçümde anlamlı bir azalma olduğu rapor edilmiştir. Bu verileri, tiyollerin oksidatif hasarı önlemek için kullanılması ile açıklamıştır (Lüleci, 2023).

Oksidan maddelerin tek tek ölçülmesi oksidan durumun değerlendirilmesinde çok basit bir süreç olmadığından TOS seviyesinin bilinmesi oksidatif stresin

belirlenmesinde/değerlendirilmesinde başka bir parametre olarak kullanılmaktadır. Oksidatif stresin belirlenmesinde TOS'un kullanıldığı farklı çalışmalar yapılmıştır (Ulaş vd., 2022). Toplam antioksidan kapasitesi, tüm antioksidanların kümülatif etkisini yansıtır. Bu nedenle TAS, antioksidan kapasitenin değerlendirilmesinde değerli bir parametredir ve biyolojik olarak bireysel indexten daha doğru bilgiler verebilir (Ghisellia vd., 2000; Bi vd., 2018). TAS ile TOS arasında negatif bir ilişki vardır. Genel olarak, OSI'deki artış ise oksidatif stresin ciddiyetini gösterir (Ulaş vd., 2022).

Ancak attlarda mantar aşısı sonrası şekillenen TAS, TOS ve OSI verilerilerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 1. ve 2. ölçümlerde TAS seviyesin 0. ve kontrol grubu verilerine göre artışı gözlemlenmiştir. Bu durum antioksidan kapasitenin arttığı şeklinde yorumlanabilir.

Lüleci'nin (2023), yaptığı çalışma ile aşılamayı takiben TOS seviyeleri için; 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında anlamlı bir artış ve 0. ölçüme göre 2. ölçümde anlamlı azalma olduğunu kanıtlamıştır. TOS'un artışı peroksidan–oksidan dengesinin peroksidanlar yönünde artışı yani oksidatif hasarın varlığına işaret etmektedir (Lüleci, 2023). Lüleci (2023), yaptığı çalışmada TOS verilerinin destekler nitelikte olan ve oksidatif stresin şiddetini en açık şekilde gösteren OSI değerlerini 1. ölçüme göre 2. ölçümde anlamlı bir artma ve 0. ölçüme göre 2. ölçümde anlamlı azalma olduğunu kanıtlamıştır. Bu sonuçları ilk aşılamadan 14 gün sonra alınan kan örneklerinde oksidatif stresin maksimum seviyede olduğu, 2. aşılamada ise azaldığı şeklinde değerlendirmiştir (Lüleci, 2023).

Özdil (2023), aşı uygulandıktan sonraki 14. günde OSI değerinde anlamlı bir fark bulunmuştur, bu durumu yine 14. günde TAS değerinde anlamlı bir fark olmamasına rağmen TOS değerinin artışı takip etmiştir. Çalışmanın 21. günü paylaşılan verilerde ise OSI'nin normal standartlara düştüğü rapor edilmiştir (Özdil, 2023).

Bunun yanında koyunlarda konjunktival brucella melitensis Rev.1 ile aşılanmış koyunlarda oksidan-antioksidan dengesi incelenmiştir (Çiftci ve Çiftci, 2021). Tek doz aşılama yapıldıktan 30 gün sonra alınan kan örnekleri kontrol grubu ile kıyaslanmış ve

protein değerleri yanında TAS ve TOS seviyeleri de tespit edilmiştir. TAS seviyeleri anlamlı azalırken; TOS seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Çiftci ve Çifci, (2021) yaptıkları çalışmada koyunlarda, aşılamanın korunmada güvenli olduğu ve aşılama sonrası antioksidan takviyesinin oksidatif stresi azaltabileceğini önermişlerdir (Çiftci ve Çiftci, 2021).

Benzer çalışmalar sığırlarda da yapılmış ve oksidatif stresi kanıtlamıştır (Karaagac vd., 2011; Merhan vd., 2017).

Contreras vd., (2020), rekombinant antijenler ile aşılanan sığırlarda da serum oksidatif stres parametreleri ölçülmüştür. Aşılama sonrasında oksidatif hasarın arttığı ve antioksidan savunmasının öneminden bahsedilmiştir (Contreras vd., 2020).

