T.C.

AKSARAY ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

HERPESVİRUS-1 İLE AŞILANMIŞ ATLARDA BAZI SERUM OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN İZLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ömer ÖZDİL

DANIŞMAN

Prof. Dr. İlker ÇAMKERTEN

AKSARAY-2023

T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

HERPESVİRUS-1 İLE AŞILANMIŞ ATLARDA BAZI SERUM OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN İZLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ömer ÖZDİL

DANIŞMAN
Prof. Dr. İlker ÇAMKERTEN

AKSARAY-2023

Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Ömer ÖZDİL tarafından savunulan Herpesvirus-1 ile Aşılanmış Atlarda Bazı Serum Oksidatif Stres Parametrelerindeki Değişikliklerin İzlenmesi isimli çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

		İmza
Jüri Başkanı: Prof. Dr. Abuzer ACAR	Afyonkocatepe Üniversitesi ……..	
	Onaylıyorum☒ Onaylamıyorum□	
Danışman: Prof. Dr. İlker ÇAMKERTEN	Aksaray Üniversitesi ……..	
	Onaylıyorum☒ Onaylamıyorum□	
Üye: Doç. Dr. Ali Evren HAYDARDEDEOĞLU	Aksaray Üniversitesi ……..	
	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.

Unvanı Adı SOYADI
Enstitü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Herpesvirus-1 ile Aşılanmış Atlarda Bazı Serum Oksidatif Stres Parametrelerindeki Değişikliklerin İzlenmesi 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

ÖMER ÖZDİL

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 daim yanımda olan, bana olan inançlarını asla yitirmeyen, maddi manevi tüm desteklerini ve sabırlarını benden esirgemeyen aileme en samimi içten duygularımla teşekkürlerimi sunarım.

ÖMER ÖZDİL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **v**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **ix**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **x**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **xi**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **xii**
1.GİRİŞ **1**
2.GENEL BİLGİLER **2**
2.1 Equine Herpes Virüs 1 Enfeksiyonu 2
2.1.1 Etiyoloji 2
2.1.2 Patogenez 4
2.1.3 Semptomlar 9
2.1.4 Teşhis 12
2.1.5 Tedavi ve Korunma 13
2.1.6 Aşılama 14
2.2 Oksidatif Stres 15
2.2.1 Serbest radikaller ve oksidan moleküller 16
2.2.2 Serbest radikallerin üretimi 17
2.2.3 Serbest radikallerin etkileri 18
2.2.4 Serbest radikallerin fizyolojik etkileri 18
2.2.5 Serbest radikallerin patolojik etkileri 18
2.3 Antioksidanlar 19
2.3.1 Enzimatik antioksidanlar 20
2.3.2 Enzimatik olmayan antioksidanlar 21
2.4 Tiyol Grupları 22
2.4.1 Hücre dışı tiyol-disülfit homeostazisi 23
2.5 Aşı 24
3.GEREÇ VE YÖNTEM **27**
3.1 Gereç 27
3.1.1 Grupların oluşturulması 27
3.2 Yöntem 27
3.2.1 Aşı uygulaması 27
3.2.2 Kan örneklerinin alınması 27

3.2.3 Tiyol/disülfit dengesinin belirlenmesi 28
3.2.4 Toplam antioksidan durumu (TAS) (mmol/L) 28
3.2.5 Toplam oksidan durumu (TOS) (μmol/L) 29
3.2.6 Oksidatif stres endeksi (OSI) 29
3.2.7 İstatistiki analiz 29
4.BULGULAR 30
4.1 Klinik Bulgular 30
4.2 Laboratuvar Bulguları 30
5.TARTIŞMA 32
6.SONUÇ VE ÖNERİLER 38
KAYNAKLAR 39
EKLER 52
EK A Etik Kurul Onayı 52
ÖZGEÇMİŞ 53

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HERPESVİRUS-1 İLE AŞILANMIŞ ATLARDA BAZI SERUM OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN İZLENMESİ

Ömer Özdil

Aksaray Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. İlker Çamkerten

ÖZET

Bu çalışmada, Herpes Virüs-1 ile aşılanmış atlarda bazı serum oksidatif stres parametrelerindeki (Tiyol/disülfit dengesi ve Total oksidan / anti oksidan durumu) değişikliklerin izlenmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada, sorumlu veteriner hekimi ile birlikte yapılan genel klinik muayene (vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansı) sonucu sağlıklı olduğu belirlenen 9 at kontrol grubu ve 9 at çalışma grubu olmak üzere toplamda 18 ata ait veriler bu çalışmada değerlendirildi. Çalışma grubunu oluşturan atlardan aşı yapılmadan önce (0.gün), aşı yapıldıktan sonraki 14. ve 21.günlerde olmak üzere 3 defa kan alındı. Kontrol grubundaki atlara aşı vb. uygulama yapılmadı ve çalışma grubu ile aynı günlerde (0, 14 ve 21.günler) kan alındı. Atlardan aşılamadan önce ve aşı uygulamasından sonra belirlenen dönemlerde oksidatif stres parametreleri analizleri için tekniğine uygun olarak V.jugularislerin'den 9 ml'lik serum tüplerine alınan kanlar 3000 devirde 10 dk santrifüj edilerek serum elde edildi. Serum örneklerinden, Native thiol, Total thiol, Disülfit, Disülfit/Native thiol, Native thiol/Total thiol, TAS, TOS ve OSI düzeyleri belirlendi.

Aşı grubu 0.gün,14 gün.21.gün değerlerine göre, aşı grubunun serum TOS düzeyi ile serum OSI düzeyinde 14. Günde (değeri) 0. Güne (değeri) göre artış gözlendi ($p<0,05$).Aşı grubunun serum TAS düzeylerinde 21.günde 0. Güne göre artış;21.günde 14 güne göre artış gözlendi ($p<0,05$).

Sonuç olarak, Herpes Virüs 1 ile aşılanmış atlarda oksidatif stresin meydana geldiği ancak, total antioksidan sistem parametresindeki artışlar sebebiyle oksidan/antioksidan dengenin sağlanmaya ve oksidatif stres kaynaklı hasarların antioksidan savunma mekanizmasıyla en aza indirgenmeye çalışıldığı kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Aşı, HerpesVirüs, Oksidatif Stres.

Aralık, 2023; 53 sayfa

M. Sc. THESIS

MONITORING THE CHANGES IN SOME SERUM OXIDATIVE STRES PARAMETERS IN HORSES VACCINATED WITH HERPES VIRUS 1

Ömer Özdil

Aksaray University

Graduate School of Health Sciences

Department of Internal Medicine

Supervisor: Prof. Dr. İlker Çamkerten

ABSTRACT

This study aimed to monitor the changes in some serum oxidative stress parameters (Thiol/disulfide balance and Total oxidant / antioxidant status) in Herpes Virus-1 vaccinated horses and evaluate the results.

In the study, the data of 18 horses in total, 9 of which were determined to be healthy due to the general clinical examination (body temperature, heart and respiratory frequency) performed with the responsible veterinarian, were evaluated in this study. Blood samples were collected from the horses in the study group 3 times, before vaccination (day 0), 14th and 21st days after vaccination. Vaccination didn't apply to the horses in the control group. Blood samples were collected on the same days (days 0, 14 and 21) for both the control and study groups. For the analysis of oxidative stress parameters from horses before and after vaccination, the blood collected from V. jugularis in 9 ml serum tubes in accordance with the technique was centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes. Serum samples were obtained from Native thiol, Total thiol, Disulfite. , Disulfite/Native thiol, Native thiol/Total thiol, TAS, TOS and OSI levels were determined.

According to the blood values of the vaccine group at day 0, day 14 and day 21, an increase was observed in the serum TOS level and serum OSI level of the vaccine group compared to the 0th day on the 14th day ($p<0.05$). An increase was observed on the 21st day compared to the 14th day ($p<0.05$).

As a result, it was concluded that oxidative stress occurred in horses vaccinated with Herpes Virus 1, but due to the increases in the total antioxidant system parameter, oxidant/antioxidant balance was tried to be achieved and oxidative stress-induced damages were tried to be minimized by antioxidant defense mechanism.

Keywords: Vaccine, Herpes Virus, Oxidative stress**.**

December, 2023; 53 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. EHV-1 yapısı …….....3

Şekil 2.2. Atlarda hastalıkların çeşitli yollarla bulaşması…….……..4

Şekil 2. 3. EHV1 Solunum epiteli bulaş ve çoğalma…….……....4

Şekil 2. 4. EHV1 Enfekte lökosit…….……..5

Şekil 2. 5. Enfekte Lökosit dolaşım giriş……5

Şekil 2. 6. Drene lenf düğümü……...6

Şekil 2. 7. Mukopürülan burun akıntısı…….10

Şekil 2. 8. Oksidatif denge…….……..15

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Serbest radikaller ve serbest olmayan radikaller……17

Çizelge 2 .2 Antioksidanlar……...…19

Çizelge 4.1. Ölçülen serum oksidatif stres parametrelerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları. ……....28

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

TAS	:	Toplam antioksidan durumu
TOS	:	Toplam oksidan durumu
OSI	:	Oksidatif stres endeksi
EHV-1	:	Equine herpesvirus-1
MDV	:	Marek’s hastalığı virüsü
HSV	:	Herpes simpleks virüs
URT	:	Üst solunum yolu
CNS	:	Merkezi sinir sistemi
BM	:	Bazal membran
PBMC	:	Periferik kan mono nükleer hücreleri
TG	:	Trigeminal gangliyon
PNS	:	Periferik sinir sistem
EC	:	Endotel hücreleri
EHM	:	At herpes miyeloensefalopatisi
PCR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu
DMSO	:	Dimetil sülfoksid
CF	:	Komplement fikzasyon
VN	:	Virüs Nötralizasyon
ROS	:	Reaktif oksijen türleri
RNT	:	Reaktif nitrojen türleri
(H•)	:	Atomik hidrojen
(Na•)	:	Atomik sodyum
(O2•−)	:	Süperoksit
(OH•)	:	Hidroksil
(ROO•)	:	Peroksil
(LOO•)	:	Lipit peroksil
(RO•)	:	Alkoksil
(NO•)	:	Nitrik oksit
(NO2•)	:	Nitrojen dioksit
(CCl3•)	:	Triklorometil
(RS•)	:	Tiyil
H2O2	:	Hidrojen peroksit

HOCl	:	Hipokloröz asit
O3	:	Ozon
1O2	:	Singlet oksijen
(ONOO–)	:	Peroksinitrit
HNO2	:	Nitröz asit
N2O3	:	Dinitrojen trioksit
LOOH	:	Lipit hidroperoksit
SH	:	Serbest Tiyol
(-S-S-)	:	Disülfit Bağı
NO	:	Nitrik oksit
DNA	:	Deoksiribo nükleik asit
SOD	:	Süperoksid dismutaz
CAT	:	Katalaz
GSH-Px	:	Glutatyon peroksidaz
GR	:	Glutatyon reduktaz
GST	:	Glutatyon-S-transferaz
O2	:	Oksijen
GSH	:	Glutatyon
GSSG	:	Okside glutatyon
H2O	:	Dihidrojen oksit
NADPH	:	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
Fe+3	:	Ferrik
Fe+2	:	Ferroz
Q10	:	Koenzim
DTNB	:	Ditiyonit-2 nitrobenzoik
NaBH4	:	Sodyum borhidrür
NT	:	Doğal tiyol
TT	:	Toplam tiyol
DS	:	Disülfit
ABTS	:	(2,2 ′ - Azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)

1.GİRİŞ

Equine herpesvirus tip 1 atlarda epidemik ve sporadik solunum sistemi hastalıkları, atıklar ve ensefalitlerle karakterize enfeksiyon oluşturan önemli bir patojendir. Virüs, at endüstrisi için ekonomik hasarların en baş nedenlerindendir. At popülasyonlarında EHV-1 enfeksiyonun yayılma riski yüksektir. Enfeksiyonun spesifik etkene yönelik bir tedavisi yoktur. Enfeksiyonu geçiren atlarda semptomatik ve genel olarak destekleyici tedaviler uygulanır. Hastalığa karşı korumak tedaviden daha önemlidir. EHV-1 enfeksiyonuna karşı üretilmiş inaktive edilmiş ölü ve attenüye edilmiş canlı herpes virüs aşıları kullanılmaktadır. Aşılamanın hayvanları enfeksiyonlara karşı koruyucu özelliğinin bulunmasının yanı sıra hayvanlarda bir stres faktörü olarak etkimesi ve buna bağımlı olarak serbest radikal düzeylerini arttırabileceği belirli çalışmalarda ortaya konulmuştur.

Serbest radikaller sonucu oluşan oksidatif stres hastalıklarda hücresel ve moleküler doku hasarı oluşum mekanizmalarının bir parçasıdır. Oksidatif strese karşı organizmanın savunma mekanizmaları (antioksidan mekanizmalar) yetersiz kalırsa, hücrelerde oksidatif hasar gelişerek fonksiyonlar önemli oranda aksar. Oksidatif stres, oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidan sistem lehine bozulması, lipid peroksidasyonu ve serbest radikal/reaktif oksijen ürünlerinin açığa çıkması sonucu organizmada hücresel hasar oluşumudur. Oksidatif strese karşı organizmanın savunma mekanizmaları (antioksidan mekanizmalar) yetersiz kalırsa, hücrelerde oksidatif hasar gelişerek fonksiyonlar önemli oranda aksar. Pek çok hastalığın patogenezinde kritik bir öneme sahip olduğundan hastalığın şiddeti artar. Bu mekanizma, yaşlanma süreci ve kardiyovaskuler hastalıklar, kanser, sepsis, dejeneratif nörolojik hastalıklar, böbrek yetmezliği, infertilite, kas ve karaciğer hastalıkları gibi pek çok hastalığın etiyolojisinden sorumludur parçasıdır

Bu çalışmada, Herpes Virüs-1 ile aşılanmış atlarda bazı serum oksidatif stres parametrelerindeki (Tiyol/disülfit dengesi ve Total oksidan / anti oksidan durumu) değişikliklerin izlenmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Yapılan literatür taramasında ele alacağımız konu ile ilgili bir veriye rastlanmadığı için alanında ilk olacağı kanaatindeyiz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Equine Herpes Virüs 1 Enfeksiyonu

Equine herpesvirus-1 (EHV-1) enfeksiyonu dünyadaki çoğu at popülasyonunda yaygın olarak bulunur ve atlarda solunum sistemi enfeksiyonu, neonatal tay ölümü, ensefalit, gibi nörolojik bozukluklarla karakterize bir enfeksiyon meydana getiren, neden olduğu sporadik ve epidemik abortlar sonucu, ekonomik zararlar oluşturan çok önemli bir patojendir (Gilkerson,vd., 1999; Siedek,vd., 1999; Kydd,vd., 2006; Slater,vd., 2007)

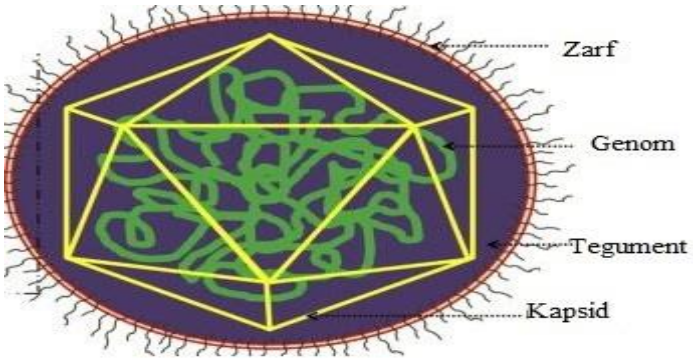
EHV-1'in neden olduğu enfeksiyonlar özellikle genç atlarda yaygındır ve tipik olarak yaşamın ilk haftaları veya ayları içinde latent enfeksiyonun oluşmasına ve ardından viral reaktivasyona neden olarak klinik hastalığa ve stres dönemlerinde viral bulaşmaya neden olur (Foote vd., 2004)

2.1.1 Etiyoloji

Herpes ismi Yunancadan ("Herpeine") gelmektedir ve de anlamı sürünmek ya da emeklemektir (Roizman ve Whitley, 2001). Herpes virüsler zarflı, çift sarmallı DNA virüsleridir. Hayvanlarda enfeksiyona neden olan dokuz farklı herpes virüs vardır. Atlarda ise enfeksiyon yapan türleri alfa herpes virüsler (EHV-1, EHV-3, EHV-4) ve gamma herpes virüslerdir (EHV-2, EHV-5) (Davison vd., 2009).

EHV-1 ve EHV-4 Alpha herpesviridae alt ailesinin üyeleridir. Bununla birlikte bovine herpesvirus-1, sus herpesvirus-1, canine herpesvirus-1, felid herpesvirus-1 ve Marek's hastalığı virüsü (MDV) de Alpha herpesviridae alt ailesinin üyeleridir ve bu virüsler ait oldukları canlılarda enfeksiyona neden olurlar (Roizman vd., 1995).

EHV-1 viryonu 200-250 nm çapındadır ve herpesvirüslerin karakteristik dört ana yapısal bileşenden oluşur: genom, kapsid, tegument ve zarf. Viral genom, 150 kbp'lik doğrusal çift sarmallı bir DNA'dan oluşur(Şekil 2.1) (Roizman ve Whitley, 2001).