Bağışıklık sisteminin çeşitli düzenleyici işlevleri, nihai olarak bir oksidan/antioksidan dengesine bağlıdır. Artan oksidatif stresin, T hücresi aracılı fonksiyonlar ve antikor üretimini içeren çeşitli bağışıklık tepkilerinde azalma ile korelasyon içinde olduğu çeşitli çalışmalarda bulunmuştur (Cunnick vd., 1990; Bi vd., 2018). Bu bilgiler aşılama ile oluşturulmaya çalışılan bağışıklığın, aşılama (oksidatif strese sebep olan aşılama) sonrası oksidatif stresin sonucu olarak, bağışıklık tepkilerinin düşmesine sebep olabilir mi sorusunu düşündürmektedir.

Oksidatif stres; diabetes mellitusda, parkinson hastalığı, huntington hastalığı, vasküler demans, KOAH, glomerüler hasar, renal iskemi, inflamasyon, hipertansiyon, endotel disfonksiyonu ve kronik böbrek hastalığı ve kanser ile ilişkilendiren pek çok çalışma vardır (Cacciatore vd., 2005; Khansari vd., 2009; Bashan vd., 2009; Balasubramanian, 2013; Abete vd., 2014; Baierle vd., 2015; Choudhury ve MacNee, 2017). Oksidatif stresin hastalıkların ve yaşlanmanın patogenezinde önemli bir rol oynadığının tespit edilmesinden sonra, antioksidan tedavisini araştırmak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Mantar aşısı oksidatif hasar meydana getirmemine rağman klinisyen veteriner hekimlerce özellikle değerli hayvanlara aşı sonrası antioksidan uygulanmaktadır.

Lüleci (2023), influenza ve tetanoz kombine aşılamadan sonra 0 ile 14. gün arasında, yani aşının yapıldığı ilk haftada antioksidan takviyesi önermiştir.

Yine Özdil (2023), atlarda EHV1 aşılama sonrası 0 ile 14 günlük süre arasında antioksidan takviyesi ile çalışmanın tekrar değerlendirilmesini önermiştir.

Antioksidan olarak vitamin kullanımı ile ilgili tartışmalı çalışmalar vardır. Cochrane grubu araştırmacıları tarafından vitaminlerin tüm nedenlere bağlı ölümler üzerindeki etkisini incelemek için yürütülen sistematik incelemeler çoğu zaman başarısız sonuçlar göstermiştir. Bazı denemelerde, vitaminler mortaliteyi önemli ölçüde etkilemiyor gibi görünse de, diğer birkaç çalışmada, vitaminler tek başlarına veya kombinasyon halinde uygulanarak tüm nedenlere bağlı mortalitede önemli bir artış göstermiştir. Se uygulamasının bazı nöronal hastalıkların riskini arttırdığına dair bazı tartışmalar olması selenyum kullanımında fayda zarar dengesinin değerlendirilmesi gerektiğini gösterir. A vitamini ve onun öncüsü olan β-karoten, C vitamini ve E vitamini gibi vitaminler ile yapılan bazı çalışmalar patolojik durumların riskini önemli ölçüde azaldığını bulunmuştur ve koenzim Q10'un antioksidan olarak kullanımının semptomatik fayda sağladığı pek çok araştırma tarfından desteklenen bir bilgidir. Bu çelişkili bulgular, vitaminlerin etkili antioksidan ajanlar olarak kullanılamayacağı sonucuna götürebilir. Orta derecede aerobik egzersizle birlikte resveratrol ve diğer besin bileşikleri gibi antioksidan tedavi, oksidatif stresin neden olduğu klinik hasarı olumlu yönde etkileyebilir (Liguori vd., 2018).

Bu çalışmada saha gözlemleri ile çalışma örneğinin alındığı çiftlikte sorumlu veteriner hekimin yaptığı uygulamalar ve gözlemler doğrultusunda; gözlemlenen bilgilere dayanarak aşılamanın koruyucu etkisi, düzenli yapılan aşıların çiftliklerde hastalıkların önlenmesinde faydalı olduğunu gösterdi.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma mantar aşısı için bilgi veren ilk çalışmadır. Literatürde veteriner hekimlerce hayvanlara kullanılan aşıların oksidatif strese neden olduğunu gösteren çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Çalışma mantar aşısının (trichoben, bioveta) hayvanlarda serbest radikallerin oluşumuna sebep olduğunu göstermektedir. Nativ tiyol ve total tiyol seviyelerindeki anlamlı fark ve ölçümlere göre düşüş olması oksidatif dengenin oksidanlar yönüne ivme kazandığını ancak disülfit/native thiol seviyesindeki artış ile TAS, TOS ve OSI verilerinin değişmemesi oksidatif stresin oluşmadığını kanıtlamaktadır. Bir başka deyişle antoksidan parametrelerin artışına bağlı olarak herhangi bir oksidatif hasar şekillenmediğini gösterir. Sağlıklı atlar bu aşının oluşturduğu serbest radikalleri etkisiz hale getirmiştir. Bu sebeple destekleyici tedavilere/antioksidan takviyelerine gerek olmadığı yorumu yapılabilir.