Şekil 2.1. EHV-1 yapısı (Khusro,vd., 2020)

EHV-1, ikosahedral simetri gösteren bir kapside sahiptir. Kapsid herpes simpleks virusun (HSV) homoloğu olan en az 12 farklı glikoprotein taşıyan lipid bir zarfla çevrilmiştir. Bu zarfın kolay parçalanabilir olması EHV-1'in çevre şartlarında canlılığını sınırlamakta ve dezenfektanlar karşısında inaktivasyonunu kolaylaştırmaktadır (Roizman, 1996)

EHV-1 esas olarak atın patojenidir, ancak sığırların deve ve geyiklerin ara sıra enfeksiyonuna dair serolojik kanıtlar vardır. Buna karşılık, EHV-4 atın özel bir patojenidir (Blakeslee vd.,1975).

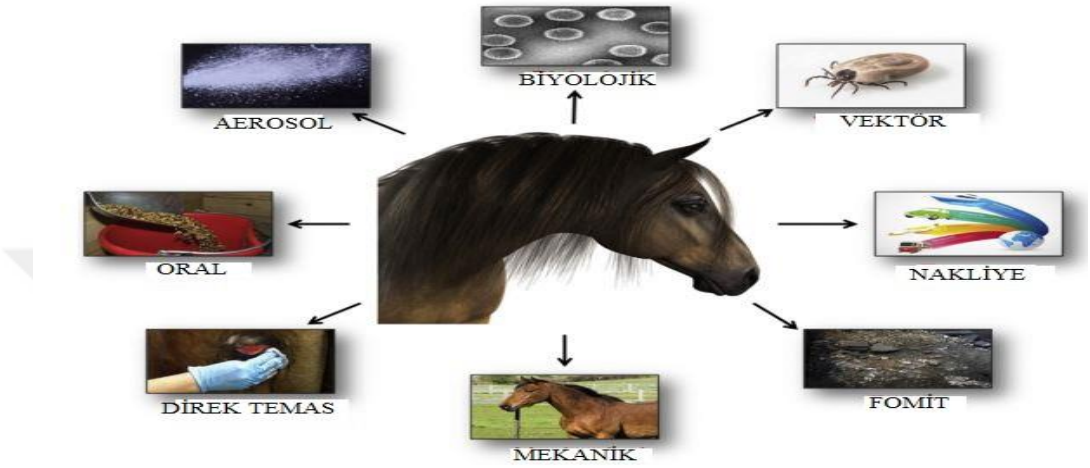
EHV-1 ve -4, yaşam döngüleri boyunca hem nörotropik hem de lenfotropik olarak bu spektrumun ortasında yer alır. EHV-1'i EHV-4'ten ayıran yaşam döngüsünün önemli bir özelliği, solunum epitel hücreleri (Kydd, vd., 1994a), endotelyal hücreler (Smith vd., 2001), nöronal hücreler (Slater,vd.,1994b) ve lenfoid hücreler (Kydd,vd., 1994a; Paillot vd., 2005) dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerini etkili bir şekilde enfekte etmesidir (Tearle vd., 2003).

Alfa herpes virüslerden morbiditesi en yaygın olanlar EHV-1 ve EHV 4'dür. Atlarda üst solunum yolu hastalıklarına EHV-1 ve EHV-4 neden olurken, EHV-1 aynı zamanda aborta ve nadiren nörolojik bozukluklara neden olmaktadır (Allen ve Bryans, 1986; Vandekerckhove,vd., 2011)

Virüsün sistemik yayılımının şekillendirdiği vaskülitisin sonucu olarak abortus ve miyelitis görülebilir. EHV nörotropik bir virüs olmasından dolayı, enfeksiyonun gizli seyretmesi olasıdır ve etkenin trigeminal (5 kraniyal sinir) gangliyon veya lenfoid dokuya yerleşmesi ile ilişkilidir (Wilkins, 2003a).

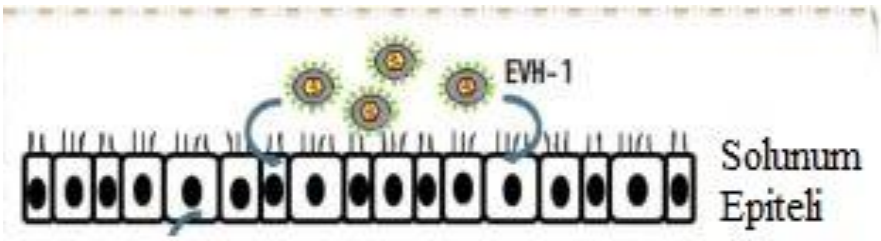
2.1.2 Patogenez

EHV-1 bulaşıcılık açısından yüksek bir patojendir ve genellikle enfeksiyöz sekretlerle (tükürük, burun akıntısı) doğrudan temas yoluyla, aerosollerin solunması, nakliye ile taşınma, vektör hareketleri ve oral olarak ortak yem kabı kullanımı yoluyla bulaş gerçekleşir (Şekil 2.2) (Patel,vd., 1982). Fetal veya plasental dokular da içerdiği virüs yükünden dolayı enfeksiyon kaynağı olabilir (Reed ve Toribio, 2004).



Şekil 2.2. Atlarda hastalıkların çeşitli yollarla bulaşması (Khusro, vd., 2020)

Virüsün solunma yoluyla alınması veya enfekte olmuş fomitlerle temasıyla oluşan bulaşı takiben, hem EHV-1 hem de EHV-4 üst solunum yolu epitel hücrelerinde çoğalır. EHV-1 konak hücreye ilk girişi gerçekleşmesinden sonra, önce sınırlı bir şekilde ilerleyerek sırasıyla, nazal septum, nazofarenks ve trakea dahil olmak üzere üst solunum yolu (USY)'nu kaplayan epitel hücrelerinde plak şeklinde, anlatılan sırayı izleyerek çoğalır(Şekil 2.3). (van Maanen, 2002; Gryspeerdt,vd., 2010) .



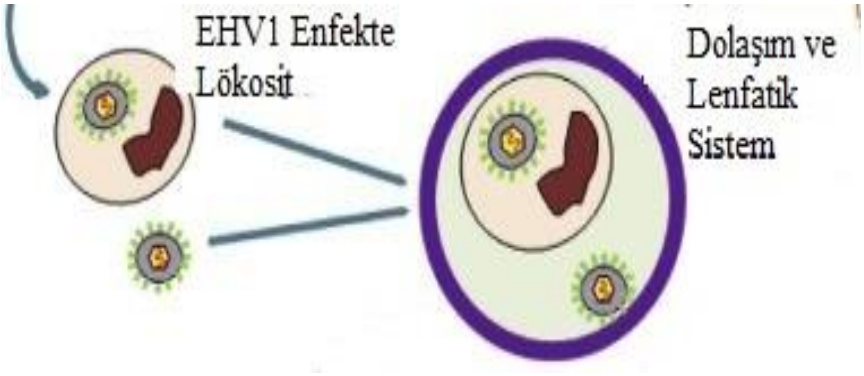
Şekil 2. 3. EHV1 Solunum Epiteli Bulaş ve Çoğalma (Khusro,vd., 2020)

Virüs replikasyonu gerçekleştiğinde epitel hücrelerinin ölümüne ve epitel erozyonlara ve dökülmeye neden olduğu görülür. EHV-1, 48 saat içinde solunum yolu ile ilişkili lenf düğümlerinde tespit edilebilen enfekte (viral antijen eksprese eden) endotel hücreleri, lenfositler ve monositlerle alttaki lamina propriadaki hücrelere hızla yayılır (Şekil 2.4) (Kydd,vd.,1994a; Kydd,vd.,1994b).



Şekil 2. 4. EHV1 Enfekte Lökosit (Khusro,vd., 2020)

Virüsle enfekte olmuş bu bölgelerden lenfositler dolaşıma girer (Şekil 2.5). Uterus ve merkezi sinir sistemi (MSS) vasküler endotelyumu da dahil olmak üzere geniş çapta etki gösteren bir CD8+ T lenfosit ilişkili viremi ile sonuçlanır (Stokes vd., 1991; Gibson vd., 1992a). Bununla beraber, EHV-1 ayrıca trigeminal sinirin nöronlarına hızla erişim sağlar, enfeksiyonun ardından 48 saat sonra trigeminal gangliyona ulaşım sağlar ve trigeminal ganglionik nöronlarda gecikme sağlamış olur (Slater,vd., 1994b).



Şekil 2.5. Enfekte Lökosit Dolaşım Giriş (Khusro, vd., 2020)

İn vivo olarak, aşının uygulanmasından 2 ila 7 gün sonra başlayarak burun mukozasının epitelinde EHV 1- ile indüke olmuş plaklar gözlenir. (Gryspeerdt,vd., 2010). USY'un çeşitli dokularının primer EHV-1 enfeksiyonu, aşı uygulamasından 1 ila 14 gün sonra başlayarak nazal epitelde yıkım ve erozyona ve dökülmeye neden olur. (Gibson,vd., 1992a; Gryspeerdt,vd., 2010)

Solunum yolu epitel hücrelerinin yıkımı ve lokal inflamasyonu, aşı uygulamasından 2 ile 10 gün sonra atta hafif klinik semptomların görülmesine (örneğin seröz burun akıntısı ve ateş) neden olur. (Allen ve Bryans, 1986). Genel olarak EHV1 enfeksiyonu yetişkin atlarda belirli bir seviyede etki gösterir ve eşlik eden solunum semptomları aşı uygulamasından 9 ila 12 gün sonra kaybolur. (Gibson vd., 1992a). Bununla birlikte, genç atlarda yüksek ateş, submandibular ve retrofaringeal lenf düğümlerinin şişmesi gibi daha ciddi klinik semptomlar gelişebilir. (Coggins, 1979; Patel vd.,1982). Burun akıntısı, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar sebebiyle mukopürülan hale gelebilir ve rinopnömonit şekillenmesine katkıda bulunabilir. (Thomson,vd., 1979; McGavin ve Zachary, 2007)

Solunum yolu epitelinde başlayan enfeksiyonu takiben, EHV-1, enfekte olmuş lökositleri kullanarak bazal membranı (BM) geçer (Kydd vd.,1994a; Vandekerckhove vd., 2010). EHV-1 ile enfekte olan lökositler BM'yi geçtikten sonra, bağ dokularına geçer. Kan dolaşımına ve drene olan lenf düğümlerine ulaşır. Enfekte lökositlerin efferent lenf dolaşımı yolunu izleyerek kan dolaşımına boşalması ile drene olan lenf düğümlerinde (submandibular, retrofaringeal ve bronşiyal) enfeksiyon artar (Şekil2. 6) (Kydd vd., 1994a).



Şekil 2.6. Drene Lenf Düğümü (Khusro,vd., 2020)

Netice itibariyle, EHV-1, konakta yayılmak için periferik kan mono nükleer hücrelerinde (PMNH) hücre ile ilişkili bir viremi başlatır. (Siedek vd., 1999; van der Meulen vd., 2000). Viremi, aşı uygulamasından 1 gün sonra tespit edilebilir ve 14 gün boyunca bu durum devam eder. (Gryspeerdt vd., 2010). Hücre ile ilişkilendirilen viremi, EHV-1'in merkezi sinir sistemi (MSS) ve/veya gebe uterus gibi hedef organlara ulaşıp etkilemesi için bir ön şarttır. Bunlarla beraber, viremik gebe kısrakların tümü abort yapmaz ve viremik atların sadece çok az bir kısmında nörolojik hastalık geliştirir. EHV-1'in lokal lenf düğümlerine ve kan dolaşımına yayılması, ateş ve lenf düğümü şişmesi gibi klinik semptomlara neden olabilir (Patel vd., 1982; Allen ve Bryans, 1986).

At solunum yolu epitelindeki primer replikasyondan sonra, EHV-1, epiteli innerve eden sempatik ve parasempatik nöronlar, trigeminal gangliyonlardan (TG) gelenler de dahil olmak üzere Periferik Sinir Sisteminin sinir uçlarına girer (Van Cleemput vd., 2017). EHV-1 partikülleri, duyusal ve otonomik periferik gangliyonlara retrograd taşıma yoluyla hareket eder. Herpes virüslerinin diğer virüslerden ayırt edici belirgin özelliği, konakçısında yeniden etkinleştirilebilir olması ve gizli bir enfeksiyon oluşturmasıdır. (Grinde, 2013). Bundan dolayı, EHV-1, at periferik sinir sistem (PSS) nöronlarında yaşam boyu devam eden gizli bir enfeksiyon oluşturur (Slater,vd.,1994a; Slater,vd.,1994b). EHV-1'in ayrıca solunum yolu ile ilişkili lenfoid dokularda (örn., mandibular, retrofaringeal ve bronşiyal lenf düğümleri) latentlik oluşturduğu gösterilmiştir. (Welch vd., 1992; Kydd vd.,1994a; Slater vd., 1994a). Primer enfeksiyondan aylar veya yıllar sonra stres kaynaklı enfeksiyon reaktivasyonu üzerine, EHV-1 replikasyonu meydana gelir ve partiküller enfekte T lenfositlerinden veya enfekte TG nöronlarından anterograd taşıma yoluyla enfeksiyonun başladığı solunum yolu epiteline geri yayılır. (Van Cleemput vd.,2017).

Virüs kan dolaşımına girdikten sonra, enfekte lökositler yapışabilir hale gelebilir ve hemen arkasından EHV-1'i gebe uterus veya MSS gibi hedef organların kan damarlarını kaplayan endotel hücrelerine (EH) virüsü aktarabilir. Gebeliğin ileriki dönemlerinde uterusun veya MSS'nin vaskülatüründe bulunan EH enfeksiyonuna, enfekte periferik kan mono nükleer hücreleri (PMNH) ve EH arasındaki hücreden hücreye temaslar aracılık eder. (Goehring vd., 2011). Gebe uterusun mikrokotiledonların tabanındaki endometriumun glandüler tabakasında karşılaşılan özellikle küçük arteriolar dalları etkileyen vaskülit ve multifokal tromboza uterusun endotel hücresindeki sekonder replikasyon neden olur (Edington vd., 1991; Smith vd., 1992; Smith vd., 1993).

Bu olaydan dolayı endometriumun avasküler nekrozuyla karşılaşılır ve ödeme yol açar. EH enfeksiyonunun yaygın bir şekilde olması, fetal membranların ayrılmasına sebep olarak virüs negatif bir fetüsün abortuna neden olabilir. Daha az sıklıkta görülen uterin vasküler patolojinin bir sonucu olarak karşılaştığımız virüsle enfekte bir fetüsün abortuna EHV-1'in utero-plasental bariyer yoluyla fetüsü enfekte etmesi bu duruma yol açar. EHV-1 ile pozitif olan fetüslerde, allantokoryon ve göbek kordonunun kan damarlarında enfekte olmuş EH bulunur (Smith vd., 1997).

Abortla atılan fetüste multiple lezyonlar ile karşılaşılır. Bunlar deri altı ödem, pulmoner ödem ve dalak büyümesi dahil olmak üzere görülen lezyonlardır (Corner vd., 1963; Machida vd, 1997). Transplasental EHV-1 enfeksiyonu gebeliğin geç aşamasında şekillendiğinde, genellikle birkaç gün içinde ölen canlı ve enfekte olmuş bir tayın doğumuyla sonuçlanır. Gebelik sırasındaki hormonal aktiviteye bağlı olarak abort durumu gerçekleşebilir veya gerçekleşmeyebilir. Gebeliğin son döneminde kısrakların bağışıklık sistemini değiştirebilen etmenler, yüksek seviyelerde kortizon, progesteron ve östrojen üretimidir. (Smith vd., 1996).

EHV-1'in neden olduğu abort, tipik olarak gebeliğin son üç ayında meydana gelir. Viremiyi takiben, primer enfeksiyondan veya latent virüsün yeniden aktivasyonundan kaynaklanan abortun kuluçka süresi 9 gün ile 4 ay arasında değişir (Allen ,1999,2002).

EHV-1'in sebep olduğu abortlar genellikle bir grup içinde bulunan tek kısraklarda görülür, bu durum abortun yeni edinilmiş solunum yolu enfeksiyonundan çok, virüsün yeniden etkin duruma gelmesinden kaynaklandığını düşündürür (Doll ve Bryans, 1963b). Bazı kısraklar abortdan önce herhangi bir klinik semptom göstermeden de düşük yapabilir ve yine bazı kısraklarda ’da abortdan önce solunum semptomları ve ateş ile karşılaşılabilir. Karşılaşılan bu durum kısrakların üreme potansiyelini genellikle etkilemez ve virüs üreme yolundan hızla temizlenir.

MSS’deki kan damarlarını sarmalayan EH'deki sekonder replikasyon, beyin ve omurilikte şekillenen lokal kanama ve trombo-iskemik nekroz olan veya olmayan vaskülite sebep olabilir. (Edington vd., 1986; Wilson, 1997). At herpes miyeloensefalopatisine (EHM) yol açan nedenlerden bir diğeride besin ve oksijen yetersizliği ve fazla miktarda artmış inflamatuar sitokin seviyeleridir. Bu da nöronların dejenerasyonuna sebep olur (Jackson ve Kendrick, 1971; Wilson, 1997).

Nörolojik semptomlar ataksiden başlayıp tam bir ön ve arka bacak felcine kadar gider. Bununla birlikte fekal ve/veya üriner inkontinans, baş eğme, kuyruk felci, distal ekstremite ödemi ve körlük başka klinik belirtiler olarak yer alır (Jackson ve Kendrick, 1971; van Maanen vd., 2001; Borchers vd., 2006; Gryspeerdt, vd., 2011). Virüsün sebep olduğu nörolojik bozuklukların kuluçka süresi 6 ila 8 gün arasında değişiklik gösterebilir. (Mumford vd., 1994).