Bu çalışmada tiyol değerlerinde gözlenen değişikliğin aşıdan kaynaklandığı varsayılmıştır. Ancak aşının etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha önce yapılmış benzer bir çalışmanın olmaması bu alandaki çalışmalara yeni bir kapı açmıştır ve bilimsel literatüre yeni bilgiler kazandırmıştır.

Kombine aşı uygulamaları tercih edilen çiftliklerde trichoben + diğer aşı ile uygulanıp gözlemlemeler yapılabilir. Ayrıca veteriner hekimlik alanında evcil pet hayvanları (kedi,köpek,tavşan), ruminantlar, atlar ve diğer hayvanlar için; koruyucu olarak uygulanan aşılar içinde benzer çalışmalar yapılabilir.

Bu tezin içeriğini uygun şekilde etkileyebilecek veya önyargılı olabilecek diğer kişi veya kuruluşlarla mali veya kişisel bir ilişkim yoktur. Bu çalışma için finansman kaynağı bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

Abd El Hamid, Y. M., & Abdallah, I. S., (1973). Experimental Infections of *Trichophyton Equinum* in Calves. *Mycoses*, 16 (2), 61-65.

Abete, P., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Basile, C., Langellotto, A., Galizia, G., Testa, G., Canonico, V., Bonaduce, D., & Cacciatore, F. (2014). Cognitive impairment and cardiovascular diseases in the elderly. A heart-brain continuum hypothesis. *Ageing research reviews*, 18, 41–52.

Ahdy, A. M., Sayed-Ahmed, M. Z., Younis, E. E., Baraka, H. N., & El-khodery, S. A. (2016). Prevalence and Potential Risk Factors of Dermatophytosis in Arabian Horses in Egypt. *Journal of Equine Veterinary Science*, 37, 71-76.

Akbaş, A., & Kılınç, F. (2021). Can thiol-disulfide balance be an indicator of oxidative stress for hyperhidrosis?. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21, 3031–3037.

Altınçekiç, Ş., Ö., & Koyuncu, M. (2012). Çiftlik Hayvanları ve Stres. *Hayvansal Üretim*, 53(1), 27-37.

Avcı Y. (2018). Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi yapılan hastalarda işlem öncesi ve sonrası dinamik tiyol disülfid dengesinin araştırılması. Tıpta uzmanlık tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Aydın, N. (1990). Veteriner Hekimlikte Aşılar ve Aşı Uygulamalarında Dikkat Edilecek Hususlar. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 7(1) , 59-84 .

Bae, Y. S., Oh, H., Rhee, S. G., & Yoo, Y. D. Regulation of reactive oxygen species generation in cell signaling. *Molecules and Cells*, 32(6), 491-509.

Bahçeci O. (2020). Malnutrisyonlu prepubertal çocuklarda tiyol/disülfit dengesi. Tıpta uzmanlık tezi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Baierle, M., Nascimento, S. N., Moro, A. M., Brucker, N., Freitas, F., Gauer, B., Durgante, J., Bordignon, S., Zibetti, M., Trentini, C. M., Duarte, M. M., Grune, T., Breusing, N., & Garcia, S. C. (2015). Relationship between inflammation and oxidative stress and cognitive decline in the institutionalized elderly. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 804198.

Balasubramanian, S. (2013). Progression of chronic kidney disease: mechanisms and interventions in retardation. *Apollo Med.*, 10(1), 19–28.

Balasuriya, D. U., Johnson, A., Lunn, D. P., Morgan, K., Pusterla, N., Timoney, P., Vaala, W., Wilson, W. D., & Whitman, J. American Association Equine Practitioners (AAEP) Vaccination Guidelines, https://aaep.org/guidelines/vaccination-guidelines (15.01.2023).