EHM geliştirme riskinin artması; yaş (yaşlı), cins (Standardbred), cinsiyet (dişi), mevsim (sonbahar sonu, kış, ilkbahar) ve EHV1 suşunun tipi (nörovirülent) dahil olmak üzere çeşitli risk faktörleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Goehring vd., 2006; Henninger vd., 2007; Allen, 2008; Perkins vd., 2009; Pusterla vd., 2016). Bununla birlikte, EHV-1'in sekonder replikasyonunda gözün damar sisteminde, enfekte olmuş atlarda multifokal koryoretinal lezyonların görülmesine neden olabilir (Matthews, 2004).

2.1.3 Semptomlar

EHV-1 solunum yolu hastalıklarına, abortlara ve nörolojik hastalıklara sebep olur. (Dunowska, vd., 1999,2002;Craig,vd., 2005;Marenzoni ,vd., 2011)

Yapılan çalışmalar sonucunda toplanan bulgular, EHV-1'in klinik olarak belirgin solunum yolu hastalığının yaygın olmayan bir nedeni olduğunu göstermektedir (Wood vd.,1993; Newton ve Wood , 2002; Wood vd, 2005a;Wood,vd.,2005b). Sahada yapılan gözlemlerde, büyük ihtimalle suş virülansı, enfektif doz ve konak bağışıklığındaki farklılıklardan kaynaklanan ve 10 güne kadar süren daha uzun kuluçka süreleri gözlemlenmiştir. Daha önceden enfeksiyonu geçirmiş olan atlarda, klinik solunum belirtileri en az şiddette ve kısa süreli görülebilir bununla birlikte daha yaşlı atlarda tamamen belirti göstermeyebilir (Kydd,vd., 1994a;Kydd ,vd., 1996). EHV-1'in virülan suşları ile enfekte olan yeni doğmuş zayıf taylarda primer enfeksiyon, klinik olarak belirgin üst solunum yolu hastalığı ile sonuçlanır (Gibson,vd., 1992a; Gibson,vd., 1992b). Depresyon ve anoreksi, enfeksiyondan sonraki 1 ila 2. günlerde ve tekrar 6 ila 7. günlerde pik yapan, 8 ila 10 gün süren bifazik ateş eşliğinde devam eder. Enfeksiyonun başlangıcında seröz burun akıntısı, konjonktivit ve seröz oküler akıntı vardır. Burun akıntısının karakteri, genellikle sekonder bakteriyel enfeksiyona kaynaklanan 5 ila 7 gün arasında hızla mukoid tipe dönen ve daha sonra mukopürülan olarak ilerleyen bir şekilde görülür (Şekil 2.7) (Gibson,vd., 1992a;Kydd,vd., 1996).



Şekil 2.7. Mukopürülan Burun Akıntısı **(Watson, 2016)**

EHV-1 üst solunum yolu enfeksiyonundan iyileştikten sonra, bazı atlar, kendi durumuna özgü olmayan bronşiyal aşırı duyarlılık görülebilir ve genç atlarda enflamatuar hava yolu hastalığına benzeyen bir hastalık belirtisi gösterebilir. Daha yaşlı atlarda tekrarlayan hava yolu tıkanıklığı ile ilişkili olabilen bir "düşük performans sendromu" geliştirebilir.

EHV-1 ile enfekte olmuş gebe kısraklar çoğunlukla gebeliğin son üçte birindeki dönemde abort yapar ve gebelik döneminde virüsle daha erken (<120 gün) karşılaşılırsa düşük yapmaya dayanıklı görünürler (Gleeson ve Coggins, 1980). Genellikle hiçbir belirti vermez ve abort hızlı bir şekilde gerçekleşir (Smith, vd., 1992). Spesifik olarak, abort olayı olmadan önce genellikle solunum yolu ile ilgili bir belirti yoktur. Kısraklar genel olarak ayaktadır ve tay genellikle sağlam amniyon içinde dışarı atıldığı görülür ve sağlam allantokorion içinde dışarı atılabilir. Bazı durumlarda, doğumun gerçekleşmesinden kısa bir süre sonra ölen canlı bir tay doğar (Giles ,vd.., 1993; Patel ve Heldens , 2005). EHV-1 düşükleri nadir görülen olaylardır ve genellikle bireysel kısraklarda sporadik olarak meydana gelir.

Kısrakların birçoğu, abortdan kısa bir zaman sonra başarılı bir şekilde gebe kalır ve bir sonraki yıl normal olarak tayı olur. Kısraklar, birkaç yıllık zaman diliminde nadirde olsa EHV-1 enfeksiyonundan kurtulur, ancak sonunda yeniden enfekte olabilir ve tekrar abort yapabilir. (Studdert , vd., 1984).

EHM sporadiktir ve nadir olarak görülür fakat EHV-1 enfeksiyonunun potansiyel olarak yıkıcı bir görünümüdür (Kohn ve Fenner , 1987)ve klinik olarak uzun yıllardır bilinmektedir (Jackson ve Kendrick, 1971). EHM'yi gebelik, yaş veya cinsiyet ile sınırlandırmak doğru değildir ve taylarda, toklularda, iğdişlerde, aygırlarda ve hem kısır hem de gebe kısraklarda görülebilir (Greenwood ve Simson , 1980).

Bulaşmanın genellikle solunum yolu ile olduğu düşünülür ve büyük hastalık salgınlarına neden olabilecek klinik vakalardan bulaş meydana gelir (Henninger,vd., 2007; Burgess ,vd., 2012). Kaynak gösterilen vakalarda enfeksiyon kaynağı, diğer klinik vakalardan yeni edinilmiş enfeksiyon (Goehring,vd., 2010b) veya yeniden aktifleşen virüs veya endojen reaktive edici virüs olabilir.

Abort patogenezine eşdeğer şekilde, enfeksiyonun viremik fazı sırasında veya enfeksiyonun sonuna doğru klinik belirtiler görülür. Enfeksiyon ve sonraki nörolojik hastalık başlangıcı arasındaki süre genellikle 6 ila 10 gün süre zarfındadır ancak 1 gün kadar kısa da olabilir. Solunum yolu hastalıklarının başlangıçta her zaman haber veren klinik belirtileri yoktur ve ateş genellikle tek uyarıcı klinik belirtidir (Goehring,vd., 2010b; Burgess ,vd., 2012).. Enfeksiyondan etkilenen her atta klinik belirtilerin görülmesinden sonra en az 14 gün süre zarfıyla biyogüvenlik önlemleri uygulanmalıdır (Goehring,vd., 2010b; Burgess ,vd., 2012).

Klinik belirtilerin görünümü ve şiddeti nörolojik lezyonların yaygınlığına ve konumuna bağlı olarak değişkenlik gösterir (van Maanen,vd., 2001; Goehring ,vd., 2005). Omuriliğin kaudal segmentleri ve sakral pleksus en sık olarak etkilenen bölgelerdir, fakat atların serebral belirtilerle akut başlangıçlı felç geliştirdiği ve ardından hızlı ölümle sonuçlanan salgınların görüldüğü ifade edilmiştir. Klinik belirtiler çoğunlukla aniden görülür ve başlangıçtan itibaren 2 ila 3 gün içinde pik yoğunluklarına ulaşır. Nörolojik disfonksiyon, geçici ataksi ve pareziden tam felce kadar değişkenlik gösterebilir. Kuadripleji gözlenmiş olmasına rağmen, genellikle atın arka bacakları en ciddi şekilde etkilenir. İnkontinans veya üriner retansiyon ile atoni ile karakterize şekillenen durum mesane disfonksiyonu ve kutanöz perineal ve ekstremite duyu bozuklukları sakral sinir tutulumundan kaynaklandığı görülür. Enfeksiyondan etkilenen bazı atlarda bir baş eğimi gözlenir.

Yatar pozisyona geçmemiş atlar için prognoz olumludur, fakat sıklıkla ölümcül komplikasyonlar (örn. yaygın miyopati, zatürree, invajinasyon, mesane rupturu) geliştiren ve ötenazi gerektiren yatar pozisyonlu atlar için prognoz kötüdür.

2.1.4 Teşhis

Detaylı bir anamnez alınması ve ayrıntılı bir klinik muayene yapılması gerek duyulmasına rağmen, EHV enfeksiyonu ile ilişkili hastalıkların hiçbirini yalnızca klinik gerekçelerle net olarak teşhis etmek çoğunlukla mümkün olmayabilir. Taylar ve genç atlardaki görülen enfeksiyonlar dışında, EHV solunum yolu hastalığını diğer viral ve bakteriyel patojenlerin sebep olduğu hastalıktan ayırt edebilmek için çok az materyal vardır. Bilhassa, at yakından gözlemlenmedikçe, tespit edilmesi olası olmayan Abort ve nörolojik hastalık (EHM), ateş dışında herhangi bir ön klinik belirti göstermeksizin ortaya çıkar. Fetüs hala allantokoryondayken gebeliğin son üçte birindeki dönemde karşılaşılan ani bir abort, hastalığın olma ihtimalini düşündürür ancak abort EHV-1 için tanısal açıdan yeterli değildir. EHM'nin olası bir teşhisi kimi zaman, özellikle birden fazla at enfeksiyondan etkilenmişse, klinik belirtilere dayanarak daha güvenli bir şekilde yapılabilir, ancak bireysel olarak şekillenmiş vakaların klinik gerekçelerle teşhisi oldukça zordur. EHV-1 enfeksiyonun tanısında çeşitli teşhis metotları kullanılabilir. Burada dikkat edilmesi gereken önemli nokta EHV-4 ile meydana gelecek olan çapraz reaksiyonlardır. EHV-4 ile oluşan yaygın antijenik çapraz reaksiyondan dolayı, EHV-1 ve EHV-4 enfeksiyonlarının birbirinden ayrılması konvansiyonel serolojik testlerle zordur (Yasunaga,vd., 1998). Bundan dolayı tip spesifik teşhis metotları kullanılmalıdır. Bunların içinde en duyarlı olanı polimeraz zincir reaksiyonudur (PCR) (Tearle ,vd., 2003;Whalley,vd., 2003). Bunun dışında hücre kültüründe virus izolasyonu, immunfloresans testi, antikor tespiti için serum nötralizasyon, komplement fikzasyon ve tip spesifik ELISA gibi serolojik testler kullanılabilir (Roizman, 1996; Daly ve Doyle, 2003; Whalley,vd., 2003). Güvenilebilir bir serolojik sonuç için çift serum numunesi ile çalışmak esastır. Bu amaçla enfeksiyon başladıktan sonra 2-3 gün içinde 1. serum numunesi, yaklaşık 3 hafta sonrada 2.serum numunesi alınmalıdır. Bu serum numunelerinden elde edilecek pozitif sonuçlar akut devrede ve nekahat devresindeki virus spesifik antikorların 4 katı ya da daha fazla orandadır. Serolojik çalışmalarda aşılama yapılmışsa mutlaka aşı bilgileri göz önünde bulundurulmalıdır (Allen , 2002). Postmortem EHV-1 teşhisi virus izolasyonu, immunohistokimya, PCR ya da histopatolojik olarak nekropsi esnasında toplanan akciğer, karaciğer, dalak ve yeni doğan taylar ile atık fetüslerin timuslarından ve nörolojik semptomlarla seyreden vakalar beyin dokularından yapılabilir (Allen , 2002)

2.1.5 Tedavi ve Korunma

Enfeksiyonun spesifik bir tedavisi yoktur. Genel olarak enfekte olmuş atlarda semptomatik ve destekleyici tedavi uygulamaları yapılır (Wilkins,vd., 2003b). Yüksek ateş durumunda hayvanlara antipiretik uygulanması, sekonder bakteriyel enfeksiyonların neden olacağı herhangi bir komplikasyon şekillenmesinin önüne geçebilmek için antibiyotik uygulanması ve iştahsızlık ile beslenmenin yeteri miktarda gerçekleşmediği görüldüğü hayvanlarda sıvı ve elektrolit tedavisi yapılması gerekir. Vaskulitlerde ve solunum yolu sistemi hastalıkları ile diğer başka yumuşak doku yaralanmalarında nonsterodial antienflamatuvarların ,özellikle dekzametazon, prednizolon tipi kortokosteroidlerin kullanımının endike olduğu düşünülmektedir fakat bu tür ilaç uygulamalarının virüsü tekrardan aktif hale getirip enfeksiyonu indükleme potansiyeli her zaman mevcuttur (Allen , 2002; Wilkins, vd., 2003b). Asiklik nükleozid türevleri ile antiviral ilaçlar perinatal EHV-1 enfeksiyonlarında mortalite oranını düşürmede faydalıdır (Allen, 2002). Dimetil sülfoksid (DMSO) ve kortikostereoid verilmesi EHV-1 nedenli paralizlerde standart bir uygulamadır. (Yazıcı, 2004)

EHV hastalığının kontrolü, aşılama ile beraber uygulanan yönetim ve sıkı hijyen önlemlerinin birleştirilmesi ile gerçekleştirilir (Bryans, 1981; McCartan,vd. , 1995). Dünya çapında, EHV-1 hastalık kontrol programlarının üç ortak hedefi vardır: (1) tesislere hastalık girişinin önlenmesi; (2) EHV-1 tesise girdiğinde veya sürüde göründüğünde klinik hastalığın yayılma kapsamını ve ciddiyetini sınırlamak ve (3) bir salgın sırasında hastalığın bitişik tesislere yayılmasının önlemek (Doll ve Bryans, 1963a).

Virüsten etkilenen atların tüm eksret ve sekretleri kaldırılmalı ve sınırlı süreler için de olsa virüs çevrede kalabileceğinden alan Virkon veya diğer onaylanmış dezenfektanlar kullanılarak dezenfekte edilmelidir. Bu durum özellikle abortdan sonra çok önemlidir; çünkü fetal membranlar ve abort edilen tay büyük miktarda enfeksiyöz allantokoriyonik ve amniyotik sıvılar barındırır ki bu da yüksek bulaşma riski taşır. Yatak malzemeleri, araç ve ekipmanlar önce dezenfekte edilmelidir. Eğer yatak malzemelerini dezenfekte etmek mümkün değilse yakılarak imha edilmelidir. Kısraklar, abortdan sonraki ikinci kızgınlıklarında güvenle kapama yapılabilirler.

Temas halindeki be kısraklar, yavrulama sonrasına kadar tesiste tutulmamalıdır. Mümkün olan maksimum viremi süresini hesaba katmak için 28 güne kadar daha uzun süreler önerilmiş olsa da, nörolojik hastalığı olan atlar en az 14 gün süreyle izole edilmelidir (Burgess ,vd., 2012). Tüm atların tesis içinde ve dışında hareketi 28 gün süreyle dikkatle izlenmelidir.

2.1.6 Aşılama

EHV-1 enfeksiyonunu kontrol etmek için, yönetim önlemleriyle birlikte aşılama kullanılmaktadır (Doll ve Bryans, 1963a,b). İlk EHV-1 aşı uygulama programı, 1961'de Kentucky'de, atları solunum yolu hastalıklarına karşı 3 ay koruyan, hamstera uyarlanmış canlı bir suş kullanılarak yapıldı. Sahadan alınan verilerde ayrıca aşılanmış kısraklarda görülen abort sıklığında bir azalma olduğu söylenmiştir. İnaktive edilmiş bir aşı, abort oranlarını %0,6.8'den %0,1.6'ya düşürdüğü için büyük önem kazanmıştır (Bryans ve Allen , 1982).

Şu an var olan durumda 10 adet inaktif ticari EHV aşısı (8 Amerika Birleşik Devletleri'nde ve 2 Avrupa'da) ve 2 canlı aşı (Birleşik Devletler ‘de 1 ve Avrupa'da 1) mevcuttur. Bu aşılar, komplement fiksasyon (KF) ve virüs nötralizasyon (VN) testinin yüksek titre seviyelerinde antikor indüklemesi yapar ve solunum yolu hastalığına karşı bir miktar koruma sağlıyor gibi görünmektedir. Virüsün nazal yol ile virüs bulaşma süresini ve titresini azaltırlar, fakat ölü ve canlı aşıların viremiyi ve buna bağlı abortları azaltma kabiliyetine ait çelişkili raporlar bulunmaktadır, bazıları tüm öldürülmüş virüs aşıları ile viremide azalmayı gösterirken, diğerleri modifiye canlı virüs aşıları ile viremide azalmayı gösterir (Goehring vd. , 2010a; Bresgen vd., 2012).

Saha abortların nadir olarak görülmesi aşıların sahada abort üzerindeki etkisinin daha az açık olmasıyla alakalıdır ve görülen bu durum çalışmaları zorlaştırmaktadır (Burrows vd., 1984; Frymus vd., 1986; Burki vd., 1990, 1991). Bu hastalığın doğal olarak meydana gelen vakaların nispeten nadir görülmesi sebebiyle ve deneysel amaçlı olarak yeniden üretilmesindeki zorluklar, var olan ticari aşılardan herhangi birinin nörolojik hastalığa karşı koruma sağlama yeteneği hakkında veri sağlayan deneysel veya saha çalışmaları bulunmamaktadır. Bu nedenden dolayı hastalık kontrolüne bu aşılar yardımcı olur ve hastalıktan tam koruma sağlamak için tasarlanmamıştır.

Mevcut aşılardan beklenilen performans, steril bağışıklık oluşturmak için tasarlanmamıştır. Enfekte atlardan virüs bulaşmasını önlemek ve klinik hastalığın

şiddetini azaltmayı amaçlamaktır, böylelikle bulaşmayı azaltmak olmalıdır. Bu sebepten dolayı aşılar, virüse karşı maruziyetin azaltılmasında önemli bir role sahiptir. Ayrıca hijyen kontrol önlemlerini desteklemek için kullanılmalıdır.

2.2 Oksidatif Stres

Aerobik canlılarda mitokondri de gerçekleşen oksidatif fosforilasyon ATP üretiminin önemli bir kaynağı olup serbest radikaller veya reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrojen türleri (RNT) ile karbon ve sülfür merkezli radikallerin oluşumundan sorumludur (Salim, 2017). Oksidan ve antioksidan moleküller arasındaki kurulan denge çok önemlidir çünkü sağlıklı ve kaliteli bir yaşam sürdürmek için bu dengenin bozulmaması lazımdır (Karafakıoğlu, 2010). Bu sebepten dolayı, organizmada bulunan serbest radikaller ve antioksidan moleküller her zaman bir denge halinde olup bu durum oksidatif denge olarak tanımlanır. Serbest radikallerin aşırı artışı sonucunda denge bozulur ve bu dengenin serbest radikaller tarafına kayması oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır (Kaya,vd., 2012;Özcan,vd., 2015) (Şekil 2.8). Yaşlanma, inflamasyon, yüksek oksijen basıncı, kimyasal ajanlar, radyasyon ve iskemi reperfüzyon hasarı serbest radikal oluşumunu tetikleyerek oksidatif dengenin bozulmasına sebep olur, bu da oksidatif stres düzeyinde artışa sebep olmaktadır (Yan ve Sohal, 1998;Yan, 2014). Oksidatif stres; nörodejenaratif hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, immun sistem bozuklukları, diyabetes mellitus, yaşlanma ve kanser gibi hastalıklar ile ilişkilendirilir ve bu hastalıkların patogenezinden sorumludur (Berlett ve Stadtman, 1997; Aydın, vd., 2012; Şahin,vd., 2012; Sosa,vd., 2013)



Şekil 2.8. Oksidatif denge (Özcan,vd., 2015)

2.2.1 Serbest radikaller ve oksidan moleküller

Atom ve moleküllerin kararlı bir yapıda olmalarının nedeni atomların elektronları yörüngelerde eşleşmiş çiftler halinde bulunmasıdır. Dış yörüngelerinde bir veya birden çok eşlenmemiş elektron bulundurduğu için aşırı reaktif özellik gösteren kararsız yapıdaki atom veya moleküllere serbest radikal olarak adlandırılır (Liguori,vd., 2018).

Atomik hidrojen (H•) ve atomik sodyum (Na•) gibi radikallerin yanında, süperoksit (O2•−), hidroksil (OH•), peroksil (ROO•),lipit peroksil (LOO•) ve alkoksil (RO•) radikalleri gibi oksijen kaynaklı reaktif oksijen türleri (ROS), nitrik oksit (NO•) ve nitrojen dioksit (NO2•) gibi nitrojen kaynaklı ise reaktif nitrojen türleri (RNS), triklorometil (CCl3•) gibi karbon merkezli radikaller, karbonil merkezli radikaller (metil glioksal, glioksal vb.) ve tiyil (RS•) gibi sülfür merkezli radikaller örnek olarak gösterilebilir (Halliwell, 2007; Semchyshyn ve Lozinska, 2012).

Oksidan moleküllerden bazılarında son yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulundurmadıkları için serbest radikal olarak adlandırılmamaktadır. Fakat bu moleküller kolaylıkla serbest radikal meydana getirebilmeleri sebebiyle oksidan maddeler veya serbest olmayan radikaller olarak adlandırılmaktadır (Pham-Huy,vd., 2008). Serbest olmayan radikallere hidrojen peroksit (H2O2), hipokloröz asit (HOCl), ozon (O3), singlet oksijen (1O2), peroksinitrit (ONOO–), nitröz asit (HNO2), dinitrojen trioksit (N2O3), lipit hidroperoksit (LOOH) örnek olarak gösterilebilir (Genestra, 2007;Phaniendra,vd., 2015). Serbest radikaller ve serbest olmayan radikallerin bazıları Çizelge 2. 1'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1 Serbest radikaller ve serbest olmayan radikaller

Serbest radikaller		
Reaktif Oksijen Türleri (ROS)	**Reaktif Nitrojen Türleri (RNS)**	**Diğerleri**
Süperoksit (O2•−)	Nitrik oksit (NO•)	Karbon merkezli (CCI3•)
Hidroksil (OH•)	Nitrojen dioksit (NO2•)	Tiyil radikali (RS•)
Peroksil (ROO•)	Radikal olmayanlar	Atomik hidrojen (H•)
Alkoksil (RO•)		Atomik sodyum (Na•)
Hidroperoksil (HO2•)		
Lipid peroksil (LOO•)		
Serbest olmayan radikaller		
Oksijen kaynaklı	**Nitrojen kaynaklı**	
Hidrojen peroksit (H2O2)	Nitröz asit (HNO2)	
Singlet oksijen (1O2)	Peroksinitrit (ONOO-)	
Ozon (O3)	dinitrojen trioksit (N2O3)	
Lipid hidroperoksit (LOOH)	Nitril klorür (NO2CI)	
Hipokloröz asit (HOCI)	Nitröz oksit (N2O)	
Hipobromik Asit (HOBr)	nitrosonyum katyonu (NO+)	
Organik peroksit (ROOH)	Nitroksil anyonu (NO-)	

2.2.2 Serbest radikallerin üretimi

Organizmada devamlı olarak en sık elektron transferi sonucu serbest radikaller oluştuğu bilinmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Serbest radikallerin üretildiği yerlerini söyleyecek olursak; aşırı egzersiz, inflamasyon, enfeksiyon, kanser, yaşlanma, mental stres durumlarında ve normal metabolizma sırasında enzimatik veya non enzimatik faaliyetler, endojen kaynaklı indirgenme-yükseltgenme (redoks) tepkimelerinde; mitokondrinin solunum reaksiyonu zincirinde, hücre zarlarında prostaglandin üretiminde, sitokrom P450 sistemi ile detoksifikasyon işlemi sürecinde, aktif lökositlerde, iskemi-reperfüzyon hasarında, olarak sıralayabiliriz (Genestra, 2007;Lobo,vd., 2010; Halliwell ve Gutteridge, 2015;Phaniendra, vd., 2015). Ayrıca bu radikaller ultraviyole ışınları, hava kirliliği, sigara dumanı, nitrofurantoin gibi ilaç kullanımı gibi çevresel faktörlerin etkisiyle eksojen kaynaklı olarak da oluştuğu görülür (Trachootham, vd., 2008; Phaniendra,vd., 2015). Bununla beraber yeni radikallerin oluşumu, radikal ve radikal olmayan moleküller birbiri ile reaksiyona girdiğinde serbest radikal zincir reaksiyonlarının başlatılması şeklinde oluşur (Comporti, 1985;Phaniendra,vd., 2015)

2.2.3 Serbest radikallerin etkileri

Serbest radikallerin fazla miktarda üretimi veya antioksidan savunma mekanizmalarının azalması ile karbonhidratlar, lipitler, proteinler ve nükleik asitler gibi birçok biyolojik molekül ile kolaylıkla reaksiyona girerek hasara uğratır. Bununla beraber serbest radikallerin sinyal iletimi mekanizmalarını ve bağışıklık sistemi işlevlerini modüle etme gibi birçok fizyolojik görevi de vardır (Valko,vd., 2007;Wu, vd., 2015)

2.2.4 Serbest radikallerin fizyolojik etkileri

Serbest radikallerin önemli görevleri arasında hücresel sinyal iletimi ve mikroorganizmalara karşı savunma sistemide vardır. Birden fazla enzimin aktivitesi dinamik serbest tiyol (SH)-disülfit bağı(S-S) redoks değişimleri üzerinden kontrol edilmektedir (Bindoli ve Rigobello, 2013)

Kök hücrelerin sessiz kalma, kendini yenileme, prolifere olma veya apoptoza gitme gibi eylemlerini uyaran kinaz, fosfataz, transkripsiyon faktörleri gibi spesifik sinyal iletim proteinlerinde; ROS aracılığıyla kendi tarafına alınan geriye dönük iletiler önem arz eder (Bigarella, vd., 2014;Liang ve Ghaffari, 2014).

Serbest radikallerin fizyolojik reaksiyonlarına başka bir misal olarak hücreler arası bir haberci olan nitrik oksit (NO)'in; kan akışını, trombozu ve sinirsel aktiviteyi düzenlemesi sayılabilir (Pacher,vd., 2007)

2.2.5 Serbest radikallerin patolojik etkileri

Serbest radikallerin fazla üretimi; lipitlerde peroksidasyona, proteinlerde metiyonin sülfoksit ve protein karbonillerin meydana gelişine, karbonhidratların oksidasyonuna ve Deoksiribo nükleik asit (DNA) özünde bulunan baz ve şekerlerde çeşitli kovalent modifikasyonlara, tek ve çift zincir kırıklarına, abazik bölgelerin meydana gelmesine, DNA-protein çapraz bağ oluşumuna nedeni olarak DNA tahribatına yol açarlar (Gutteridge, 1995; Birben,vd., 2012; Dizdaroglu ve Jaruga, 2012; Jakubczyk,vd., 2020).

2.3 Antioksidanlar

Antioksidanlar, serbest radikal zincir reaksiyonlarını bozarak veya serbest radikallerin üretilmelerini engelleyerek veya serbest radikalleri ortadan kaldırarak; serbest radikallerin zararlı etkilerinin engellenmesinde görev alan ve bundan dolayı oksidatif tahribattan koruyan moleküllerdir (Blokhina,vd., 2003; Tan,vd., 2018a)

Antioksidanlar; genel olarak enzimatik ve enzimatik olmayanlar şeklinde yapılarına göre iki gruba ayrılırlar (Çizelge 2.2) (Amir Aslani ve Ghobadi, 2016). Bunların haricinde hücre içi ve hücre dışı olmak üzere bulunduğu bölgeye göre, endojen ve ekzojen kökenli olmak üzere kaynağına göre, yağda çözünenler ve suda çözünenler olmak üzere çözünürlüklerine göre de ayrılabilmektedir.

Çizelge 2 .2 Antioksidanlar

Enzimatik Antioksidanlar	Enzimatik Olmayan Antioksidanlar
Birincil antioksidan enzimler	**Endojen Antioksidanlar**
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutatyon
Katalaz (CAT)	Tiyoredoksin
Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)	Koenzim Q10
Glutatyon redüktaz (GR)	Ürik Asit
Glutatyon-S-transferaz (GST)	Melatonin
Peroksiredoksin	Albümin
İkincil antioksidan enzimler (NADPH üretimi)	**Eksojen Antioksidanlar**
Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz	Çinko
6-fosfoglukonat dehidrojenaz	Selenyum
Malik enzim	Vitamin A (β-Karoten, Likopen, Lutein, Zeoksantin)
	Vitamin C
	Vitamin E (α-Tokoferol)
	Allium, Alilsülfit, İndoller
	Polifenoller
	Flavonoidler (Genistein, Kateşin, Hesperidin)
	Fenolik Asitler (Ferulik Asit, p-Kumarik Asit, Gallik Asit)

2.3.1 Enzimatik antioksidanlar

Süperoksid dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon reduktaz (GR) ve glutatyon -S-transferaz (GST) canlılarda var olduğu bilinen en önemli enzimatik antioksidanlardır.

SOD enzimi, O2●−'nin H2O2 ve oksijen (O2)'ye çevirimini katalizleyen bir metalloenzim antioksidandır (Mccord ve Fridovich, 1969;Younus, 2018)SOD, üretilen H2O2'nin bertaraf edilmesi için CAT, GSH -Px ve GR ile beraber çalışarak Antioksidan savunma mekanizmasının birinci basamağında aktif bir görev alır (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

CAT enzimi, ağırlıklı olarak peroksizomlarda bulunan, karaciğer ve eritrositler başta olmak üzere vücutta bütün hücreler tarafından üretilen katalaz, yapısında dört hem grubu barındıran hemoprotein yapıda bir enzimdir. Oksidaz enzimlerin tepkimeleri sonucu ortaya çıkan H2O2' i, O2 ve Dihidrojen oksit (H2O)'e çevirerek etkisini gösterir (Akkuş, 1995; Dominguez,vd., 2010).

GSH-Px ise hem H2O2'i, hem de lipit hidroperoksitleri indirgeyerek antioksidan savunmada görev alan selenyum içerikli bir antioksidan enzimdir (Ursini,vd., 1985). GSH-Px alanda oksidan molekül olması halinde oksidan moleküllerin glutatyon (GSH) ile reaksiyon girmesini sağlayarak okside g glutatyon (GSSG) oluşumunu katalizler (Tsugawa,vd., 2019).

Glutatyon redüktaz oksidoredüktaz enzim ailesinin bir üyesidir (Angelucci,vd., 2008). Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) varlığında okside glutatyonun glutatyona indirgenmesini katalizleyen, metal içermeyen bir flavoproteindir (Williams ve Boyer, 1976; Angelucci,vd., 2008)

Glutatyon S tranferaz enzimi ,GSH-Px aktivitesi göstererek lineolat hidroperoksitleri ,araşidonik asit vb. olmak üzere lipid peroksitlerine karşı selenyum bağımsız antioksidan savunma mekanizması oluştururlar. Önemli fonksiyonlarından bir diğeri hücre içi taşıyıcı ve bağlayıcı özellik ile detoksifikasyon yapar. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından reaktif ara ürünlere dönüştürülen yabancı maddelerin daha az reaktif konjugatlara dönüşümünü katalizler (Akkuş, 1995)

Peroksiredoksin enzim ailesi, SH grubu bulunduran tiyoredoksin molekülünü redüktan olarak kullanan başka bir antioksidan enzim sınıfıdır (Sharifi-Rad,vd., 2020).

Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz ve 6-fosfoglukonat dehidrojenaz gibi enzimler de GR ve okside tiyoredoksinleri tekrar indirgeyen tiyoredoksin redüktaz gibi NADPH bağımlı enzimlerin gereksinim duyduğu NADPH üretiminde görevli oldukları için ikincil antioksidan enzimler olarak değerlendirilmektedir (Sharifi-Rad,vd., 2020)

2.3.2 Enzimatik olmayan antioksidanlar

GSH benzeri bazı moleküller rastgele bir enzime gereksinim duymadan antioksidan özellik gösterirler. Bu antioksidan moleküller endojen olarak oluşturulabilirler ve/veya eksojen olarak özel bir diyet uygulamasıyla alınabilirler.

Hücre zarında çok yoğun olarak bulunan E vitamini bulunur. Bu vitamin lipid peroksil radikallerine hidrojen aktarması yapar, lipitlerde oluşan oksidatif zincir reaksiyonunu kıran, hücre zarını oksidasyon tahribatına karşı ana savunmayı yapan lipofilik bir antioksidan olmasıdır. E vitamininin en aktif formu α-tokoferoldür (Sharma, vd., 2018).

B-karoten gibi karotenoidlerin, düşük oksijen kısmi basıncında peroksil (ROO●), OH● ve O2●− radikalleriyle tepkimeye girerek antioksidan özellikli etki gösterirken (El-Agamey, vd.., 2004), yüksek oksijen konsantrasyonlarında pro-oksidan etki göstererek proteazları etkinleştirdiği görülmüştür (Rice-Evans ,vd., 1997).

C vitamini; O2●−, HO● ve türlü lipit hidroperoksitlerle doğrudan reaksiyona girerek antioksidan özellik (Frei,1990, 1991), Ferrik (Fe+3)'i Ferroz (Fe+2)'a indirgemesi ve bu sebeple lipit peroksidasyonunu fazlalaştırması sebebiyle prooksidan özellik gösterir (Aust,vd., 1985). Bununla birlikte E vitamininin yeniden indirgenmesini sağlayarak ve plazma düzeyinin artışında görev alarak, tokoferolün lipid peroksidasyonuna karşı savunucu özelliği üzerinde önemli roller üstlenir (Sharma, vd., 2018).

Ürik asit (Howell ve Wyngaarden, 1960; Ames,vd., 1981), melatonin (Tan,vd., 2007), albümin (Sharma, vd., 2018), bilirubin (Sedlak ,vd.., 2009), koenzim Q10 (Sharifi-Rad,vd., 2020), α-lipoik asit (Amir Aslani ve Ghobadi, 2016), flavonoidler (Liu, vd., 2020)gibi birden fazla molekülün antioksidan özelliği bulunmaktadır.

İçerdiği SH grubu sayesinde; glutatyon, tiyoredoksin ve sistein rezidüsü içeren albümin gibi proteinler önemli antioksidanlar arasında yer alır.