Ballance, W. C., Qin, E. C., Chung, H. J., Gillette, M. U., & Kong, H. (2019). Reactive oxygen species-responsive drug delivery systems for the treatment of neurodegenerative diseases. *Biomaterials*, 217, 119292.

Bashan, N., Kovsan, J., Kachko, I., Ovadia, H., & Rudich, A. (2009) Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. *Physiol Rev*, 89(1), 27–71.

Baytar, A. (2019). Bipolar bozuklukta thiol disülfid dengesi. Tıpta uzmanlık tezi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır.

Bhatia, V. K., & Sharma, P. C. (2014). Epidemiological studies on Dermatophytosis in human patients in Himachal Pradesh, India. *Bhatia and Sharma Springer Plus*, (3), 134-141.

Bi, S., Chi, X., Zhang, Y., Ma, X., Liang, S., Wang, Y., & Hu, S. H. (2018). Ginsenoside Rg1 enhanced immune responses to infectious bursal disease vaccine in chickens with oxidative stress induced by cyclophosphamide. *Poultry Science*, 97, 2698–2707.

Biberstein, E. L., & Hirsh, D. C. (2004). Dermatophytes. In: Hirsh DC, MacLachlan NJ, Walker RL, eds. Veterinary Microbiology. *Oxford: Blackwell Publishing Co*, 273-284.

Cacciatore, F., Abete, P., de Santis, D., Longobardi, G., Ferrara, N., & Rengo, F. (2005). Mortality and blood pressure in elderly people with and without cognitive impairment. *Gerontology*, 51(1), 53–61.

Cafarchia, C., Figueredo, L. A., & Otranto, D. (2013). Fungal diseases of horses. *Veterinary Microbiology*, 167, 215–234.

Choudhury, G., & MacNee, (2017). W. Role of inflammation and oxidative stress in the pathology of ageing in COPD: potential therapeutic interventions. *COPD*, 14(1), 122–135.

Clothier, K. A., Watson, K. D., Mete, A., Giannitti, F., Anderson, M., Munk, B., McMillin, S., Clifford, D. L., Rudd, J., Shirkey, N., Famini, D., & Woods, L. (2022). Generalized dermatophytosis caused by *Trichophyton equinum* in 8 juvenile black bears in California. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 34(2), 279-283.

Contreras, M., Peres Rubio, C., de la Fuente, J., Villar, M., Merino, O., Mosqueda, J., & Cerón, J. J. (2020). Changes in serum biomarkers of oxidative stres in cattle vaccinated with tick recombinant antigens: A pilot study. *Vaccines*, 9(1), 5.

Cunnick, J. E., Lysle, D. T., Kucinski, B. J., & Rabin, B. S. (1990). Evidence that shock-induced immune suppression is mediated by adrenal hormones and peripheral β-adrenergic receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 36, 645–651.

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

Çiftci, G., & Çiftci, A. (2021). The assessment of the protein profiles and oxidant/antioxidat status in conjunctival Brucella melitensis Rev1 vaccinated sheep. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 32(2), 101–106.

Drerup, K., & Brasch, J., (2022). Chanel, Trichophyton Agar No 5 und *Trichophyton equinum*. *Mycoses*, 65, 35-36.

Dündar, Y., & Aslan, R. (1999). Hekimlikte oksidatif stres ve antiokasidanlar. Afyon Kocatepe Üniversiresi Yayınları Cerrahi Tıp Bilim. Dergisi, 2(2), 134-142.

El Damaty, H. M., Tartor, Y. H., & Mahmmod, Y. S. (2017). Species Identification, Strain Differentiation, and Antifungal Susceptibility of Dermatophyte Species Isolated From Clinically Infected Arabian Horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 59, 26-33.

Equine Disease Communication Center (EDCC). Vaccination. https://equinediseasecc.org/vaccinations . 15 Ocak 2023.

Erdoğan, H., Çamkerten, İ., Çamkerten, G., Ural, K., Erdoğan, Günal, İ., & Erel, Ö. (2019). The Effect Of Hot-Iron Disbudding On Thiol-Disulphide Homeostasis İn Calves. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 25(3), 335-339.

Erel, O. (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*, 37(2), 112–119.

Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry,* 38(12), 1103–1111.