2.4 Tiyol Grupları

Tiyol veya sülfidril grupları (SH) sülfür atomunun en etkin ve en fonksiyonel yapısını oluşturmaktadır (Oliveira ve Laurindo, 2018). SH, antioksidan savunma yanında, enzimlerin etkin bölgelerinde bulunarak enzim görevinde, proteinlerin katlanmasında ve fonksiyonelliğinde, detoksifikasyonda, transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde, sinyal iletiminde, apoptozis ve selüler uyarı mekanizmalarında büyük bir öneme sahiptir (Oliveira ve Laurindo, 2018). Plazma veya serum SH topluluğunun önemli bir kısmını albümin gibi proteinlerin SH gruplarından meydana gelmektedir; az bir bölümünü ise düşük molekül ağırlıklı tiyoller olarak bilinen sistein, GSH, sisteinilglisin ve homosistein oluşturmaktadır (Oliveira ve Laurindo, 2018). Hücre içindeki tiyollerin fazla miktarını ise hücre içinde en çok bulunan antioksidan molekül olan GSH oluşturur (Halliwell ve Gutteridge, 2015).

SH grupları tersinir SH-SS redoks mekanizması ile SS'lere veya nitrik oksit ile tepkimeye girerek S-nitrosotiyollere veya ileri tiyol oksidasyon ürünleri olan sülfenik, sülfinik ve tiyol oksidasyonun son ürünü olan geri dönüşümü olmayan sülfonik asitlere çevrilebilir (Oliveira ve Laurindo, 2018). Oksidasyon durumunda SH gruplarının etkin olarak SS bağlarına çevrilmesi ve oluşan bu SS bağlarının tekrar SH'lara redükte olması bir homeostazis/denge olarak yorumlanmaktadır. SH-SS redoks homeostazislerinin temel işleyişi; hücre dışında plazma veya serumda SH-SS dengesi, hücre içerisinde ise GSSG-GSH dengesi oluşturmaktadır.

2.4.1 Hücre dışı tiyol-disülfit homeostazisi

SH içeren moleküller (R-SH) oksidan moleküllerle oksidasyon tepkimesine girerek tersinir dinamik SS bağları içeren moleküller (R-S-S-R) meydana getirirler (Erel ve Neselioglu, 2014). SS bağları kovalent bağlardır. Oksidan moleküllerin çoğalması neticesinde protein sistein kalıntılarının SH grupları, düşük molekül ağırlıklı moleküllerin tiyollerin SH grupları kendi içlerinde veya birbirleri ile tersinir SS'lerin meydana gelişine neden olur. Böylece ortamda bulunan SH grupları antioksidan bir ayıraç iken oluşmuş SS'ler oksidatif stresin bir belirtisi olarak değerlendirilmektedir (Erel ve Neselioglu, 2014). SS'ler tekrar SH gruplarına indirgenebilir, böylelikle dinamik bir SH-SS homeostazı sağlanmış olur (Alışık ve Isik, 2021)

2.5 Aşı

Çalışmamızda kullanılan Equine Herpes Virüs1 (DUVAXYN EHV1,4) aşısı inaktif karbomer adjuvanlı bir aşıdır.

İnaktif Aşılar: İnaktif aşılar tüm patojenlerin ısı, radyasyon ya da formalin veya formaldehit gibi kimyasallar ile inaktive edilmesi ile üretilir. İnaktive etme işlemi patojenin hastalık etme ya da çoğalma özelliğini yok eder; ancak, immünojenisitesini korur. Bu nedenle bağışıklık sistemi patojeni hala tanıyabilir. Ancak, inaktif aşılar canlı attenüe aşılara göre daha büyük dozlarda verilmelidir ve bazen de daha sıkça uygulanmalıdır (Öztürk, 2022).

Adjuvanlar: Etkili bir aşı geliştirirken en önemli konulardan biri uygun adjuvanın seçimidir. Birlikte verildiği antijenlere karşı bağışık yanıtı güçlendiren ve aynı zamanda daha uzun süreli immunolojik yanıt oluşmasını sağlayan maddelerdir. Adjuvan kelimesi Latince ‘’*adjuvare*’’ kelimesinden türetilmiştir ve yardım etmek anlamındadır. Adjuvanlar genel olarak kendileri immünojenik olmayıp aşı bileşenlerine karşı bağışıklık yanıtını güçlendirmeye hizmet eder. İnaktive aşılar mikroorganizmanın tamamından ya da bir parçasından üretilen ve vücut içinde çoğalamayan aşılar olduklarından dolayı zayıf immünojendirler. Bundan dolayı antikorlara ve efektör T hücre işlevlerine dayalı koruyucu bağışıklığı uyarmaları için adjuvanlara ihtiyaç duyarlar. Ayrıca, bağışıklık oluşturabilmesi için birden fazla doz ve rapel dozu gerekmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylı aşılarda genellikle kullanılan adjuvanlar alüminyum tuzları, su içinde yağ emülsiyonları, sitokinler, mikroorganizma temelli adjuvanlar, polisakkaritler ve nükleik asit temelli adjuvanlar sayılabilir (Öztürk, 2022).

EHV-1'in Bağışıklık Sistemi ile Etkileşimi

Yeniden enfeksiyona karşı koruyucu bağışıklık ile ilişkili olan bağışıklık tepkilerini belirlemeye yönelik girişimlerde bulunulmuştur, böylece aşılama ile uyarılabilirler. Ancak bunların tespit edilmesinin zor olduğu kanıtlanmıştır. Genel olarak, herpes virüsü enfeksiyonu, özellikle EHV-1 enfeksiyonu, birincil replikasyon bölgesinde lokal bir bağışıklık tepkisinin yanı sıra antikor, sitokin ve hücresel bileşenlerden oluşan sistemik bir bağışıklık tepkisini içerir (Rusli,vd., 2014).

Antikor Yanıtları

Geçmişte, in vitro olarak VN ve kompleman sabitleme (KF) aktivitesine sahip serum antikorlarını ölçmek için serolojik deneyler geliştirilmiştir. Bu teşhis teknikleri, serum nötralize edici olarak da adlandırılan VN'yi ve enfekte atların serumunda KF antikorlarının ortaya çıktığını ve deneysel EHV-1 enfeksiyonundan iki hafta sonra, sırasıyla 1 yıla kadar veya 3 aydan daha kısa sürede gösterilebilir olduğunu göstermiştir. VN antikorları, EHV-1 ile enfekte olmuş veya aşılanmış atların bağışıklık sistemi tarafından tanındığı üzere, birincil olarak gB ve gC glikoproteinleri üzerindeki epitoplara yöneliktir (Rusli,vd.,2014). VN antikorlarının aksine, KF antikorları genellikle enfeksiyondan 3 ay sonra saptanamaz. KF antikorları tarafından tanınan epitoplar, EHV-1 ve EHV-4 proteinleri ile çapraz reaktiftir, bu da tek başına KF antikorları kullanılarak hatalı bir teşhis yapılmasına neden olur. Serum Nötralize edici testi, enfeksiyon veya aşılamanın ardından 3 ay içinde ve enfeksiyondan sonraki 1 yıla kadar yüksek Serum Nötralizasyon titrelerini saptayabilir. Atta beş IgG alt sınıfı vardır; IgGa, IgGb, IgGc, IgG (T) ve IgG (B), ikincisi bir kümeleyici immünoglobülindir; ve bunlar, IgG alt izotiplerine özgü mAb'ler kullanılarak araştırılmıştır. EHV-1 ile enfeksiyon sonucu üretilen antikor izotipleri karakterize edilmiştir. Pek çok nazal sekresyon, birincil olarak EHV-1'e özgü IgA tipi antikorlar içerirken, IgGa ve IgGb, serumdaki ana izotip tepkileriydi (Rusli,vd., 2014).

Sitokin Yanıtları

Çok sayıda çalışma, örneğin interferon gama, interferon alfa, interlökin-4, interlökin-10 tümör nekroz faktörü gibi sitokinlerin nükleik asit veya proteininin varlığını tarayarak EHV-1 enfeksiyonuna karşı sitokin tepkilerini tanımlamıştır (Rusli, vd., 2014).

Hücresel Bağışıklık Tepkileri

Hücresel bağışıklık tepkisi, hücre içi EHV-1'in kontrolünde ve sonuç olarak hücre ile ilişkili viremiyi azaltmada veya ortadan kaldırmada etkilidir. Antijene özgü T hücresi çoğalmasının ölçülmesi, Sitotoksik T Lenfosit (CTL) aktivitesinin saptanması, sitokin mRNA ifadesi ve EHV-1'e özgü IFNy sentezi dahil olmak üzere hücresel bağışıklık tepkilerini değerlendirmek için çeşitli teknikler gerçekleştirilebilir. Lenfositlerin çoğalması genellikle bağışıklık durumunun bir göstergesi olarak kullanılır, çünkü çoğalma genellikle efektör fonksiyonların gelişmesinden önce gelir (Rusli,vd., 2014). CTL yanıtı, EHV-1 dahil olmak üzere birçok virüs enfeksiyonuna karşı bağışıklık savunmasının önemli bir parçasıdır. EHV-1, konakçı hücrelerle temastan saatler sonra lenf nodlarında hücre içi hale gelir, bu da EHV-1'e in vivo hücre aracılı immün tepkisinin önemini düşündürür. Enfeksiyondan sonra, kanda ve akciğerde CD8+ T lenfositleri artar. Bununla birlikte, enfeksiyon bağışıklığı olan atlarda EHV-1'e hücresel bağışıklık yanıtı çalışmaları, CTL'nin viremik lenfositlerin temizlenmesindeki rolüne odaklanarak ilerlemiştir(Rusli,vd., 2014).

Karbomer Adjuvan

İnaktive aşılarda ideal bir adjuvan güvenli, stabil, biyolojik olarak derecelendirilebilir olmalı ve üretim sırasında aşı gücünün tekrar üretilebilirliğini sağlamalıdır. Karbomer düşük reaktiviteye sahiptir, virüsidal doğası yoktur ve tek seferlik aşılama programlarında etkililiği vardır; hafif çapraz bağlı bir akrilik polimeri, veterinerlik alanında bir adjuvan olarak yaygın bir şekilde kullanılmaya başlandı. Eşdeğer antijenik içeriğe sahip aşılarla karşılaştırıldığında inaktive edilmiş at gribi aşıları tarafından uyarılan antikor tepkilerinin gücünü ve süresini arttırır (Warda, vd., 2021)

Karbomer, efektör fenotiplere doğru hücre farklılaşmasını kolaylaştırarak ve yerelden belleğe geçişi verimli bir şekilde indükleyerek hücresel bağışıklığın erken başlamasını destekler. Hayvan modellerinde karbomer kullanılması, güçlü proinflamatuar tip-1 T hücre polarizasyonu dahil adjuvan sistem aktivitesi ile sonuçlanır (Warda, vd., 2021).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereç

Bu çalışma Aksaray Üniversitesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı Kliniğine rutin kontrol amaçlı getirilen at kan serumlarının artan kısımları ile yapılmıştır. Çalışma öncesi Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu'ndan (ASÜVFEK) izin alınmıştır.

3.1.1 Grupların oluşturulması

Bu tezin materyalini Aksaray Üniversitesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı Kliniğine rutin kontrol amaçlı getirilen at kan serumları oluşturdu. Numuler aynı çevre, bakım besleme şartlarına sahip özel serum üretim çiftliğinde bulunan atlardan elde edildi. Numuneler alınmadan önce sorumlu veteriner hekimi ile birlikte genel klinik muayeneleri (vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansı) sonucu sağlıklı olduğu belirlenen rastgele örnekleme ile 5-10 yaş arası Arap ve İngiliz atlarından 9 at kontrol grubu ve aşı yapılacak 9 at çalışma grubu olmak üzere toplamda 18 ata ait veriler bu tezde değerlendirildi.

3.2 Yöntem

3.2.1 Aşı uygulaması

Çalışma grubundaki atlara Equine Herpes Virüs1 (DUVAXYN EHV1,4) İnaktif Adjuvanlı aşısı intramuskuler olarak skapula önü boyun bölgesine uygulandı.

3.2.2 Kan örneklerinin alınması

Çalışma grubunu oluşturan atlardan aşı yapılmadan önce (0.gün), aşı yapıldıktan sonraki 14. ve 21.günlerde olmak üzere 3 defa kan alındı. Kontrol grubundaki atlara aşı vb. uygulama yapılmadı ve 0.gün 1 defa kan alındı. Atlardan aşılamadan önce ve aşı uygulamasından sonra belirlenen dönemlerde oksidatif stres parametreleri analizleri için tekniğine uygun olarak V.jugularislerin'den 9 ml'lik serum tüplerine alınan kanlar 3000 devirde 10 dk santrifüj edilerek serum elde edildi. Serum örnekleri analiz tarihine kadar -20^{o}C' de Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner Teşhis ve Analiz Laboratuvarı'nda saklandı.






3.2.3 Tiyol/disülfit dengesinin belirlenmesi

Serum tiyol/disülfid homeostasizi, Erel ve Neşelioğlunun 2014 yılında yeni geliştirdiği piyasada bulunabilen yeni bir otomatik ve spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür (Erel ve Neselioglu, 2014). (Rel Assay Diagnostics, Türkiye). 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 ($NaBH_4$) 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.

3.2.4 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. Tahlil, %3'ten daha düşük olan mükemmel kesinlik değerlerine sahiptir. Sonuçlar mmol Trolox eşdeğeri/L olarak ifade edildi (Erel, 2004) (Relassay, Türkiye).

3.2.5 Toplam oksidan durumu (TOS) (µmol/L)

TOS seviyeleri ticari olarak temin edilebilen kitler kullanılarak ölçüldü (Relassay, Türkiye. 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 H2O2 eşdeğeri/L) cinsinden ifade edildi (Erel,vd., 2005). (Relassay, Türkiye)

3.2.6 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 aşağıdaki Formüle göre hesaplanmıştır:

OSI (keyfi birim) = TOS (µmol H2O2 eşdeğeri/L) / TAC (µmol Trolox eşdeğeri/L) (Harma,vd., 2003; Kosecik,vd., 2005; Yumru,vd., 2009).

3.2.7 İstatistiki analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde tekrarlayan parametrelerde gruplar arası farkın önemlilik kontrolü Mann Whitney U (McKnight ve Najab, 2010) testi ile test edilmiştir. Grup içerisinde ölçüm günlerine göre olan farklılıkların önemlilik kontrolü ise Wilcoxon test (Cuzick, 1985)ile karşılaştırılmıştır. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1 Klinik Bulgular

Çalışmanın deney materyali için, genel klinik muayeneleri (vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansı) sonucu sağlıklı belirlendi. Aşı olarak ayrılan gruptaki atlara Equine Herpes Virüs 1 aşısı (DUVAXYN EHV1,4) yapıldı. Aşı uygulaması yapılan atların klinik muayenelerinde enjeksiyon bölgesinde lokal enflamasyon belirtileri (ağrı, sıcaklık artışı, kızarıklık, şişlik) gelişmediği saptandı.

4.2 Laboratuvar Bulguları

Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner Teşhis ve Analiz Laboratuvarı'nda -20^{o}C' de saklanan serum örneklerinden oksidatif stres parametrelerindeki değişim biyokimyasal metotlar ile test edildi. Çizelgede 4.1. de kontrol ve aşı grubundaki atlar için Native thiol, Total thiol, Disülfit, Disülfit/Native thiol, Native thiol/Total thiol, TAS, TOS ve OSI değerleri gösterildi.

Çizelge 4.1. de sunulan elde edilen verilere göre ;

TAS 0.ölçüm ile TAS 2.ölçüm verileri arasında istatistiki olarak önemli ($p<0,05$) bir fark tespit edildi ve istatiksel bir artış gözlemlendi.

TAS1.ölçüm ile TAS2.ölçüm verileri arasında istatistiki olarak önemli ($p<0,05$) bir fark tespit edildi ve istatiksel bir artış gözlemlendi.

TOS 0.ölçüm ile TOS 1.ölçüm verileri arasında istatistiki olarak ($p<0,01$) önemli bir fark tespit edildi ve istatiksel olarak bir artış gözlemlendi.

TAS ve TOS değeri ile hesaplanan OSI değerinde ise OSI 0.ölçüm ile OSI 1.ölçüm verileri arasında istatistiki olarak önemli ($p<0,01$) önemli bir fark tespit edildi ve istatiksel olarak bir artış gözlemlendi.

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

Çizelge 4.1. Ölçülen serum oksidatif stres parametrelerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları.

	Aşı (Ort ± SP)		
	Kontrol (0.gün)	Çalışma 1 (14.gün)	Çalışma 2 (21.gün)
Native thiol	257,11 ± 17,56	243,00 ± 17,86	249,44 ± 22,63
Total thiol	313,78 ± 13,76	344,89 ± 32,28	381,44 ± 43,88
Disülfit	28,33 ± 7,97	50,94 ± 12,08	66,00 ± 17,47
Disülfit/ Native thiol	15,39 ± 2,95	21,27 ± 5,28	28,01 ± 8,82
Native thiol/ Total thiol	82,31 ± 4,81	72,92 ± 4,73	69,23 ± 5,91
TAS	1,47 ± 0,03a	1,51 ± 0,04a	1,62 ± 0,04b
TOS	7,18 ± 0,58a	11,32 ± 1,24b	8,07 ± 1,42ab
OSI	0,49 ± 0,04a	0,75 ± 0,08b	0,51 ± 0,10ab

a, b; Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir ($p<0,05$)
ab; Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmemektedir ($p>0,05$)
*0. Ölçüm: İlk aşılama yapılmadan önce, 0. günde alınan kan örnekleri.
1. Ölçüm: 14. günde ikinci doz aşılamadan önce alınan kan örnekler.
2. Ölçüm: 21. Günde alınan kan örnekleri
Ort: ortalama, SP: standart sapma.

*** Kontrol grubu örneklerinde hemolize bağlı 3 örnekte ölçüm yapılamamış, 2 örnekte ise normal dışı sonuçlar elde edilmiştir. Kontrol (9 at) grubuna ait 5 atın verileri değerlendirme dışı kaldığından dolayı 4 ata ait veriler istatistik değerlendirmede kullanılamamıştır. Bu çalışmada kontrol grubu olarak aşı yapılmadan önce alınan (0. Gün) örnekleri kontrol olarak değerlendirilmiştir.

5.TARTIŞMA

Equine herpesvirus tip 1 atlarda solunum sistemi enfeksiyonu, ensefalit gibi nörolojik bozukluklarla karakterize bir enfeksiyon meydana getiren, bulaşıcılık açısından yüksek ve genellikle enfeksiyöz sekretlerle (tükürük, burun akıntısı) doğrudan temas yoluyla, aerosollerin solunması, nakliye ile taşınma, vektör hareketleri ve oral olarak bulaş gerçekleştiren, neden olduğu neonatal tay ölümü, sporadik ve epidemik atıklar sonucu, ekonomik zararlar oluşturan çok önemli bir patojendir (Patel,vd., 1982;Gilkerson vd., 1999; Siedek vd., 1999; Kydd vd, 2006; Slater vd., 2007).

Enfeksiyonun tedavisi yoktur. Enfekte atlarda semptomatik ve destekleyici tedaviler uygulanır (Wilkins vd., 2003b). Hastalığa karşı korumak tedaviden daha önemlidir. EHV-1 enfeksiyonunu kontrol etmek için, yönetim önlemleriyle birlikte aşı uygulaması yapılmaktadır (Doll ve Bryans, 1963a,b).

EHV-1 karşı aşı uygulaması, ilk defa 1961'de Kentucky'de, atların solunum yolu hastalıklarına karşı önlem almak için 3 ay süreyle koruyan, hamstera uyarlanmış canlı bir suş kullanılarak yapılmıştır. Sahadan alınan geri dönüş bilgilerinde aşı uygulaması yapılmış kısraklarda görülen abort sıklığında bir azalma olduğu ifade edilmiştir. İnaktive edilmiş bir aşı, abort oranlarını %0,6.8 seviyesinden %0,1.6 seviyesine düşürdüğü için büyük önem kazanmıştır.

Ancak hâli hazırda kullanım durumda olan 10 adet inaktif ticari EHV aşısı (8 Amerika Birleşik Devletleri'nde ve 2 Avrupa'da) ve 2 canlı aşı (Birleşik Devletler ‘de 1 ve Avrupa'da 1)’nın virüsün nazal yol ile virüs bulaşma süresini ve titresini azalttığı söylense bile, ölü aşılar ve canlı aşıların viremiyi ve buna bağlı abort sayılarını azaltma kabiliyetine ait tutarsızlık gösteren raporlar bulunmaktadır, bazıları tüm öldürülmüş virüs aşıları ile viremide azalmayı gösterirken, diğerleri modifiye canlı virüs aşıları ile viremide azalmayı gösterir (Bryans ve Allen , 1982;Goehring vd. , 2010b; Bresgen vd., 2012).

Bu çalışmada saha gözlemleri ile çalışma örneğinin alındığı çiftlikte sorumlu veteriner hekimin yaptığı uygulamalar ve yapılan bu uygulamalar doğrultusunda alınan bilgilere dayanarak aşılamanın koruyucu etkisi, aşılama düzenli yapılan çiftliklerde hastalıkların görülmemesi faydalı olduğunu gösterir ve yukardaki bilgileri

doğrular şekilde olup düzenli aşı uygulamasının koruyucu hekimlik açısından önemini bu çalışmada ortaya koymuştur.

Oksidatif stres serbest radikallerin aşırı artışı sonucunda oksidan ve antioksidan moleküller arasındaki dengenin bozulması ve bu dengenin serbest radikaller tarafına kayması olarak tanımlanmaktadır (Kaya, vd., 2012; Özcan, vd., 2015). Oksidatif stres; pek çok hastalığın nedeni ile ilişkilendirilir ve bu hastalıkların patogenezinden sorumludur (Berlett ve Stadtman, 1997; Aydın, vd., 2012; Şahin, vd., 2012; Sosa, vd., 2013).

Oksidatif stresin artışı üstüne direkt etki gösteren serbest radikallerin artışını etkileyen faktörler endojen(egzersiz, stres, yaşlılık, kronik hastalıklar, enfeksiyon, malabsorbsiyon gibi) ve ekzojen(ilaç toksikasyonları, çevresel stres faktörleri, diyet, aşı uygulaması) olarak sınıflandırılabilir (Gutteridge, 1995;Trimarchi,vd., 2000; Kızıl ve Gül, 2004; Çaylak, 2011)

Aşılamanın hayvanları enfeksiyonlara karşı koruyucu özelliğinin bulunmasının yanı sıra hayvanlarda bir stres faktörü olarak etkimesi ve buna bağımlı olarak serbest radikal düzeylerini arttırabileceği bazı çalışmalarda ortaya konulmuştur. Ek olarak virüslerin hücrede oksidatif savunmada yer alan enzimlerin sentezini inhibe ederek oksidatif dengeyi değiştirebildiği bildirilmiştir (Schwarz, 1996; Kızıl ve Gül, 2004).

Yapılan bu çalışmada, TOS seviyesinin 14. günde (calışma1) istatistiki olarak ($p<0,05$) arttığı belirlendi. Bu sonucun Schwarz (1996) ile Kızıl ve Gül, (2004) ün belirttiği sonuçları ile benzerlik gösterdiği tespit edildi. OSI'nin de 14. Günde istatistiki olarak artması aşı yapılan atlarda aşı sonrası oksidatif stresin en fazla 14.günde olduğu destekler niteliktedir.

TAS seviyelerine göre değerlendirildiğinde ise TAS 0. ile TAS 2. verileri arasında ($p<0,05$); TAS1 ile TAS2 verileri arasında($p<0,05$) önemli bir fark tespit edildiği ve istatiksel olarak bir artış gösterdiği canlıda total antioksidan seviyesinin günlere göre düzenli olarak bir artış gösterdiğini bize ifade etmektedir. Antioksidan seviyesinin düzenli olarak artış göstermesi canlıdaki gelişen oksidatif stresin artışını regüle edici bir mekanizma olarak canlıda oluşabilecek hasarı engellemek için şekillenmiş bir kompanze edici bir yanıt olarak ifade edilebilir.

Toplam antioksidan kapasitesi, tüm antioksidanların kümülatif etkisini yansıtır. Bu nedenle TAS, antioksidan kapasitenin değerlendirilmesinde değerli bir parametredir (Ghisellia, vd., 2000).

Serbest radikal ve antioksidan düzeylerinin belirli sıklıklarda ölçülmesi, bu verileri kendine özgü belirteçler haline getirir ve bu veri topluluklarıyla uygun referans değerlerin oluşturulması, patojenlere karşı direnç, geriatrik süreç, fiziksel uygunluk, fizyolojik aktivite, egzersiz, üretkenlik, teşhis, prognoz, tedavi, koruyucu uygulamaların belirlenmesinde önemli bir adım ifade eder (Dündar ve Aslan, 2000). Bu çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve yayınlanmasının Dündar ve Aslan (2000)'ında belirttiği gibi Herpes Virüs 1'e karşı aşılamalarda kendine özgü belirteç ve referans değerlerin oluşmasına katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Aşı uygulamalarında antioksidan kullanımının etkileri üzerine yapılan çalışmalar (Kızıl ve Gül, 2004) bulunmaktadır. Ancak antioksidanların kullanımı hala netlik kazanmadığı düşünülünce, aşılama sonrası antioksidan uygulamasına ihtiyaç olup olmadığına karar verebilmek için öncelikle oksidatif hasarın varlığının ortaya konması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre her ne kadar aşı sonrası 14. günde oksidatif stres geliştiği ortaya çıksa da 21. günde organizmanın bu durumu kompanze ettiği de belirlendi. Bu durumda antioksidan kullanımına öncelikli ihtiyaç olmadığı sonucuna varıldı.

EHV-1 enfeksiyonun bağışıklık sistemi ile etkileşimi arasında lokal bir bağışıklık tepkisinin yanı sıra antikor, sitokin ve hücresel immüniteyi de içeren bir dizi sistemik bağışıklık tepkisini içerir. Bunların içinde sitokin etkileşimlerinin önemi büyüktür. Sitokinler birincil olarak enfeksiyon ve hastalıklara karşı konak savunmasında görev alırlar (Kishimoto,vd., 1995;Naka,vd., 2002). Yangı öncesi sitokinlerden olan interlökin-6 (IL-6) konak savunmasında pek çok fonksiyona aracılık eder. T lenfositleri aktive ederken, B lenfositleri için de bir farklılaşma faktörü olarak rol oynar. Kazanılmış immünitede B hücrelerinden antikor üretimini uyarır (Rader, 2000). Ayrıca IL-6 T lenfositlerinde IL-10 üretimi uyarır (Daftarian,vd., 1996). IL-10 makrofajların IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- α salgılamasını ve T lenfositlerin IFN-α salgılamasını baskılar. Bunu TNF-α, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin sentezini transkripsiyonel (TNF- α ve IL-1) ve posttranskripsiyonel (IL-1 ve IL-6) düzeyde baskılayarak gerçekleştirir (Jeannin,vd., 1998). Böylece IL-10 genel yangı öncesi

sitokinleri ve akut faz cevabını inhibe ederek, yangının şiddetinin azalmasına sebep olur (Bortesi,vd., 2009). İnterlökinler konak savunmasında önemli olmalarına rağmen dengesiz ve aşırı üretimleri konak için zararlıdır. Şok, doku hasarı, ağırlık kaybı ve lipid peroksidasyonuna sebep olurlar (Dinerallo, 2000). Lipid peroksidasyonuda dolaylı olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına sebep olur ve ROS'un aşırı miktarda olması oksidatif hasarı meydana getirir (Serarslan, vd., 2007). Bu bilgiler ışığında sitokinlerinde okisdatif hasara sebep olabildiği düşündürsede ne seviyede etkilediğini bilmek için daha detaylı ve farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmada kullanılan aşıda karbomer etken maddeli adjuvan var olup yapılan literatür taramalarında direkt olarak bu etken maddeye yönelik bir çalışmaya rastlanılmadığı için oksidatif hasara neden olup olmadığı tam bilinmemektedir. Bundan dolayı yeni ve farklı çalışmaların yapılmasına gerek duyulmaktadır.

Oksidatif stres parametreleri değerlendirilmesi için yapılan başka çalışmalarda; Çetin vd.(2011) yaptığı bir çalışmada, 10 ve 24 saat süreyle taşınan koyunlarda oksidatif stres parametrelerini değerlendirilmiş ve fiziksel zorlanma sebebiyle kas kasılmalarının, enerji üretimini ve organizmaya oksijen girişini artırdığı ve taşıma sonrasında serbest radikaller (MDA, NO), antioksidanlar (SOD ve GSH-Px)'ın aktivitelerinin yükseldiğini tespit etmişlerdir. Bu durum oksijen kaynaklı serbest radikalleri ve birçok reaktif oksijen türlerini artırmaktadır ve sonuç olarak oksidatif stres oluşturabileceği belirlenmiştir.

Şahin vd., (2004) rottweiler ırkı ekzemalı bir köpekte yaptıkları bir çalışmada antioksidan (eritrosit GSH-Px) seviyelerinin azaldığı ve serbest radikal (plazma lipit peroksidasyon (MDA)) seviyelerinin yükseldiğini saptamışlardır ve oksidatif stres oluşturabileceği belirlenmiştir.

Kızıl vd.,(2011) Theleria annulata ile enfekte sığırlarda antioksidan (CAT, GSH-Px, vitamin E ve Vitamin C) seviyelerinin azalmasını ve serbest radikal (MDA) düzeylerinde artışları hastalıkta oksidatif stresin geliştiğinin göstergesi olarak belirlemişlerdir.

Yaşları 2 hafta ile 6 ay arasında değişen ve dışkı numunelerinde *Eimeria spp*. oosistleri gözlemlenmiş koksidiozisli buzağıların serbest radikal olan plazma MDA düzeyi ile antioksidan eritrosit SOD, CAT ve GSH-Px enzim aktivitelerinin

değerlendirilmesi üzerine yapılan çalışmada, plazma MDA düzeyinin önemli derecede daha yüksek olduğu, buna karşın, eritrosit SOD, CAT ve GSH-Px aktiviteleri önemli oranda daha düşük bulunmuştur. Bu durum koksidiozisin lipid peroksidasyonuna yol açtığı ve koksidiozisli buzağılarda oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidan lehine bozulduğunu göstermiştir (Tufan ve Çam, 2008)

Yapılan bu çalışmalarda direkt olarak aşı uygulamasına bağlı olmamakla birlikte farklı stres faktörlerinin serbest radikal seviyelerini arttırmasıyla ilişkilendirilerek oksidatif stresi arttırması yönünden ve oluşan oksidatif hasar yönünden bizim çalışmamızla benzer doğrultuda ilerlediği için çalışmamızı destekler niteliktedir.

Durgut, vd., (2013) Doğal sığır herpesvirüs-1 enfeksiyonu olan ineklerde toplam oksidatif stres ve toplam antioksidan durumunun değerlendirilmesi için yapılan, bu çalışmada tablo yorumlandığında TAS değerlerinde istatistiki olarak azalma görüldüğü ve p değeri anlamlı bulunduğu, TOS ve OSI değerlerinde istatiki olarak artış görüldüğü ancak p değeri anlamsız bulunduğu görüldü. Antioksidan seviyeleri ile bu çalışmada tanımlanan araştırılan stres değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu. TAS, enfekte hayvanlarda önemli ölçüde daha azdı. Ancak, TOS ve OSI seviyeleri önemli ölçüde değişmediği gözlendi. Bu çalışmanın bizim için önemi aynı aileden gelen virüsün farklı hayvan türlerinde oksidatif stres ve antioksidan seviyelerinde göstermiş olduğu etkinin nasıl olabileceğini görebilmemizi sağladı ve her ne kadar sonuçlar istatistiki olarak anlamlı olmasa da BHV ile doğal enfekte sığırlarda TOS ve OSI de artış ile bu çalışmada ki artış benzerlik göstermektedir. Tabi ki bu durumu etkileyen diğer faktörlerinde farklı hayvan türleri, aşı uygulması ile doğal enfeksiyon şekillenmesi gibi göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi ve bu konular için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Oksidatif stres indeksi (OSI) aşılamadan 14 gün sonra yükselir, ancak 21 gün sonra normal seviyeye tekrardan geri dönerse, canlının oksidatif strese etkili bir şekilde tepki verebildiğini ve reaktif oksijen türlerinin üretimi arasındaki dengeyi yeniden sağlayabildiğini gösterebilir. Bu, vücudun doğal antioksidan savunma sistemlerinden ve ayrıca oksidatif stresi azaltmak için uygulanmış olabilecek herhangi bir müdahaleden (örneğin, diyet değişiklikleri veya takviye veya ilaç kullanımı) kaynaklanıyor olabilir.

Başka faktörlerin OSI'deki artışa ve bu buna bağlı düşüşe katkıda bulunmuş olması da mümkündür. Örneğin, OSI, vücudun oksidatif stres durumuna etki eden enfeksiyonların veya başka sağlık sorunlarının varlığından etkilenmiş olabilir. OSI'deki değişiklikleri yorumlarken bu olası karıştırıcı faktörleri göz önünde bulundurmak önemli olacaktır.

Genel olarak, oksidatif stres bu türdeki bir dizi sağlık sorunuyla bağlantılı olduğundan, aşılamadan sonra atların oksidatif stres durumunu izlemek önemlidir. Oksidatif stresi etkileyen faktörleri anlayarak, atın sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri en aza indirecek stratejiler uygulamak mümkün olabilir.

Sonuçlar değerlendirildiğinde Herpes Virüs 1 ile aşılanmış atlarda oksidatif stresin meydana geldiği ancak, total antioksidan sistem parametresindeki artışlar sebebiyle oksidan/antioksidan dengenin sağlanmaya ve oksidatif stres kaynaklı hasarların antioksidan savunma mekanizmasıyla en aza indirgenmeye çalışıldığı kanaatine varıldı.

Literatür taramalarımız da benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Elde edilen verilerin bu alana yönelik farklı araştırmaların yapılamasına ışık tutup bilimsel literatüre yeni veriler kazandıracağı kanaatindeyiz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Atlarda EHV-1 aşı uygulamasının oksidatif stres parametreleri düzeyindeki artışa neden olduğu ve canlıdaki antioksidan mekanizmasının aşının neden olduğu bu durumu kompanze edebildiği yapılan bu çalışmada ortaya çıkarılmıştır.

Aşının uygulandıktan sonra ki 14.günde en yüksek seviyede oksidatif stres parametre seviyesini ve oksidan seviyesini arttırdığı görülmesi üzerine aşı uygulamasından sonraki 0 ila 14 günlük süre zarfında atlarda antioksidan takviyesi uygulanıp bu verilerdeki değişim tekrar değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, atlarda EHV-1 aşı uygulamasının bazı oksidatif stres parametreleri inceleyen ilk çalışmadır. Oksidatif stres ve aşı uygulamaları arasındaki ilişkiyi anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Akkuş, İ. (1995). *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri.* Konya: Mimoza yayınları, Kuzucular ofset.