Erel, O., Neselioglu, S. (2014). A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*., 47(18), 326-32.

Eren, Y., Dirik, E., Necseliouglu, S., & Erel, Ö. (2015). Oxidative stres and decreased tiyol level in patients with migraine: cross-sectional study. *Acta Neurologica Belgica,* 115(4), 643–649.

Ghisellia, A., Serafinia, M., Natellaa, F., & Scaccinia, C. (2000). Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radical Biology and Medicine*, 29(11), 1106–1114.

Grauers Wiktorin, H., Aydin, E., Hellstrand, K., & Martner, A. (2020). NOX2-Derived Reactive Oxygen Species in Cancer. *Oxidative medicine and cellular longevity*,2020, 7095902.

Gutteridge, J. M. (1995). Lipid-Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue-Damage. *Clinical Chemistry*, 1819-1828.

Harma, M., Harma, M., & Erel, O. (2003). Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. Swiss Med Wkly, 133,563-536.

Işık, H. (2019). Romatoid artritli hastalarda tiyol/disülfit düzeylerinin oksidatif stres ve klinik parametreler ile ilişkisi. Tıpta uzmanlık tezi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır.

Kandilci, M. (2018). Obez Ve Obez Olmayan Bireylerde Total Antioksidan Kapasite (Tak), Total Oksidan Seviye (Tos) Ve Tiyol Disülfit Ölçümü. Yüksek lisans tezi İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Karaagac, L., Koruk, S. T., Koruk, I., & Aksoy, N. (2011). Decreasing oxidative stres in response to treatment in patients with brucellosis: could it be used to monitor treatment? *International Journal of Infectious Diseases*, 15(5), 346-349.

Khansari, N., Shakiba, Y., & Mahmoudi, M. (2009). Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, 3(1), 73–80.

Kızıl, Ö., & Gül, Y. (2004). Şap aşısı uygulanan besi sığırlarında antioksidan vitaminlerin klinik ve bazı hematolojik parametreler ile antioksidan enzim ve lipit peroksidasyon düzeylerine etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 18(2), 97-106.

Kızıl, Ö., Kızıl, M. & Yüce, A. (2006). Sancı semptomlu atlarda plazma oksidatif stres parametreleri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi,* 12(1), 37-40.

Kim, K. S., Lee, D., Song, C. G., & Kang, P. M. (2015). Reactive oxygen species-activated nanomaterials as theranostic agents. *Nanomedicine (London, England)*, 10(17), 2709–2723.

Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. (2005). Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*, 100(1), 61–64.

Leichert, L. I., Gehrke, F., Gudiseva, H. V., Blackwell, T., Ilbert, M., Walker, A. K., Strahler, J. R., Andrews, P. C., & Jakob, U. (2008). Quantifying changes in the thiol redox proteome upon oxidative stress'in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(24), 8197-202.

Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases.*Clin Interv Aging*, 13, 757-772.

Lund, A., & Deboer, D. J. (2008). Immunoprophylaxis of Dermatophytosis in Animals. *Mycopathologia*, 166, 407-424.

Lund, A., Bratberg, A. M., Næss, B., & Gudding, R. (2014). Control of bovine ringworm by vaccination in Norway. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 158, 37–45.

Lüleci, A. (2023). Influenza ve tetanoz ile aşılanmış atlarda bazı serum oksidatif stres parametrelerindeki değişikliklerin izlenmesi. Yüksek lisans tezi. Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aksaray.

Matei, C., Georgescu, S. R., Nicolae, I., Ene, C. D., Mİtranu, C. I., Mitran, I. M., & Tampa, M. (2021). Variations of Thiol–Disulfide Homeostasis Parameters after Treatment with H1-Antihistamines in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Journal of Clinical Medicine,* 10, 2980.

Merhan, O., Bozukluhan, K., Mushap, K., Büyük, F., Özden, Ö., & Kükürt, A. (2017). Investigation of oxidative stres index and lipid profile in cattle with Brucellosis. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 23(6), 933-937.

Okur, C. E., Orhan, M. F., & Elmas, B. (2021). Vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda tiyol disülfit dengesi. *Cukurova Medical Journal*, 46(3), 1278-1284.

Öğüt, S., & Atay, E. (2012). Yaşlılık ve oksidatif stres. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi,* 19(2), 68-74.