Alışık, M., & Isik, M. U. (2021). The Relationship between Choroidal Thickness and Intracellular Oxidised-reduced Glutathione and Extracellular Thiol-disulfide Homeostasis at Different Stages of Diabetic Retinopathy. *Curr Eye Res*, 46(3),367-372.

Allen, G. (1999). "Advances in understanding of the pathogenesis, epidemiology and immunological control of equine herpesvirus abortion. EquineInfectious Diseases: Proceedings of the Eighth International Conference. Tokyo, Japonya.

Allen, G. (2002). Epidemic disease caused by Equine herpesvirus-1:recommendations for prevention and control. *Equine Vet. Educ.*, 14(3),136–142.

Allen, G. P. (2008). Risk factors for development of neurologic disease after experimental exposure to equine herpesvirus-1 in horses. *Am. J. Vet. Res*, 69(12),1595–1600.

Allen, G. P., & Bryans, J. T. (1986). Molecular epizootiology, pathogenesis,and prophylaxis of equine herpesvirus-1 infections. *Prog Vet Microbiol Immunol.*, 2,78-144.

Ames, B. N., Cathcart, R., Schwiers, E., & Hochstein, P. (1981). Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci*, 78(11),6858-6862.

Amir Aslani, B., & Ghobadi, S. (2016). Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life Sci*, 146,163-173.

Angelucci, F., Miele, A. E., Boumis, G., & Dimastrogiovanni, D. (2008). Glutathione reductase and thioredoxin reductase at the crossroad: The structure of Schistosoma mansoni thioredoxin glutathione reductase. *Proteins*, 72(3),936-945.

Aust, S. D., Morehouse, L. A., & Thomas, C. E. (1985). Role of metals in oxygen radical reactions. *J Free Radic Biol Med*, 1(1),3-25.

Aydın, M., Selcoki, Y., Nazlı, Y., Çolak , N., & Yalçın, K. S. (2012). Relationship between total antioxidant capacity and the severity of coronary artery disease. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 3(1),22-28.

Berlett, B. S., & Stadtman, E. R. (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *The Journal of biological chemistry*, 272(33),20313-20316.

Bigarella, C. L., Liang, R., & Ghaffari, S. (2014). Stem cells and the impact of ROS signaling. *Development*, 141(22),4206-4218.

Bindoli, A., & Rigobello, M. P. (2013). Principles in redox signaling: from chemistry to functional significance. *Antioxid Redox Signal*, 18(13),1557-1593.

Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*, 5(1),9-19.

Blakeslee, J. R., Olsen, R. G., McAllister, E. S., Fassbender, J., & Dennis, R. (1975). Evidence of respiratory tract infection induced by equine herpesvirus, type 2, in the horse. *Can J Microbiol*, 21(12),75-281.

Blokhina, O., Virolainen, E., & Fagerstedt, K. V. (2003). Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Bot*, 91(2),179-194.

Borchers, K., Thein, P., & Sterner-Kock, A. (2006). Pathogenesis of equine herpes-associated neurological disease: a revised explanation. *Equine Vet. J*, 38(3),283–287.

Bortesi, L., Rossato, M., Schuster, F., Raven, N., Stadlmann, J., Avesani, L., . . . Pezzotti, M. (2009). Viral and murine interleukin-10 are correctly processed and retain their biological activity when produced in tobacco. *BMC Biotechnology*, 9 (22),1-13.

Bresgen , C., Lammer , M., & Wagner, B. (2012). Serological responses and clinical outcome after vaccination of mares and foals with equine herpesvirus type 1 and 4 (EHV-1and EHV-4) vaccines. *Vet Microbiol*, 160(1-2),9–16.

Bryans , J. T., & Allen , G. P. (1982). Application of a chemically inactivated, adjuvanted vaccine to control abortigenic infection of mares by equine herpesvirus I. *Dev Biol Stand*, 52,493-498.

Bryans, J. T. (1981). Application of management procedures and prophylactic immunization to the control of equine rhinopneumonitis. In Proceedings of 26th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners,Anaheim.

Burgess , B. A., Tokateloff , N., & Manning , S. (2012). Nasal shedding of equine herpesvirus-1 from horses in an outbreak of equine herpes myeloencephalopathy in Western Canada. *J Vet Intern Med*, 26(2),384–392.

Burki , F., Nowotny , N., & Oulehla, J. (1991). Attempts to immunoprotect adult horses, specifically pregnant mares, with commercial vaccines against clinical disease induced by equine herpesvirus-1. *Zentralbl Veterinarmed B*, 38(6),432–440.

Burki, F., Rossmanith , W., & Nowotny , N. (1990). Viraemia and abortions are not prevented by two commercial equine herpesvirus-1 vaccines after experimental challenge of horses. *Vet Q*, 12(2),80–86.

Burrows, R., Goodridge , D., & Denyer , M. S. (1984). Burrows R, GoTrials of an inactivated equid herpesvirus 1 vaccine: challenge with a subtype 1 virus. *Vet Rec*, 114(15),369–374.

Coggins, L. (1979). Viral respiratory disease. *Vet. Clin. North Am. Large Anim. Pract.*, 1(1),59–72.

Comporti, M. (1985). Lipid peroxidation and cellular damage in toxic liver injury. *Lab Invest*, 53(6),599-623.

Corner, A. H., Mitchell, D., & Meads, E. B. (1963). Equine virus abortion in Canada. I. Pathological studies on aborted fetuses. *Cornell Vet*, 53,78–88.

Craig, M. I., Barrandeguy , M. E., & Fernandez, F. M. (2005). Equine herpesvirus 2 (EHV-2) infection on thoroughbred horses in Argentina. *BMC Vet Res*, 1,9.

Cuzick, J. (1985). A Wilcoxon-type test for trend. *Statistics in Medicine*, 4(1),87–90.

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

Çetin, E., Çetin, N., & Küçük, O. (2011). Toklularda Karayolu ile taşımanın oksidan-antioksidan sistem üzerine etkisi. *Atatürk üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, 6(2): 103-109.

Daftarian, P. M., Kumar, A., Kryworuchko, M., & Diaz-Mitoma, F. (1996). IL-10 production is enhanced in human T cells by IL-12 and IL-6 and in monocytes by tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol*, 157,12-20.

Daly, P., & Doyle, S. (2003). The development of competitive PCR-ELISA for the detection of equine herpesvirus 1. *J.Virol.Methods*, 107(2),237-344.

Davison, A. J., Eberle, R., & Ehlers, B. (2009). The order Herpesvirales. *Arch Virol*, 154(1),171-177.

Dinerallo, C. A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118(2),503-508.

Dizdaroglu, M., & Jaruga, P. (2012). Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free Radic Res*, 46(4),382-419.

Doll , E. R., & Bryans , J. T. (1963b). A planned infection program for immunizing mares against viral rhinopneumonitis. *Cornell vet*, 53,249–262.

Doll , E. R., & Bryans, J. T. (1963a). Immunization of young horses against viral rhinopneumonitis. *Cornell Vet*, 53,24–41.

Dominguez, L., Sosa-Peinado, A., & Hansberg, W. (2010). Catalase evolved to concentrate H2O2 at its active site. *Arch Biochem Biophys*, 500, 1, 82-91.

Dunowska , M., Wilks, C. R., & Studdert , M. J. (2002). Equine respiratory viruses in foals in New Zealand. *N Z Vet J*, 50(4),140–147.

Dunowska, M., Meers, J., & Wilks, C. R. (1999). Isolation of equine herpesvirus type 5 in New Zealand. *N Z Vet J*, 47(2),44-46.

Durgut, R., Ataseven, V. S., Sağkan-Öztürk, A., & Öztürk, O. H. (2013). Evaluation of total oxidative stress and total antioxidant status in cows with natural bovine herpesvirus-1 infection. *American Society of Animal Science*, 91,3408–3412.

Dündar, Y., & Aslan, R. (2000). Hekimlikte oksidatif stres ve antiokasidanlar. *Afyon Kocatepe Üniversiresi Yayınları*, 29 (1), 5,6,9-11,30,52.

Edington, N., Bridges, C. G., & Patel, J. R. (1986). Endothelial cell infection and thrombosis in paralysis caused by equid herpesvirus-1: equine stroke. *Arch.Virol.*, 90(1-2),111–124.

Edington, N., Smyth, B., & Griffiths, L. (1991). The role of endothelial cell infection in the endometrium, placenta and foetus of equid herpesvirus 1 (EHV-1) abortions. *J. Comp. Pathol.*, 104(4),379–387.

El-Agamey, A., Lowe, G. M., McGarvey, D. J., Mortensen, A., Phillip, D. M., Truscott, T. G., & Young, A. J. (2004). Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties. *Arch Biochem Biophys*, 430(1),37-48.

Erel, O. (2004). Yeni nesil, daha kararlı bir ABTS radikal katyonu kullanarak toplam antioksidan kapasitesi için yeni bir otomatikleştirilmiş doğrudan ölçüm yöntemi. *Clin Biochem*, 37,277-85.

Erel, O. (2005). Toplam oksidan durumunu ölçmek için yeni bir otomatik kolorimetrik yöntem. *Clin Biochem*, 38,1103-11.

Erel, O., & Neselioglu, S. (2014). A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*, 47(18),326-332.

Foote, C. E., Love, D. N., & Gilkerson, J. R. (2004). Detection of EHV 1 and EHV-4 DNA in unweaned Thoroughbred foals from vaccinated mares on a large stud farm. *Equine Vet J*, 36(4),341-345.

Frei, B. (1991). Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low-density lipoprotein against oxidative damage. *Am J Clin Nutr*, 54(6),1113-1118.

Frei, B., Stocker, R., England, L., & Ames, B. N. (1990). Ascorbate: the most effective antioxidant in human blood plasma. *Adv Exp Med Biol*, 264,155-163.

Frymus , T., Kita , J., & Woyciechowska , S. (1986). Frymus T, Kita J, WoFoetal and neonatal foal losses on equine herpesvirus type 1 (EHV-1) infected farms before and after EHV-1 vaccination was introduced. *Pol Arch Weter*, 26(3-4),7–14.

Genestra, M. (2007). Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal*, 19(9),1807-1819.

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.

Gibson, J. S., Slater, J. D., & Field, H. J. (1992b). The pathogenicity of Ab4p the sequenced strain of equine herpesvirus-1, in specific pathogen-free foals. *Virology*, 189(1),317–319.

Gibson, J., Slater, J., Awan, A., & Field, H. (1992a). Pathogenesis of equine herpesvirus-1 in specific pathogen-free foals: primary and secondary infections and reactivation. *Arch. Virol*, 123(3-4),351–366.

Giles , R. C., Donahue , J. M., & Hong , C. B. (1993). Causes of abortion, stillbirth, and perinatal death in horses: 3,527 cases (1986-1991). *J Am Vet Med Assoc*, 203(8),1170–1175.

Gilkerson, R. J., Whalley, M. J., Drummer, E. H., Studdert, J. M., & Love, N. D. (1999). Epidemiological studies of equine herpesvirus 1(EHV-1) in thorougbred

foals:a review of studies conducted in the Hunter Valley of New South Wales between 1995 and 1997. *Vet Microbiol*, 68(1-2),15-25.

Gleeson, L. J., & Coggins, L. (1980). Response of pregnant mares to equine herpesvirus 1 (EHV1). *Cornell Vet*, 70(4),391–400.

Goehring , L. S., van Maanen , C., & van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M. M. (2005). Neurological syndromes among horses in The Netherlands: a 5 year retrospective survey (1999-2004). *Vet Q*, 27(1),11–20.

Goehring , L. S., Wagner, B., & Bigbie , R. (2010a). Control of EHV-1 viremia and nasal shedding by commercial vaccines. *Vaccine*, 28(32),5203–5211.

Goehring, L. S., Hussey, G. S., Ashton, L. V., Schenkel, A. R., & Lunn, D. P. (2011). Infection of central nervous system endothelial cells by cell-associated EHV-1. *Vet. Microbiol.*, 148(2-4),389–395.

Goehring, L. S., Landolt , G. A., & Morley , P. S. (2010b). Detection and management of an outbreak of equine herpesvirus type 1 infection and associated neurological disease in a veterinary teaching hospital. *J Vet Intern Med*, 24(5),1176–1183.

Goehring, L. S., van Winden, S. C., van Maanen, C., & Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M. M. (2006). Equine herpesvirus type 1-associated myeloencephalopathy in The Netherlands: a four-year retrospective study (1999-2003). *J. Vet. Intern. Med*, 20(3),601–607.

Greenwood , R. E., & Simson , A. R. (1980). Clinical report of a paralytic syndrome affecting stallions, mares and foals on a Thoroughbred studfarm. *Equine Vet J*, 12(3),113–117.

Grinde, B. (2013). Herpesviruses: latency and reactivation - viral strategies and host response. *J. Oral Microbiol*, 5,10.

Gryspeerdt, A. C., Vandekerckhove, A., Garré, B., Barbé, F., Van de Walle, G., & Nauwynck, H. (2010). Differences in replication kinetics and cell tropism between neurovirulent and non-neurovirulent EHV1 strains during the acute phase of infection in horses. *Vet. Microbiol*, 142(3-4),242–253.

Gryspeerdt, A., Vandekerckhove, A., Van Doorsselaere, J., Van de Walle, G., & Nauwynck, H. (2011). Description of an unusually large outbreak of nervous system disorders caused by equine herpesvirus 1 (EHV1) in 2009 in Belgium. *Vlaams Diergeneeskd. Tijdschr*, 80(2),147–153.

Gutteridge, J. M. (1995). Lipid-Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue-Damage. *Clinical Chemistry*, 41(12),1819-1828.

Halliwell, B. (2007). 'Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 35(5),1147-1150.

Halliwell, B., & Gutteridge, J. (2015). *Free radicals in biology and medicine.* Oxford University Press.

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

Henninger, R. W., Reed, S. M., Saville, W. J., Allen, G. P., Hass, G. F., & Kohn, C. W. (2007). Outbreak of neurologic disease caused by equine Herpesvirus 1 at a University Equestrian Center. *J. Vet. Intern. Med,* 21(1),157–165.

Howell, R. R., & Wyngaarden, J. B. (1960). On the mechanism of peroxidation of uric acids by hemoproteins. *J Biol Chem,* 235,3544-3550.

Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4),287-293.

Jackson, T., & Kendrick, J. (1971). Paralysis of horses associated with equine herpesvirus 1 infection. *Am. Vet. Med. Assoc.*, 158(8),1351–1357.

Jakubczyk, K., Dec, K., Kałduńska, J., Kawczuga, D., Kochman, J., & Janda , K. (2020). Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage. *Pol Merkur Lekarski,* 48(284),124-127.

Jeannin, P., Lecoanet, S., Delneste, Y., Gauchat , J. F., & Bonnefoy, J. Y. (1998). IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol*, 160, 3555-3561.

Karafakıoğlu, Y. S. (2010). Antioxidants and Taurine As an Antioxidant. *Kocatepe Vet J*, 3(1),55-61.

Kaya, S., Eskiocak , S., Tezel, H. A., Soylu, A. R., & Ümit, H. C. (2012). Oxidative and Nitrosative Stress in Patients with Colorectal Cancer. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 10(2),57-63.

Khusro, A., Aarti , C., Rivas-Caceres, R. R., & Barbabosa-Pliego, A. (2020). Equine Herpesvirus-I Infection in Horses: Recent Updates on its. *Journal of Equine Veterinary Science,* 87,102923.

Kishimoto, T., Akira, S., Taga, T., & Narazaki, M. (1995). The paradigm of IL-6:family of cytokines and gp130. *Blood*, 86, 1243-1254.

Kızıl, M., Baydar, E., & Kızıl, Ö. (2011). Tayleriyozisli Sığırlarda Antioksidan Parametrelerdeki Değişiklikler. *F.Ü.Sağ. Bil. Vet. Derg*, 25 (2), 53 –56.

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. *FÜ Sağlık Bil Dergisi*, 18(2),97-106.

Kohn, C. W., & Fenner , W. R. (1987). Equine herpes myeloencephalopathy. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 3(2),405–419.

Kosecik, M., Erel, O., Sevinc, E., & Selek, S. (2005). Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*, 100,61–4.

Kydd , J. H., Hannant , D., & Mumford , J. A. (1996). Residence and recruitment of leucocytes to the equine lung after EHV-1 infection. *Vet Immunol Immunopathol*, 52(1-2),15–26.

Kydd , J. H., Smith, K. C., & Hannant, D. (1994b). Distribution of equid herpesvirus-1 (EHV-1) in the respiratory tract of ponies: implications for vaccination strategies. *Equine Vet J*, 26(6),466–469.

Kydd, J. H., Smith, K. C., Hannant, D., Livesay, G. J., & Mumford, J. A. (1994a). Distribution of Equid herpesvirus-1 (EHV-1) in respiratory tract associated lymphoid tissue: implications for cellular immunity. *Equine Vet. J*, 26(6),470–473.

Kydd, J. H., Townsend, H. G., & Hannant, D. (2006). The equine immune response to equine herpesvirus-1: The virus and its vaccines. *Vet Immunol Immunopathol*, 111(1-2),15-30.

Liang, R., & Ghaffari, S. (2014). Stem cells, redox signaling, and stem cell aging. *Antioxid Redox Signal*, 20(12),1902-1916.

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

Liu, S., Zheng , H., Yu, W., Ramakrishnan, V., Shah, S., Gonzalez, L. F., . . . Feng , W. (2020). Investigation of S-Nitrosoglutathione in stroke: A systematic review and meta-analysis of literature in pre-clinical and clinical research. *Exp Neurol*, 328,113262.

Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*, 4(8),118–126.

Machida, N., Taniguchi, T., Nakamura, T., & Kiryu, K. (1997). Cardiohistopathological observations on aborted equine fetuses infected with equid herpesvirus 1 (EHV-1). *J. Comp. Pathol.*, 116(4),379–385.

Marenzoni , M. L., Passamonti, F., & Lepri , E. (2011). Quantification of Equid herpesvirus 5 DNA in clinical and necropsy specimens collected from a horse with equine multinodular pulmonary fibrosis. *J Vet Diagn Invest*, 23(4),802–806.

Matthews, A. (2004). *Fundus. In: Equine Ophthalmology: An Atlas and Text, 2nd.* Saunders Elsevier.

McCartan, C. G., Russell , M. M., & Wood , J. L. (1995). Clinical, serological and virological characteristics of an outbreak of paresis and neonatal foal disease due to equine herpesvirus-1 on a stud farm. *Vet Rec*, 136(1),7–12.

Mccord, J. M., & Fridovich, I. (1969). Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem*, 244(22),6049-6055.

McGavin, M. D., & Zachary, J. F. (2007). *Pathological Basis of Veterinary Disease.* Mosby Elsevier.

McKnight, P. E., & Najab, J. (2010). Mann-Whitney U Test. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*, 1.

Mumford, J. A., Hannant, D. A., Jesset, D. M., O'Neill, T., Smith, K. C., & Ostlund, E. N. (1994). "Abortigenic and neurological disease caused byexperimental infection with equine herpesvirus 1. In Proceedings of the 7thInternational Conference of Equine Infectious Diseases,Tokyo.

Naka, T., Nishimoto, N., & Kishimoto , T. (2002). The paradigm of IL-6:from basic science to medicine. *Arthritis Res*, 4 (3),233-242.

Newton, J. R., & Wood , J. L. (2002). Evidence of an association between inflammatory airway disease and EIPH in young Thoroughbreds during training. *Equine Vet J Suppl*, 34,417–424.

Oliveira, P. S., & Laurindo, F. M. (2018). 'Implications of plasma thiol redox in disease. *Clin Sci*, 132(12),1257-1280.

Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids,proteins and DNA. *JCEI /Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3),331-336.

Öztürk, M. E. (2022). Aşılarda kullanılan koruyucu ve adjuvan maddelerin olası toksik etkilerinin değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversiteisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,Ankara.

Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*, 87(1),315-424.

Paillot, R., Daly, J. M., & Juillard , V. (2005). Equine interferon gamma synthesis in lymphocytes after in vivo infection and in vitro stimulation with EHV-1. *Vaccine*, 23(36),4541-4551.

Patel , J. R., & Heldens , J. (2005). Equine herpesviruses 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4): epidemiology, disease and immunoprophylaxis: a brief review. *Vet J*, 170(1),14–23.

Patel, J. R., Edington, N., & Mumford, J. A. (1982). Variation in cellular tropism between isolates of equine herpesvirus-1 in foals. *Arch. Virol.*, 74(1),41–51.

Perkins, G. A., Goodman, L. B., Tsujimura, K., Van de Walle, G. R., Kim, S. G., & Dubovi, E. J. (2009). Investigation of the prevalence of neurologic equine herpes virus type 1 (EHV-1) in a 23-year retrospective analysis (1984–2007). *Vet. Microbiol.*, 139(3-4),375–378.

Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). 'Free radicals, antioxidants in disease and health'. *Int J Biomed Sci*, 4(2),89-96.

Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). 'Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases'. *Indian J Clin Biochem*, 30(1),11-26.

Pusterla, N., Mapes, S., Akana, N., Barnett, C., MacKenzie, C., & Gaughan, E. (2016). Prevalence factors associated with equine herpesvirus type 1 infection in equids with upper respiratory tract infection and/or acute onset of neurological signs from 2008 to 2014. *Vet. Rec.*, 178(3),70.

Rader, D. J. (2000). Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med,*, 343, 1179-1182.

Reed, S. M., & Toribio, R. E. (2004). Equine herpesvirus 1 and 4. *Vet. Clin. North.Am. Equine Pract*, 20(3),631-642.

Rice-Evans , C. A., Sampson, J., Bramley, P. M., & Holloway, D. E. (1997). Why do we expect carotenoids to be antioxidants in vivo? *Free Radic Res*, 26(4),381-398.

Roizman, B. (1996). Herpesviridae. *In Virology , 3rd Field NB:Eds Lippincott – Raven*, 2221-2229.

Roizman, B., & Whitley, R. J. (2001). Herpes Simplex Virus Infections. *THE LANCET*, 357(9267),1513-1518.

Roizman, B., Desrosiers, R. C., & Fleckenstein, B. (1995). Herpesviridae. Sixth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. NEW YORK.

Rusli, N. D., Mat, K., & Harun, H. C. (2014). A Review: Interactions of Equine Herpesvirus-1 with Immune System and Equine Lymphocyte. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 4,294-307.

Salim, S. (2017). Oxidative Stress and the Central Nervous System. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 360(1),201-205.

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

Sedlak , T. W., Saleh, M., Higginson, D. S., Paul, B. D., Juluri, K. R., & Snyder, S. H. (2009). Bilirubin and glutathione have complementary antioxidant and cytoprotective roles. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(13),5171-5176.

Semchyshyn, H. M., & Lozinska, L. M. (2012). Fructose protects baker's yeast against peroxide stress: potential role of catalase and superoxide dismutase. *FEMS Yeast Res*, 12(7),761-773.

Serarslan, G., Altuğ, E., Kontas, T., Atik, E., & Avci, G. (2007). Caffeic acid phenetyl ester accelerates cutaneous wound healing in a rat model and decreases oxidative stress. *Clin Exp Dermatol*, 32, 709-715.

Sharifi-Rad, M., Anil Kumar , N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., . . . Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol*, 11,694.

Sharma, G. N., Gupta, G., & Sharma, P. (2018). A Comprehensive Review of Free Radicals, Antioxidants, and Their Relationship with Human Ailments. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 28(2),139-154.

Siedek, M. E., Whelan, M., Edington, N., & Hamblin, A. (1999). Equine herpes virus type 1 infects dendritic cells in vitro:stimulation of T lymphocyte proliferation and cytotoxicity by infected dendritic cells. *Vet. Immunol&immunpathol*, 67(1),17-32.

Slater, J. D., Baxi, M., Tewari, D., Gibson, J. S., Dield, H. J., & Ludwig, H. (1994a). "Experimental infection of specific pathogen-free ponies with equid Herpesvirus-1: detection of infectious virus and Viral DNA". Equine Infectious Diseases VII Proceedings of the Seventh International Conference, Tokyo.

Slater, J. D., Borchers, K., Thackray, A. M., & Field, H. J. (1994b). The trigeminal ganglion is a location for equine herpesvirus 1 latency and reactivation in the horse. *J. Gen. Virol.*, 75 (8),2007–2016.

Slater, J., Sellon, D. C., & Long, M. T. (2007). Equine herpesviruses. D. Sellon, & M. Long içinde, *Equine Infectious Diseases.* Saunders Elsevier.

Smith, D. J., Hamblin, A. S., & Edington, N. (2001). Infection of endothelial cells with equine herpesvirus-1 (EHV-1) occurs where there is activation of putative adhesion molecules: a mechanism for transfer of virus. *Equine Vet. J.*, 33(2),138–142.

Smith, K. C., Mumford, J. A., & Lakhani, K. (1996). A comparison of equid herpesvirus-1 (EHV-1) vascular lesions in the early versus late pregnant equine uterus. *J. Comp. Pathol*, 114(3),231–247.

Smith, K. C., McGladdery, A. J., Binns, M. M., & Mumford, J. A. (1997). Use of transabdominal ultrasound-guided amniocentesis for detection of equid herpesvirus 1-induced fetal infection in utero. *Am. J. Vet. Res.*, 58(9),997-1002.

Smith, K. C., Tearle , J. P., & Boyle , M. S. (1993). Replication of equid herpesvirus-1 in the vaginal tunics of colts following local inoculation. *Res Vet Sci*, 54(2),249–251.

Smith, K. C., Whitwell, K. E., Binns, M. M., Dolby, C. A., Hannant, D., & Mumford, J. A. (1992). Abortion of virologically negative foetuses following experimental challenge of pregnant pony mares with equid herpesvirus 1. *Equine Vet. J*, 24(4),256–259.

Smith, K. C., Whitwell, K. E., Mumford, J. A., Gower, S. M., Hannant, D., & Tearle, J. P. (1993). An immunohistological study of the uterus of mares following experimental infection by equid herpesvirus 1. *Equine Vet. J.*, 25(1),36–40.

Sosa, V., Moline, T., Somoza, R., Paciucci, R., & Kondoh, H. (2013). Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing research reviews*, 12(1),376-390.

Stokes, A., Corteyn, A. H., & Murray, P. K. (1991). Clinical signs and humoral immune response in horses following equine herpesvirus type-1 infection and their susceptibility to equine herpesvirus type-4 challenge. *Res Vet Sci*, 51(2),141–148.

Studdert , M. J., Fitzpatrick , D. R., & Horner , G. W. (1984). Molecular epidemiology and pathogenesis of some equine herpesvirus type 1 (equine abortion virus) and type 4 (equinerhinopneumonitis virus) isolates. *Aust Vet J*, 61(11),345–348.

Şahin, D. Y., Elbasan, Z., Gür, M., Türkoğlu, C., & Özaltun, B. (2012). Relationship between oxidative stress markers and cardiac syndrome X. *JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 3(2),174-180.

Şahin, T., Şındak, N., Yaralıoğlu Gürgöze, S., & Çamkerten, İ. (2004). Rottweiler Irkı Bir Köpekte Ekzema Olgusu. *YYÜ Vet Fak Derg*, 15 (1-2),79-82.

Tan, D. X., Manchester, L. C., Terron, M. P., Flores, L. J., & Reiter, R. J. (2007). One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J Pineal Res*, 42(1),28-42.

Tearle , J. P., Smith, K. C., & Platt, A. J. (2003). In vitro characterisation of high and low virulence isolates of equine herpesvirus-1 and -4. *Res Vet Sci*, 75(1),83–86.

Thomson, G. R., Numford, J. A., & Smith, I. M. (1979). Experimental immunization against respiratory disease due to equid herpesvirus 1 infection (rhinopneumonitis) using formalin-inactivated virus with various adjuvants. *Vet. Microbiol*, 4(3),209–222.

Trachootham, D., Lu, W., Ogasawara, M. A., Valle, N. R., & Huang, P. (2008). Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal*, 10(8),1343-1374.

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.

Tsugawa, S., Noda , Y., Tarumi, R., Mimura, Y., Yoshida, K., Iwata, Y., . . . Nakajima , S. (2019). Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*, 33(10),1199-1214.

Tufan, A., & Çam, Y. (2008). Buzağı koksidiozisinde lipid peroksidasyon düzeyi ve antioksidan enzim aktiviteleri. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*, 17(3),131-136.

Ursini, F., Maiorino, M., & Gregolin, C. (1985). The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Biochim Biophys Acta*, 839(1),62-70.

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 39(1),44-84.

Van Cleemput, J., Poelaert, K. C., Laval, K., Maes, R., Hussey, G. S., & Van den Broeck, W. (2017). Access to a main alphaherpesvirus receptor, located basolaterally in the respiratory epithelium, is masked by intercellular junctions. *Sci. Rep.*, 7(1),16656.

van der Meulen, K. M., Nauwynck, H. J., Buddaert, W., & Pensaert, M. B. (2000). Replication of equine herpesvirus type 1 in freshly isolated equine peripheral blood mononuclear cells and changes in susceptibility following mitogen stimulation. *J. Gen. Virol.*, 81(1),21–25.

van Maanen, C. (2002). Equine herpesvirus 1 and 4 infections: an update. *Vet. Q*, 24(2),58-78.

van Maanen, C., Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M. M., Damen, E. A., & Derksen, A. G. (2001). Neurological disease associated with EHV-1-infection in a riding school: clinical and virological characteristics. *Equine Vet. J*, 33(2),191–196.

Vandekerckhove, A. P., Glorieux, S., & Gryspeerdt, A. C. (2011). Equine alphaherpesviruses (EHV-1 and EHV-4) differ in their efficiency to infect mononuclear cells during early steps of infection in nasal mucosal explants. *Vet Microbiol.*, 152(1-2),21-28.

Vandekerckhove, A. P., Glorieux, S., Gryspeerdt, A. C., Steukers, L., Duchateau, L., & Osterrieder, N. (2010). Replication kinetics of neurovirulent versus non-neurovirulent equine herpesvirus type 1 strains in equine nasal mucosal explants. *J. Gen. Virol.*, 91(8),2019–2028.

Warda, S. A., Ali, N. I., Warda, F. F., Farouk, E. M., & Farahat, L. F. (2021). Improvement Of Inactivated Equine Herpes Virus-1 Vaccine Using Carbomer. *Journal of Applied Veterinary Sciences*, 6(1), 21 – 27.

Watson, R. (2016). An overview of equine respiratory diseases. *Equine Health*, 27,28-31.

Welch, H. M., Bridges, C. G., Lyon, A. M., Griffiths, L., & Edington, N. (1992). Latent equid herpesviruses 1 and 4: detection and distinction using the polymerase chain reaction and co-cultivation from lymphoid tissues. *J. Gen Virol.*, 73(2),261–268.

Whalley, M. J., Foote, C. E., Love, N. D., & Gilkerson, R. J. (2003). *Investigations of equine herpesvirus 1 cycle of infection in Foals.* A report for the Rural Industries Research Development CorporationRIRDC. Web publication No: W03/006.

Wilkins, A. P., Henninger, R., Reed, M. S., & Del Piero, F. (2003b). Acyclovir as treatment for EHV-1. 49 th Annual Convention of the American Association of Equine Practoiners. New Orleans Louisiana.

Wilkins, P. A. (2003a). Lower airway diseases of the adult horse. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 19(1),101-102.

Williams, C., & Boyer, P. (1976). *The Enzymes.* Academic Press.

Wilson, W. D. (1997). Equine herpesvirus 1 myeloencephalopathy. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract*, 13(1),53–72.

Wood , J. L., Burrell , M. H., & Roberts , C. A. (1993). Streptococci and Pasteurella spp. associated with disease of the equine lower respiratory tract. *Equine Vet J*, 25(4),314–318.

Wood , J. L., Newton , J. R., & Chanter, N. (2005a). Association between respiratory disease and bacterial and viral infections in British racehorses. *J Clin Microbiol*, 43(1),120–126.

Wood, J. L., Newton , J. R., & Chanter , N. (2005b). Inflammatory airway disease, nasal discharge and respiratory infections in young British racehorses. *Equine Vet J*, 37(3),236–242.

Wu, P., Nielsen, T. E., & Clausen, M. H. (2015). 'FDA-approved small-molecule kinase inhibitors'. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(7),422-439.

Yan, L. J. (2014). Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox biology*, 2,165-169.

Yan, L. J., & Sohal, R. S. (1998). Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(22),12896-12901.

Yasunaga, S., Maeda, K., Matsumura, T., Kai, K., Iwata, H., & Inoue, T. (1998). Diagnosis and seroepizootology of equine herpesvirus type1 and type 4 infection in Japan using a type specific ELISA. *J.Vet.Med.Sci*, 10,1133-1137.

Yazıcı, Z. (2004). Atların Herpesvirus- 1 Enfeksiyonu. *YYU Vet Fak Derg.*, 15 (1-2),103-106.

Younus, H. (2018). Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *Int J Health Sci*, 12(3),88-93.

Yumru, M., Savaş, H. A., Kalenderoğlu, A., Bulut, M., Çelik, H., & Erel, O. (2009). Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33,1070-4.

EKLER

EK A Etik Kurul Onayı

T.C. AKSARAY ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI	Doküman No	KYS-FRM-093	K-Q TSE-ISO-EN 9000
	İlk Yayın Tarihi	30.04.2018	
	Revizyon Tarihi	30.04.2018	
	Revizyon No	00	
	Sayfa No	1/1	

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
08.06.2022	2022/5	15

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 Ömer Özdil'in araştırmacı olarak görev aldığı "Herpesvirus-1'e Karşı Aşısı Uygulanmış Atlarda Bazı Serum Oksidatif Stres Parametrelerindeki Değişikliklerin İzlenmesi" 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. fıkrası kapsamında "Teşhis ve tedavi amaçlı klinik uygulamalar" kapsamında değerlendirilerek HADYEK iznine tabi değildir kararı verilmiştir.

Doç. Dr. Caner ÖZTÜRK (Başkan)		
Prof. Dr. Hüseyin POLAT (Üye)	Doç. Dr. Sinan İNCİ (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 (Üye)	Dr. Öğr. Üyesi Filiz TAŞPINAR (Üye)
Öğr. Gör. Sorumlu Veteriner Hekim Erkan ÖZKAN	Selçuk Kürşat CAN	Mehmet Ali DURMUŞ

ÖZGEÇMİŞ

Ömer ÖZDİL 1997 yılında Gaziantep'te doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Gaziantep'te tamamladı.2020 yılında Çukurova Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden mezun olmuştur. Aynı yıl Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (Vet.) Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başlamıştır. 2021 yılında AKADEMİ HAYVAN HASTANESİ Şirketinde 1 yıl çalışmıştır.