Özdil, Ö. (2023). Herpesvirus-1 ile aşılanmış atlarda bazı serum oksidatif stres parametrelerindeki değişikliklerin izlenmesi. Yüksek lisans tezi. Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aksaray.

Öztürek, M. (2009). Reaktif oksijen türleri süpürücü antioksidan aktivitenin ölçümünde modifiye cuprac yöntemlerinin geliştirilmesi. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Paraje, M. G. Oxidative Stress in Biofilms: Causes, Role in Diseases and Biological Effects. Croft, C. (Eds.). (2014). *Oxidative Stress.* Nova Science Publishers, Inc.

Pilsworth, R., & Knottenbelt, D. (2007). Dermatophytosis (ringworm). *Equine Veterinary Education*, 19(3), 151-154.

Pisseri, F., Bertoli, A., Pistelli, L., Nardoni, S., Pinto, L., Mancianti, F., & Guidi, G. (2009). Antifungal activity of tea tree oil from Melaleuca alternifolia against *Trichophyton equinum*: An in vivo assay. *Phytomedicine,* 16, 1056–1058.

Rovid, A. The Center for Food Security & Public Health/Dermatofitoz http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/. (01.11.22).

Sabuncuoğlu, S., & Özgüneş, H. (2011). Kemoterapi, Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi,* 31(2), 137-150.

Sancak, A. A., Erdeğer, J., & Güvenç, T. (2000). Atlarda yaygın *Trichophyton verrucosum* infeksiyonunun tanı ve tedavisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 47(1), 95-101.

Saravan, R.,& Sulochana, K. N. Oxidative Stress in Eales' Disease: An Update. Croft, C. (Eds.). (2014). *Oxidative Stress.* Nova Science Publishers, Inc.

Schwarz, K., B. (1996). Oxidative stress during viral infection: A review. Free Radic. *Biol. Med,* 21, 641–649.

Sebastian, G., Dominik, Ł., Aneta, N., & Mariusz, D., (2020). Tinea corporis caused by *Trichophyton equinum* transmitted from asymptomatic dogs to two siblings. *Brazilian Journal of Microbiology*, 51, 1433–1438.

Shathele, M. S., (2014). Mycological Studies of *Trichophyton mentagrophyes* var. mentagrophyes causing Ringworm in Horses in Al Ahsa Province, Kingdom of Saudi Arabia. *Journal of Medicine and Medical Sciences,* 5(8), 157-161.

Sonat, F. A., Bağdaş, D., Gül, Z., & Özalp, G. R. (2014). Tavşanlarda orta dönem gebeliklerin sonlandırılmasında kullanılan aglepristonun bazı oksidatif stres parametreleri üzerine etkisi. *Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 32(2), 1-6.

Sönmez, M. G., Kilinc, M. T., Ecer, G., Ozturk, A., Kozanhan, B., Deniz, Ç. D., Iyisoy, M. S., Neselioglu, S., & Erel, Ö. (2019). Dynamic thiol/disulfide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in patients with urolithiasis. *Investigative Clinical Urolithiasis*, 60, 258-266.

Tabakoğlu, E., & Durgut, R. (2013). Veteriner Hekimlikte Oksidatif Stres ve Bazı Önemli Hastalıklarda. *Adana Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Dergisi, 3*(1), 69-75.

Taşar, S., Güven, A. G., Olgaç, A., Neşelioğlu, S., Erel, Ö., & Alioğlu, B. (2022). Decreased antioxidant capacity with serum native thiol and total thiol levels in children with hemophilia A: a prospective case-control study. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 64, 876-881.

Thomas, C., Wurzer, L., Malle, E., Ristow, M., & Madreiter-Sokolowski, C. T. (2022). Modulation of Reactive Oxygen Species Homeostasis as a Pleiotropic Effect of Commonly Used Drugs. *Front Aging.* 14(3), 905261.

Trimarchi, J. R., Liu, L., Porterfield, D. M., Smith, P. J., & Keefe, D. L. (2000). Oxidative phosphorylationdependent and -independent oxygen consumption by individual preimplantation mouse embryos. *Biol Reprod*, 62, 1866-1874.

Tunç Ata, M., Dönmez, A. Ç., Dönmez, B. Ö., Akbudak, İ. H., & Küçükatay, V. (2022). Ileal interposition reduces oxidative stress via oxidant-antioxidant enzymes in rats with metabolic syndrome. *Cukurova Medical Journal*, 47(2), 820-827.

Ulaş, N., Aktaş, M. S., Yanar, K. E., Aydın, Ö., Eroğlu, M. S., & Eren. E. (2022). Evaluation of Oxidative Stress in Sheep with Toxoplasma gondii by Malondialdehyde, Glutathione Levels, Total Oxidant Status, Total Antioxidant Capacity and Oxidative Stress Index Markers. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi,* 19(3), 182-188.

Umunna, A. M., Ibe, O. R., & Ada, N.O. (2013). Mixed infection of Trichophyton species in a Nigerian part Arab horse with dermatophytosis. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*, 5, 124-128.

Veraldi, S., Genovese, G., & Peano, A. (2018). Tinea corporis caused by *Trichophyton equinum* in a rider and review of the literatüre. *Infection* , 46, 135–137.

Vural, D. F. (2015). Karbontetraklorür ($CCl4_4$) uygulanmış sıçanların gastrocnemius kasına melatoninin etkisi. Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Watanabe, R., Huruta, H., Ueno, Y., Nukada, T., Niwa, H., Shinyashiki, & N., Kano, R. (2021). The Clonal Population of *Trichophyton equinum* from Dermatophytoses of Japanese Racehorses. *Mycopathologia*, 186, 435-439.

Yaman, S., Yucesan, F. B., Orem, A., Kural, B. V., Yaman, H., & Orem, C. (2022). An increased disulfide/native thiol ratio and oxidative stress index in metabolic syndrome patients with postprandial lipemia. *International Journal of Diabetes in Developing Countries: Incorporating Diabetes Bulletin* , June, 1-9.

Yumru, M., Savas, H. A., Kalenderoğlu, A., Bulut, M., Çelik, H., & Erel, Ö. (2009). Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: A comparative study. *Biological Psychiatry*, 33(6), 1070–1074.

Zavattia, V., Budmana, H., Leggea, R. L., & Tamer, M. (2019). Impact of oxidative stress on protein production by Bordetella pertussis for vaccine production. *Biochemical Engineering Journal*, 151, 107359.

EKLER

EK A. Santrifüj Edilen Örneklerin Fotoğrafları

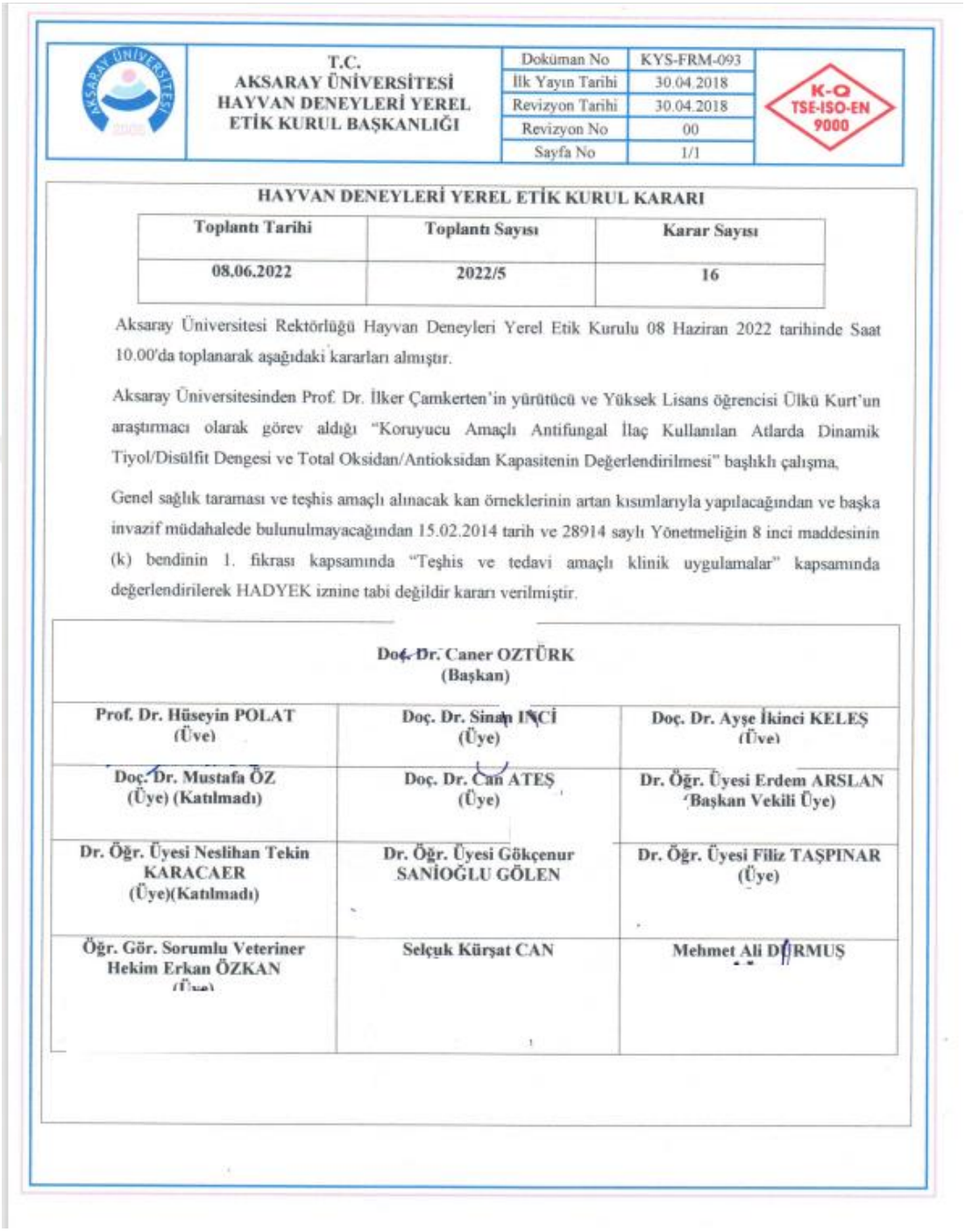








EK B Tc Aksaray Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı Kararı



T.C. AKSARAY ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI	Doküman No	KYS-FRM-093
	İlk Yayın Tarihi	30.04.2018
	Revizyon Tarihi	30.04.2018
	Revizyon No	00
	Sayfa No	1/1

K-Q TSE-ISO-EN 9000

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
08.06.2022	2022/5	16

Aksaray Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 08 Haziran 2022 tarihinde Saat 10.00'da toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

Aksaray Üniversitesinden Prof. Dr. İlker Çamkerten'in yürütücü ve Yüksek Lisans öğrencisi Ülkü Kurt'un araştırmacı olarak görev aldığı "Koruyucu Amaçlı Antifungal İlaç Kullanılan Atlarda Dinamik Tiyol/Disülfit Dengesi ve Total Oksidan/Antioksidan Kapasitenin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma,

Genel sağlık taraması ve teşhis amaçlı alınacak kan örneklerinin artan kısımlarıyla yapılacağından ve başka invazif müdahalede bulunulmayacağından 15.02.2014 tarih ve 28914 saylı Yönetmeliğin 8 inci maddesinin (k) bendinin 1. fikrası kapsamında "Teşhis ve tedavi amaçlı klinik uygulamalar" kapsamında değerlendirilerek HADYEK iznine tabi değildir kararı verilmiştir.

Doç. Dr. Caner OZTÜRK (Başkan)		
Prof. Dr. Hüseyin POLAT (Üye)	**Doç. Dr. Sinan INCİ (Üye)**	**Doç. Dr. Ayşe İkinci KELEŞ (Üye)**
Doç. Dr. Mustafa ÖZ (Üye) (Katılmadı)	**Doç. Dr. Can ATEŞ (Üye)**	**Dr. Öğr. Üyesi Erdem ARSLAN (Başkan Vekili Üye)**
Dr. Öğr. Üyesi Neslihan Tekin KARACAER (Üye)(Katılmadı)	**Dr. Öğr. Üyesi Gökçenur SANİOĞLU GÖLEN**	**Dr. Öğr. Üyesi Filiz TAŞPINAR (Üye)**
Öğr. Gör. Sorumlu Veteriner Hekim Erkan ÖZKAN (Üye)	**Selçuk Kürşat CAN**	**Mehmet Ali DURMUŞ**

ÖZGEÇMİŞ

Araştırmacı 1997 yılında Mersin' de doğmuştur. İlköğretim ve liseyi Mersin'de tamamlamıştır. 2020 yılında Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesinden mezun olan araştırmacı, aynı yıl Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları alanında tezli yüksek lisansa başlamıştır.